



T.C.
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Karaciğer Sirozlu Hastalarda Kırılganlık Derecesinin Prognostik Önemi

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Maral Martin MILDANOĞLU

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Elmas BİBERCİ KESKİN

İSTANBUL-HAZİRAN 2022



T.C.
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Karaciğer Sirozlu Hastalarda Kırılganlık Derecesinin Prognostik Önemi

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Maral Martin MILDANOĞLU

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Elmas BİBERCİ KESKİN

İSTANBUL-HAZİRAN 2022

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tıpta uzmanlık öğrencisi Maral Martin MILDANOĞLU, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı "Karaciğer sirozlu hastalarda kırılmanın prognostik önemi" başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Elmas BİBERCİ KESKİN

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri: Prof. Dr. Hacı Mehmet TÜRK

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Prof. Dr. Mahmut GÜMÜŞ

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Teslim Tarihi : .../.../2022

Savunma Tarihi : .../.../2022

BEYAN FORMU

Uzmanlık tezi olarak sunduğum “Karaciğer sirozlu hastalarda kırılđanlık derecesinin prognostik önemi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Doç. Dr. Elmas BİBERCİ KESKİN’in sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynakçada eksiksiz gösterdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr. Maral Martin MILDANOĞLU



TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecimde sürekli yanımda olan, teze başlamamı kolaylaştıran ve tez yazım sürecinde sürekli yardımcı olan, desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Elmas BİBERCİ KESKİN'e teşekkürlerimi borç bilirim.

Kendisiyle tanıştıktan sonra girişimsel işlemlere bakış açımı değiştiren, hekimlik sürecinde gardımızı düşürmememiz gerektiğini öğütleyen, uzun rotasyonlarda yanında çalışmayı ve bilgisinden faydalanmayı bir şans olarak gördüğüm sayın hocam Prof. Dr. Hakan ŞENTÜRK'e, klinik bakış açımı iyileştiren, sebep sonuç ilişkisinin önemini pekiştirecek nitelikte pek çok sözü ve sorusuyla hekimliğimi geliştiren Prof. Dr. Rümeyza KAZANCIOĞLU'na, hekimlik tecrübesini bizle paylaşan, yaptığımız her işte hakkaniyetin önemini vurgulayan ve asistanlık sürecimin daha anlamlı geçmesini sağlayan Prof. Dr. Hacı Mehmet TÜRK'e minnetlerimi sunarım.

Tatlı sertliğiyle bildiğimiz, her ay yaptığı sınavlarla dimağımızı dinç tutan, 'siz bizi geçmelisiniz, bu böyle olmalı' diyerek yaptığımız işe vermemiz gereken önemi sürekli vurgulayan ve birlikte çalışmaktan, öğrencisi olmaktan kıvanç duyduğum Prof. Dr. Mesut ŞEKER'e, sadece bir hoca gibi değil aynı zamanda zor zamanlarımızda bir baba gibi yanımda olan, yaptığımız işin sadece akıl değil aynı zamanda bir vicdan işi olduğunu her gün hissettiren, hekimlik bilincimde yapı taşlarının oluşmasını sağlamış olan Prof. Dr. Güven ÇETİN'e, zorlu zamanlarda klinik tecrübelerini ve sevgi ve saygı dolu bakışlarıyla hekimliğin ve hekimlik arası ilişkilerin idealini bizlere gösteren Prof. Dr. Meltem Gürsu ve Doç. Dr. Ömer Celal ELÇİOĞLU'na, akademisyen kimliğiyle, bilimsel çalışma yapmanın önemini vurgulayarak biz asistan kardeşlerine yol gösteren Doç. Dr. Pınar SOYSAL'a teşekkür ederim.

Asistanlık sürecinde teorik ve klinik yaklaşımlarıyla bizlere yol gösteren ve karmaşık vakaları çözmeyi bize sevdiren başta Prof. Dr. Cumali KARATOPRAK olmak üzere değerli hocalarım; Prof. Dr. Ertuğrul TAŞAN, Prof. Dr. Özcan KARAMAN, Prof. Dr. Ali Tüzün İNCE, Prof. Dr. Metin BAŞARANOĞLU, Prof. Dr. Muharrem KISKAÇ, Doç. Dr. Mehmet ZORLU, Doç. Dr. Gülseren SEVEN, Doç. Dr. İbrahim Hakkı KÖKER, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Adil ÇAMLI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Zorlu rotasyonları keyifli hale getiren, sadece hastane içerisinde değil hastane dışarısında da sürekli yanımda olan abilerim Uzm. Dr. Koray KOÇHAN ve Uzm. Dr. Sercan KİREMİTÇİ'ye teşekkürlerim sonsuzdur.

Yaptığımız her işin kitabi bir dayanağı olması gerektiğini gösteren, klinikleri önce patofizyolojik olarak anlamamanın önemini, yanında geçirebildiğim kısa öğrenmemi ve yaklaşımlarımda ufku genişletmemi sağlayan, bilimselliğine çokça imrendiğim Uzm. Dr. Şafak MİRİOĞLU'na minnettarım.

Bezmialem Vakıf Üniversitesi'ne başlamamda belki de en büyük role sahip olan, asistanlık sürecimde beni asla yalnız bırakmayan, tez sürecinde dahi gününbirlik rahatsız ettiğim dostum, sayın kıdemlim, Uzm. Dr. Atilla AKPINAR'a, asistanlık sürecimin başından itibaren, önce intörn doktor olarak ve daha sonrasında asistan doktor olarak yanımda olan ve asistanlık sürecimi renklendiren As. Dr. Edanur KÖSE'ye, özellikle asistanlığımın ikinci yarısında sürekli yanımda olan ve desteğini hemen her gün hissettiren As. Dr. Diana CAROLİNA DEMİRTAŞ'a, ileride birlikte daha çok çalışma fırsatım olmasını dilediğim asistan doktor kardeşlerim As. Dr. Burak

Barış ÖZTÜRK ve As. Dr. Elvin ZEYNALOV'a, birlikte çalışarak asistanlığın zorlu sürecini sırtladığımız, birlikte kah güldüğümüz kah üzüldüğümüz tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugüne kadar hem bir birey olarak hem de bir hekim olarak yetişmemde en büyük paya sahip olan ailem, zor günlerimi paylaşan, ve hemen her zaman destek olan değerli dostlarıma teşekkür ederim.

Dr. Maral Martin MILDANOĞLU



İÇİNDEKİLER

BEYAN FORMU.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL ve GRAFİK LİSTESİ	ix
KISALTMALAR	x
ÖZET.....	xi
SUMMARY	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	15
2. GENEL BİLGİLER.....	18
2.1 KARACİĞER.....	18
2.2 KARACİĞER SİROZU	18
2.2.1 Tanım.....	18
2.2.2 Epidemiyoloji	18
2.2.3 Etyoloji	19
2.2.4 Sınıflandırma	19
2.2.4.1. Morfolojik sınıflandırma.....	19
2.2.4.2. Fonksiyonel sınıflandırma:.....	19
2.2.4.3. Klinik evreye göre sınıflandırma:	20
2.2.4.4. Etyolojiye göre sınıflandırma.....	20
2.2.5. Klinik semptom ve Bulgular.....	20
2.2.5.1 Hepatosellüler yetmezliğe bağlı bulgular.....	20
2.2.5.2. Portal hipertansiyona bağlı bulgular.....	21
2.2.6 Laboratuvar bulguları	21
2.2.7 Radyolojik Bulgular.....	22
2.2.8 Tanı.....	23
2.2.9 Prognoz.....	23
2.2.10 Siroz Komplikasyonları	24
2.2.10.1 Asit.....	24
2.2.10.2 Varis Kanaması.....	25
2.2.10.3 Spontan Bakteriyel Peritonit	25
2.2.10.4 Hepatik Ensefalopati	26
2.2.10.5 Hepatorenal Sendrom (HRS)	27
2.2.10.6 Hepatopulmoner Sendrom	27
2.3 KIRILGANLIK	27
2.4 SİROZ-KIRILGANLIK İLİŞKİSİ	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1 İstatistiksel Metot	34
4. BULGULAR.....	35
4.1 Demografik Ve Klinik Bulgular	36

4.2 Hasta Gruplarında Komplikeasyonların İncelenmesi.....	38
4.3 Kırılgnlık İle CTP Ve MELD Skorlarının Karşılaştırılması.....	41
4.4 Kırılgnlık Parametreleri İle Komplikeasyonların İlişkisi	44
4.4.1 Kilo kaybı ile komplikeasyonların ilişkisi	44
4.4.2 Kas gücünde azalma ile komplikeasyonların ilişkisi	45
4.4.3 Yürüme hızında azalma ile komplikeasyonların ilişkisi	46
4.4.4 Fiziksel aktivite düşüklüğü ile komplikeasyonların ilişkisi.....	46
4.4.5 Halsizlik ile komplikeasyonların ilişkisi	47
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ.....	58
8. EKLER.....	62
8.1 Etik Kurul Onayına Ait Belgeler	62
8.2 Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu.....	65
8.3 Karaciğer Sirozu Kırılgnlık Takip Formu.....	67

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Siroz ve kırılgnlıkla ilgili önceki çalışmalar

Tablo 2.1: Karaciğer sirozu 4 evreli sınıflandırma

Tablo 2.2: CTP skorlaması

Tablo 2.3: MELD skoru mortalite ilişkisi

Tablo 2.4: Hepatik ensefalopati tanımı-derecelendirmesi

Tablo 2.5: Fried kriterleri

Tablo 3.1: Araştırmaya dahil olma ve dışlama kriterleri

Tablo 4.1: Hastaların genel özellikleri

Tablo 4.2: Gruplara göre hastaların klinik özellikleri

Tablo 4.3: Gruplara göre hastaların laboratuvar verileri

Tablo 4.4: Hasta gruplarında komplikasyon, hastane yatışı ve mortalite kıyaslaması

Tablo 4.5: Hasta gruplarında CTP ve MELD skorları

Tablo 4.6: Kilo kaybı olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

Tablo 4.7: Kas gücü düşük ve normal olan hastaların karşılaştırılması

Tablo 4.8: Yürüme hızı düşük ve normal olan hastaların karşılaştırılması

Tablo 4.9: Fiziksel aktivitesi düşük ve normal olan hastaların karşılaştırılması

Tablo 4.10: Halsizliği olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

ŞEKİL ve GRAFİK LİSTESİ

Şekil 2.1: Sirozda kırılgnlık gelişiminde suçlanan faktörler

Şekil 2.2: Sirozda sarkopeni gelişiminde suçlanan faktörler

Şekil 2.3: Sarkopeni ve kırılgnlığın siroz ve komplikasyonları ile potansiyel ilişkisi

Grafik 3.1: Hasta gruplarının dağılımı

Grafik 3.2: Hasta takip süreleri

Grafik 4.1: Hasta gruplarının planlanmayan hastane yatışı açısından kümülatif olarak değerlendirilmesi

Grafik 4.2: Hasta gruplarında sağ kalım yüzdelerinin değerlendirilmesi

Grafik 4.3: Hasta gruplarında olumsuz sonlanımların kümülatif olasılıklarının değerlendirilmesi

Grafik 4.4: Kırılgnlığın mortaliteyi ön görmedeki etkinliğinin değerlendirilmesi

Grafik 4.5: CTP skorunun mortaliteyi ön görmedeki etkinliğinin değerlendirilmesi

Grafik 4.6: MELD skorunun mortaliteyi ön görmedeki etkinliğinin değerlendirilmesi

Grafik 4.7: Kırılgnlığın planlanmayan hastane yatışını ön görmedeki etkinliğinin değerlendirilmesi

Grafik 4.8: CTP skorunun planlanmayan hastane yatışını ön görmedeki etkinliğinin değerlendirilmesi

Grafik 4.9: MELD skorunun planlanmayan hastane yatışını ön görmedeki etkinliğinin değerlendirilmesi

KISALTMALAR

- ALD:** Alkole bağlı karaciğer hastalığı
ALT: Alanin aminotransferaz
AST: Aspartat aminotransferaz
ALP: Alkalen fosfataz
BMI: Body Mass Index
BT: Bilgisayarlı tomografi
CAD: Coronary artery disease
CES-D: Center for Epidemiologic studies Depression Scale
CFS: Clinically Frailty Scale
CHE: Covert kepatik ensefalopati
CKD: Chronic kidney disease
CTP: Child-Turcotte-Pugh
DZAA: Dallı zincirli amino asit
EBL: Endoskopik band ligasyonu
FFI: Fried Frailty Index
GGT: Gama glutamil transferaz
HCC: Hepatoselüler karsinom
HE: Hepatik ensefalopati
HRS: Hepatorenal sendrom
ICD: International Classification of Diseases
INR: İnternational normalised ratio
ISHEN: International Society of Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism
KAH: Koroner arter hastalığı
KBH: Kronik böbrek hastalığı
LFI: Liver Frailty Index
MELD: Model for end stage liver disease
MELD-Na: Model for end stage liver disease + sodyum formülasyonu
MoCA: Montreal Cognitive Assessment
MR: Manyetik rezonans
NAFLD: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NASH: Non alkolik steatohepatit
NSBB: Non selektif beta bloker
OHE: Overt hepatik ensefalopati
OİH: Otoimmün hepatit
PBK: Primer biliyer kolanjit
PSK: Primer sklerozan kolanjit
SBP: Spontan bakteriyel peritonit
S.S: Standart sapma
VKİ: Vücut kitle indeksi
WHC: West haven criteria

KARACİĞER SİROZLU HASTALARDA KIRILGANLIĞIN PROGNOSTİK ÖNEMİ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Kırılgnlık, karaciğer sirozlu hastalarda planlanmayan hastane yatışını ve mortaliteyi ön görmede etkin bulunmuş bir klinik durumdur. Ancak kırılgnlık; hepatik ensefalopati gelişimiyle ilişkisinin irdelendiğı birkaç çalışma haricinde, sirozun dekompanzasyon kliniklerini ön görmedeki etkinliğı açısından nadiren değerlendirilmiştir. Biz de çalışmamızda sirozun major komplikasyonlarının kırılgnlıkla ilişkisini inceledik. Buna ek olarak; kırılgnlığın klinik pratikte sirozlu hastalarda planlanmayan hastane yatışı ve/veya mortalite prediktörü olarak kullanılabilirliğini sorgulamak için diğr prognostik skorlamalarla karşılaştırmasını yaptık.

Yöntem: Bu çalışmaya Bezmialem Vakıf Üniversitesi Gastroentoloji Kliniğı'ne başvuran ve ICD-10 kriterlerine göre K74 (Karaciğer fibroz ve sirozu) tanı, 18-80 yaş aralığındaki 134 hasta, prospektif çalışma dizaynıyla alınmıştır. Hastalar kırılgnlık açısından FFI (Fried Frailty Index) ile değerlendirildikten sonra, 2 ana gruba ayrılmıştır. Birinci grup kırılgn (FFI \geq 3) hastalardan, ikinci grup ise prefrail (FFI: 1-2) ve fit (FFI: 0) hastalardan oluşturuldu. Hastaların ilk değerlendirmelerinde; yaş, cinsiyet, VKİ (Vücut Kitle İndeksi), tanı yaşları, siroz etiyojileri, kullandıkları ilaçlar, asit geçmişleri, CTP (Child-turcotte-pugh) ve MELD (model for end stage liver disease) skorları hesaplanarak not edildi. Tüm hastalar 3 ay aralıklarla poliklinik kontrollerinde veya telefonla aranarak komplikasyonların gelişimi, hastane yatışı ve mortalite açısından sorgulandı. Hastaların yüz tanesi 12 ay, yirmi tanesi 9 ay ve 14 tanesi ise 6 ay takip edildi. Takip sürecinde gelişen komplikasyonlar ve planlanmayan hastane yatışları elektronik sağlık kayıtlarıyla teyit edildi. Takip süresinin sonunda iki ana grup komplikasyon gelişimi, planlanmayan hastane yatışı ve mortalite oranları ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Kırılgn hastalardan oluşan grup (n=55) ve kırılgn olmayan hastalardan oluşan grup (n=79) temel özellikleri açısından karşılaştırıldığında; cinsiyet, VKİ, siroz etiyojisi gibi parametreler benzer bulundu (p>0,05). Kırılgn hasta grubu diğr gruba göre yaşlıydı (p<0,001). Diyabet, hipertansiyon, KAH (koroner arter hastalığı), KBH (kronik böbrek hastalığı) gibi komorbiditeler kırılgn olan grupta daha sıktı (p<0,05). İki grup karşılaştırıldığında asit kırılgn olan grupta daha fazlaydı (p<0,001). CTP ve MELD skorları da kırılgn olan grupta daha yüksekti (p<0,001). İki grup karşılaştırıldığında varis ve varis kanama öyküsü benzerdi (p>0,05). Takip sürecinin sonunda; asit gelişimi, hepatik ensefalopati gelişimi, HRS (hepatorenal sendrom), SBP (Spontan bakteriyel peritonit) gelişimi, planlanmayan

hastane yatışı ve mortalite kırılğan hasta grubunda istatistiksel olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Olumsuz sonlanım (komplikasyonlar, planlanmayan hastane yatışı, mortalite) olarak bakıldığında; olumsuz sonlanımların kırılğan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görüldü ($p<0,001$). İki grup karşılaştırıldığında varis kanaması kırılğan olan grupta daha fazlaydı ancak istatistiksel olarak diğer grupla benzerdi ($p>0,05$). HCC (Hepatselüler Karsinom) gelişimi iki grup arasında benzer saptandı ($p>0,05$). Kırılğanlığın planlanmayan hastane yatışı ve mortaliteyi ön görme etkinliği CTP ve MELD skorlarıyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Kırılğanlık alt parametrelerine yani FFI kriterlerine bakıldığı zaman her kriter ayrı ayrı asit gelişimi, hepatik ensefalopati gelişimi, planlanmayan hastane yatışı ve mortaliteyle ilişkili bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: Sirozlu hastalarda kırılğanlık hem komplikasyonlarla artan hem de komplikasyon gelişimini ön görmede etkin olabilecek bir klinik tablodur. Özellikle kırılğanlık alt parametrelerinden olan kas gücü ve fiziksel aktivite düşüklüğün gelişiminin üzerinde durulması, bu kliniklerin müdahalelerle düzeltilebilecek olması açısından önem arz etmektedir. Kırılğanlık genel olarak baktığımızda sirozda olumsuz prognozla ilişkilendirilebilir. Kırılğanlık konusunda yapılacak müdahalelerin bu kötü gidişatın yavaşlatılması ya da engellemesi için daha fazla hasta sayısı ve daha uzun takip süreli çalışmalar yapmak faydalı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Karaciğer sirozu, kırılğanlık, düşük kas gücü, prognoz, hastane yatışı, mortalite.

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF FRAILITY IN LIVER CIRRHOSIS PATIENTS

SUMMARY

Introduction and Aim: Frailty is a clinical condition that has been shown to be effective in predicting unplanned hospitalization and mortality in liver cirrhosis patients. Although, frailty has rarely been evaluated for its significance in predicting decompensation of cirrhosis, except a few studies examining its association with the development of hepatic encephalopathy. In our study, we examined the relationship between frailty and major complications of cirrhosis. In addition; we compared frailty with other prognostic scorings to assess its utility as a predictor of unplanned hospitalization and/or mortality in patients with cirrhosis in clinical practice.

Methods: 134 patients, aged between 18-80 years, who applied to Bezmialem Vakıf University Gastroenterology Clinic and were diagnosed with K74 (Liver fibrosis and cirrhosis) according to ICD-10 criteria, were included in the prospective study design. After evaluating the patients with FFI (Fried Frailty Index) in terms of frailty, they were divided into 2 main groups. The first group consisted of frail (FFI \geq 3) patients, and the second group consisted of prefrail (FFI: 1-2) and robust (FFI: 0) patients. In the first evaluation of the patients; age, gender, BMI (Body Mass Index), age at diagnosis, etiologies of cirrhosis, medications, history of ascites, CTP (Child-turcotte-pugh and MELD (model for end stage liver disease) scores were noted. All patients were prospectively evaluated for complications, unplanned hospitalization and mortality at each 3 month outpatient visit or phone call. One hundred of the patients were followed up for 12 months, twenty of them for 9 months and 14 of them for 6 months. Each complication and unplanned hospitalization developed during the follow-up period, were confirmed with electronic health records. At the end of the follow-up period, complications, unplanned hospitalizations and mortality compared in two main groups.

Results: When the group consisting of frail patients (n=55) and the group consisting of non-frail patients (n=79) were compared in terms of basic characteristics; parameters such as gender, BMI, and etiology of cirrhosis were found to be similar (p>0,05). The frail patients were older than non-frail patients (p<0,001). Comorbidities such as diabetes, hypertension, CAD (coronary artery disease), CKD (chronic kidney disease) were more common in the frail group (p<0,05). When the two groups were compared, ascites, CTP and MELD scores were higher in the frail group (p<0,001). When the two groups were compared, varices and variceal bleeding history were found to be similar (p>0,05). At the end of the follow-up process; development of ascites,

development of hepatic encephalopathy, HRS (hepatorenal syndrome), SBP (Spontaneous bacterial peritonitis), unplanned hospitalization and mortality were higher in the frail patient group ($p < 0,05$). In terms of adverse outcome (complications, unplanned hospitalization, mortality); negative outcomes were found to be significantly higher in the frail patient group ($p < 0,001$). When the two groups were compared, variceal bleeding was higher in the frail group, but it was not statistically significant ($p > 0,05$). The development of HCC (Hepatocellular Carcinoma) was similar between the two groups ($p > 0,05$). When the effectiveness of frailty to predict unplanned hospitalization and mortality was compared with CTP and MELD scores, no statistically significant difference was found ($p > 0,05$). When the FFI criteria, were examined, each criterion was found to be associated with the development of ascites, hepatic encephalopathy, unplanned hospitalization, and mortality ($p < 0,05$).

Conclusion: Frailty in patients with cirrhosis is a clinical picture that both increases with complications and can be effective in predicting the development of complications. It is especially important to focus on the development of muscle strength and low physical activity, which are sub-parameters of frailty, in terms of the fact that these clinics can be corrected with interventions. Frailty in general, can be associated with an unfavorable prognosis in cirrhosis. It would be beneficial to conduct studies with larger number of patients and longer follow-up periods in order to examine if interventions on frailty may slow down or prevent this poor prognostic course.

Key words: Liver cirrhosis, frailty, muscle strength, prognosis, hospitalization, mortality

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Karaciğer ortalama 1,5 kg ağırlığında, vücutta bulunan en büyük parenkimatöz organdır. Kardiyak outputun yaklaşık %25'ini alır. Protein, lipid ve karbonhidrat metabolizması, detoksifikasyon, albümin, bilirubin, koagülasyon faktörlerinin üretimi gibi birçok görevi vardır.

Karaciğer sirozu ise hepatik mimarinin bozulduğu, ileri derecede hepatik fibroz ve rejenerasyon nodülleri ile karakterize patolojik tabloyu ifade eder. Hepatosellüler kitlede ve dolayısıyla karaciğer fonksiyonlarında ilerleyici bir azalma ile seyrederek. Önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir.

Etiyolojisini çoğunlukla kronik viral hepatitler, alkol, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) oluşturur. Klinik hastalığın evresine göre değişiklik gösterebilir. Kompanse dönemde asemptomatik seyredebilir veya kilo kaybı, halsizlik gibi nonspesifik semptomlar ile prezente olabilir. Ancak dekompanse dönemde kaşıntı, sarılık, karın ağrısı, konfüzyon, üst gastrointestinal sistem kanama bulguları (hematemez, melena) görülebilir.

Siroz tanısı klinik, laboratuvar, görüntüleme bulguları ve karaciğer biyopsisi ile konur. Biyopsi tanıda altın standart olmasına rağmen, klinik ve tetkiklerin uyumlu olması ile genelde tanıda biyopsiye gerek kalmaz. Tanıda biyopsinin yeri özellikle noninvaziv tanı metodlarının gelişmesiyle daha da azalmıştır.

Siroz komplikasyonları hepatosellüler kayıp ve portal hipertansiyona bağlı olarak gelişir. Başlıca komplikasyonları; asit, özefagus varis kanaması, spontan bakteriyel peritonit (SBP), hepatik ensefalopati (HE), hepatorenal sendrom (HRS) ve hepatosellüler karsinomdur (HCC).

Kırılganlık ise birden fazla fizyolojik sistemdeki kümülatif düşüşten kaynaklanan ve olumsuz sonuçlara karşı savunmasızlığa neden olan, stres faktörlerine karşı direncin azalmasını ifade eden biyolojik bir sendromdur. [1]. Sarkopeni ile kesişen özellikleri olmasına rağmen tam olarak aynı durumu ifade etmez. Genel olarak

baktığımızda sarkopeni kas kitlesi kaybıdır, kırılmanın erken dönemini oluşturduğu düşünülebilir ancak kas gücü ölçümü kırılmanın tanımlamak için yetersizdir [2].

Kırılma birçok farklı skala veya skorlama ile değerlendirilebilir. Klinik pratikte en sık kullanılan ölçüt Fried Frailty Index (FFI) olmakla birlikte Clinical Frailty Scale (CFS), Liver Frailty Index (LFI) gibi farklı ölçütler de kullanılmaktadır.

Kırılma; son on yılda karaciğer sirozlu hastalarda mortaliteyle ve hepatik ensefalopati, asit gelişimi veya dekompanzasyon ile hastaneye yatış gibi hastalığın seyrinde önem teşkil eden hadiselerle ilişkilendirilmiştir. Sirozda kırılma ile ilgili yapılmış olan çalışmalar **tablo 1’de** özetlenmiştir.

Tablo 1: Siroz ve Kırılma ile ilgili önceki çalışmalar

ÇALIŞMA	KIRILGANLIK ÖLÇÜTÜ	HASTA POPÜLASYONU	SONUÇ
Roman, E. 2021 [3]	FFI ¹ (3 ve daha fazla kriter)	135 ayaktan siroz hastası 135 kontrol	Siroz hastalarda kırılma daha sık Siroz hastalar içerisinde kırılma olanlarda asit, mortalite, hastane yatışı daha sık, yatış süresi daha uzun
Xu, C.Q. 2021 [4]	LFI ²	247 Siroz Karaciğer nakil listesinde bulunan hasta	Karnofsky performans skoru ile karşılaştırıldığında; kırılma, nakil bekleme sürecindeki mortaliteyi daha iyi öngörmüştür.
Haugen, CE. 2020 [5]	LFI	882 Karaciğer nakli için ayaktan başvuru yapan hasta	Kırılma yaşlı hasta popülasyonunda daha sık Kırılma hasta grubunda nakil bekleme sürecinde mortalite iki kat daha fazla
Cron, D.C. 2016 [6]	FFI (3 ve daha fazla kriter)	Karaciğer transplantı için başvurmuş olan yatan veya ayaktan 500 siroz hastası (%43 kırılma)	Hepatik ensefalopati oranı kırılma grupta daha yüksek saptanmış Kırılma olan grupta MELD ⁴ skoru daha yüksek saptanmış.
Tandon, P. 2016 [7]	CFS ³ (CFS>4)	300 ayaktan siroz hastası (%18 kırılma)	Kırılma planlanmayan hastane yatışı ve mortalite riski ile ilişkili

Lai, J.C. 2019 [8]	LFI	Karaciğer nakil listesinde bulunan 1044 hasta	Asit ve HE ⁵ 'si olan hastalarda kırılabilirlik daha sık Kırılabilir olan hastalarda mortalite daha yüksek
Bhanji, R.A 2019 [9]	Rockwood Frailty Index	265 NAFLD ⁶ ve ALD ⁷ tanımlı nakil listesinde yer alan hasta.	NAFLD ⁶ 'li hastalarda kırılabilirlik daha yüksek Kırılabilirlik ile dekompanzasyon arasında bir ilişki saptanmamış
Lai, J.C. 2017 [10]	Fiziksel Kırılabilirlik parametreleri	536 Sirotik hasta	Düşük fiziksel aktivite, yürüme hızında azalma, kavrama gücünde azalma listede bekleme sürecindeki mortalite ile ilişkili
Dunn, MA 2016 [11]	Kavrama gücü ve yürüme hızı	373 sirotik hasta	Yürüme hızında azalma saptanmış hastalarda sirotik komplikasyonla hastane yatışı daha sık ve yatış süresi daha uzun
Derck, JE 2015 [12]	FFI (3 ve daha fazla kriter)	Nakil listesinde yer alan 487 son dönem karaciğer hastası	Kırılabilir olan hastalarda yaşam kalitesi belirgin ölçüde daha düşük saptanmış.
Lai, J.C. 2014 [13]	FFI (3 ve daha fazla kriter)	Nakil listesinde bulunan 294 hasta	FFI skorundaki her 1 puan artış listede bekleme sürecindeki mortaliteyi %50 arttırmakta.

¹FFI: Fried Frailty Index, ²LFI: Liver Frailty Index, ³CFS: Clinically Frailty Scale
⁴MELD: Model for end stage liver disease, ⁵HE: Hepatik ensefalopati, ⁶NAFLD: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, ⁷ALD: Alkole bağlı karaciğer hastalığı.

Biz de çalışmamızda kırılabilirliğin sirozlu hastalarda asit, hepatik ensefalopati, varis kanaması, hepatorenal sendrom gibi majör komplikasyonlarla ilişkisini, hospitalizasyon ve mortalite açısından risk teşkil edip etmediğini sorguladık. Benzer nitelikte önceki çalışmalarda hasta popülasyonunu genel olarak nakil listesinde yer alan son dönem karaciğer hastalığı olan hastalar oluştururken, bizim çalışmamızda hasta popülasyonu polikliniğimiz veya servisimize başvuran hastalardan randomize şekilde oluşturulmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 KARACİĞER

Karaciğer, hepatositler, safra sistemi, damarlar ve bağ dokusu olarak dört temel yapıdan oluşan, insan vücudunun en ağır parankimatöz organıdır. Vücut ağırlığının yaklaşık olarak %2'sini oluşturmakta, diyafragmanın hemen altında, karın boşluğunun sağ üst bölümünde yer almaktadır.

Protein sentez fonksiyonu, enerji metabolizması, kolesterol metabolizması, protein metabolizması, A, D vitamini depolanması, Amonyanın ve ilaçların detoksifikasyonu gibi bir çok süreçte rol oynar..

2.2 KARACİĞER SİROZU

2.2.1 Tanım

Siroz terimi; ilk kez 1826 yılında, Fransız doktor Rene Theophile Hyacinthe Laennec tarafından, eski Yunan dilinde kavrulmuş, esmer anlamına gelen “kirros” kelimesinden alınmıştır ve karaciğer otopsilerinde gözlenen bal mumu/portakal kabuğu görünümünü anlatmak için kullanılmıştır. [14]

Karaciğer sirozu; kronik karaciğer hastalıklarının son evresi olup, parankimal fibroz ve normal karaciğer mimarisinin bozularak anormal nodüler bir yapının oluşmasıyla karakterizedir. Hepatosellüler yetersizlik, portal hipertansiyon bulguları ile seyreden, kronik, diffüz, progresif ve mortal bir hastalıktır. [15]

2.2.2 Epidemiyoloji

Siroz özellikle gelişmiş olan ülkelerde artmakta olan bir mortalite ve morbidite sebebidir. Tüm dünyada yıllık siroza bağlı ölüm sayısı 1,03 milyondur ve tüm dünyada en sık 14. mortalite sebebidir. [16]

Avrupa’da siroz insidansı erkeklerde 2,4-13,2/100.000 iken, kadınlarda 0,8-4,4/100.000 oranındadır. [17]

2.2.3 Etiyoloji

Ülkemizde 2001-2018 yıllarında en az 6 ay süreyle takip edilmiş olan 898 hastada siroz etiyojisi araştırılmıştır. Kronik HBV enfeksiyonu %34,3, kronik HCV enfeksiyonu %17,6, otoimmün karaciğer hastalıkları %9,8, alkolik karaciğer hastalığı %8, Delta sirozu %5,8, Budd-Chiari sendromu %2,9, Wilson hastalığı %1,9, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı %1,8, ve diğer sebepler %3,6 olarak saptanmıştır. Hastaların %14,4'ünde herhangi etiyojistik neden saptanamamıştır (kriptojenik siroz). Ancak kriptojenik sirozu olan 129 hastanın 60'ında metabolik hastalıklar olması nedeniyle bu grup non-alkolik yağlı karaciğer hastalığına bağlı siroz olarak kabul edildiğinde NAFLD'nin etiyojideki oranı %8,5'e yükselmiştir. [18]

Etiyojide yer alan faktörler genel olarak sıralandığında;

i) Sık Sebepler:

Alkol
Kronik viral hepatitler
Hemokromatozis
Primer ve sekonder biliyer siroz
Non-Alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)

ii) Nadir sebepler:

Wilson hastalığı
Otoimmün hepatit
İlaçlar (Metotreksat, İzoniazid)
Alfa-1 Antitripsin eksikliği
Çölyak hastalığı
Sağ kalp yetmezliği
Granülomatoz karaciğer hastalığı
Polikistik karaciğer hastalığı
Enfeksiyonlar (Brusella, Sifilis)
Hereditör hemorajik telenjektazi
Venöz okluziv hastalık
İdiyopatik portal fibroz [19]

2.2.4 Sınıflandırma

2.2.4.1. Morfolojik sınıflandırma

Karaciğerin makroskopik görüntüsüne ve oluşan nodüllerin boyutlarına göre mikronodüler, makronodüler ve mikst olarak sınıflandırılabilir.

2.2.4.2. Fonksiyonel sınıflandırma:

Aktif siroz: Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve bilirubin değerleri yüksektir.

İnaktif siroz: ALT, AST, ve bilirubin değerleri normaldir. [20]

2.2.4.3. Klinik evreye göre sınıflandırma:

Dekompanse siroz: Asit, varis kanaması, hepatik ensefalopati, spontan bakteriyel peritonit, hepatorenal sendrom, hepatoselüler karsinom gibi majör komplikasyonların varlığında hasta dekompanse siroz olarak kabul edilir.

Kompanse siroz: Henüz dekompanzasyona sebebiyet veren majör komplikasyonlar gelişmemiştir. [21]

2.2.4.4. Etiyolojiye göre sınıflandırma

Etiyolojiye göre; Kronik viral hepatitlere bağlı siroz (HBV, HCV, HDV), alkolik karaciğer hastalığına bağlı siroz, biliyer sebeplere bağlı siroz (Primer biliyer siroz, sekonder biliyer siroz), otoimmün hepatitler, ilaç ve toksik maddelere bağlı siroz (Metotreksat, izoniazid gibi), metabolik hastalıklara bağlı siroz (Wilson, hemokromatoz, alfa-1 antitripsin eksikliği gibi), enfeksiyonlara bağlı siroz (brucella, sekonder veya tersiyer sifilis gibi), kardiyovasküler patolojilere bağlı siroz (sağ kalp yetmezliği, perikardit, herediter hemorajik telenjektazi gibi), non-alkolik steatohepatite bağlı siroz (NASH) ve diğer sebeplere bağlı siroz olarak sınıflandırılabilir. [19]

2.2.5. Klinik semptom ve Bulgular

Genel olarak siroz hastalarında görülen en yaygın dört semptom ağrı, uyukulu hissetme, uyumakta güçlük çekme ve enerji eksikliğidir. [22]

Bulgular, hastalığın klinik evresine göre değişiklik göstermektedir. Kompanse sirozda genellikle hasta asemptomatiktir ya da kilo kaybı, halsizlik, yorgunluk, bulantı gibi spesifik olmayan bulgularla başvurabilir. Dekompanse sirozda ise hastalar asit, hepatik ensefalopati, spontan bakteriyel peritonit, varis kanaması gibi komplikasyonlara bağlı kliniklerle karşımıza çıkar.

2.2.5.1 Hepatosellüler yetmezliğe bağlı bulgular

Sarılık; Hepatik drenaj bozukluğu nedeniyle bilirubin seviyelerinin 2-3mg/dl'yi geçmesi ve buna bağlı gelişen deri ve skleradaki sarı renk değişimini ifade eder. Koyu renkli – kola renkli idrar da görülebilir. [23]

Kanama diatezi; koagülasyon faktörlerinin üretimindeki kısıtlılık nedeniyle gelişir. Hastalarda mukozal kanama kliniği gelişebilir. [16]

Hormonal bozukluklar; hipogonadizm, jinekomasti, empotans, libido azalması, mens düzensizlikleri, hipoglisemi ve diyabet görülebilir. Sirozlu hastalarda diyabet %15-30 oranında görülür. [23]

Deri değişiklikleri; spider anjiom ve palmar eritem seks hormon metabolizmasının bozulması nedeniyle gelişir. [23]

Hematolojik bozukluklar; üretimin azalması, hipersplenizme bağlı hemoliz sonucunda gelişir. Folik asit eksikliği ve alkolün toksik etkisiyle anemi derinleşebilir, trombopoietin azlığıyla ise trombositopeni derinleşebilir. [24]

Nörolojik bozukluklar; asteriksiz, titreme, disartri, hezeyanlar ile ensefalopati tablosu görülebilir. [23]

Tırnak değişiklikleri olabilir:

Muehrcke tırnağı; normal renkle ayrılmış yatay iki beyaz şerit görülmesidir. Terry tırnağı; tırnağın 2/3 proksimalinin beyaz ve distal 1/3'ünün kırmızı görülmesidir. [19]

Dupuytren kontraktürü, hipertrofik osteoartropati ve çomak parmak

Parotis bezi büyümesi

2.2.5.2. Portal hipertansiyona bağlı bulgular

Asit-ödem; gelişiminde hipoalbuminemi ile birlikte portal hipertansiyona bağlı damar içi basıncın artışı da rol oynar.

Splenomegali, özefagus varis kanamaları, kaput medusa

2.2.6 Laboratuvar bulguları

Aminotransferazlar: ALT karaciğer için AST'ye göre daha spesifiktir. Karaciğer sirozunda AST ve ALT seviyelerinin ılımlı yüksek olması beklenir ancak normal seviyeler sirozu ekarte ettirmez.

Alkalen Fosfataz (ALP): Biliyer etiyojili sirozlar haricinde 2-3 katı geçmesi beklenmez.

Gama Glutamil Transferaz(GGT): Yüksek seviyeleriyle birlikte AST/ALT oranının >2 olması durumunda alkole bağlı karaciğer hastalığı düşündürülebilir.

Bilirubin: MELD (Model for end stage liver disease) ve CTP (Child Turcotte Pugh) gibi prognostik skorlamalarda kullanılır. Normal sınırlarda saptanabilir.

Albumin: Karaciğer sentez fonksiyonunun en önemli göstergelerindendir.

Koagülasyon Faktörleri: Faktör 2, 7, 9, 10'un sentezi karaciğerde olur.

INR (International normalised ratio); MELD ve CTP gibi prognostik skorlamalarda kullanılır.

Anemi: Hipersplenizm, hemoliz ve folat eksikliğine bağlı olarak görülebilir.

Trombositopeni: Hipersplenizm ve trombopoetin seviyelerinin düşmesine bağlı olarak ortaya çıkar.

Hiponatremi

Diğer Tetkikler: Wilson hastalığı, hemokromatozis, alfa-1 antitripsin eksikliği, otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit gibi farklı etiyolojilerin tanısında istenebilir.

2.2.7 Radyolojik Bulgular

Ultrasonografi: Non invaziv, ucuz kolay uygulanabilen bir görüntüleme yöntemidir.

Tipik olarak sağ loba atrofi ve kaudat loba hipertrofi görülebilir. Karaciğer parenkimini değerlendirmede ve HCC taramasında da kullanılabilir. Ek olarak portal Doppler görüntüleme ile portal hipertansiyon taranabilir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Karaciğer sirozu tanı ve takibinde rutin kullanımda yeri yoktur.

Manyetik Rezonans (MR): HCC taramasında kullanılmaktadır. Karaciğer demir konsantrasyonunu hesaplamada kullanılabilir.

Elastografi: Karaciğer sertliğini değerlendirmede kullanılır. Noninvaziv tanı metodu olarak kullanılabilir.

2.2.8 Tanı

Kronik karaciğer hastalığı dekompanse siroz gelişimine kadar genellikle asemptomatik seyreder. Hastalar ancak anamnez, fizik muayene, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri birlikte değerlendirildiğinde tanı alabilmektedir.

Hastalar genellikle hipoalbuminemi, trombositopeni, uzamış INR gibi laboratuvar bulguları ve görüntülemelerde splenomegali, karaciğerde lobüle ve nodüler görünüm, kaudat lob hipertrofisi veya sağ lob atrofisi olması ile tanı alır.

Karaciğer sirozu tanısında altın standart yöntem karaciğer biyopsisidir, ancak nadiren ihtiyaç duyulur. Genelde siroz etiyojisini aydınlatmak için yapılır. [16]

2.2.9 Prognoz

Prognozu değerlendirmede kullanılabilen ve asit, varis varlığı ve varis kanaması gibi klinik parametrelerden oluşan karaciğer sirozu 4 evreli sınıflandırması **Tablo 2.1**'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1: Karaciğer Sirozu 4 evreli sınıflandırma [25]

Evre	Klinik	1 yıllık Mortalite	
1	Varis - ve Asit -	%1	Kompanse Siroz
2	Varis + Kanama - Asit -	%3,4	
3	Asit + Varis +/-	%20	Dekompanse Siroz
4	Varis + Kanama + Asit +/-	%57	

Prognostik değerlendirmede asit, ensefalopati, albümin, bilirubin ve INR değerleriyle hesaplanan Child-Turcotte-Pugh (CTP) skorlaması da kullanılabilir. Bu skorlamaya göre hastalar A, B ve C olmak üzere üç sınıfa ayrılabilir. Bu sınıfların sırasıyla 1 yıllık sağ kalımları %100, %80, %45'tir. [23] CTP Skorlaması **Tablo 2.2**'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2: CTP Skorlaması

Klinik – Laboratuvar bulgusu	PUAN		
	1	2	3
Ensefalopati	Yok	Grade 1-2	Grade 3-4
Asit	Yok	Grade 1-2	Grade 3/refrakter
Bilirubin	<2 mg/dl	2-3 mg/dl	>3mg/dl
Albumin	>3,5 g/dl	2,8-3,5 g/dl	<2,8 g/dl
INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Child A: 5-6 puan	Child B: 7-9 puan.	Child C: 10-15 puan	

CTP: Child-Turcotte-Pugh skorlaması INR: İnternational Normalized Ratio

Bir diğ er skorlama ise son dönem karaciğ er hastalı ğ ı modeli yani MELD'dir. MELD skoru; kreatinin, bilirubin, INR ve sodyum değ erleriyle logaritmik olarak hesaplanan bir skordur ve özellikle 3 ay gibi kısa süreli prognozu belirlemekte ve nakil için öncelikli hastaları saptamakta başarılı bulunmuştur. [23] MELD skoru ile 3 aylık mortalite ilişkisi **Tablo-2.3**'te gösterilmiştir.

Tablo 2.3: MELD Skoru-Mortalite İlişkisi [26]

MELD Skoru	3 aylık mortalite
≥40	%100
30-39	%83
20-29	%76
10-19	%27
<10	%4

MELD: Model for end stage liver disease

2.2.10 Siroz Komplikasyonları

Siroz komplikasyonları sıklıkla portal hipertansiyon ve hepatosit kaybına bağlı olarak ortaya çıkar.

Siroz komplikasyonları: Asit, spontan bakteriyel peritonit, gastrointestinal kanamalar, hiponatremi, hepatik hidrotoraks, akut böbrek hasarı, hepatorenal sendrom, hepatopulmoner sendrom, sirotik kardiyomiyopati, hepatosellüler karsinom, portal ven trombozu'dur.

Bu komplikasyonlardan asit, spontan bakteriyel peritonit, varis kanaması, hepatik ensefalopati, HCC, hepatorenal sendrom, hepatopulmoner sendrom major komplikasyonlar olarak adlandırılır ve bunların varlığında dekompanse sirozdan bahsedilir.

Kardiyomiyopati ve portal ven trombozu da major komplikasyonlardır ancak tek başlarına dekompanse siroz tanısı koydurmazlar.

2.2.10.1 Asit

Asit peritoneal boşlukta mayi birikimini ifade eder. Asit, sirozda en sık dekompanzasyon sebebidir ve kompanse sirozlu hastaların her yıl %5-10'unda asit gelişir. [27]

Asit miktarına göre derecelendirilebilir.

Grade 1: Görüntüleme ile saptanabilen asit

Grade 2: Fizik muayenede saptanabilen ve simetrik şişlik görüntüsü oluşturan asit

Grade 3: Karında belirgin şişlik ve gerginlik oluşturan asit.

Asitle veya herhangi bir sebeple hastane başvurusunda Grade 2-3 asit saptanan tüm hastalarda diagnostik parasentez önerilir. Nötrofil sayımı, albümin ve total protein konsantrasyonu ve kültür tüm hastalarda bakılması gereken tetkiklerdir. [28]

Asit refrakter, enfekte veya HRS ile ilişkili değilse komplike olmayan asit olarak adlandırılır.

Grade 1 asitte herhangi tanı veya tedavi sürecine gerek yoktur.

Grade 2 asitte komplikasyon yoksa hospitalizasyon endikasyonu yoktur. Diyetle sodyum kısıtlaması öncelikli yaklaşımdır. Diüretiklerle negatif sıvı dengesi sağlanmalıdır.

Grade 3 asit yönetiminde öncelik yüksek volümlü parasentezdir.

2.2.10.2 Varis Kanaması

Sirozlu hastalarda asitten sonra en sık ikinci dekompanzasyon nedeni varis kanamasıdır. Varis kanamaları klinikte karşımıza hematemez, melena veya masif olması halinde hematokezya olarak çıkabilir. Günümüzde mortalite oranı geçmişe kıyasla gerilemiş olmakla beraber halen sirozun en mortal seyredabilen komplikasyonlarından biridir.

Primer profilaksi: Varis kanaması geçirmemiş bir hastada kanamanın önlenmesidir. Non Selektif Beta Blokörler (NSBB) önerilmektedir.

Sekonder Profilaksi: Endoskopik band ligasyonu (EBL) ile NSBB kombinasyonu önerilir.[29]

2.2.10.3 Spontan Bakteriyel Peritonit

Batın içerisinde cerrahi olarak tedavi edilebilecek herhangi enfeksiyon odağı olmadan asit sıvısının bakteriyel enfeksiyonunu ifade eder.

Tanı diagnostik parasentez ile konur. Enfeksiyonun toplum veya hastane kaynaklı olmasına göre farklı antibiyotik rejimleri ile tedavi edilebilir.

2.2.10.4 Hepatik Ensefalopati

Hepatik ensefalopati; karaciğer yetmezliğine veya portosistemik şanta bağlı olarak ortaya çıkan, nörolojik ve psikiyatrik silik semptomlardan komaya kadar gidebilen beyin disfonksiyonu olarak tanımlanabilir. Klinik olarak Overt hepatik ensefalopati (OHE) ve Covert hepatik ensefalopati olarak sınıflandırılabilir. (CHE) Hepatik ensefalopati sınıflandırılması ve derecelendirilmesi **tablo 2.4'de** gösterilmiştir.

Hepatik ensefalopatide klinik prezentasyonu geniş bir spektrumda olabilir. Derecelendirilmesinde altın standart yöntem West Haven criteria'dır (WHC). Ancak burada kullanılan birçok marker yoruma açıktır, bu yüzden OHE tanısında dezoryantasyon ve asteriksis gibi daha belirgin özellikler belirleyici olarak kullanılır. [30] Hepatik ensefalopati tanısına anamnez ve fizik muayene ile karar verilir. Ancak alkol kullanımı, hiponatremi veya merkezi sinir sistemi patolojileri de benzer klinikler ile karşımıza çıkabileceğinden ayırıcı tanıda bu faktörlerin dışlanması gerekmektedir. Amonyak değerlerinin normal olması tanıyı sorguladır ancak ekarte ettirmez.

Tablo 2.4: Hepatik ensefalopati tanımı ve derecelendirmesi

WHC ¹	ISHEN ²	Klinik	Yorum
Minimal	Covert HE ³	Belirgin değişiklik yok	Psikometrik ve nörofizyolojik tetkiklerde anormal sonuçlar
Grade 1		Dikkat bozukluğu Uyku düzeninde bozulma Anksiyete	Zaman mekan oryantasyonu korunmuş ancak hasta kendi standart haline göre bilişsel olarak gerilemiş durumdadır.
Grade 2	Overt HE ³	Uyumsuz davranışlar Letarji, apati Zaman oryantasyonunda bozulma Kişilik değişikliği	Zaman oryantasyonu bozulmuştur.
Grade 3		Konfüzyon Belirgin dezoryantasyon Somnolans - Stupor	Hem zaman hem de yer oryantasyonu bozulmuştur.
Grade 4		Koma	Ağrılı uyarana yanıtızlık.

¹WHC: West haven criteria, ²ISHEN: International Society of Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism, ³HE: Hepatik Ensefalopati,

Hepatik ensefalopati tedavisinin temelini altta yatan nedenin ortadan kaldırılması oluşturur. Tedavide laktüloz ve rifaksim kullanılabılır. Covert hepatik

ensefalopati genel olarak ayaktan takip ve tedavi için uygunken, overt hepatik ensefalopatide yatırılarak tedavi önerilir.

2.2.10.5 Hepatorenal Sendrom (HRS)

Klasik olarak; herhangi renal parankimal hasar olmadan, intrarenal vazokonstrüksiyona bağlı olarak görülen fonksiyonel bir renal yetmezlik şeklinde tanımlanır. HRS Tip 1 ve 2 olarak sınıflandırılır. Bu sınıflandırmada kreatinin seviyesinin zamanla artış hızı baz alınır. Tedavide terlipressin ve albümin replasmanı uygulanır.

2.2.10.6 Hepatopulmoner Sendrom

Kronik karaciğer hastalığı varlığında ortaya çıkabilecek olan 4 temel pulmoner komplikasyon vardır. Bunlar: Pnömoni, hepatik hidrotoraks, hepatopulmoner sendrom ve portopulmoner hipertansiyondur. Hepatopulmoner sendrom ise intrapulmoner vazodilatasyona bağlı pulmoner oksijenizasyonda bozulma olarak tanımlanır. Oturmuş bir tedavi protokolü yoktur. Etkinliği kanıtlanmış tek yol karaciğer naklidir.

2.3 KIRILGANLIK

Kırılgnlık yaşla birlikte gelen stresörlere karşı homeostatik dengenin sağlanmasındaki güçlüğü ifade eder. Birden fazla nedene bağlı ortaya çıkabilecek azalmış güç ve artmış mortalite ile ilişkili bir sendromdur. [31]

65-75 yaş aralığında görülme sıklığı %3-7'dir. [32] Farklı toplumlarda farklı oranlarda görülür, yaşla birlikte artış gösterir.

Kırılgnlık primer veya sekonder olabilir. Artan yaş, kanser öyküsü, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve serebrovasküler hastalığın kırılgnlık için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. [33]

Kırılgnlık sürecinde santral sinir sistemi, kas-iskelet sistemi, endokrin sistem, immün sistem gibi bir çok sistem etkilenir. Hangi sistemin ilk etkilendiği net olarak saptanmış değildir. Ancak sarkopeninin temel bir bileşen olduğu söylenebilir.

Kırılgnlık tanısında farklı skorlamalar veya skalalar kullanılabilir. En sık kullanılan ölçütlerden birisi Fried Fiziksel kırılgnlık ölçeğidir. Bu ölçütte kırılgnlık; kilo kaybı, yürüme hızı, kas gücü, haftalık fiziksel aktivite ve halsizlik olmak üzere 5 parametre ile irdelenir. **Tablo 2.5'de** bu parametreler daha ayrıntılı

şekilde açıklanmıştır. Hastada bu beş kriterden en az 3 tanesinin bulunması halinde hasta kırılğan (frail), bir veya iki kriterin olması halindeyse pre-frail kabul edilir. Yürüme hızı 4 metre yürüme testi, kas gücü el kavrama gücü ve fiziksel aktivite ise Minnesota boş zaman aktivitesi anketiyle ölçülebilir. Fried kriterleriyle yapılan çalışmada kırılğanlık hospitalizasyon, düşme, mortalite gibi önemli sonuçları öngörmeye etkindir. [34]

Tablo 2.5: Fried Kriterleri

	KADIN	ERKEK
KİLO KAYBI	Son 1 yılda toplamda >4,5 kg veya >5kg kilo kaybı	
4,5 METRE YÜRÜME ZAMANI	Boy ≤159 cm ≥7 sn Boy >159 cm ≥6 sn	Boy ≤173 cm ≥7 sn Boy >173 cm ≥6 sn
KAVRAMA GÜCÜ	¹ VKİ ≤23: ≤17 VKİ 23,1-26: ≤17,3 VKİ 26,1-29: ≤18 VKİ >29: ≤21	VKİ ≤24: ≤29 VKİ 24,1-26: ≤30 VKİ 26,1-28: ≤30 VKİ >28: ≤32
FİZİKSEL AKTİVİTE	<270kcal/hafta (2 saatlik yürüyüş)	<383kcal/hafta (2,5 saatlik yürüyüş)
HALSİZLİK	² CES-D'ye 7 veya 20. sorularından herhangi birine haftanın 3-4 günü için cevap vermesi •Her şeye efor sarf etmem gerektiğini hissettim. •İşler yolunda gitmedi.	

¹VKİ: Vücut kitle indeksi, ²CES-D: Center for Epidemiologic studies Depression Scale,

2.4 SİROZ-KIRILGANLIK İLİŞKİSİ

Dekompanse sirozlu hastalarda sarkopeni ve kırılğanlık sıkça karşılaşılan klinik tablolardır. Sarkopeni %40-70 oranında görülürken, [35] [36] kırılğanlık %18-43 oranında görülür. [7] [6]

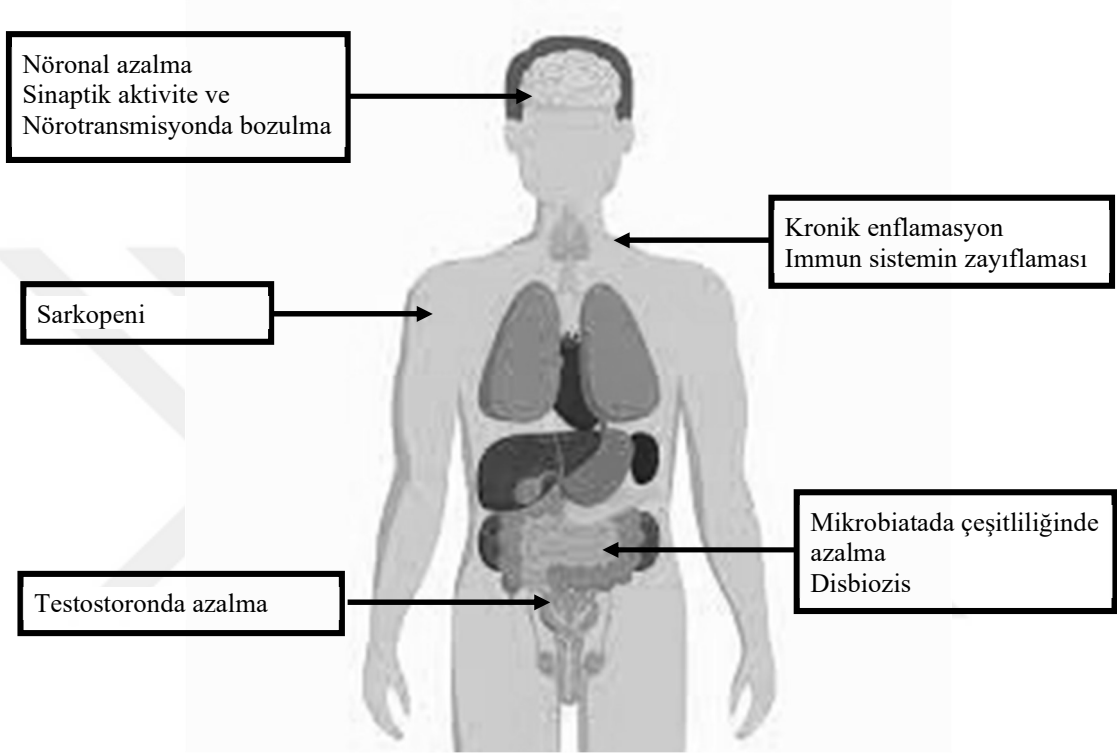
Genel olarak baktığımızda sirozda kırılğanlık daha çok kas fonksiyonlarının bozulmasını temel alırken sarkopeni kas kitlesine bağımlıdır.

Sirotik hastalarda kas kitlesindeki azalma ile kas gücünün prognostik önemleri karşılaştırılmıştır. Kas gücündeki azalmanın kas kitlesindeki azalmaya göre sirotik komplikasyonların gelişiminde rolünün görece daha fazla olduğu saptanmıştır. [37]

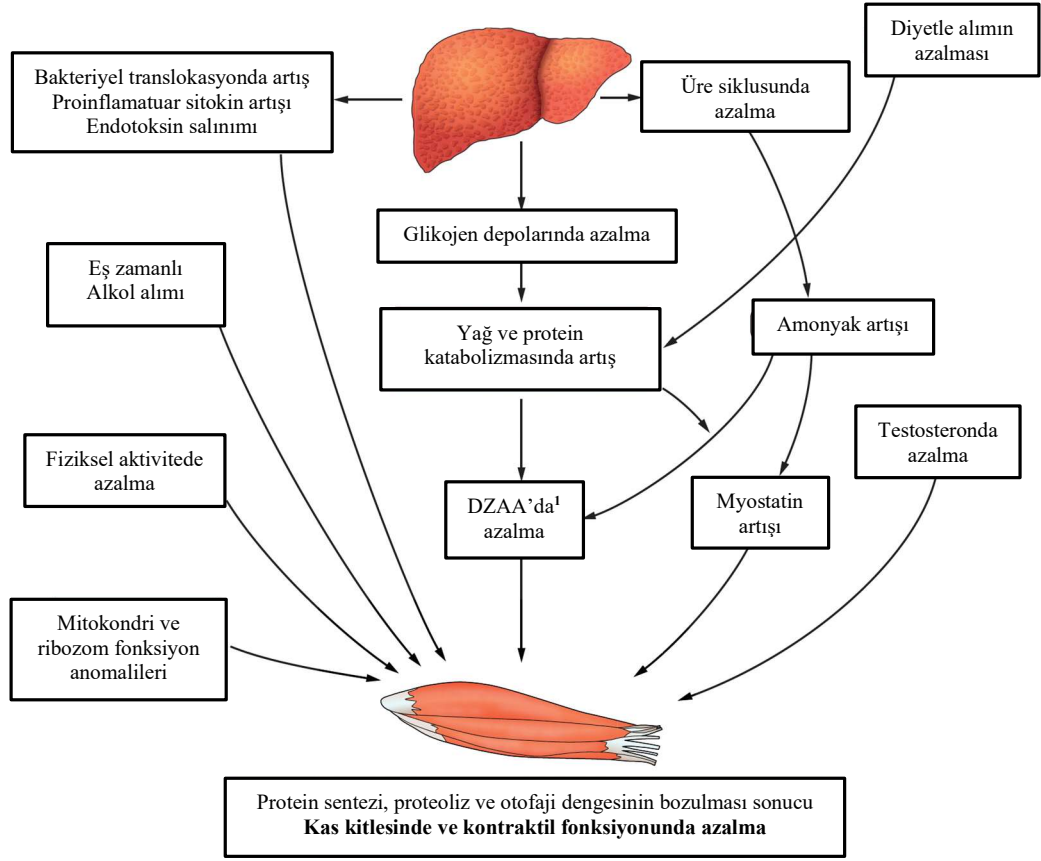
Sarkopeni ve kırılğanlığın ortak ve farklı yönleri araştırıldığında; gelişim süreçlerinin birebir aynı olmaması ve klinik özellikler açısından tam örtüşmemeleri nedeniyle sinonim olarak tanımlanmaktan uzaklaşmıştır. Ancak sarkopeninin karaciğer sirozunda görülen fiziksel kırılğanlık fenotipi için dominant tetikleyici olduğu düşünülmüştür. [38]

Kırılğanlığın altta yatan patofizyolojisi net olarak anlaşılammış olmakla birlikte multisistemik bir sürecin kırılğanlığa yol açtığı düşünülmektedir.

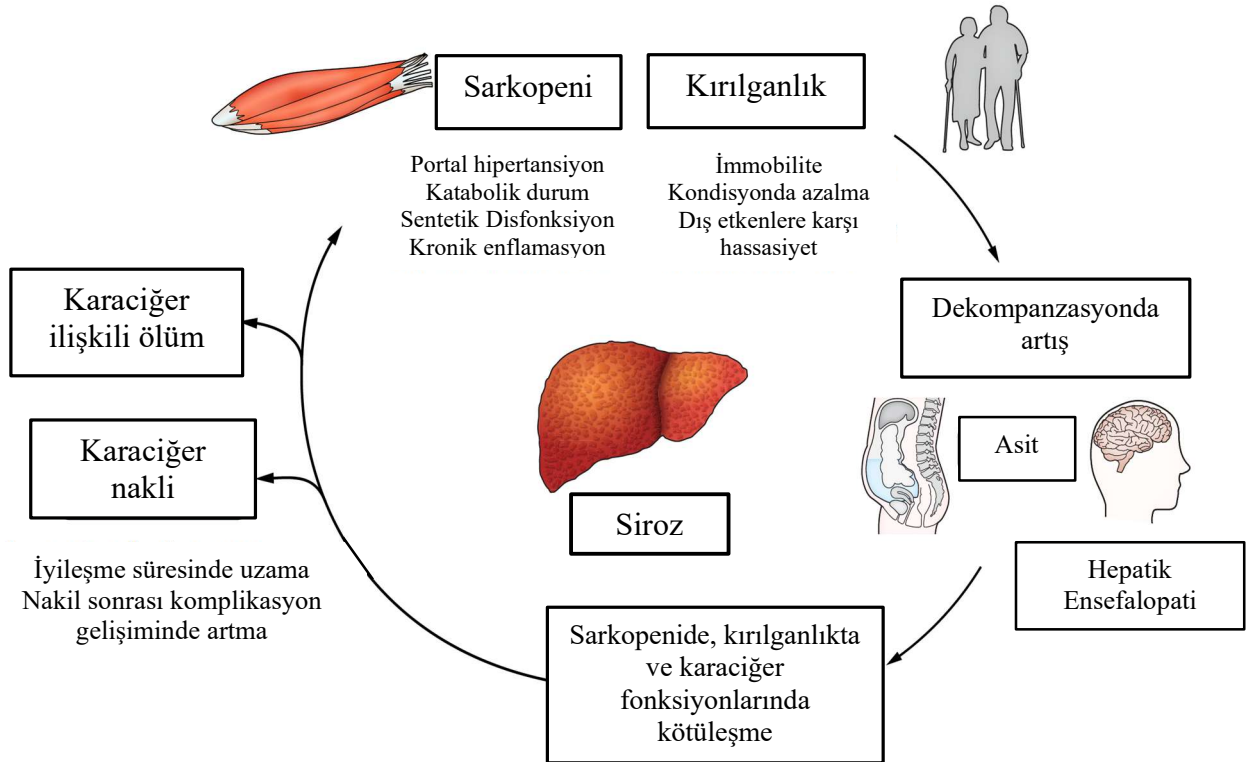
Sirozda ise hepatik ensefalopati, sarkopeni, gastrointestinal mikrobiotanın değişimi ve bakteriyel translokasyon, endotoksemi ve ağırlaşan kronik enflamasyon, dekompanzasyonla ilişkilidir ve kırılganlık fenotipinin oluşmasında etkilidir. [39] **şekil 1, 2 ve 3'de** sirozda kırılganlık gelişimiyle ilişkili olabilecek faktörler gösterilmiştir.



şekil 1: Sirozda kırılganlık gelişiminde suçlanan faktörler [39]



Şekil 2: Sirozda sarkopeni gelişiminde suçlanan faktörler
¹DZAA: Dalı zincirli aminoasit [39]



Şekil 3: Sarkopeni ve kırılgnlığın Siroz ve Komplikasyonları ile potansiyel ilişkisi [39]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Başhekimliği onayı, Etik Kurul 08.09.2020 tarih ve 15/310 karar numaralı izni alınmıştır. **(bknz: Ek-1)** Çalışmamızda hastalara ek tetkik yapılması veya herhangi ek tıbbi uygulama planlanmamış olması nedeniyle bütçe desteği talep edilmemiştir. Çalışmamız Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen standartlara uyulacak şekilde yürütülmüştür.

Mart 2021 ile Ekim 2021 tarihleri arasında gastroentoloji kliniğine başvuran ve ICD-10 kriterlerine göre K-74, Karaciğer Fibroz Ve Sirozu tanısı olan 18-80 yaş aralığındaki hastalar başvuru sırasına göre kesitsel ve prospektif şekilde çalışmaya dahil edildi. Merkezi Sinir Sistemi hastalığı, bilinen malignite, akut böbrek yetmezliği gibi klinik tablolardan herhangi birisine sahip olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Hastanın yürümesini ve dolayısıyla Kırılgnalık değerlendirmesini etkileyebileceği için ortopedik patolojisi olan hastalar da çalışmadan dışlanmıştır.

Hepatik Ensefalopati'nin kırılgnalık fenotipinin oluşumunda kritik rol oynaması ve kırılgnalık parametrelerini etkileyeceğinden dolayı belirgin hepatik ensefalopatisi olan hastalar çalışmamızdan dışlanmıştır. Hastaların dahil edilme ve dışlanma kriterleri **Tablo 3.1**'de özetlenmiştir.

Tablo 3.1: Araştırmaya dahil olma ve dışlama kriterleri

Dahil Edilme Kriterleri	Dışlama Kriterleri
<ul style="list-style-type: none">• 18-80 yaş aralığında olmak• Karaciğer Sirozu tanısıyla takip edilmek• Kırılgnalık ölçütüne etki edebilecek aktif hastalığın olmaması	<ul style="list-style-type: none">• 18-80 yaş aralığı dışında olmak• Aktif malignite, merkezi sinir sistemi hastalığı, akut böbrek hasarı, belirgin ensefalopati'den herhangi birisinin bulunması• Ortopedik olarak hastanın hareketini kısıtlayan herhangi hastalık

Kırılğanlığın karaciğer sirozlu hastalarda komplikasyonların gelişimi ve mortaliteyi ön görmekteki etkinliğini değerlendirdiğimiz çalışmamızda kırılğanlık, Fried Frailty Index (FFI) ile değerlendirilmiştir. **(Tablo 2.5)**

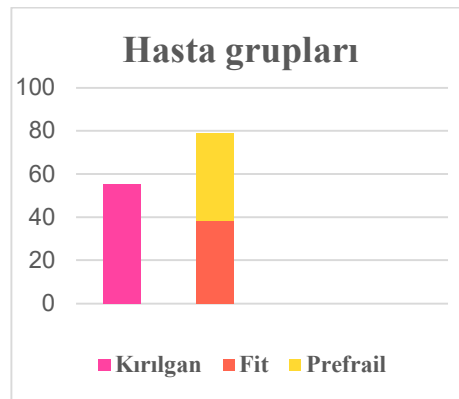
Daha önce sirozlu hastalarda kırılğanlık FFI ile değerlendirildiğinde, hastalarda asit gelişimi, hastane yatış sıklığında artış ve yatış süresinin uzunluğuyla ilişkilendirilmiştir. [3]

Biz de çalışmamızda sirozlu hastalarda FFI ile kırılğanlığı ölçerek, kırılğanlığın asit, hepatik ensefalopati gibi komplikasyonlarla, hastaneye yatışla, mortalite ile ilişkisini ölçmeyi, komplikasyonları ve mortaliteyi ön görmede MELD ve CTP skorlarıyla karşılaştırmayı amaçladık.

Araştırma başlangıcında hastalara çalışmanın amacı ve kullanılacak ölçütler açıklanarak bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldı. **(Bknz: Ek – 2)**

Hastalarda ilk değerlendirme anında FFI ile kırılğanlık ölçüldü. FFI ile değerlendirilirken; kilo kaybı, fiziksel aktivitede azalma ve halsizlik gibi parametrelere ait veriler hasta ve yakınlarının sorgulanmasıyla elde edildi. Kas gücü ölçümü için kavrama gücü kullanıldı. Alt sınır değerler hastaların VKİ'lerine göre değişkenlik gösterecek şekilde kabul edildi. Yürüme hızında azalma ise dört buçuk metre yürüme testi ile değerlendirildi. Hastalar bu beş paramterle ile değerlendirildiğinde 3 veya daha fazla parametresi uygun olan hastalar frail, 1 veya 2 parametresi pozitif olan hastalar prefrail ve tüm parametreleri normal olan hastalar ise fit olarak değerlendirildi.

Hastalar iki gruba bölündü. Birinci grup kırılğan hastalardan oluşurken ikinci gruba fit ve prefrail olan hastalar dahil edildi. Hastaların dağılımı **Grafik 3.1'de** gösterilmiştir.

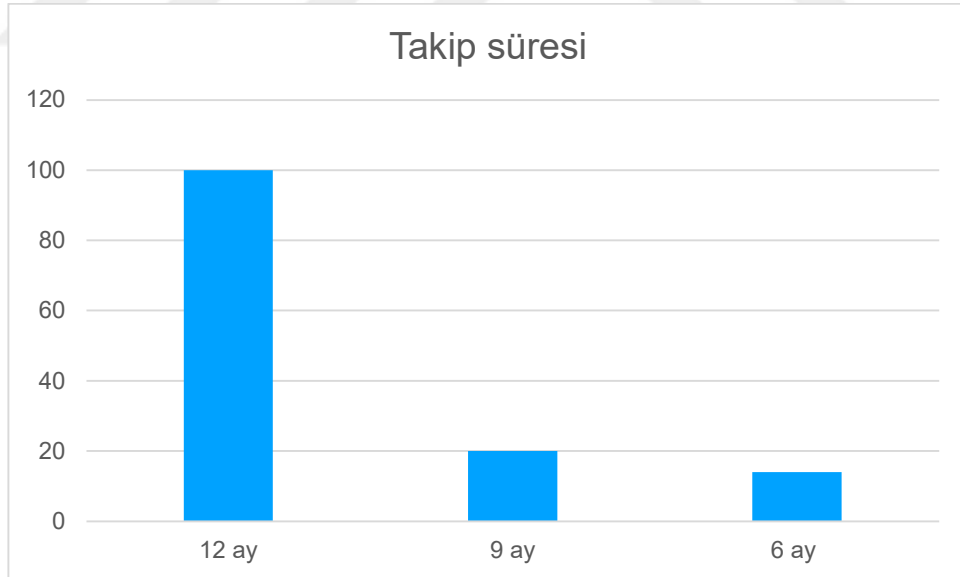


Grafik 3.1: Hasta gruplarının dağılımı

Hastaların kırılgnlık değerlendirmesi haricinde; demografik verileri (yaş, cinsiyet, Vücut Kitle İndeksi), ek hastalıkları, kullanmakta oldukları ilaçlar, sirotik komplikasyon geçmişleri, siroz tanı yaşları sorgulanarak kaydedildi. İlk değerlendirmede MELD ve CTP skorları da hesaplanarak not edildi.

Sirozlu hastalarda kırılgnlığın sıklığını inceleyen daha önceki çalışmalar referans alındığında [40] %15'lik Fried Criteria skorundaki beklenen fark (herhangi bir alt grupta %20'ye karşılık %5) %95 güven aralığı %80 güç için araştırmaya dahil edilmesi gereken kişi sayısı en az 176 olarak hesaplanmıştır. Ancak pandemi süreci nedeniyle hastaneye başvuruların azalmış olması nedeniyle çalışmaya 134 hasta dahil edilebilmiştir. 100 hasta 1 yıl, 20 hasta 9 ay ve 14 hasta ise 6 ay takip edilmiştir. Hastaların takip süresi **grafik 3.2'de** gösterilmiştir.

Araştırmaya alınan 134 hasta 3 aylık periyotlarla poliklinik kontrollerinde veya telefonla aranarak tekrar değerlendirilmiştir. Hastalar geçen üç aylık periyotta hastane yatışı olup olmadığı, masif asit gelişimi ve hepatik ensefalopati gelişimi açısından sorgulanmıştır. Hastalardan alınan yorumlar elektronik sağlık kayıtlarıyla teyit edilmiştir.



Grafik 3.2: Hasta takip süreleri

3 aylık periyotlarla aranan hastalar; masif asit gelişimi için karında belirgin şişkinlikle hastane başvurusu olup olmaması şeklinde, covert hepatik ensefalopati açısından davranış değişiklikleri, uyku düzeninde bozulma, veya kognitif fonksiyonlarda gerileme şeklinde, overt hepatik ensefalopati açısından bilinç kaybı, zaman ve/veya mekan oryantasyonunda bozulma klinikleri şeklinde sorgulanmıştır.

Varis kanaması, hepatorenal sendrom gibi komplikasyonların gelişimi hastane elektronik sağlık kayıtları üzerinden sorgulanmıştır.

3.1 İstatistiksel Metot

Prospektif olarak toplanan veriler çalışma boyunca excel programıyla kaydedilip daha sonra bilgisayarda istatistik analizlerin tümü R yazılımı (versiyon 4.1.2) kullanılarak gerçekleştirildi (R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, Available online: <http://www.r-project.org/>). Analizlerde gtsurvey v1.5.2, survival v3.2-13, survminer v0.4.9 ve pROC v1.18.0 paketleri kullanıldı [1,2,3,4]. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile Q-Q plot ve histogram grafikleri ile denetlendi. Sürekli değişkenler ortanca (25.-75. çeyrek) ve ortalama \pm standart sapma olarak belirtildi. Kategorik veriler frekans (yüzde) ile sunuldu. Sürekli veriler Mann Whitney U ile analiz edildi. Kategorik veriler için gözlem sayısının yeterli olduğu durumda Pearson Ki-kare testi ile, gözlem sayılarının yetersiz olduğu durumda Fisher'in kesin testi ile karşılaştırıldı. Belirli parametrelerin klinik sonuçları tahmin edebilme yeteneği ROC analizi ile değerlendirildi. Takip süresi içerisinde sağ kalım ve kümülatif insidans oranlarının karşılaştırılması için log karşılaştırmalı Kaplan-Meier analizi yapıldı. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmadaki hastalar fit ve prefrail olanlar (n=79) ile frail olanlar (n=55) olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Bu iki gruptaki hastaların temel özellikleri **tablo 4.1'de** verilmiştir. Çalışmadaki hastaların %49'u erkek (n:65), %51'i kadındı (n=69).

Çalışmadaki hastaların Ortalama yaşları $62,4 \pm 10,5$ S.S. yıl, Vücut kitle indeksi (VKİ) $30,0 \pm 5,4$ S.S kg/m² olarak saptandı. Hastaların; %34'ü (n=45) 1 yıldan kısa süredir, %30'u (n=40) 1 ile 5 yıl arasında ve %36'sı (n=49) 5 yıldan uzun süredir siroz tanısıyla takipliydi. Tüm hastalardaki siroz etiyolojisinde; NASH %37 (n=50), kronik viral hepatitler %20 (n=26), Otoimmün karaciğer hastalıkları % 11 (n=14) alkolik karaciğer hastalığı %6 (n=8) ve kriptojenik sirozun %22 (n=30) oranında rol oynadığı saptandı.

Tablo 4.1: Hastaların genel özellikleri

Özellikler	N = 134
Yaş	62.4 ± 10,5
Cinsiyet	
Erkek	65 (%49)
Kadın	69 (%51)
VKİ, kg/m²	30,0 ± 5,4
Tanı Yaşı	
<1 yıl	45 (%34)
1-5 yıl	40 (%30)
≥5 yıl	49 (%37)
Siroz Etiyolojisi	
HBV	23 (%17)
HCV	4 (%3,0)
Alkol	8 (%6,0)

Özellikler	N = 134
NAFLD	50 (%37)
Kriptojenik	30 (%22)
OİH	6 (%4,5)
PBK	6 (%4,5)
PSK	2 (%1,5)
Kardiyak	2 (%1,5)
Diğer	3 (%2,2)
Hipertansiyon	58 (%43)
Diyabet	78 (%58)
KAH	22 (%16)
Kalp yetmezliği	10 (%7,5)
KBH	16 (%12)
Kırılgnlık	
Fit	39 (%29)
Prefrail	40 (%30)
Frail	55 (%41)

VKİ: Vücut kitle indeksi, NAFLD: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, OİH: Otoimmün hepatit, PBK: Primer biliyer kolanjit, PSK:Primer sklerozan kolanjit, KAH: Koroner arter hastalığı, KBH: Kronik böbrek hastalığı

4.1 Demografik Ve Klinik Bulgular

İki hasta grubunun (fit ve prefrail / frail) demografik verilerinin ve klinik bulgularının karşılaştırılması tablo 4.2’de gösterilmiştir. Kırılgn gruptaki hastaların yaş ortalaması diğer gruba göre anlamlı yüksek saptandı ($p<0,001$). İki grup arasında cinsiyet ve VKİ karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Kırılgn hasta grubunda hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve kronik böbrek yetmezliği görülme sıklığı diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0,05$). Kırılgn olan hasta grubunda diyabet sıklığı diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. ($p=0,033$)

MELD ve CTP skorları kırılğan olan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0,001$). Kırılğan olan hasta grubunda asit varlığı diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p<0,001$). Kırılğan olan hasta grubunda rifaksimin, furosemid ve spironolakton tedavisi alan hasta sayısı diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p<0,05$). İki hasta grubu karşılaştırıldığında siroz etiyojisi, varis varlığı, varis kanama öyküsü ve L-Ornitin L-Aspartat kullanımı istatistiksel olarak benzer saptanmıştır. ($p>0,05$)

Tablo 4.2: Gruplara göre hastaların klinik özellikleri

Özellikler	Hasta grupları		p değeri
	Kırılğan, N = 55	Fit/Prefrail, N = 79	
Yaş	67 (61-73)	59 (53-67)	<0,001
Cinsiyet			0,347
Erkek	24 (%44)	41 (%52)	
Kadın	31 (%56)	38 (%48)	
VKİ, kg/ m²	30,4 (27,2-34,6)	29,6 (25,4-32,7)	0,189
Komorbidite			
Hipertansiyon	30 (%55)	28 (%35)	0,028
Diyabetes mellitus	38 (%69)	40 (%51)	0,033
Koroner arter hastalığı	17 (%31)	5 (%6,3)	<0,001
Kalp yetmezliği	7 (%13)	3 (%3,8)	0,091
Kronik böbrek yetmezliği	11 (%20)	5 (%6,3)	0,016
Siroz etiyojisi			0,129
Kronik Viral hepatit	7 (%13)	20 (%25)	
Alkol	4 (%7,3)	4 (%5,1)	
NASH	23 (%42)	27 (%34)	
Otoimmün Karaciğer Hastalığı*	3 (%5,5)	11 (%14)	
Kriptojenik ve Diğer**	18 (%33)	17 (%22)	
MELD Skoru	11,0 (9,0-16,0)	9,0 (7,0-11,0)	<0,001
CTP Skoru	7,00 (6,00-7,50)	5,00 (5,00-6,00)	<0,001
CTP Sınıflaması			<0,001
A	21 (%38)	59 (%75)	
B	30 (%55)	17 (%22)	
C	4 (%7,3)	3 (%3,8)	
Asit			<0,001
Yok	16 (%29)	59 (%75)	
Hafif/Kontrol altında	38 (%69)	18 (%23)	
Belirgin/yaygın	2 (%2,5)	1 (%1,8)	
Varis	38 (%69)	52 (%66)	0,692
Varis Kanama öyküsü	12 (%22)	18 (%23)	0,895
Beta bloker kullanımı	44 (%56)	36 (%65)	0,257
Furosemid kullanımı	21 (%38)	17 (%22)	0,035
Spironolakton kullanımı	29 (%53)	17 (%22)	<0,001
Rifaksimin kullanımı	9 (%16)	4 (%5,1)	0,030
L-ornitin L-aspartat kullanımı	17 (%31)	19 (%24)	0,378

*Otoimmün karaciğer hastalığı: Otoimmün hepatit, Primer biliyer kolanjit, primer sklerozan kolanjit **Diğer sebepler: Kardiyak Siroz, Granülomatoz karaciğer hastalığı (n=3). VKİ: Vücut kitle indeksi, MELD: Model for end stage liver disease, CTP: Child-Turcotte-Pugh. NASH: Non alkolik steatohepatit

Hasta gruplarının laboratuvar değerlerinin kıyaslanması **tablo 4.3'de** gösterilmiştir. Kırılğan hasta grubunda albümin seviyeleri diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü. ($p=0,019$). Hasta grupları arasında bilirubin seviyeleri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p<0,05$). Kırılğan grupta INR ve kreatinin değerleri diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Kırılğan grupta sodyum ve hemoglobin seviyeleri diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p<0,05$). İki grup arasında platelet değerleri istatistiksel olarak benzer saptanmıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.3: Gruplara göre hastaların laboratuvar değerleri

Laboratuvar	Hasta grupları		p değeri
	Kırılğan, N = 55	Fit/Prefrail, N = 79	
Albumin (g/dl)	3,60 (3,10-3,80)	3,80 (3,20-4,20)	0,019
INR	1,28 (1,12-1,42)	1,14 (1,04-1,30)	0,005
Direkt Bilirubin (mg/dl)	0,48 (0,31-0,73)	0,44 (0,30-0,70)	0,509
Total Bilirubin (mg/dl)	0,99 (0,60-1,49)	1,00 (0,67-1,40)	0,508
Sodyum (mEq/L)	137,0 (133,5-140,0)	139,0 (137,0-141,0)	<0,001
Kreatinin (mg/dl)	0,90 (0,76-1,17)	0,80 (0,70-0,90)	0,004
Hemoglobin (g/dl)	10,10 (8,95-12,00)	11,70 (10,35-13,25)	0,001
Platelet ($10^3/mm^3$)	114 (84-181)	110 (77-146)	0,294

INR: International Normalised Ratio

4.2 Hasta Gruplarında Komplikasyonların İncelenmesi

İki hasta grubunun komplikasyonlar, planlanmayan hastane yatışı ve mortalite açısından karşılaştırılması **tablo 4.4'de** gösterilmiştir.

İki grup karşılaştırıldığında kırılğan olan hasta grubunda asit ve hepatik ensefalopati gelişimi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p<0,001$).

İki grup karşılaştırıldığında; HRS ve SBP gelişimi kırılğan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazlaydı ($p<0,05$). İki grup karşılaştırıldığında planlanmayan hastane yatışları kırılğan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sıktı ($p<0,001$).

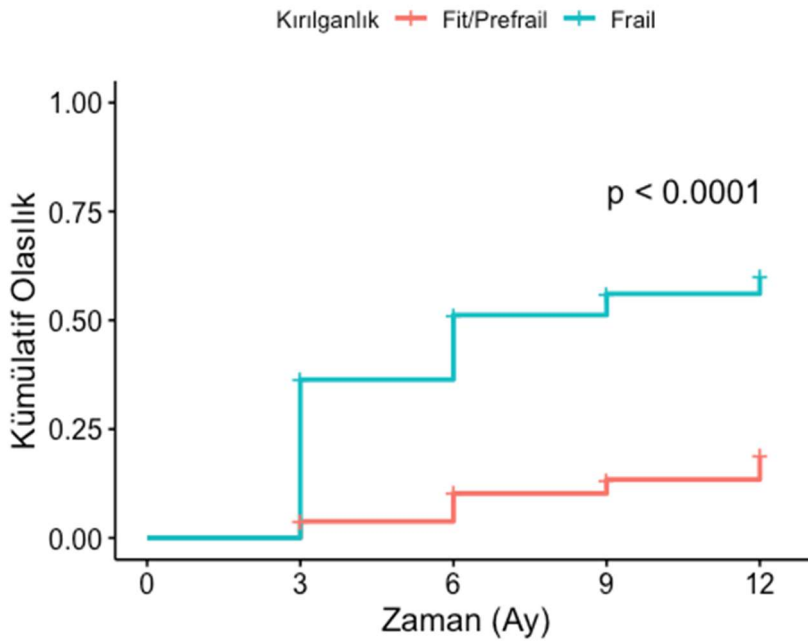
İki grup karşılaştırıldığında mortalite oranları kırılğan olan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. ($p=0,001$). İki grup varis kanaması ve HCC gelişimi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.4: Hasta gruplarında komplikasyon, hastane yatışı ve mortalite kıyaslaması

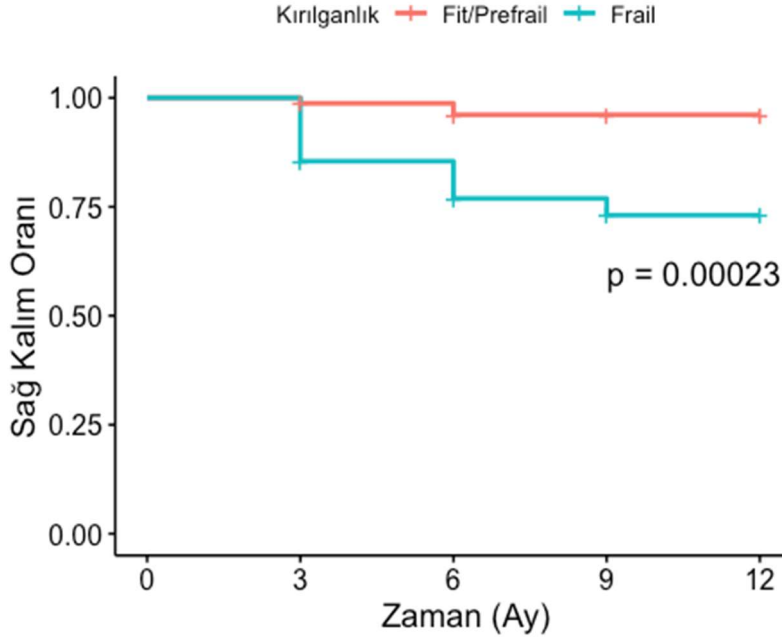
	Hasta grupları		p değeri
	Kırılgan, N = 55	Fit/Prefrail, N = 79	
Asit gelişimi	19 (%35)	7 (%8,9)	<0,001
HE gelişimi	27 (%49)	4 (%5,1)	<0,001
Varis kanaması gelişimi	8 (%15)	4 (%5,1)	0,071
HRS gelişimi	13 (%24)	1 (%1,3)	<0,001
SBP gelişimi	5 (%9,1)	0 (%0)	0,010
HCC Gelişimi	2 (%3,6)	2 (%2,5)	>0,999
Hastane yatışı	30 (%55)	13 (%16)	<0,001
Mortalite	12 (%22)	3 (%3,8)	0,001
Olumsuz sonlanım	40 (%73)	17 (%22)	<0,001

HE: Hepatik ensefalopati, HRS: Hepatorenal sendrom, SBP: Spontan bakteriyel peritonit, HCC: Hepatoselüler karsinom,

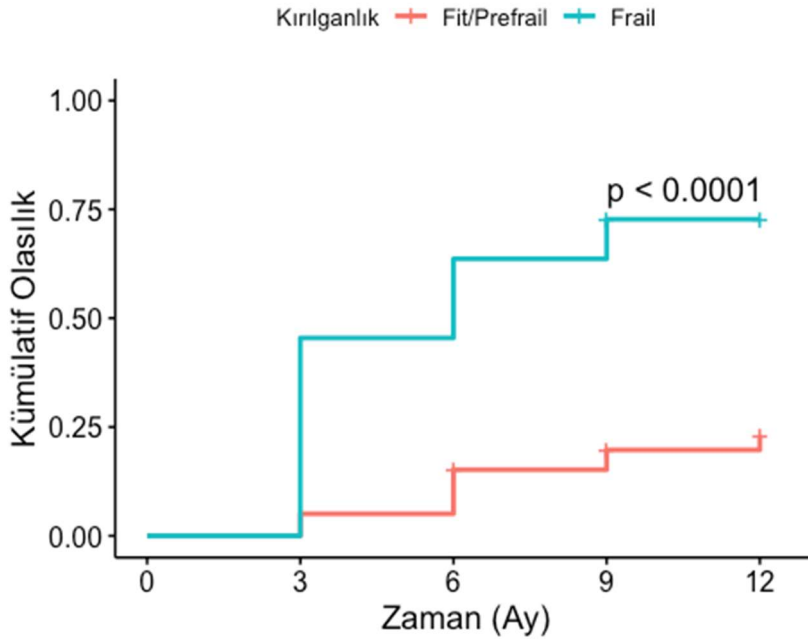
Takibin 3.ayından itibaren komplikasyon gelişimi, planlanmayan hastane yatışı ve mortalite kümülatif olarak değerlendirildiğinde kırılgan hasta grubunda istatistiksel olarak daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır ($p < 0,0001$). İki grubun takip süreciyle planlanmayan hastane yatışı, mortalite ve tüm olumsuz sonuçlar açısından karşılaştırılması **Grafik 4.1, 4.2 ve 4.3'de** verilmiştir.



Grafik 4.1: Sirozlu hastaların takibi sırasında meydana gelen hastaneye yatış kümülatif olasılıklarının fit/prefrail ve frail hasta grupları arasında karşılaştırılması



Grafik 4.2: Sirozlu hastaların takibi sırasında sağ kalım yüzdelerinin fit/prefrail ve frail hasta grupları arasında karşılaştırılması



Grafik 4.3: Sirozlu hastaların takibi sırasında meydana gelen tüm olumsuz olayların (komplikasyon, hastane yatışı ve ölüm) kümülatif olasılıklarının fit/prefrail ve frail hasta grupları arasında karşılaştırılması

4.3 Kırılgnlık İle CTP Ve MELD Skorlarının Karşılaştırılması

İki hasta grubu karşılaştırıldığında kırılgn hastalardan oluşan grupta CTP (Child-turcott-pugh) ve MELD (Model for End-stage liver disease) skorları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. Grupların CTP ve MELD skorları **tablo 4.5**'de gösterilmiştir.

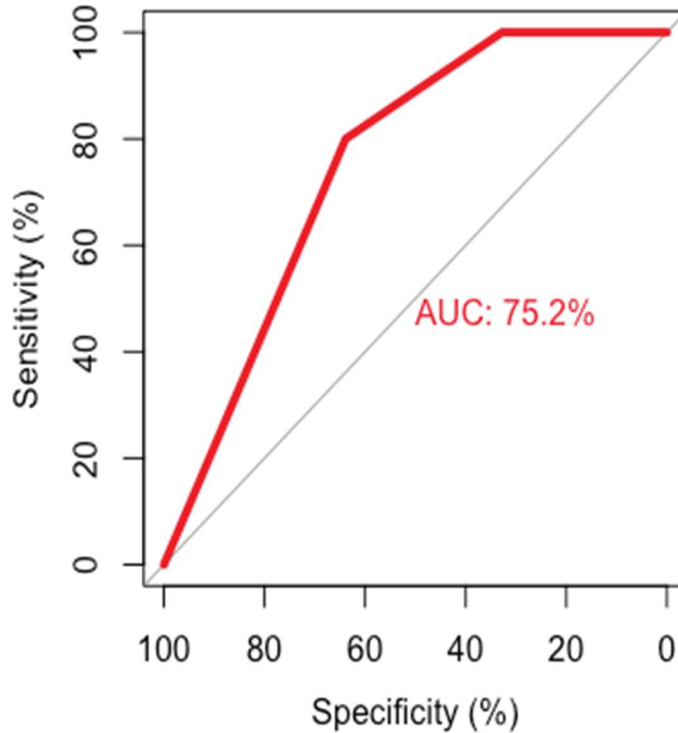
Tablo 4.5: Hasta Gruplarında CTP ve MELD skorları

	Hasta Grupları		p değeri
	Kırılgn, N = 55	Fit/Prefrail, N = 79	
MELD skoru	11,0 (9,0-16,0)	9,0 (7,0-11,0)	<0,001
CTP skoru	7,00 (6,00-7,50)	5,00 (5,00-6,00)	<0,001
CTP Evresi			<0,001
A	21 (%38)	59 (%75)	
B	30 (%55)	17 (%22)	
C	4 (%7,3)	3 (%3,8)	

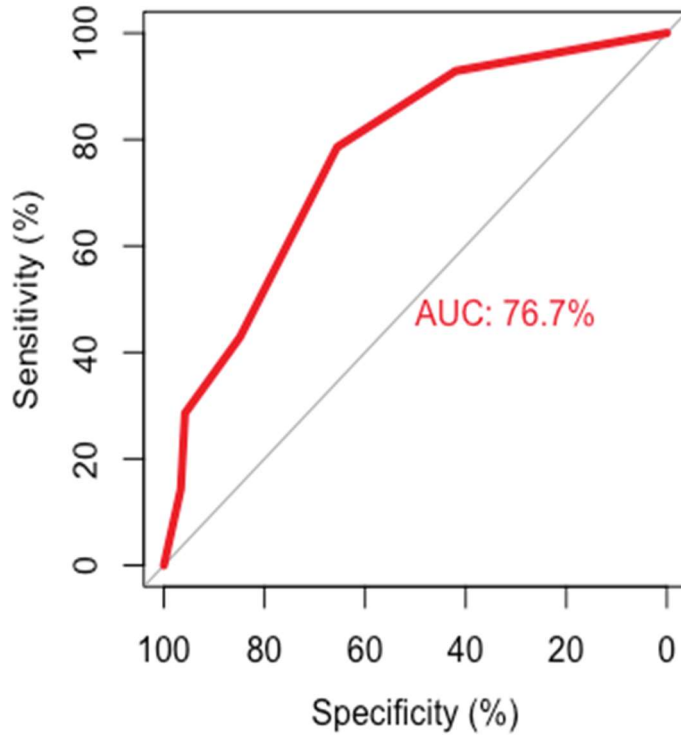
CTP: Child-Turcotte Pugh

MELD: Model for End stage Liver disease

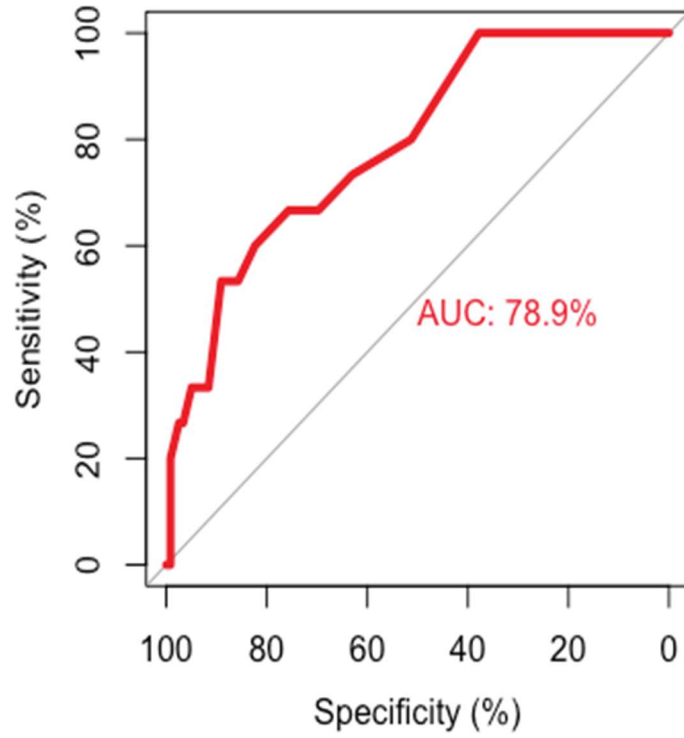
Kırılgnlığın, CTP ve MELD skorlamalarının mortaliteyi ön görmedeki etkinlikleri **grafik 4.4, 4.5 ve 4.6**'da gösterilmiştir.



Grafik 4.4: Kırılgnlığın mortaliteyi ön görmedeki etkinliği

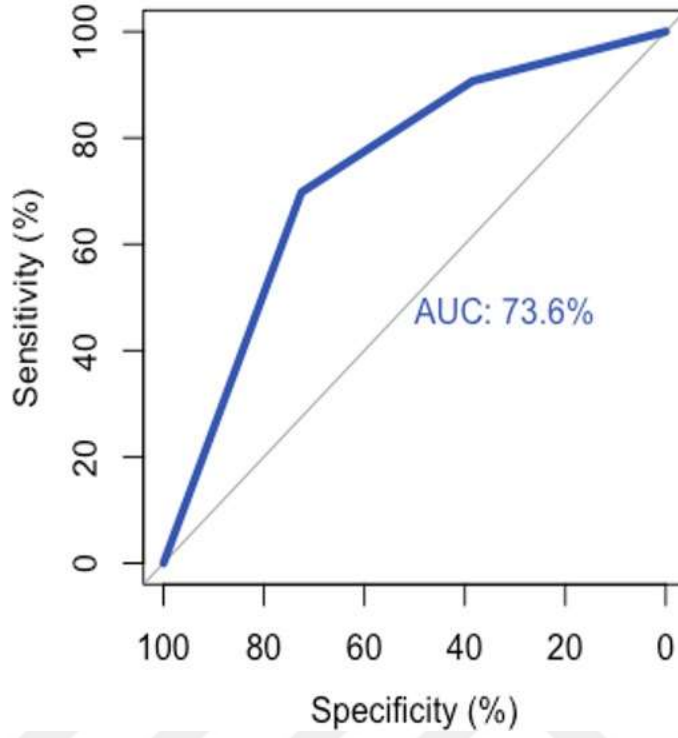


Grafik 4.5: CTP (Child-Turcotte-Pugh) skorunun mortaliteyi ön görmedeki etkinliği

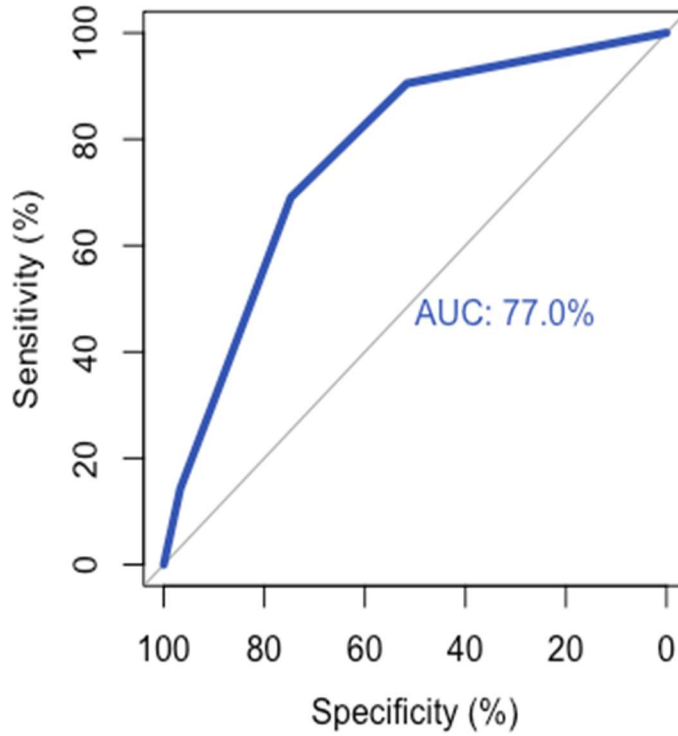


Grafik 4.6: MELD (Model for End-stage liver disease) skorunun mortaliteyi ön görmedeki etkinliği

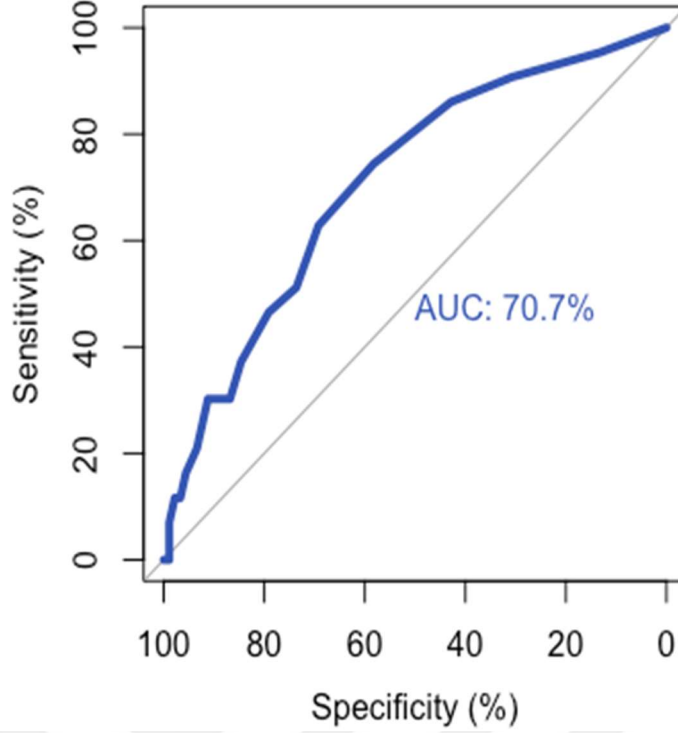
Kırılgnlığın, CTP ve MELD skorlarlamalarının planlanmayan hastane yatışını ön görmedeki etkinlikleri **grafik 4.7, 4.8 ve 4.9'da** gösterilmiştir.



Grafik 4.7: Kırılgnlığın hospitalizasyonu ön görmedeki etkinliği



Grafik 4.8: CTP (Child-Turcotte-Pugh) skorunun hospitalizasyonu ön görmedeki etkinliği



Grafik 4.9: MELD (Model for End-stage liver disease) skorunun mortaliteyi ön görmedeki etkinliği

Kırılgnlık, CTP ve MELD skorlarının mortalite ve planlanmayn hastane yatışını ön görmedeki etkinlikleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p>0,05$)

4.4 Kırılgnlık Parametreleri İle Komplikasyonların İlişkisi

4.4.1 Kilo kaybı ile komplikasyonların ilişkisi

Kilo kaybı olan ve olmayan hastaların komplikasyonlar, hastane yatışı ve mortalite açısından kıyaslanması **tablo 4.6'da** gösterilmiştir. İki grup karşılaştırıldığında, asit gelişimi kilo kaybı olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla saptanmıştır ($p=0,004$). İki grup karşılaştırıldığında hepatik ensefalopati gelişimi kilo kaybı olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla saptanmıştır. ($p=0,02$). İki grup karşılaştırıldığında planlanmayan hastane yatışı kilo kaybı olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. ($p<0,001$). İki grup karşılaştırıldığında mortalite oranı kilo kaybı olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla saptanmıştır ($p=0,05$). Spontan bakteriyel peritonit (SBP), varis kanaması, HCC gelişimi, CTP ve MELD skorları iki grupta karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. ($p>0,05$)

Tablo 4.6: Kilo kaybı olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

	Kilo kaybı		p değeri
	Var, N = 20	Yok, N = 114	
Asit gelişimi	9 (%45)	17 (%15)	0,004
HE gelişimi	9 (%45)	22 (%19)	0,020
Varis kanaması gelişimi	3 (%15)	9 (%7,9)	0,388
HRS gelişimi	5 (%25)	9 (%7,9)	0,037
SBP gelişimi	1 (%5,0)	4 (%3,5)	0,560
HCC gelişimi	0 (%0)	4 (%3,5)	>0,999
Hastane yatışı	13 (%65)	30 (%26)	<0,001
Mortalite	5 (%25)	10 (%8,8)	0,050
CTP skoru	7,00 (6,00-7,00)	6,00 (5,00-7,00)	0,149
MELD Skoru	10,0 (9,0-14,5)	10,0 (8,0-13,0)	0,376

HE: Hepatik ensefalopati, HRS: Hepatorenal sendrom, SBP: Spontan bakteriyel peritonit, HCC: Hepatoselüler karsinom, CTP: Child-turcott-pugh, MELD: Model for End-stage liver disease

4.4.2 Kas gücünde azalma ile komplikasyonların ilişkisi

Kas gücünde azalma olan ve kas gücü normal olan iki grubun komplikasyonlar, hastane yatışı, mortalite ve CTP, MELD skorları açısından karşılaştırılması **tablo 4.7'de** gösterilmiştir. İki grup karşılaştırıldığında asit ve HE gelişimi kas gücünde azalma olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla saptanmıştır ($p<0,001$). İki grup karşılaştırıldığında kas gücü düşük olan grupta hastane yatışı ve mortalite istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla saptanmıştır (sırayla $p<0,001$ ve $p=0,08$). CTP ve MELD skorları kas gücü düşük olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0,001$). İki grup karşılaştırıldığında HRS gelişimi kas gücü düşük olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla saptanmıştır ($p=0,002$). İki grup arasında varis kanaması, SBP ve HCC gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.7: Kas gücü düşük ve normal hastaların karşılaştırılması

	Kas gücüne göre hasta grupları		p değeri
	Düşük, N = 83	Normal, N = 51	
Asit Gelişimi	24 (%29)	2 (%3,9)	<0,001
HE Gelişimi	29 (%35)	2 (%3,9)	<0,001
Varis kanaması gelişimi	10 (%12)	2 (%3,9)	0,131
HRS Gelişimi	14 (%17)	0 (%0)	0,002
SBP Gelişimi	5 (%6,0)	0 (%0)	0,156
HCC Gelişimi	2 (%2,4)	2 (%3,9)	0,635
Hospitalizasyon	37 (%45)	6 (%12)	<0,001
Mortalite	14 (%17)	1 (%2,0)	0,008
CTP Skoru	6,50 (5,25-7,00)	5,00 (5,00-6,00)	<0,001
MELD Skoru	11,0 (9,0-14,0)	8,0 (7,0-10,5)	<0,001

HE: Hepatik ensefalopati, HRS: Hepatorenal sendrom, SBP: Spontan bakteriyel peritonit, HCC: Hepatoselüler karsinom, CTP: Child-turcott-pugh, MELD: Model for End-stage liver disease

4.4.3 Yürüme hızında azalma ile komplikasyonların ilişkisi

Yürüme hızında azalma olan ve yürüme hızı normal olan hastaların komplikasyon, hospitalizasyon, mortalite, ve CTP, MELD skorları açısından karşılaştırılması **tablo 4.8'de** gösterilmiştir. İki grup karşılaştırıldığında asit gelişimi yürüme hızında azalma olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla saptanmıştır (p=0,007). İki grup karşılaştırıldığında HE gelişimi yürüme hızında azalma olan grupta diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla saptanmıştır (P<0,001). İki grup karşılaştırıldığında HRS gelişimi yürüme hızında azalma olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla saptanmıştır (p=0,004). İki grup karşılaştırıldığında hospitalizasyon ve mortalite oranları yürüme hızında azalma olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (sırayla p<0,001 ve p=0,048). İki grup CTP ve MELD skorları açısından karşılaştırıldığında iki skor da yürüme hızında azalma olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla saptanmıştır (p<0,001)

Tablo 4.8: Yürüme hızı düşük ve normal olan hastaların karşılaştırılması

	Yürüme hızına göre hasta grupları		p değeri
	Azalmış, N = 66	Normal, N = 68	
Asit Gelişimi	19 (%29)	7 (%10)	0,007
HE Gelişimi	28 (%42)	3 (%4,4)	<0,001
Varis kanaması gelişimi	9 (%14)	3 (%4,4)	0,062
HRS Gelişimi	12 (%18)	2 (%2,9)	0,004
SBP Gelişimi	4 (%6,1)	1 (%1,5)	0,205
HCC Gelişimi	2 (%3,0)	2 (%2,9)	>0,999
Hospitalizasyon	31 (%47)	12 (%18)	<0,001
Mortalite	11 (%17)	4 (%5,9)	0,048
CTP Skoru	7,00 (6,00-7,00)	5,00 (5,00-6,50)	<0,001
MELD Skoru	11,0 (9,0-15,8)	9,0 (7,0-11,0)	<0,001

HE: Hepatik ensefalopati, HRS: Hepatorenal sendrom, SBP: Spontan bakteriyel peritonit, HCC: Hepatoselüler karsinom, CTP: Child-turcott-pugh, MELD: Model for End-stage liver disease

4.4.4 Fiziksel aktivite düşüklüğü ile komplikasyonların ilişkisi

Fiziksel aktivitesi azalmış ve normal olan hastaların komplikasyonlar, hastane yatışı, mortalite ve CTP, MELD skorlarının karşılaştırılması **tablo 4.9'de** gösterilmiştir. İki grup karşılaştırıldığında asit ve HE gelişimi fiziksel aktivitede azalma olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla saptanmıştır (p<0,001).

İki grup karşılaştırıldığında HRS gelişimi fiziksel aktivitede azalma olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla saptanmıştır ($p<0,001$). İki grup karşılaştırıldığında fiziksel aktivitede azalma olan grupta SBP gelişimi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla saptanmıştır ($p=0,007$). Hospitalizasyon ve mortalite oranları da fiziksel aktivitede azalma olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla saptanmıştır (sırayla $p<0,001$ ve $p=0,015$). İki grupta CTP ve MELD skorları karşılaştırıldığında fiziksel aktivite düşük olan grupta iki skor da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla saptanmıştır ($p<0,001$)

Tablo 4.9: Fiziksel aktivitesi düşük ve normal olan hastaların karşılaştırılması

	Fiziksel aktiviteye göre hasta grupları		p değeri
	Azalmış, N = 51	Normal, N = 83	
Asit Gelişimi	18 (%35)	8 (%9,6)	<0,001
HE Gelişimi	26 (%51)	5 (%6,0)	<0,001
Varis kanaması gelişimi	7 (%14)	5 (%6,0)	0,211
HRS Gelişimi	12 (%18)	2 (%2,9)	<0,001
SBP Gelişimi	5 (%9,8)	0 (%0)	0,007
HCC Gelişimi	2 (%3,0)	2 (%2,9)	0,635
Hastane yatışı	27 (%53)	16 (%19)	<0,001
Mortalite	10 (%20)	5 (%6,0)	0,015
CTP Skoru	7,00 (6,00-7,50)	5,00 (5,00-7,00)	<0,001
MELD Skoru	11,0 (9,0-16,0)	9,0 (7,0-11,5)	<0,001

HE: Hepatik ensefalopati, HRS: Hepatorenal sendrom, SBP: Spontan bakteriyel peritonit, HCC: Hepatoselüler karsinom, CTP: Child-turcott-pugh, MELD: Model for End-stage liver disease

4.4.5 Halsizlik ile komplikasyonların ilişkisi

Halsizliği olan ve olmayan hastaların komplikasyonlar, hastane yatışı, mortalite, CTP ve MELD skorları açısından karşılaştırılması **tablo 4.10'da** verilmiştir.

İki grup karşılaştırıldığında asit ve HE gelişimi halsizliği olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla saptanmıştır ($p<0,001$). İki grup karşılaştırıldığında HRS gelişimi halsizliği olan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla saptanmıştır ($p<0,001$). İki grup karşılaştırıldığında SBP gelişimi halsizliği olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla saptanmıştır ($p=0,006$). Halsizliği olan grupta planlanmayan hastane yatışı ve mortalite oranları diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla saptanmıştır (sırayla $p<0,001$ ve $p=0,01$). İki grup karşılaştırıldığında CTP ve MELD skorları halsizliği olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0,001$).

İki grup arasında varis kanaması gelişimi ve HCC gelişimi açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$)

Tablo 4.10: Halsizliği olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

	Halsizliğe göre hasta grupları		p değeri
	Var, N = 49	Yok, N = 85	
Asit Gelişimi	17 (%35)	9 (%11)	<0,001
HE Gelişimi	25 (%51)	6 (%7,1)	<0,001
Varis kanaması gelişimi	7 (%14)	5 (%6,0)	0,122
HRS Gelişimi	12 (%18)	2 (%2,9)	<0,001
SBP Gelişimi	5 (%9,8)	0 (%0)	0,006
HCC Gelişimi	2 (%3,0)	2 (%2,9)	0,623
Hastane yatışı	26 (%53)	17 (%20)	<0,001
Mortalite	10 (%20)	5 (%6,0)	0,010
CTP Skoru	7,00 (6,00-8,00)	5,50 (5,00-7,00)	<0,001
MELD Skoru	12,0 (9,0-16,0)	9,0 (7,0-11,0)	<0,001

HE: Hepatik ensefalopati, HRS: Hepatorenal sendrom, SBP: Spontan bakteriyel peritonit, HCC: Hepatoselüler karsinom, CTP: Child-turcott-pugh, MELD: Model for End-stage liver disease

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada kırılmanın karaciğer sirozlu hastalarda komplikasyonların gelişimini, planlanmayan hastane yatışını ve mortaliteyi ön görmedeki etkisini araştırdık. Bir yıllık araştırma sürecinin sonundaki bulgulara göre varis kanaması ve HCC gelişimi haricindeki tüm sonuçlar kırılmalı olan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek oranda saptanmıştır ($p<0,05$). Kırılmalı; Karaciğer sirozlu hastalarda, hastalığın seyrini ön görmede kullanılan CTP ve MELD skorlarıyla kıyaslandığı zaman planlanmayan hastane yatışını ve mortaliteyi ön görmekte benzer etkinlikte saptanmıştır. Hasta takip süreci kümülatif olarak değerlendirildiğinde kırılmalı olan hastalarda, planlanmayan hastane yatışının mortalite ve olumsuz sonuçlarının kırılmalı olmayan hasta grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Kırılmalı alt parametrelerine bakıldığında her bir parametredeki pozitifliğin asit gelişimi, HE gelişimi, HRS gelişimi, planlanmayan hastane yatışı ve mortalite açısından birer bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır.

Karaciğer sirozu ile kırılmalı ilişkisinin incelendiği çalışmalar **tablo 1’de** özetlenmiştir. Sirotik hastalarda kırılmanın CFS ile değerlendirildiği bir çalışmada; kırılmalı sirotik hastalarda 6 aylık takip sürecinde planlanmayan hastane yatışının ve mortalitenin daha fazla olduğu gösterilmiştir[7]. CFS skorlaması her ne kadar kırılmalı belirlemede FFI ile benzer sonuçlar vermiş olsa da, FFI’ya göre daha subjektif bir değerlendirmedir [7]. FFI ile kırılmalı ölçen başka bir çalışmada ise kırılmalı olan hastalarda kırılmalı olmayan hastalara kıyasla; planlanmayan hastane yatışı, düşme ve bileşik olumsuz sonuç (hastane yatışı, düşme ve mortalite) anlamlı olarak daha yüksek ancak mortalite benzer saptanmış [3].

Biz de çalışmamızda daha objektif bir yöntem olması nedeniyle kırılmalı FFI ile değerlendirdik ve önceki çalışmalardan farklı olarak takip süresini 1 yıl olarak belirleyip kırılmanın planlanmayan hastane yatışı ve mortaliteye ek olarak karaciğer sirozu komplikasyonlarının gelişimiyle olan ilişkisini de inceledik.

Çalışma başlangıcında yapılan güç analizine göre araştırmaya 176 hasta dahil edilmesi planlandı. Ancak pandemi koşullarında kliniğimize başvuruların azalması nedeniyle araştırma süresi içinde ancak 134 hasta alınabildi. Çalışma sonunda örneklem genişliği son yıllarda yapılmış olan benzer çalışmalara göre benzer durumdaydı.[3, 41] Çalışmamızda önceki çalışmalardaki ortalama takip süresine benzer şekilde hastaların 1 yıl takip edilmesi planlandı, ve hastaların çoğunluğu 1 yıl takip edildi.[3, 7, 11]

Sirozda kırılgnlık prevalansı %25,9 ile %43,2 olarak saptanmıştır [3, 6]. Yapılan farklı çalışmalarda kırılgnlık NAFLD ve sirozlu hastalarda normal topluma göre daha sık olarak saptanmıştır [3, 9]. Sirozlu hastalarda kırılgnlığın daha fazla olmasından başta sarkopeni olmak üzere; testosteronda azalma, kronik enflamatuvar durum, mikrobiota değişiklikleri, nöronal transmisyonunda bozulma ve HE veya asitle dekompanzasyon süreçleri gibi birçok faktör sorumlu tutulmuştur [39]. Sarkopeni gelişiminde ise bakteriyel translokasyon, alkol alımı, amonyak artışı, beslenmenin bozulması gibi birçok faktör suçlanmaktadır [39]. Sirozlu hastalarda kırılgnlığın gelişiminde dekompanzasyon kliniklerinin etkili olması, asit veya HE gelişmiş hastalarda kırılgnlığın daha sık saptanmasıyla desteklenmiştir. [6, 8] Bizim çalışmamızda benzer şekilde asit öyküsü olan hastalarda kırılgnlık daha fazlaydı ($p<0,001$).

Önceki çalışmalarda sirozlu hastalarda kırılgnlığın ileri yaşla ve diyabet ile ilişkili olduğu, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, VKİ ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir [6, 8]. Sirozlu hastalarda kırılgnlığın cinsiyet ve siroz etiyojisiyle ilişkili olmadığı gösterilmiştir [38]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kırılgnlığın; ileri yaşla, diyabet ile ilişkili olduğu, VKİ ile ilişkili olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Farklı olarak çalışmamızda kırılgnlığın hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve kronik böbrek yetmezliğiyle ilişkili olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Çalışmamızda kırılgnlık ile cinsiyet, siroz etiyojisi, varis varlığı ve varis kanama öyküsü ilişkili saptanmamıştır ($p>0,05$)

Daha önceki benzer çalışmalarda sirozlu hastaların ilaç kullanımı açısından kırılgn olan ve olmayan gruplar arasındaki karşılaştırılmalarda kırılgn olanların olmayan hastalara göre günlük alınan hap sayısı, diüretik kullanımı, sedatif ilaç kullanımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır [3]. Hasta grupları arasında; emilemeyen disakkarid, antibiyotik ve beta bloker kullanım oranları

anlamli farklılık göstermemiştir [3]. Çalışmamızda kırılğan hastalarda diğer hastalara göre spironolakton ve furosemide kullanımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0,05$). İki grup karşılaştırıldığında; beta bloker ve L-ornitin L-aspartat kullanmakta olan hasta oranları istatistiksel olarak benzer saptanmıştır ($p>0,05$). Çalışmamızda farklı olarak antibiyotik (rifaksimin) kullanımı kırılğan olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,03$)

Sirozlu hastalarda kırılğanlığın hipoalbüminemi, yüksek kreatinin, INR ve düşük sodyum değerleriyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir [3, 6, 8]. Önceki çalışmalarda benzer hasta gruplarının karşılaştırılmasında hemoglobin düzeyinin kırılğan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır [7]. Total bilirubin, platelet sayısı, total kolesterol ve trigliserid seviyelerinin ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık içermediği saptanmıştır [38]. Bizim çalışmamızda düşük sodyum, albumin değerleri, yüksek INR ve kreatinin değerleri ile kırılğanlığın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili olduğu saptanmıştır. ($p<0,05$). Çalışmamızda kırılğan grupta hemoglobin düzeyleri kırılğan olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p=0,001$); total bilirubin ve platelet sayısı karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Çalışmamızda lipid profili ile kırılğanlık ilişkisi sorgulanmamıştır. Kırılğan grupta hemoglobin değerlerinin anlamlı şekilde düşük olmasının; varis ve varis kanama geçmişi olmasının yanında diğer anemi sebepleriyle (Örn. Kronik böbrek yetmezliği, malnütrisyon gibi) ilişkili olabileceği düşünüldü. Ancak bu ilişki istatistiksel açıdan incelenmedi ve dahası anemi etiyojisi de incelenmedi. Bu ilişki bir sonraki geniş ölçekli bir araştırmada incelenebilir.

Literatürde sirozda kırılğanlığın ileri CTP evresi ve yüksek CTP skoru ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [3, 7]. Benzer şekilde sirozlu hastalarda kırılğanlığın yüksek MELD-Na skoru ile ilişkili olduğu saptanmıştır [3, 6]. Bizim çalışmamızda kırılğanlık yüksek CTP skoru, ileri CTP evresi ve yüksek MELD skorlarıyla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili saptandı ($p<0,001$). Bu ilişkinin kırılğan hastalarda saptanan daha yüksek INR, daha düşük albumin ve daha düşük sodyum değerleriyle ilişkili olduğu düşünüldü.

Sirozlu hastalarda kırılğanlığın dekompanzasyon klinikleri ile anlamlı ilişkili olduğu daha önce gösterilmiştir [6, 8, 42]. Özellikle asit ile sirozda kırılğanlık ilişkisi incelenmiş olup asit gelişen hastalarda kırılğanlığın istatistiksel açıdan anlamlı olarak

daha yüksek olduğu gösterilmiştir [7, 13]. Dekompanze hastalarda kırılma daha sık olduğu gibi kırılma hastalarda dekompanzasyon klinikleriyle hastaneye yatış oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır [11, 43]. Bu çalışmaların sonucunda kırılmanın sirozlu hastalarda özellikle belirli bir komplikasyona sebebiyet verdiğinden çok, siroz komplikasyonlarına karşı koyacak fizyolojik direnci azaltarak genel olarak komplikasyonların sıklaşması ve ağırlaşmasına sebebiyet verdiği düşünülmüştür [2, 43]. Çalışmamızda benzer şekilde asiti olan hastalarda kırılma istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Ayrıca kırılma olan hastalarda takip sürecinde asit gelişimi veya asit tablosunda ağırlaşma kırılma olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık saptandı ($p<0,001$).

Literatürde hepatik ensefalopatisi olan hastalarda kırılmanın daha sık olduğu daha önce gösterilmiştir [6, 8]. CFS skoru ile MoCA (Montreal Cognitive Assessment) skoru kombine edildiğinde fiziksel ve kognitif kırılma, hepatik ensefalopati ile hastane yatışını öngören bir faktör olarak saptanmıştır. [44] Çalışmamızda benzer şekilde kırılma grupta takip sürecinde hepatik ensefalopati gelişimi diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,001$)

İki gruptaki hastaların takip sürecinde gelişen HRS, SBP gibi dekompanzasyon kliniklerinin gelişimi kırılma grupta diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,05$). Varis kanaması kırılma grupta diğer gruba göre daha fazla görülse bile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı ($p=0,071$). Takip sürecinde istatistiksel açıdan benzer şekilde iki grupta ikişer hastada HCC gelişimi saptandı ($p>0,999$).

Takip sürecinde tüm hastalar değerlendirildiğinde 26 hastada asit gelişimi, 31 hastada HE gelişimi, 14 hastada HRS gelişimi, 12 hastada varis kanaması, 5 hastada SBP gelişimi ve toplam 4 hastada HCC gelişimi oldu. Bu komplikasyonlardan HCC gelişimi ve varis kanama haricindekilerin tamamı kırılma hasta grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla saptandı ($p>0,05$)

Sirozlu hastalarda kırılmanın planlanmayan hastaneye yatışı ve yatış süresinin uzamasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir [7, 9, 13]. Hastane yatışlarının en sık nedenleri asit artışı, hepatik ensefalopati gelişimi, enfeksiyonlar ve gastrointestinal kanama olarak saptanmıştır [11]. Planlanmayan hastane yatışı kırılma haricinde

yüksek MELD skorları, kadın cinsiyet, hiponatremi ve hipoalbuminemi ile de ilişkilendirilmiştir.[43]. Çalışmamızda planlanmayan hastane yatışları kırılğan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Kırılğanlık, CTP ve MELD skorlarıyla karşılaştırıldığında planlanmayan hastane yatışını ön görme düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Takip sürecinde tüm hastalarda toplam 43 hastada planlanmayan hastane yatışı gözlemlendi. Bunların 30 tanesi kırılğan, 9 tanesi prefrail ve 4 tanesi ise fitti. Kırılğan hastalarda gelişen planlanmayan hastane yatışlarının 20 tanesi ilk 3 ay içerisinde, 7 tanesi 3-6 ay içerisinde, 2 tanesinde 6-9 ay içerisinde ve 1 tanesinde ise 9-12 ay içerisinde gerçekleşti. Prefrail hastalarda gelişen 9 hastane yatışının 5 tanesi 3-6 ay içerisinde, 2 tanesi 6-9 ve diğer 2 tanesi ise 9-12 ay içerisinde gerçekleşti. Fit hastalarda gelişen 4 planlanmayan hastane yatışının 2 tanesi ilk 3 ayda, 1 tanesi 6-9 ay ve 1 tanesi de 9-12 ay içerisinde gerçekleşti. Kümülatif olarak incelendiğinde, kırılğan hastalarda planlanmayan hastane yatışı kırılğan olmayan hastalara oranla istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0,0001$)

Sirozda kırılğanlığın nakil listesinde bekleme sürecinde bir mortalite prediktörü olduğu daha önceki birçok çalışmada gösterilmiştir [4, 5, 8, 13]. Ayrıca kırılğanlığın ayaktan takip edilmekte olan sirotik hastalarda mortaliteyi ön görmede etkin olduğu saptanmıştır [7]. Sirozlu hastalarda mortaliteyi ön görmede CTP evrelemesi anlamlıdır. CTP evrelemesine göre 1 yıllık süreçte sağ kalım Child A, B Ve C evreleri için sırayla %100, %80, %45 saptanmıştır [45]. MELD skoru ise sirozlu hastalarda 3 aylık mortaliteyi göstermede anlamlı bulunmuştur [46]. Kırılğanlığın nakil listesinde bulunan hastalarda mortaliteyi ön görmedeki etkinliği Karnofsky Performans skoru ile karşılaştırılmıştır ve kırılğanlık mortaliteyi ön görebilmişken karnofsky skoru mortaliteyi ön görememiştir [4]. Önceki çalışmalara benzer olarak çalışmamızda kırılğan hasta grubunda diğer hasta grubuna göre mortalite istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p=0,001$). Mortaliteyi ön görmedeki etkinlikleri kıyaslandığında kırılğanlık, yüksek MELD skorları ve yüksek CTP skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$)

Takip sürecinde iki grupta toplam 15 hasta vefat etti. Bu hastaların 12 tanesi kırılğan ve 3 tanesi ise prefraildi. Fit hastaların ise tamamı takip sürecinde sağ kaldı. Kırılğan hastalardan 4 tanesi ilk 3 ay içerisinde, 3 tanesi 3 ile 6 ay arasında ve 5 tanesi

de 6 ile 9 ay arasında vefat etti. Prefrail hastaların 1 tanesi ilk 3 ay içerisinde ve 2 tanesi ise 3 ile 6 ay içerisinde vefat etti. Takip süreci kümülatif olarak değerlendirildiğinde sağ kalım oranı, kırılğan olmayan grupta kırılğan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,00023$).

Önceki çalışmalarda kırılğan sirotik hastalarda kırılğan olmayanlara göre olumsuz sonlanımların (hastane yatışı, düşme ve ölüm) anlamlı olarak daha sık olduğu saptanmıştır [3]. Çalışmamızda kırılğanlık ile olumsuz sonlanımlar arasındaki ilişkiyi sorguladık. Önceki çalışmalardan farklı olarak olumsuz sonlanımları sirozun major komplikasyonları (Asit, HE, HRS, SBP, Varis kanaması, HCC gelişimi), planlanmayan hastane yatışlarından ve mortaliteden oluşturduk. Buna göre olumsuz sonlanımlar kırılğan grupta diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla saptanmıştır ($p<0,001$).

Takip sürecinde toplam 57 hastada olumsuz sonlanım gerçekleşti. Bu 57 hastanın 40 tanesi kırılğan, 13 tanesi prefrail ve 4 tanesi ise fitti. Kırılğan gruptaki bu olumsuz sonlanımlar; 25 hastada ilk 3 ayda, 10 hastada 3-6 ayda ve 5 hastada ise 6-9 ayda gelişti. Prefrail gruptaki olumsuz sonlanımlar; 2 hastada ilk 3 ayda, 7 hastada 3-6 ayda, 2 hastada 6-9 ayda ve 2 hastada ise 9-12 ayda gelişti. Fit gruptaki olumsuz sonlanımlar 2 hastada ilk 3 ayda, 1 hastada 3-6 ayda ve 1 tanesinde ise 6-9 ayda gerçekleşti. Fit hastalarda gelişen olumsuz sonlanımlar varis kanaması, enfeksiyon nedeniyle hospitalizasyon, belirgin asit gelişimi nedeniyle gelişti. Kırılğan hastalarda olumsuz sonlanım noktalarına ulaşımın özellikle ilk 3 ayda daha yoğun olması dikkat çekiciydi. Olumsuz sonlanımlar kümülatif olarak değerlendirildiğinde ise kırılğan hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha sık bulundu ($p<0,0001$).

Önceki çalışmalarda sirozlu hastalarda sarkopeni ve kas gücünü değerlendirmede kavrama gücü kullanılmıştır. Düşük kavrama gücünün sirozlu hastalardaki prevalansı %38 ve %62 oranında saptanmıştır [41, 47]. Sirozlu hastalarda düşük kavrama gücü CHE gelişimi ile ilişkili bulunmuştur [47]. Bir başka çalışmadaysa kavrama gücündeki düşüklük ile yüksek MELD, MELD-Na skorlarıyla ilişkili saptanmıştır [48]. Düşük kavrama gücü sirozlu hastalarda daha yüksek mortalite ile ilişkili olarak gösterilmiştir [48, 49]. Çalışmamızdaki 134 hastanın 83 (%62) tanesinde kavrama gücü düşük saptandı. Kavrama gücü düşük ve normal olan hastalar karşılaştırıldığında, önceki çalışmalara benzer olarak, hepatik ensefalopati gelişimi kavrama gücü düşük olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık

saptandı ($p<0,001$). Literatürdeki çalışmaların sonuçlarına ek sonuç olarak çalışmamızda asit gelişimi HRS gelişimi kavrama gücü düşük olan grupta diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık saptanmıştır ($p=0,002$). Kavrama gücü düşük olan hastalarda CTP ve MELD skorları diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). İki grup karşılaştırıldığında düşük kavrama gücü planlanmayan hastane yatışı ($p<0,001$) ve daha yüksek mortalite oranları ($p=0,008$) ile ilişkili olarak saptanmıştır.

Bir diğer kırılma parametresi olan istemsiz kilo kaybının sirozlu hastalarda %8-54 oranında görüldüğü önceki çalışmalarda saptanmıştır [3, 41]. Ayrıca nakil listesinde olan hastalarda istemsiz kilo kaybı mortaliteyi ön görmekte anlamlı saptanmıştır [13]. Çalışmamızdaki hastalarda istemsiz kilo kaybı 20 hastada (%15) saptanmıştır. İstemsiz kilo kaybı olan grupla kilo kaybı olmayan hasta grubu karşılaştırıldığında CTP ve MELD skorları benzer olarak saptanmıştır ($p>0,05$). İstemsiz kilo kaybı olan grupta asit, HE, HRS gelişimi, planlanmayan hastane yatışı ve mortalite istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,05$). Güncel literatürde kilo kaybı daha çok NAFLD'li hastalarda tedavi hedefi olarak yer almaktadır. İstemsiz kilo kaybı bir kırılma parametresi olarak kullanıldığı çalışmalarda tek başına bir risk faktörü olarak sıkça sorgulanmamıştır. Mortalite üzerindeki etkisi belirtilen çalışmada ise bilginiz nakil listesinde olan hastalarla kısıtlıdır. Ayaktan takipli hastalarda prognostik etkinliği belirsizdir. İstemsiz kilo kaybının prognostik etkinliğinin gösterilmesi daha geniş çapta hasta popülasyonu ve daha sık irdelenmesi ile mümkün olacaktır.

Literatürde düşük yürüme hızı sirozlu hastalarda %26 oranında saptanmıştır [3, 41]. Sirozlu hastalarda yürüme hızındaki düşüş ile hastane yatış süresinin ilişkili olduğu gösterilmiştir [11]. Düşük yürüme hızı farklı çalışmalarda mortalite ile de ilişkili saptanmıştır [50, 51]. MELD-Na Skoru ile kombine bir formülasyonla elde edilen MELD-Na-5MGS skorunun, HE'si olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiş [50].

Çalışmamızda hastalarda düşük yürüme hızı toplam 66 hastada (%49) saptanmıştır. Yürüme hızında düşüş olan hastalarla normal olan hastalar karşılaştırıldığında asit, HE ve HRS gelişimi yürüme hızı düşük olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla saptanmıştır ($p<0,05$). Önceki çalışmalara benzer şekilde düşük yürüme hızı planlanmayan hastane yatışı ve yüksek

mortalite oranı ile ilişkili saptanmıştır ($p<0,05$). Ayrıca yürüme hızı düşük olan grupta CTP ve MELD skorları yürüme hızı normal olan hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$).

Önceki çalışmalarda sirozlu hastalarda bir kırılma parametresi olarak sorgulandığında düşük fiziksel aktivite %32-34 oranında saptanmıştır [3, 41]. Çalışmamızda ise hastalarda fiziksel aktivitede azalma 51 hastada (%38) saptandı. Fiziksel aktivitede azalma olan hastalarda asit, HE, HRS ve SBP gelişimi normal fiziksel aktiviteye sahip hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksekti ($p<0,05$). Fiziksel aktivitesi düşük olan grupta planlanmayan hastane yatışı ve mortalite diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazlaydı ($p<0,05$). Fiziksel aktivitede azalma olan grupta CTP ve MELD skorları diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$).

Sirozlu hastalarda fiziksel aktivite düşüklüğü ön planda sarkopeniyle ilişkili olarak düşünülebilir. Sirozlu sarkopeniyle HE gelişimi arasında ilişki daha önce farklı çalışmalarda gösterilmiştir [52, 53]. Kavrama gücünde azalma ve fiziksel aktivite düşüklüğünün HE ile yakın ilişkisi bu açıdan bakıldığında diğer kırılma parametrelerinden farklı olarak daha direkt bir etkiye sahip olabilir.

Literatürdeki önceki örneklerde halsizlik sirozlu hastalarda bir kırılma parametresi olarak sorgulandığında %20 ve %62 oranlarında saptanmıştır [3, 41]. Çalışmamızda halsizlik 49 hastada (%36,5) saptanmıştır. Halsizlik tarifleyen hastalarda diğer gruba göre asit, HE, HRS, SBP gelişimi istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha sık saptanmıştır ($p<0,05$). Halsizlik tarifleyen hastalarda planlanmayan hastane yatışı ve mortalite oranı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Ayrıca iki grup karşılaştırıldığında halsizlik yüksek MELD ve CTP skorlarıyla ilişkili olarak saptanmıştır ($p<0,001$).

Sonuç olarak kırılma ve FFI alt kriterleri asit, HE ve HRS gelişimi, planlanmayan hastane yatışı ve mortalite ile ilişkili saptanmıştır. Bu sonuç sirozlu hastalarda kırılmanın; komplikasyonlara karşı koyabilecek fiziksel rezervi azaltarak komplikasyonlara genel bir yatkınlık oluşturabileceğini destekleyebilir. Ancak sarkopeniyle ilişkilendirilebilecek nitelikte olan düşük kavrama gücü, düşük fiziksel aktivite ve düşük yürüme hızı ile HE gelişimi arasında daha direkt bir ilişki olabilir. Daha geniş hasta popülasyonlarıyla yapılacak daha uzun takip süreli ve

komplkasyonları odak alan çalışmalarla bu ilişki daha ayrıntılı olarak incelenirse daha net sonuçlar elde edilebilir.

Genel olarak bakıldığında kırılgnlık ve FFI alt kriterleri varis kanama gelişmesiyle ve HCC gelişimi ile ilişkili saptanmamıştır. Bu komplkasyonların sarkopeni ve diğer fiziksel kırılgnlık oluşumunda suçlanan faktörlerle ilişkisi bilinmemektedir. Bu komplkasyonların gelişimi açısından; daha geniş hasta popölasyonlarıyla yapılacak daha uzun takip süreli çalışmalar daha doğru sonuçlar ortaya çıkartabilir.

Çalışmamızdaki takip süresinden daha uzun takip süreleri ile hastaları değerlendirmek kırılgnlığın zaman içerisindeki prognostic etkisini göstermek açısından faydalı olabilir. Bununla beraber fiziksel kırılgnlığa yapılacak müdahalelerin olumsuz prognozda bir iyileşme sağlayıp sağlamayacağı da gelecek dönemde değerlendirilmelidir.

6. SONUÇ

Prospektif olarak takip ettiğimiz 134 hastanın 55'i kırılğan hasta grubunda olup siroz komplikasyonlarının, planlanmayan hastane yatışlarının ve mortalitenin kırılğan olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla olduğu saptanmıştır. Ek olarak kırılğanlığın CTP ve MELD skorlarıyla istatistiksel olarak benzer ölçüde mortaliteyi ön görebildiğini saptadık. Buna göre kırılğanlığın sirotik hastaların klinik takibinde yeri olabileceği gösterilmiştir.

7. KAYNAKÇA

1. Xue, Q.L., *The frailty syndrome: definition and natural history*. Clin Geriatr Med, 2011. **27**(1): p. 1-15.
2. Laube, R., et al., *Frailty in advanced liver disease*. Liver International, 2018. **38**(12): p. 2117-2128.
3. Román, E., et al., *Frailty in outpatients with cirrhosis: A prospective observational study*. Liver Int, 2021. **41**(2): p. 357-368.
4. Xu, C.Q., et al., *Evaluating the Associations Between the Liver Frailty Index and Karnofsky Performance Status With Waitlist Mortality*. Transplant Direct, 2021. **7**(2): p. e651.
5. Haugen, C.E., et al., *Multicenter Study of Age, Frailty, and Waitlist Mortality Among Liver Transplant Candidates*. Ann Surg, 2020. **271**(6): p. 1132-1136.
6. Cron, D.C., et al., *Depression and Frailty in Patients With End-Stage Liver Disease Referred for Transplant Evaluation*. American Journal of Transplantation, 2016. **16**(6): p. 1805-1811.
7. Tandon, P., et al., *A Rapid Bedside Screen to Predict Unplanned Hospitalization and Death in Outpatients With Cirrhosis: A Prospective Evaluation of the Clinical Frailty Scale*. Am J Gastroenterol, 2016. **111**(12): p. 1759-1767.
8. Lai, J.C., et al., *Frailty Associated With Waitlist Mortality Independent of Ascites and Hepatic Encephalopathy in a Multicenter Study*. Gastroenterology, 2019. **156**(6): p. 1675-1682.
9. Bhanji, R.A., et al., *Differing Impact of Sarcopenia and Frailty in Nonalcoholic Steatohepatitis and Alcoholic Liver Disease*. Liver Transpl, 2019. **25**(1): p. 14-24.
10. Lai, J.C., et al., *Development of a novel frailty index to predict mortality in patients with end-stage liver disease*. Hepatology, 2017. **66**(2): p. 564-574.
11. Dunn, M.A., et al., *Frailty as Tested by Gait Speed is an Independent Risk Factor for Cirrhosis Complications that Require Hospitalization*. Am J Gastroenterol, 2016. **111**(12): p. 1768-1775.
12. Derck, J.E., et al., *Quality of life in liver transplant candidates: frailty is a better indicator than severity of liver disease*. Transplantation, 2015. **99**(2): p. 340-4.
13. Lai, J.C., et al., *Frailty Predicts Waitlist Mortality in Liver Transplant Candidates*. American Journal of Transplantation, 2014. **14**(8): p. 1870-1879.
14. Roguin, A., *Rene Theophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826): the man behind the stethoscope*. Clin Med Res, 2006. **4**(3): p. 230-5.
15. Pinzani, M., M. Rosselli, and M. Zuckermann, *Liver cirrhosis*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2011. **25**(2): p. 281-90.
16. Tsochatzis, E.A., J. Bosch, and A.K. Burroughs, *Liver cirrhosis*. Lancet, 2014. **383**(9930): p. 1749-61.
17. Blachier, M., et al., *The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data*. Journal of Hepatology, 2013. **58**(3): p. 593-608.
18. Idilman, R., et al., *Natural History of Cirrhosis: Changing Trends in Etiology Over the Years*. Dig Dis, 2021. **39**(4): p. 358-365.
19. Heidelbaugh, J.J. and M. Bruderly, *Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation*. Am Fam Physician, 2006. **74**(5): p. 756-62.

20. Albanis, E. and S.L. Friedman, *Hepatic fibrosis. Pathogenesis and principles of therapy*. Clin Liver Dis, 2001. **5**(2): p. 315-34, v-vi.
21. Goldberg E, C.S., Editor S, Runyon BA, Editor D, Travis AC, *Cirrhosis in adults : Overview of complications , general management , and prognosis*. UpToDate, 2014.
22. Hansen, L., et al., *Symptom Distress in Patients With End-Stage Liver Disease Toward the End of Life*. Gastroenterology Nursing, 2015. **38**(3): p. 201-210.
23. Schuppan, D. and N.H. Afdhal, *Liver cirrhosis*. The Lancet, 2008. **371**(9615): p. 838-851.
24. Bosch, J. and J.C. García-Pagán, *Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension*. J Hepatol, 2000. **32**(1 Suppl): p. 141-56.
25. D'Amico, G., G. Garcia-Tsao, and L. Pagliaro, *Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies*. J Hepatol, 2006. **44**(1): p. 217-31.
26. Cholongitas, E., et al., *A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation*. Liver Transpl, 2006. **12**(7): p. 1049-61.
27. Gines, P., et al., *Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors*. Hepatology, 1987. **7**(1): p. 122-8.
28. Moore, K.P., et al., *The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club*. Hepatology, 2003. **38**(1): p. 258-66.
29. De Franchis, R., *Expanding consensus in portal hypertension*. Journal of Hepatology, 2015. **63**(3): p. 743-752.
30. Montagnese, S., P. Amodio, and M.Y. Morgan, *Methods for diagnosing hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a multidimensional approach*. Metab Brain Dis, 2004. **19**(3-4): p. 281-312.
31. Morley, J.E., et al., *Frailty consensus: a call to action*. J Am Med Dir Assoc, 2013. **14**(6): p. 392-7.
32. Cassel, C.K. and I. NetLibrary, *Geriatric medicine : an evidence-based approach*. 4th ed. 2003, New York: Springer. xxv, 1318 pages : illustrations (some color).
33. Lee, J.S., et al., *Transitions in frailty states among community-living older adults and their associated factors*. J Am Med Dir Assoc, 2014. **15**(4): p. 281-6.
34. Fried, L.P., et al., *Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype*. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, 2001. **56**(3): p. M146-M157.
35. Kim, H.Y. and J.W. Jang, *Sarcopenia in the prognosis of cirrhosis: Going beyond the MELD score*. World J Gastroenterol, 2015. **21**(25): p. 7637-47.
36. Montano-Loza, A.J., et al., *Inclusion of Sarcopenia Within MELD (MELD-Sarcopenia) and the Prediction of Mortality in Patients With Cirrhosis*. Clin Transl Gastroenterol, 2015. **6**(7): p. e102.
37. Yoh, K., et al., *Grip Strength: A Useful Marker for Composite Hepatic Events in Patients with Chronic Liver Diseases*. Diagnostics (Basel), 2020. **10**(4).
38. Nishikawa, H., et al., *Sarcopenia and Frailty in Chronic Liver Damage: Common and Different Points*. In Vivo, 2020. **34**(5): p. 2549-2559.
39. Tandon, P., et al., *Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis*. J Hepatol, 2021. **75** Suppl 1: p. S147-s162.

40. Federico, A., et al., *Cirrhosis and frailty assessment in elderly patients: A paradoxical result*. *Medicine (Baltimore)*, 2020. **99**(2): p. e18501.
41. Soto, R., et al., *Frailty and reduced gait speed are independently related to mortality of cirrhotic patients in long-term follow-up*. *Ann Hepatol*, 2021. **25**: p. 100327.
42. Tapper, E.B., et al., *Standard assessments of frailty are validated predictors of mortality in hospitalized patients with cirrhosis*. *Hepatology*, 2015. **62**(2): p. 584-590.
43. Sinclair, M., et al., *Frailty is independently associated with increased hospitalisation days in patients on the liver transplant waitlist*. *World Journal of Gastroenterology*, 2017. **23**(5): p. 899.
44. Ney, M., et al., *Predicting Hepatic Encephalopathy-Related Hospitalizations Using a Composite Assessment of Cognitive Impairment and Frailty in 355 Patients With Cirrhosis*. *Am J Gastroenterol*, 2018. **113**(10): p. 1506-1515.
45. Infante-Rivard, C., S. Esnaola, and J.P. Villeneuve, *Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics*. *Hepatology*, 1987. **7**(4): p. 660-4.
46. Wiesner, R., et al., *Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers*. *Gastroenterology*, 2003. **124**(1): p. 91-6.
47. Miwa, T., et al., *Handgrip strength stratifies the risk of covert and overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis*. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2022. **46**(4): p. 858-866.
48. Ciocîrlan, M., et al., *Subjective Global Assessment and Handgrip Strength as Predictive Factors in Patients with Liver Cirrhosis*. *Gastroenterology Research and Practice*, 2017. **2017**: p. 1-5.
49. Hanai, T., et al., *Reduced handgrip strength is predictive of poor survival among patients with liver cirrhosis: A sex-stratified analysis*. *Hepatol Res*, 2019. **49**(12): p. 1414-1426.
50. Deng, Y., et al., *Incorporation of frailty estimated by gait speed within MELD-Na and the predictive potential for mortality in cirrhosis*. *Ther Adv Chronic Dis*, 2020. **11**: p. 2040622320922023.
51. Wang, X., et al., *A predictive nomogram incorporating gait speed for all-cause mortality in hospitalized cirrhotics*. *Postgrad Med*, 2021. **133**(6): p. 680-687.
52. Alvares-da-Silva, M.R. and T. Reverbel da Silveira, *Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients*. *Nutrition*, 2005. **21**(2): p. 113-7.
53. Bhanji, R.A., et al., *Myosteatosis and sarcopenia are associated with hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis*. *Hepatology International*, 2018. **12**(4): p. 377-386.

8.2 Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

 BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU				
	Dünyası Kulu: DUY-GANIK-FRM-002	Yayın Tarihi: 07.09.2019	Revizyon No: 01	Revizyon Tarihi: 19.02.2020	Sayfa 1 / 2

CALISMANIN ADI:

Karaciğer Sirozlu Hastalarda Kırılgnlık Derecesi'nin Prognostik Önemi

Aşağıda bilgileri yer almakta olan bir araştırma çalışmasına katılmaya istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini, olası yararları ve risklerini ya da rahatsızlık verebilecek yönlerini anlamamız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer çalışmaya katılma kararı verirseniz, **Çalışmaya Katılma Onayı Formu'nu** imzalayınız. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Çalışmaya katıldığınız için size herhangi bir ödeme yapılmayacak ya da sizden herhangi bir maddi katkı/malzeme katkısı istenmeyecektir. Araştırmada kullanılacak tüm malzemeler ve yapılabilecek tüm harcamalar araştırmacı tarafından karşılanacaktır.

CALISMANIN KONUSU VE AMACI

Katılmaya istenen bu çalışmada Karaciğer Sirozlu olan hastalarda Kırılgnlık Derecesi'nin hastalığın ilerleyişini öngörmekte etkin olup olmadığı incelenecektir. Kırılgnlık Derecesi daha çok geriatric hasta takibinde kullanılan bir skorlama sistemi olup bizim çalışmamızda ise Karaciğer Sirozlu takibinde kullanılan diğer skorlama sistemleri ile karşılaştırılacaktır.

CALISMA İŞLEMLERİ

Hastalığınız ile ilgili size yönelilen soruları doğru yanıtlamanız rica olunur.

CALISMADA YER ALMAMIN YARARLARI NELERDİR?

Çalışmamız sonucunda Kırılgnlık Derecesinin Karaciğer Sirozlu ilerleyişini öngörmekte etkin olduğu saptanırsa hastaların takibinde ek bir parametre olarak yer alacaktır.

BU CALISMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

CALISMAYA KATILMALI MIYIM?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmemizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkımız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayımlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BASVURULACAK KİŞİLER:

8.3 Karaciğer Sirozu Kırılganlık Takip Formu

Karaciğer Sirozu Frailty Takip Formu

Ad-Soyad:

Yaş- Cinsiyet:

Boy/Kilo/BMI:

Siroz Etiyolojisi:

Ek hastalık

HT

DM

KAH

KKY

KBY

Kullandığı ilaçlar:

- Asit Tedavisi:

- Hepatik Ensefalopati Tedavisi:

Assit Geçmişi:

Hipervolemikle Yatış Öyküsü:

Ensefalopati Geçmişi:

SBP Geçmişi:

HRS Geçmişi:

Varis/Varis Kanama Öyküsü:

MELD:

CHILD:

Freid skor: