

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Dušan Đ. Popović

**PROCENA KVALITETA ŽIVOTA  
BOLESNIKA SA CIROZOM JETRE**

Doktorska disertacija

Beograd, 2013.

UNIVERSITY OF BELGRADE

SCHOOL OF MEDICINE

Dušan Đ. Popović

**QUALITY OF LIFE  
IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2013

## **PODACI O MENTORU I KOMISIJI**

### **Mentor:**

Prof.dr Nada Kovačević, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu,  
u penziji

### **Komisija:**

1. Prof.dr Tatjana Pekmezović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Prof.dr Miodrag Krstić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Prof.dr Đorđe Čulafić, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
4. Doc.dr Darija Kisić-Tepavčević, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
5. Prof.dr Gradimir Golubović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, u penziji

### **Datum odbrane:**

## **REZIME**

### **PROCENA KVALITETA ŽIVOTA BOLESNIKA SA CIROZOM JETRE**

Kvalitet života je snižen kod bolesnika sa cirozom jetre. Pacijenti sa ovom bolešću imaju veliki broj onesposobljujućih simptoma, što dovodi do redukcije kvaliteta života povezanog sa zdravljem (HRQoL) i blagostanja. U sprovedenim studijama, uglavnom je ispitivan uticaj etiologije i težine bolesti na HRQoL. Od sociodemografskih i kliničkih karakteristika evaluiran je uticaj pola, starosti, ascitesa, hepatične encefalopatije, depresije, anksioznosti i zamora. Podaci o uticaju: nivoa obrazovanja, zanimanja, zaposlenja, bračnog stanja, dece, konzumiranja alkohola, pušenja, dužine trajanja bolesti jetre i predhodnog gastrointestinalnog krvarenja, na HRQoL kod ovih pacijenata, su oskudni ili ne postoje. Takođe, relativni doprinos sociodemografskih, kliničkih i bihevioralnih faktora u redukciji HRQoL, nije do kraja razjašnjen. Najčešće korišćen specifični upitnik za pacijente sa hroničnom bolešću jetre je CLDQ. Ovaj upitnik do sada nije validiran za upotrebu na srpskom jeziku.

Ciljevi ovog istraživanja su: validacija srpske verzije CLDQ upitnika; ispitivanje kvaliteta života bolesnika sa cirozom jetre SF-36 upitnikom i evaluaciju demografskih i kliničkih karakteristika u smislu potencijalnih prediktora kvaliteta života.

Prikupljani su sociodemografski, klinički i laboratorijski podaci, pacijenata sa cirozom jetre. Kvalitet života je procenjivan SF-36 i CLDQ upitnicima. Bihevioralne karakteristike su procenjivane HDRS, HARS i FSS skalama.

Srpska verzija CLDQ upitnika ima relijabilnost, diskriminatornu, transkulturalnu i konvergentnu validnost, koja je u skladu sa literaturnim podacima. Konstruktorna validnost ovog upitnika je potvrdila šestofaktorsku strukturu CLDQ upitnika, uz delimično preklapanje sa originalnim domenima, i uvođenjem dva nova domena i to "Spavanje" i "Ishrana", od kojih se "Ishrana" prvi put pojavljuje u literaturi.

Na pojedine domene kvaliteta života utiču: pol, starost, nivo obrazovanja, zaposlenje, bračno stanje, težina bolesti, ascites i hepatična encefalopatija, pojedini laboratorijski parametri, skor depresije, anksioznosti i zamora. Prediktori fizičke komponente kvaliteta života su: pol, koncentracija uree u serumu, depresija i zamor, dok su prediktori mentalne

komponente ascites, urea, depresija i zamor. Prediktori kvaliteta života, odredivanog CLDQ upitnikom su: encefalopatija, urea, depresija i zamor.

U zaključku se može navesti da je srpska verzija CLDQ upitnika prihvatljiva za primenu kod pacijenata sa cirozom jetre, na našim prostorima. Od ispitivanih sociodemografskih, kliničkih i laboratorijskih parametara samo pojedini imaju uticaja na kvalitet života u ovoj populaciji. Najvažniji prediktori kvaliteta života su bihevioralni faktori, što ukazuje na potrebu adekvatnog terapijskog delovanja u cilju poboljšanja kvaliteta života kod ovih pacijenata.

**Ključne reči:** Kvalitet života povezanog sa zdravlje, validacija, kulturološka adaptacija, CLDQ, ciroza jetre

**Naučna oblast:** Epidemiologija

## **SUMMARY**

### **QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS**

The Quality of life is decreased in patients with liver cirrhosis. Patients with this disease have a numerous disabling problems which leading to a reduced health related quality of life (HRQoL) and well-being. Most studies were based on the importance of etiology and disease severity on HRQoL. From the socio-demographic and clinical characteristics most often evaluated the effects of gender, age, ascites, hepatic encephalopathy, depression, anxiety and fatigue. Information about the importance of numerous factors (education level, occupations, employment and marital status, children status, alcohol consumption, smoking, duration of liver disease and previous gastrointestinal bleeding) on the HRQoL, are scarce or do not exist. Also, the relative contribution of socio-demographic, clinical, and behavioral factors in the reduction of HRQoL is not clear. CLDQ is commonly used specific questionnaire for patients with chronic liver disease. This questionnaire has not been validated for use in the Serbian language.

The objectives of this research are: validation of Serbian version CLDQ questionnaires; testing the quality of life in patients with cirrhosis of the liver with the SF-36 questionnaire and evaluation of socio-demographic and clinical characteristics as potential predictors of quality of life. We collected clinical, socio-demographic and laboratory data, in patients with liver cirrhosis. Quality of life was assessed by SF-36 and CLDQ questionnaires. Behavioral characteristics were evaluated by HDRS, HARS and FSS scales.

Serbian version CLDQ questionnaire has the reliability, discriminatory, transcultural and convergent validity, which is consistent with previously published data. Constructory validity of the CLDQ questionnaire was confirmed original six-factors structure, with partially overlapping with the original domain, and the addition of two domains and the "Sleep" and "Nutrition", of which "Nutrition" for the first time in the literature.

Some domains of quality of life, were significantly affected by following factors: gender, age, education level, employment status, marital status, severity of the disease, ascites, hepatic encephalopathy, a some laboratory parameters, scores of depression, anxiety and

fatigue. Predictors of physical components of quality of life are: gender, serum urea concentration, depression and fatigue, and predictors of mental components are: ascites, urea, depression and fatigue. Predictors of quality of life, estimated by CLDQ questionnaire are: encephalopathy, urea, depression and fatigue.

In conclusion, the Serbian version of the CLDQ questionnaire is acceptable for use in patients with liver cirrhosis in our region. The tested socio-demographic, clinical and laboratory parameters have a certain impact on the quality of life in this population. The most important predictors of quality of life are behavioral factors, suggesting the need for adequate therapeutic action in order to improve the quality of life in these patients.

**Keywords:** Health related quality of life, validation, cultural adaptation, CLDQ, liver cirrhosis

**Scientific field:** Epidemiology

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Kvalitet života .....	1
1.1.1. Definicije.....	1
1.1.2. Instrumenti merenja.....	2
1.2. Hronične bolesti jetre i ciroza .....	3
1.2.1. Definicija i epidemiologija.....	3
1.2.2. Ciroza jetre .....	4
1.2.3. Klinička slika.....	6
1.2.4. Ascites .....	6
1.2.5. Hepatična encefalopatija .....	7
1.2.6. Spontani bakterijski peritonitis.....	8
1.2.7. Varicealno krvarenje .....	8
1.2.8. Hepatorenalni sindrom .....	8
1.2.9. Plućne komplikacije ciroze jetre .....	9
1.2.10. Hepatocelularni karcinom .....	9
1.2.11. Dijagnoza ciroze.....	9
1.2.12. Određivanje težine bolesti.....	10
1.2.13. Terapija.....	12
1.3. Kvalitet života u cirozi jetre .....	13
2. CILJEVI RADA.....	15
2.1. Ciljevi rada.....	15



2.2. Radne hipoteze .....	15
3. MATERIJAL I METODE.....	16
3.1. Ispitanici .....	16
3.1.1. Stratifikacija na osnovu težine ciroze jetre.....	16
3.1.2. Stratifikacija pacijenata na osnovu etiologije ciroze jetre.....	17
3.2. Instrumenti merenja.....	18
3.2.1. CLDQ.....	18
3.2.2. Validacija .....	19
3.2.3. SF-36.....	19
3.2.4. Hamiltonova skala za procenu depresivnosti .....	20
3.2.5. Hamiltonova skala za procenu anksioznosti.....	20
3.2.6. Kruppova skala zamora.....	21
3.3. Statistička analiza.....	21
3.4. Etika .....	23
4. REZULTATI.....	24
4.1. Validacija CLDQ-S.....	24
4.1.1. Pacijenti.....	24
4.1.2. Prihvatljivost .....	24
4.1.3. Relijabilnost .....	26
4.1.4. Konstruktorna validnost .....	28
4.1.5. Diskriminatorna validnost .....	31
4.1.6. Transkulturalna validnost.....	33
4.1.7. Konvergentna validnost.....	35
4.2. Ispitivanje kvaliteta života pacijenata sa cirozom jetre SF-36 i CLDQ upitnikom.....	37

4.2.1. Ispitivana populacija .....	37
4.2.2. SF-36 i CLDQ upitnik .....	40
4.3. Razlika u kvalitetu života između pacijenata sa cirozom jetre i zdrave populacije .....	42
4.4. Kvalitet života u zavisnosti od sociodemografskih karakteristika .....	43
4.4.1. Pol .....	43
4.4.2. Starost .....	46
4.4.3. Nivo obrazovanja .....	49
4.4.4. Zanimanje .....	49
4.4.5. Zaposlenje .....	49
4.4.6. Bračno stanje .....	52
4.4.7. Deca .....	52
4.4.8. Pušačke navike .....	52
4.5. Kvalitet života u zavisnosti od kliničkih karakteristika .....	53
4.5.1. Etiologija .....	53
4.5.2. Težina bolesti .....	57
4.5.3. Dužina poznatog trajanja bolesti .....	61
4.5.4. Predhodno gastrointestinalno krvarenje .....	61
4.5.5. Ascites .....	61
4.5.6. Hepatična encefalopatija .....	63
4.6. Laboratorijski parametri .....	66
4.7. Depresija .....	70
4.8. Anksioznost .....	72
4.9. Zamor .....	72
4.10. Prediktori .....	72

4.10.1. PCS.....	72
4.10.2. MCS .....	74
4.10.3. CLDQ.....	76
5. DISKUSIJA.....	79
6. ZAKLJUČAK .....	99
7. LITERATURA.....	103
8. PRILOZI .....	124

## 1. UVOD

---

### 1.1. Kvalitet života

Po definiciji Svetske zdravstvene organizacije, iz 1952. godine, zdravlje je stanje potpunog fizičkog mentalnog i socijalnog blagostanja, a ne samo odsustvo bolesti i poremećaja (1, 2). Tradicionalno, biomedicinsko, shvatanje zdravlja se zasniva na bazičnim naukama (molekularna biologija, genetika, fiziologija, patologija i dr.). Biomedicinski ishod bolesti je važan sa aspekta lekara, ali ne i pacijenta, kojima je važnije kako se oni osećaju i kako sama bolest utiče na njihovo blagostanje (1). S obzirom da se, u poslednje vreme, insistira na pristupu čoveku kao celini, došlo je do integracije biomedicinskog modela zdravlja sa socijalno medicinskim modelom, baziranim na psihosocijalnim i ekonomskim komponentama, a što je rezultiralo pojavom koncepta kvaliteta života povezanog sa zdravljem (HRQoL) (engl. Health related quality of life) (1, 3). Ovaj koncept se primenjuje radi: procene uticaja bolesti na HRQoL pacijenata, poređenja različitih tretmana u kliničkim ispitivanjima, izbora adekvatnog tretmana za pojedinačnog pacijenta i ekonomske evaluacije, a u cilju najboljeg korišćenja zdravstvenih resursa (4, 5). O značaju HRQoL govori i rad Colleen i sar., prema kojima se ishod lečenja pacijenata može podeliti na tri glavne kategorije i to: preživljavanje (koliko dugo pacijenti žive), kvalitet života (koliko dobro pacijenti žive) i cena (koliko lečenje košta) (6).

#### 1.1.1. Definicije

Jedinstvena, opšteprihvaćena definicija HRQoL ne postoji. Koncept kvaliteta života povezanog sa zdravljem je kompleksan, i odnosi se na pacijentovu subjektivnu procenu fizičke, mentalne i socijalne dimenzije blagostanja i socijalnog funkcionisanja (7,8). Schipper i sar. su 1996. godine, HRQoL definisali kao: “funkcionalni efekat bolesti i posledične terapije, na pacijenta, a perceptovano od strane bolesnika“ (9). Gutteling i sar. su u svom radu „Overview of research on health-related quality of life in patients with chronic liver disease“ iz 2007. godine definisali kvalitet života kao “osobnu percepciju svog položaja u životu, u kontekstu kulture i sistema vrednosti u kome živi i u odnosu na

svoje ciljeve, standard i interes” (4). Iako se u literaturi kvalitet života (QoL) (engl. quality of life) i kvalitet života povezan sa zdravljem (HRQoL) koriste kao sinonimi, u radu Younossi i sar. se može naći jasna distinkcija između ova dva pojma (1). Kvalitet života je širi koncept, koji ne obuhvata samo zdravstveno stanje, već obuhvata i faktore sredine i ekonomske faktore, koji značajno utiču na individualno blagostanje (npr. životni i socijalni standardi, slobode, prihodi i dr.). Oni nisu direktno vezani za zdravlje, ali mogu imati značajan uticaj na individualno psihičko i fizičko blagostanje. HRQoL je uticaj zdravlja (zdravstvenog stanja) pojedinca na njegovo blagostanje (1).

### **1.1.2. Instrumenti merenja**

S obzirom da se QoL ne može određivati direktno, bio je neophodan razvoj instrumenata koji omogućavaju njihovo indirektno određivanje tj. numeričko izražavanje pojedinih domena, što naknadno omogućava statističku analizu i standardizaciju (10). Kao instrumenti za procenu QoL, koriste se upitnici. Oni mogu biti opšti ili specifični. Opšti upitnici se mogu koristiti kod bolesnika obolelih od svih oboljenja, ali i kod zdrave populacije, što omogućava komparaciju između različitih populacija. Njihova loša strana je što ne omogućavaju procenu aspekata specifičnih za jedno ili jednu grupu oboljenja, te su im senzitivnost i diskriminatorska sposobnost, manje u odnosu na specifične upitnike (10). Specifični upitnici se koriste za jedno oboljenje ili jednu grupu oboljenja, pri čemu pokazuju visoku senzitivnost i specifičnost, jer su usmereni na procenu karakterističnih problema ili simptoma, koji se javljaju u datom oboljenju i dovode do promena u kvalitetu života.

Najprihvaćeniji opšti upitnik je Short Form Health Survey-36 (SF-36) (11). On je prvo validiran na zdravoj populaciji u Sjedinjenim Američkim Državama, Velikoj Britaniji i Švedskoj, a potom i u većini drugih zemalja, tako da su dostupne, komparabilne, populacione norme za zdravu populaciju u različitim kulturama, ali i za pacijente sa različitim vrstama oboljenja (6).

Najprimenljiviji specifični upitnik za procenu HRQoL kod bolesnika sa hroničnom bolešću jetre Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) (3). Ovaj upitniku, koji

zauzima centralno mesto u našem istraživanju, će biti detaljno opisan u poglavlju „Metodologija“. Pored CLDQ upitnika, razvijeni su i sledeći specifični upitnici: Liver Disease Quality of Life Instruments (LDQOL) (12), Hepatitis Quality of Life Questionnaire (HQLQ) (13) i Liver Disease Symptom Index 2.0 (LDSI 2.0) (14). Iako postoje instrumenti za procenu HRQoL kod pacijenata sa bolestima jetre, ne postoje precizni i pouzdani (relijabilni) instrumenti koji bi sagledali sve aspekte kvaliteta života kod pacijenata koji su podvrgnuti transplantaciji jetre (6).

Zbog ograničenja i prednosti jedne i druge grupe upitnika, preporučeno je tzv. “hibridno merenje”, odnosno primena opštih i specifičnih upitnika (15, 16).

U poslednje vreme je aktuelna i treća grupa upitnika tzv. “*utility*” upitnici, čija je osnovna svrha procena odnosa “cost-benefit”, za različite terapijske modalitete. Primenom ovih upitnika moguće je izračunati kvalitetu prilagođene godine života (QALYs) (engl. quality adjusted life years) (4). Upitnici iz ove grupe su: Health Utilities Index (HUI) (17), SF-6D (18) i EuroQoL EQ-5D (19).

## **1.2. Hronične bolesti jetre i ciroza**

### **1.2.1. Definicija i epidemiologija**

Hronične bolesti jetre (CLD) obuhvataju širok spektar oboljenja, koje se karakterišu hroničnom inflamacijom i često progrediraju u cirozu (10). Spadaju u jednu od najčešćih bolesti u svetu (4). U SAD, CLD se nalaze na devetom mestu kao uzrok smrti (1). Etiološki, najčešći uzročnik su virusni hepatitisi i alkohol. Procenjuje se da je u svetu oko 360 miliona ljudi zaraženo hepatitisom B, a oko 200 miliona hepatitisom C (4, 20). U SAD, oko 5 miliona ljudi je inficirano hepatitisom B ili C, dok oko 1 milion ljudi boluje od neke holestatske ili hepatocelularne bolesti (1). U zemljama Zapadne Evrope i SAD, hepatitis C je vodeći uzrok CLD, ciroze jetre i hepatocelularnog karcinoma (21, 22). Pored toga alkohol je veoma čest uzročnik terminalne bolesti jetre (eng. end-stage liver disease), što je drugi najčešći razlog za transplantaciju jetre (23).

### 1.2.2. **Ciroza jetre**

Ciroza jetre je difuzna bolest jetre, koja se karakteriše fibrozom i nodularnom regeneracijom jetre, što kao posledicu ima pretvaranje normalne jetrene arhitekture u abnormalne nodule (24, 25). Najbitniji patofiziološki momenat je nastanak fibroze. Naime, nakon hroničnog oštećenja hepatocita (nekroze), pod dejstvom citokina dolazi do transformacije presinusoidalnih stelatnih ćelija u miofibroblaste, koji imaju sposobnost proliferacije i sinteze kolagena tip I (26).

S obzirom da je ciroza jetre završni stadijum CLD, isti etiološki faktori koji dovode do CLD dovode i do ciroze. U razvijenim zemljama najčešći uzrok ciroze su hepatitis C i alkohol. Pored njih uzrok mogu biti: hepatitis B, hepatitis D, primarna bilijarna ciroza (PBC), primarni sklerozirajući holangitis (PSC), autoimuni hepatitis (AIH) i dr. (24). Ukoliko se dostupnim dijagnostičkim procedurama ne može utvrditi etiologija reč je o kriptogenoj cirozi jetre. U poslednje vreme se sve veći značaj pridaje i nealkoholnom steatohepatitisu (eng.NASH ili NFALD), koji može da dovede do ciroze jetre, naročito ukoliko je udružen sa hepatitisom C i/ili konzumiranjem alkohola, pa se postavlja pitanje koliko je zapravo kriptogenih ciroza prouzrokovano ovim entitetom (24). Najčešći uzroci ciroze jetre su predstavljeni u **Tabeli 1**.

Morfološki, ciroza jetre se može podeliti na mikronodularnu, makronodularnu i mešovitu (27). Mikronodularna ciroza se karakteriše nodulima podjednake veličine, promera manjeg od 3 mm. Sreće se kod alkoholne ciroze, hemohromatoze, bilijarne opstrukcije i opstrukcije hepatičnih vena. Makronodularna ciroza se karakteriše nodulima većim od 3 mm u promeru, koji mogu biti veličine i nekoliko centimetara. Ovaj tip ciroze se sreće kod virusnih hepatitisa, PBC i deficita alfa-1-antitripsina (27). Mešovita ciroza je kombinacija mikronodularne i makronodularne.

Usled ciroze jetre dolazi do kompromitovanja portnog krvotoka, te dolazi do porasta hepato-venskog portnog gradijenta (HVPG) i nastanka portne hipertenzije (24). Porastom HVPG preko 10-12 mmHg (normalan opseg 3-5 mmHg) ciroza jetre postaje sistemska bolest sa reperkusijom na funkciju mnogih organa i sistema organa (24). Portna hipertenzija je odgovorna za nastanak većine komplikacija ciroze jetre.

**Tabela 1.** Etiologija ciroze jetre

**Alkoholna bolest jetre**

**Posthepatitisne** Hepatitis B

**ciroze**

Hepatitis C

Hepatitis D

**Holestatske ciroze** Primarna bilijarna ciroza

Primarni sklerozirajući holangitis

Ekstrahepatična bilijarna

opstrukcija

Bylerova bolest

Alagilleov sindrom

Zellwegerov sindrom

**Autoimune ciroze** Autoimuni hepatitis

Graft versus host disease

**Metabolične ciroze** Wilsonova bolest

Hemohromatoza

Deficit alfa-1-antitripsina

Nealkoholni steatohepatitis

Cistična fibroza

Galaktozemija

Glikogenoze

Hereditarna tirozinemija

Hereditarna intolerancija fruktoze

Hereditarna hemoragična

telangiektazija

Abetalipoproteinemija

Porfirija

**Toksične ciroze** Toksini i lekovi



<b>Opstrukcije venskog protoka</b>	Sy.Budd-Chiary
	Venookluzivna bolest
	Insuficijencija desnog srca
<b>Ostalo</b>	Jejunoilealni bypass
	Sarkoidoza
	Hipervitaminoza A
<b>Kriptogena ciroza</b>	
Modifikovano iz: Vucelić B, Hristić I. <i>Ciroza jetre</i> . In: Vucelic B, editor. <i>Gastroenterologija i hepatologija</i> . Zagreb: Medicinska naklada; 2002. p. 1273	

### 1.2.3. Klinička slika

U početnim fazama razvoja ciroze, pacijenti su uglavnom asimptomatski ili imaju nespecifične simptome (zamor, gubitak apetita, mučnina, svrab i dr.). Fizikalni nalaz može biti uredan, ili se mogu javiti znaci koji su manje ili više specifični za cirozu jetre: hepatosplenomegalija, ikterus, palmarni eritem, Dupuytren-ova kontraktura, parotidno bubrenje, spider naevusi, caput medusae, ginekomastija, testikularna atrofija, Chvostek-ov habitus, hematomi po koži i dr. (28, 29). Međutim, napredovanjem bolesti, ciroza prelazi iz kompenzovanog (rana ciroza) u dekompenzovani stadijum (uznapredovala ciroza), kada se manifestuje mnogo specifičnijim simptomima i sindromima, kao što su: ascites, hepatična encefalopatija, spontani bakterijski peritonitis, varicealno krvarenje, hepatorenalni sindrom, hepatopulmonalni sindrom, portopulmonalna hipertenzija ili hepatocelularni karcinom (28).

### 1.2.4. Ascites

Ascites predstavlja nakupljanje slobodne tečnosti u peritonealnoj duplji. Približno 75% ascitesa u SAD i Zapadnoj Evropi je prouzrokovano cirozom jetre (30). Javlja se kao posledica portne hipertenzije, retencije natrijuma i hipoalbuminemije (30). Oko 60% pacijenata sa kompenzovanom cirozom, razvije ascites u toku od 10 godina trajanja bolesti (30, 31). Kada se u sklopu ciroze jetre razvije ascites mortalitet je oko 40% za 1 godinu,

odnosno 50% za dve godine (30). Dijagnostikuje se klinički i ultrasonografski. To je zapravo i najčešći znak dekompenzacije ciroze jetre. Ascites je važan faktor koji utiče na HRQoL pacijenata sa cirozom jetre, čije je prisustvo udruženo sa lošijom prognozom bolesti (32, 33). Dominantno zahvata fizičke aspekte HRQoL (34-36), ali je opisan i uticaj na mentalnu komponentu HRQoL (36).

Terapija ascitesa podrazumeva: restrikciju natrijuma u ishrani, diuretsku terapiju (spironolakton, furosemid, amilorid i dr.) i abdominocenteze (30). Kod refraktornog ascitesa u lečenju se primenjuju i transjugularni portno sistemski šant (TIPS), transplantacija jetre i retko peritoneovenski šant (30). Kod pacijenata sa refraktornim ascitesom TIPS poboljšava HRQoL, u istoj meri kao i kombinacija velikozapreminskih abdominalnih punkcija i supstitucije albuminima (30, 37).

### **1.2.5. Hepatična encefalopatija**

Hepatična encefalopatija (HE) je skup neuropsihijatrijskih poremećaja, kod pacijenata sa disfunkcijom jetre, a kod kojih su isključeni svi drugi poznati uzroci moždanog oboljenja (38). Encefalopatija smanjuje QoL pacijenata sa cirozom jetre (39). Tačan mehanizam nastanka nije u potpunosti razjašnjen, ali se zna da centralno mesto zauzima amonijak (40). Obuhvata širok spektar neuropsihijatrijskih abnormalnosti aficirajući emocionalne, kognitivne, bihevioralne i lokomotorne funkcije (41). Javlja se kao posledica hiperamonemije i poremećaja odnosa između inhibitornih (GABA-gama-aminobuterna kiselina) i ekscitatornih (npr. glutamat) neurotransmitera (42). Hepatična encefalopatija može biti minimalna i manifestna. Dok je za dijagnostikovanje minimalne encefalopatije neophodna primena specijalizovanih neuropsiholoških i psihometrijskih testova, dijagnoza manifestne encefalopatije se može postaviti i klinički (41, 43). Naime, prisutni su znaci poremećaja stanja svesti (somnolencija, sopor i koma), intelekta i ponašanja (dezorijentacija, poremećaji pažnje i pamćenja) i neurološki ispadi (flapping tremor, hiperefleksija, decerebracija i dr.) (43). Precipitirajući faktori za nastanak encefalopatije su: krvarenje iz gastrointestinalnog trakta, forsirana diureza, obimne abdominalne punkcije, TIPS, velika količina proteina u ishrani i dr. (30, 44). Hepatična encefalopatija se leči osmotskim laksativima, L-ornitin-L-aspartatom, neapsorbujućim antibioticima,

metronidazolom i niskokalorijskom dijetom (45, 46). Primena lekova koji poboljšavaju minimalnu hepatičnu encefalopatiju je udružena sa poboljšanjem HRQoL kod ovih pacijenata (46-49).

#### **1.2.6. Spontani bakterijski peritonitis**

Spontani bakterijski peritonitis (SBP) je spontana proliferacija bakterija u ascitesu, u odsustvu intraabdominalnog uzroka infekcije (45). Kod pacijenata sa cirozom i ascitesom, prevalencija je do 3.5% ambulantnih pacijenata i oko 10% hospitalizovanih pacijenata (30, 50). Kada je inicijalno opisan, mortalitet mu je iznosio 90%, međutim, uz rano i adekvatno lečenje mortalitet pada na 20% (30). Prisustvo predhodne epizode SBP je udruženo sa redukcijom fizičke komponente HRQoL (51). SBP može biti asimptomatski ili se manifestovati: bolovima u truhu, napetošću trbuha, ileusom, dijarejom, povraćanjem, povišenom temperaturom, pogoršanjem insuficijencije jetre i bubrega i dr. (50). Dijagnoza se postavlja na osnovu analize ascitne tečnosti (analiza broja polimorfonukleara, bakteriološki pregled i dr.) (30). SBP se leči antibioticima (cefalosporini treće generacije, amoksiklav, hinoloni i dr.) (30).

#### **1.2.7. Varicealno krvarenje**

Usled portne hipertenzije i postojanja visceralnih kolateralala između portne vene i vene cave superior dolazi do razvoja variksa jednjaka i/ili forniksa želuca. Ukoliko dođe do njihove rupture javlja se varicealno krvarenje. Ukoliko je evidentna portna hipertenzija sa variksima primenjuje se primarna profilaksa varicealnog krvarenja (beta blokatori, nitrati, endoskopska band ligacija i dr.) (45). Varicealno krvarenje se leči primenom: oktreotida, endoskopskim metodama hemostaze, balon tamponadom (Sangstaken Blakemoor-ova sonda) i TIPS-om (45).

#### **1.2.8. Hepatorenalni sindrom**

Hepatorenalni sindrom (HRS) je renalna insuficijencija, kod pacijenata sa uznapredovalom bolešću jetre, u odsustvu drugog razloga bubrežne insuficijencije (52). Postoje dva tipa hepatorenalnog sindroma (53). HRS tip 1 je rapidna, progresivna akutna bubrežna

insuficijencija, koja je najčešće precipitirana akutnim pogoršanjem jetrene funkcije, a udružena je i sa insuficijencijom drugih organa (30). HRS tip 2 je stabilna ili slabo progresivna, umerena bubrežna insuficijencija, koja se najčešće javlja kod pacijenata sa refraktornim ascitesom. To je stabilnije stanje od HRS 1, ali može preći u njega (30). Terapija HRS podrazumeva primenu: albumina, terlipresina, norepinefrina, midodrina, oktreotida, hemodijalizu, TIPS i transplantaciju jetre (30).

### **1.2.9. Plućne komplikacije ciroze jetre**

Plućne komplikacije ciroze jetre su: hepatopulmonalni sindrom i portopulmonalna hipertenzija. Hepatopulmonalni sindrom se definiše kao pojava hipoksemije, intrapulmonalne vaskularne dilatacije i povećanjem alveolno-arterijskog gradijenta tokom udisanja atmosferskog vazduha, kod pacijenata sa cirozom jetre i/ili portnom hipertenzijom (54, 55). Portopulmonalna hipertenzija je zapravo pojava plućne hipertenzije kod pacijenata sa već prisutnom portnom hipertenzijom, pri čemu su isključeni drugi uzroci plućne hipertenzije (45, 56). Terapija hepatopulmonalnog sindroma uključuje primenu aspirina, pentoksifilina, L-nitro-arginin-metil-estra i transplantacije jetre, dok se za terapiju hepatopulmonalne hipertenzije koriste vazodilatatori i transplantacija jetre (57).

### **1.2.10. Hepatocelularni karcinom**

Hepatocelularni karcinom (HCC) je najteža komplikacija ciroze. Javlja se kod oko 10-15% pacijenata sa cirozom, nakon 10 godina evolucije, a medijana preživljavanja iznosi 6-20 meseci (45). Najčešće se javlja kod pacijenata sa cirozom jetre virusne etiologije. Dijagnoza se postavlja na osnovu imaging metoda, vrednosti serumskog alfa-fetoproteina preko 400 mikrograma/ml i nalaza ciljane biopsije jetre (45). Terapija se sprovodi hirurški, hemoembolizacijom i transplantacijom jetre (45).

### **1.2.11. Dijagnoza ciroze**

Dijagnoza ciroze jetre se postavlja na osnovu anamneze, fizikalnog pregleda i dopunskih dijagnostičkih metoda. Primenom imaging metoda (ultrasonografija, kompjuterizovana tomografija, magnetna rezonanca) može se postaviti dijagnoza ciroze jetre (naročito

dekompenzovane), na osnovu promena u veličini jetre, njene homogenosti, izgledu ivica, ascitesu, veličini slezine i parametrima portnog sistema (58). Biopsija jetre omogućava određivanje stepena fibroze i postavljanje dijagnoze ciroze. U poslednje vreme sve veći značaj dobija tranzijentna elastografija (FibroScan) koja omogućava neinvazivnu procenu fibroze/ciroze (59). Od endoskopskih metoda koristi se ezofagogastroduodenoskopija koja omogućava postavljanje dijagnoze variksa u proksimalnim partijama gastrointestinalnog sistema, kao i postojanja portne hipertenzivne gastropatije.

Laboratorijska dijagnostika ima veliki značaj u postavljanju dijagnoze ciroze i u određivanju njene etiologije. Naime, u hepatogramu mogu biti povišene AST (asparat aminotransferaza) i ALT (alanin aminotransferaza), ma da je njihov porast najčešće neznatan (60). Ukoliko je AST povišen više od ALT (AST:ALT >2) to može ukazivati na prelazak CLD u cirozu jetre, ali i na alkoholnu leziju jetre. Naime, kod alkoholne bolesti jetre postoji deficit piridoksal-6-fosfata i direktan toksični efekat na mitohondrije (AST je mitohondrijalni enzim) (45). Kod alkoholne ciroze jetre sreće se povišenje GGT (gama-glutamil transaminaza), ALP (alkalna fosfataza) i MCV (prosečna zapremina eritrocita). Kod holestatskih ciroza jetre dominantan laboratorijski znak je povišenje ALP i GGT (61). Bilirubin je povišen u uznapredovalim slučajevima. Sintetska funkcija jetre se može pratiti preko vrednosti serumskih albumina, PT (protrombinsko vreme) i faktora koagulacije. Usled portne hipertenzije, čest nalaz je i trombocitopenija, koja zajedno sa produženim PT dovodi do predispozicije za nastanak hemoragijskih komplikacija. O laboratorijskom utvrđivanju etiologije ciroze jetre će više biti reči u poglavlju o metodologiji.

### **1.2.12. Određivanje težine bolesti**

Određivanje težine ciroze jetre se vrši pomoću dva osnovna scoring sistema i to: Child-Pugh i Model for End-stage liver disease (MELD) skora.

Child-Pough scoring sistem se zasniva na određivanju 5 kliničkih i laboratorijskih parametara, a to su: ukupan serumski bilirubin, serumski albumini, PT, ascites i encefalopatija. Svaka varijabla može imati skor od 1 do 3, gde poslednji ukazuje na najlošiji rezultat. Ukupan Child-Pough skor može imati vrednosti od 5 do 15. Pacijenti sa Child-Pough skorom 5 ili 6 se svrstavaju u grupu cirotičnih pacijenata stadijum A, sa

skorom od 7 do 9 u stadijum B, dok se oni sa skorom 10 i većim, svrstavaju u stadijum C (62, 63). Child-Pough skoring sistem je predstavljen u **Tabeli 2**. Preživljavanje pacijenata različitog Child-Pough stadijuma je predstavljeno u **Tabeli 3**.

**Tabela 2.** Child-Pough skoring sistem

Parametar	Jedinica	Poeni		
		1	2	3
<b>Bilirubin</b>	mg/dL	< 2.0	2.1-3.0	>3.0
<b>Albumini</b>	g/L	>35	28-35	< 28
<b>Protrombinsko vreme</b>	Produženo sekundi	0-4	4-6	>6
<b>Ascites</b>		nema	blag	Umeren /masivan
<b>Encephalopatija</b>		nema	minimalna	uznapredovala

Modifikovano iz: Sterling R, Mattar W, Kwo P. Cirrhosis. In: Conn HF, editor. Conn's current therapy 2009. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 497

**Tabela 3.** Jednogodišnje i petogodišnje preživljavanje pacijenata različitog Child-Pough stadijuma

Child-Pough stadijum (klasa)	Jednogodišnje preživljavanje pacijenata	Petogodišnje preživljavanje pacijenata
	(%)	(%)
<b>A</b>	84	85
<b>B</b>	62	60
<b>C</b>	42	35

Modifikovano iz : Vucelić B, Hristić I. Ciroza jetre. In: Vucelic B, editor.

Gastroenterologija i hepatologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2002. p. 1279

MELD skor je inicijalno razvijen za primenu kod pacijenata koji su kandidati za TIPS (64). Zbog mogućnosti predikcije preživljavanja kod pacijenata sa terminalnom bolešću jetre, koristi se za određivanje prioriternih kandidata za transplantaciju jetre (65). Određuje se na osnovu objektivnih laboratorijskih parametara i to: vrednosti serumskog bilirubina, kreatinina i INR (engl. International Normalized Ratio) (64, 66). MELD skor se izračunava na osnovu formule:  $MELD = 9.57 \times \ln(\text{kreatinin}) + 3.78 \times \ln(\text{ukupni bilirubin}) + 11.2 \times \ln(\text{INR}) + 6.43$  (65). Tromesečni mortalitet u odnosu na MELD skor je predstavljen u **Tabeli 4**.

**Tabela 4.** Tromesečni mortalitet pacijenata u odnosu na MELD\* skor

<b>MELD skor</b>	<b>Tromesečni mortalitet (%)</b>
<b>&lt;10</b>	2-8
<b>10-19</b>	6-29
<b>20-29</b>	50-76
<b>30-39</b>	62-83
<b>≥40</b>	100

\*Model for End-stage liver disease

Iz: Sterling R, Mattar W, Kwo P. Cirrhosis. In: Conn HF, editor. Conn`s current therapy 2009. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 497

### **1.2.13. Terapija**

U lečenju ciroze jetre koristi se kauzalna, simptomatska i suportivna terapija. Primena etiološke terapije se sprovodi kod kompenzovane ciroze (27). Za lečenje alkoholne ciroze jetre najvažnija je apstinencija od alkohola, dok se kod NFALD indukovane ciroze primenjuje redukcija faktora koji su do nje doveli (hiperholesterolemija, dijabetes i dr.). Ciroze koje su prouzrokovane virusnim hepatitisima B i C, leče se specifičnim antivirusnim lekovima (pegilovani interferon, ribavirin, lamivudin, adefovir i dr). Ciroza prouzrokovana

Wilson-ovom bolešću se leči helatnim agensima (D-penicilamin, trientin, cink) (45), dok se hemohromatoza leči flebotomijama i deferioksamonom (67). Kod ciroza prouzrokovanih autoimunim hepatitisom, primenjuju se kortikosteroidi i imunosupresivi, dok se kod holestatskih ciroza primenjuje: ursodeoksiholna kiselina, kortikosteroidi i imunosupresivi (45, 61). Kod svih tipova ciroze primenjuje se higijensko-dijetetski režim, hepatoprotektivni lekovi, supstituciona terapija (vitamini, minerali, albumini, sveže smrznuta plazma) i simptomatska terapija (diuretici, holestiramin i dr.). Kod nastanka dekompenzacije ciroze jetre, najčešće se sporovodi samo simptomatska terapija, a jedina kurativna metoda je transplantacija jetre. Napretkom u lečenju dekompenzacije ciroze jetre, komplikacija ciroze i dostupnijom transplantacijom jetre produžava se preživljavanje pacijenata sa cirozom (51, 68). Takođe, zahvaljujući napretku imunosupresivne terapije, nakon transplantacije jetre, produžava se i preživljavanje pacijenata i grafta. Produžavljanje dužine života pacijenata, dovodi do toga da i kvalitet života predstavlja važan klinički ishod, koji se procenjuje u različitim kliničkim i epidemiološkim studijama (4, 6, 20, 69, 70). O značaju kvaliteta života govori i podatak da pacijenti sa lošim pretransplantacionim QoL, nisu prioritentni kandidati za transplantaciju (51, 71).

### **1.3. Kvalitet života u cirozi jetre**

Prvi rad o kvalitetu života kod pacijenata sa CLD su objavili Starzl i sar. 1979. godine (72). Iako nisu koristili standardizovane upitnike, na seriji od 44 transplantirana pacijenta, koji su preživeli najmanje 1 godinu nakon transplantacije ukazali su na značaj socijalnog i medicinskog ishoda transplantacije, kao i rehabilitacije na kvalitet života kod ovih pacijenata (72).

Kvalitet života je snižen kod pacijenata sa CLD i cirozom jetre (69, 73-78). Pacijenti sa ovom bolešću imaju veliki broj onesposobljujućih simptoma (depresija, anksioznost, gubitak samopoštovanja, emocionalni problemi, zamor, svrab, komplikacije ciroze jetre, smanjena radna sposobnost i dr.), što dovodi do smanjenja kvaliteta života i blagostanja (3, 4, 79-84). Mali broj studija kvaliteta života je sproveden isključivo na pacijentima sa cirozom jetre, dok se većina odnosi na pacijente sa CLD (necirotična hronična bolest jetre i ciroza jetre), pri čemu je dominantna virusna etiologija (hepatitis B i C) (20). U



sprovedenim studijama HRQoL kod pacijenata sa CLD, uglavnom je ispitivan uticaj etiologije (51, 78, 79, 85-90) i težine bolesti (3, 73, 76, 78, 79, 81-83, 87-93) na HRQoL. Od sociodemografskih i kliničkih karakteristika najčešće je evaluiran uticaj pola (51, 73, 77, 79, 82, 83, 87- 90, 94), starosti (51, 73, 79, 83, 87-90, 94, 95), ascitesa (51, 82), hepatične encefalopatije (51, 69), depresije i anksioznosti (83, 86, 89, 93, 95-99) i zamora (77, 86, 93, 94-96, 99). Uticaj nivoa obrazovanja, zaposlenja i bračnog stanja na HRQoL je dostupan iz studija sprovedenim na pacijentima sa transplantacijom jetre (100) ili pacijenata sa CLD primenom CLDQ (87), odnosno kod pacijenata sa cirozom jetre, primenom Quality of Life Index (QLI) (83). Podaci o uticaju: zanimanja, dece, konzumiranja alkohola, pušenja, dužine trajanja bolesti jetre i predhodnog gastrointestinalnog krvarenja, na HRQoL pacijenata sa CLD, su oskudni ili ne postoje. Takođe, relativni doprinos sociodemografskih, kliničkih i bihevioralnih faktora u redukciji HRQoL, nije do kraja razjašnjen.

## **2. CILJEVI RADA**

---

### **2.1. Ciljevi rada**

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Validacija specifičnog CLDQ upitnika za ispitivanje kvaliteta života osoba sa cirozom jetre
2. Ispitivanje kvaliteta života bolesnika sa cirozom jetre opštim, SF-36, upitnikom
3. Evaluaciju demografskih i kliničkih karakteristika u smislu potencijalnih prediktora kvaliteta života

### **2.2. Radne hipoteze**

U ovom istraživanju se polazi od pretpostavki da etiologija ciroze jetre ne utiče na kvalitet života bolesnika sa ovim oboljenjem, a da potencijalnu prediktivnu vrednost imaju različiti demografski, klinički, metabolički i bihejvioralni faktori.

### 3. MATERIJAL I METODE

---

#### 3.1. Ispitanici

Sprovedena je studija preseka. U period od oktobra 2008. do oktobra 2010. godine, konsekutivni, ambulantni i hospitalizovani pacijenti Klinike za gastroenterologiju i hepatologiju, Kliničkog centra Srbije, su procenjivani za uključenje u studiju.

Inkluzioni kriterijum je bila ciroza jetre. Dijagnoza ciroze jetre i njena etiologija je postavljena na osnovu kliničkih, laboratorijskih, ehosonografskih, ezofagogastroduodenoskopskih i/ili patohistoloških kriterijuma (101, 102). Dijagnoza je postavljana od strane interniste-gastroenterohepatologa. Ekskluzioni kriterijumi su bili: starost <18 godina, značajan komorbiditet (oboleli od težih srčanih, plućnih i malignih bolesti, nekontrolisanog dijabetesa, psihijatrijski bolesnici i pacijenti sa demencijom), hepatična encefalopatija (> gradus 2) pacijenti sa transplantiranom jetrom, pacijenti na interferonskoj terapiji, nepoznavanje srpskog jezika i neprihvatanje učešća u studiji. Pacijenti sa akutnim komplikacijama ciroze jetre (akutna insuficijencija jetre, varicealno krvarenje, spontani bakterijski peritonitis i dr.) su uključivani u studiju tek nakon stabilizacije opšteg stanja.

##### 3.1.1. Stratifikacija na osnovu težine ciroze jetre

Težina ciroze jetre je određivana na osnovu Child-Pough scoring sistema. Korišćena je Pough-ova modifikacija orginalne klasifikacije, koju su dali Child i Turccote 1964. godine (62, 63). Vrednosti laboratorijskih parametra, korišćenih za određivanje težine bolesti, su određivani u Laboratoriji Instituta za medicinsku biohemiju, Kliničkog centra Srbije, u periodu do  $\pm 7$  dana u odnosu na vreme popunjavanja upitnika.

Prisustvo ascitesa je određivano na osnovu kliničkog pregleda i/ili ultrazvučnog pregleda abdomena. Prisustvo hepatične encefalopatije je određivano klinički, te su pacijenti gradirani od 1 do 4. Gradus 1 je označavala hipersomnija, gradus 2 somnolencija, gradus 3 teška somnolencija ili stupor, dok je gradus 4 označavao težak stupor ili koma (7, 95).

Pacijenti sa Child-Pough skorom 5 ili 6 su svrstavani u grupu cirotičnih pacijenata klasa A, sa skorom od 7 do 9 u klasu B, dok su oni sa skorom 10 i većim, svrstavani u klasu C.

### **3.1.2. Stratifikacija pacijenata na osnovu etiologije ciroze jetre**

Na osnovu etiologije ciroze jetre pacijenti su svrstavani u sledeće kategorije: alkoholna, virusna, autoimuna, ostale i nepoznata etiologija.

**Alkoholna etiologija.** U ovu kategoriju su svrstavani pacijenti sa cirozom jetre kod kojih je dobijen autoanamnestički i/ili pouzdan heteroanamnestički podatak o redovnom konzumiranju alkohola,  $\geq 80$  g/dnevno za muškarce i 40 g/dnevno za žene (92).

**Virusna etiologija.** U ovu kategoriju su svrstavani pacijenti koji imaju hronični hepatitis B ili hronični hepatitis C, u stadijumu ciroze. Dijagnoza hroničnog hepatitisa B je postavljena na osnovu HBsAg pozitivnosti i/ili HBV DNA pozitivnosti u serumu (103). Dijagnoza hroničnog hepatitisa C je postavljena na osnovu prisustva antitela na hepatitis C u serumu (ELISA II) i/ili HCV RNA pozitivnosti i povišenih vrednosti transaminaza u serumu (79, 104).

**Holestatska/autoimuna etiologija.** U ovu kategoriju su svrstavani pacijenti sa: PBC, PSC i autoimunim hepatitisom. Dijagnoza PBC je postavljena na osnovu prisustva povišenih vrednosti hepatograma u serumu i antimitohondrijalnih antitela (AMA) +/- dijagnostičkim nalazom biopsije jetre (61, 105). Dijagnoza PSC je postavljena na osnovu prisustva povišenih vrednosti hepatograma u serumu, pozitivnih antitela na citoplazmu neutrofila (pANCA) i dijagnostičkog nalaza holangiograma (MRCP ili ERCP) +/- nalaza biopsije jetre (61). Autoimuni hepatitis (AIH) u stadijumu ciroze je dijagnostikovao na osnovu prisustva povišenih vrednosti hepatograma u serumu, nalaza biopsije jetre i antinuklearnih antitela (ANA) (AIH tip1), odnosno antiglatkomišićnih antitela (AGMA) (AIH tip2) pozitivnosti (45).

**Ostale etiologije.** U ovu kategoriju su svrstavani pacijenti sa cirozom jetre poznate etiologije, a koja nije alkoholne, virusne ili autoimune etiologije. Obuhvaćene su: Wilson-ova bolest, hemohromatoza i deficit alfa-1-antitripsina. Dijagnoza Wilson-ove bolesti je postavljena na osnovu snižene vrednosti serumskog ceruloplazmina, povećane ekskrecije bakra urinom i postojanja Kayser-Fleischer-ovog prstena (45). Hemohromatoza je

dijagnostikovana na osnovu povišene vrednosti serumskog feritina i povišenog TIBC (45). Deficit alfa-1-antitripsina je dijagnostikovan na osnovu sniženog serumskog alfa-1-antitripsina i određivanja njegovog fenotipa.

**Nepoznata etiologija.** Ukoliko ni jedna od nama dostupnih dijagnostičkih metoda nije omogućila određivanje etiologije ciroze jetre, pacijenti su svrstavani u kategoriju kriptogene ciroze jetre.

### **3.2. Instrumenti merenja**

Za prikupljanje sociodemografskih i kliničkih podataka korišćen je posebno konstruisan upitnik, koji se sastojao iz dva dela. Prvi deo (**Prilog 1**) su popunjavali pacijenti i on je obuhvatao osnovne sociodemografske i određene kliničke podatke. Uključeni su: pol, stepen obrazovanja, zanimanje, zaposlenje, bračno stanje, broj dece, dužina trajanja bolesti jetre, konzumiranje alkohola, pušenje cigareta, epizode hematemeze. Drugi deo opšteg upitnika (**Prilog 2**) popunjavao je ispitivač, nakon pregleda, i on je uključivao podatke o prisustvu ascitesa, hepatične encefalopatije, vrednostima hematoloških, biohemijskih, virusoloških i imunoloških analiza. Na osnovu tih podataka omogućeno je određivanje etiologije i težine ciroze jetre.

#### **3.2.1. CLDQ**

Kao specifični upitnik korišćen je CLDQ, konstruisan 1999.g (**Prilog 3**) (3). Ovo je jasan, validan, pouzdan i lako primenljiv upitnik, za primenu kod pacijenata sa CLD različite težine bolest (3). Predhodno objavljene studije su ukazale da je CLDQ bolji u detekciji promena HRQoL pacijenata sa CLD, nego generički upitnici (3, 10). Ovaj upitnik se sastoji od 29 pitanja. Skorovi za svako pitanje su u rangu od 1 (najlošiji kvalitet života) do 7 (najbolji kvalitet života) i odnose se na period od poslednje dve nedelje. Pitanja su svrstana u sledeće domene (**Prilog 4**): umor (engl. Fatigue), aktivnost (engl. Activity), emocionalna funkcija (engl. Emotional function), abdominalni simptomi (engl. Abdominal symptoms), sistemski simptomi (engl. Systemic symptoms) i zabrinutost (engl. Worry). Skorovi CLDQ upitnika su kreirani Likertovim metodom. Skor domena se izračunava kao prosečna vrednost skorova svih pitanja od kojih se taj domen sastoji. Ukupan skor se računa kao

prosečna vrednost skorova svih domena. Subskor domena i ukupan skor se kreću u opsegu od 1 do 7, pri čemu veći skor označava bolji kvalitet života (3). CLDQ upitnik je kulturološki adaptiran i validiran za upotrebu na različitim jezicima (7, 10, 73, 87, 91, 92, 106-109). S obzirom da CLDQ upitnik nije validiran na srpski jezik, sastavni deo ove disertacije je i njegova validacija.

### 3.2.2. Validacija

Prema međunarodno prihvaćenoj metodologiji za kulturološku adaptaciju upitnika za procenu HRQoL (110, 111), upotrebljena je standardna, „*back-translation*“ metodologija za izradu srpske verzije (CLDQ-S). Validacija CLDQ upitnika je izvedena u sledećim koracima:

1. „*Forward translation*“ je uključivao prevod originalne verzije sa engleskog na srpski jezik, od strane profesionalnog prevodioca, tako da verzija na srpskom jeziku, semantički i konceptualno odgovara originalnom upitniku. Nakon usaglašavanja prevodilaca i eksperata, formirana je jedinstvena verzija.
2. „*Backward translation*“ je uključivao prevod srpske verzije CLDQ na engleski jezik. Sprovedena je od strane dva prevodioca, jednog eksperta za kvalitet života i jednog kliničara, gastroenterohepatologa, uz diskusiju o spornim i kontraverznim pitanjima, da bi se dobila srpska verzija CLDQ upitnika, koja kulturološki najviše odgovara srpskom stanovništvu.
3. „Pretestiranje“. CLDQ upitnik je testiran na 5 ispitanika, kako bi se u razgovoru sa njima videlo da li ima nekih nejasnoća ili sugestija.
4. „Testiranje“. Finalna verzija je testirana na 15 bolesnika obolelih od CLD, tako da je dobijena finalna verzija CLDQ upitnika na srpskom jeziku (**Prilog 5**).
5. Za evaluaciju CLDQ-S upitnika određivani su: prihvatljivost, unutrašnja relijabilnost, konstruktorna, diskriminatorska, transkulturalna i konvergentna validnost.

### 3.2.3. SF-36

Kao opšti upitnik korišćen je SF-36 (11). On se sastoji od 36 pitanja, koji se transformišu u skorove od 0 (najlošije) do 100 (najbolje) (**Prilog 6**). Pitanja su svrstana u 8 domena i to:

fizičko funkcionisanje (PF), fizička uloga (RP), telesni bol (BP), opšte zdravlje (GH), vitalnost (VT), socijalno funkcionisanje (SF), emocionalna uloga (RE) i mentalno zdravlje (MH). Skala PF meri koliko je fizička aktivnost ograničena zbog zdravlja (88). Skala RP meri koliko fizičko zdravlje ima uticaja na rad i svakodnevne aktivnosti. Skala BP meri ograničenja zbog bola. Skala GH meri kako ispitanik vidi sopstveno zdravlje i njegov potencijalni pad. Skala VT meri koliko se ispitanik oseća „punim energije“, odnosno umornim. Skala SF meri koliko fizički ili emocionalni problem utiču na normalne društvene aktivnosti. Skala RE meri koliki je uticaj emocionalnih problema na rad i svakodnevne aktivnosti. Skala MH meri opšte osećanje ispitanika (depresivan, srećan, zabrinut) (88). Pored ovih osnovnih skorova mogu se izračunati i dva kompozitna skora i to fizički (PCS) i mentalni kompozitni skor (MCS). Fizički kompozitni skor uključuje PF, RP, BP i GH, dok mentalni kompozitni skor uključuje VT, SF, RE i MH(11).

#### **3.2.4. Hamiltonova skala za procenu depresivnosti**

Za procenu depresivnosti korišćena je Hamiltonova skala za procenu depresivnosti (HDRS eng. Hamilton depression rating scale) (112) (**Prilog 7**) kojom se depresivni status procenjuje na osnovu prisustva i težine 21 simptoma i znaka i to: depresivnog raspoloženja, osećaja krivice, rane insomnije, teškoća usnivanja, kasne insomnija, rada i aktivnosti, retardacije, agitacije, anksioznosti, telesna anksioznosti, telesnih gastrointestinalnih simptoma, opštih telesnih simptoma, genitalnih simptoma, hipohondrijaze, gubitka telesne težine, uvida u bolest, dnevne varijacije raspoloženja, depersonalizacije i derealizacije, paranoidnosti i opsesivno-kompulzivne simptomatologije. Prisustvo navedenih simptoma se ocenjuje od 0 do 4 ili od 0 do 2 u zavisnosti od vrste simptoma, tako da HDRS može imati vrednosti od 0 do 64, pri čemu se vrednosti iznad 8 označavaju kao patološke. U odnosu na vrednost HDRS skora, depresija je označavana kao umerena (9-17), srednje teška 18-24 i teška (>24).

#### **3.2.5. Hamiltonova skala za procenu anksioznosti**

Za procenu anksioznosti korišćena je Hamiltonova skala za procenu anksioznosti (HARS eng. Hamilton anxiety rating scale) (113) (**Prilog 8**), kojom se rangira stepen prisustva 14

simptoma i znakova i to: anksioznog raspoloženja, napetosti, strahova, nesanice, intelektualnih teškoća, depresivnog raspoloženja, mišićnih, senzornih, kardiovaskularnih, respiratornih, gastrointestinalnih, genitourinarnih i neurovegetativnih simptoma, kao i oceni ponašanja pacijenta tokom intervjua. Prisustvo svih ovih simptoma se ocenjuje od 0 (ne postoji) do 4 (izraženo) tako da ukupni skor HARS može imati vrednosti od 0 do 56, pri čemu se vrednosti iznad 17 označavaju kao patološke.

### **3.2.6. Kruppova skala zamora**

Za procenu prisustva i stepena zamora korišćena je Kruppova skala zamora (FSS eng. Fatigue severity scale) (**Prilog 9**) (114). Ova skala sadrži 9 tvrdnji koje ispitanik treba da oceni od 1 („uopšte se ne slažem“) do 7 („u potpunosti se slažem“), tako da ukupan skor može imati vrednosti od 9 do 63. Zbirna vrednost FSS se dalje deli sa 9 i tako se dobija srednja ocena zamora koja može imati vrednosti od 1 (potpuno odsustvo zamora) do 7 (izraženo prisustvo zamora). Vrednosti iznad 4.8 se označavaju kao patološke.

### **3.3. Statistička analiza**

Statistička analiza je sprovedena programskim paketom SPSS 16.0 za Windows (SPSS Inc., Chicago). Korišćene su metode deskriptivne i analitičke statistike. Kontinuirane varijable su opisivane kao prosečna vrednost i standardna devijacija (SD), dok su za kategorijske varijable korišćene proporcije (procenti).

Metodologija validacije CLDQ-S je delimično predhodno publikovana (115). Za evaluaciju CLDQ-S upitnika određivani su: prihvatljivost, unutrašnja relijabilnost, diskriminatorna, transkulturalna, konvergentna i konstruktorna validnost.

**Prihvatljivost** je prikazana kroz proporciju *missing items*. *Flooring i ceiling* efekat su prikazani kroz procenat pacijenata sa najlošijim (floor) i najboljim (ceiling) kvalitetom života za CLDQ-S skalu/subskalu.

**Unutrašnja relijabilnost** CLDQ-S je procenjivana određivanjem Cronbach-ovog alfa koeficijenta (116). Zadovoljavajuća relijabilnost je označavana ukoliko je Cronbach-ov alfa koeficijent veći od 0.7 (116).



**Konstruktorna validnost** CLDQ-S je određivana, na osnovu metodologije iz originalnog rada (3). Korišćena je eksploratorna faktorijalna analiza koja uključuje principalnu komponentnu analizu sa Varimax rotacijom. Samo faktori sa *eigenvalue* <1 su interpretirani.

**Diskriminatorska validnost** je određivana poređenjem odgovarajućeg CLDQ-S skora/subskora, kod pacijenata sa različitim težinom bolesti.

**Transkulturalna validnost** je određivana poređenjem odgovarajućeg CLDQ-S skora/subskora sa rezultatima originalne validacione studije (3).

**Konvergentna validnost** je određivana kroz korelaciju između CLDQ-S, SF-36, HDRS, HARS i FSS skora. Konvergentna validnost je zadovoljavajuća ukoliko je u opsegu od 0.4 do 0.8 (7).

Za HRQoL skorove je izračunavana standardna srednja vrednost, za interval poverenja od 95%. Prilikom ispitivanja kvaliteta života, određene izvorno kategorijske varijable (zaposlenje, bračno stanje, deca, pušenje i ascites) su konvertovane u dihotomne varijable. Normalnost distribucije je procenjivana Kolmogorov-Smirnov testom, dok je homogenost testirana Levinovim testom. Procena značajnosti razlike za kontinuirane varijable, sa normalnom raspodelom, je vršena parametarskim metodama. Za poređenje dve grupe ispitanika korišćen je t-test za nezavisne uzorke, a za tri ili više grupa jednosmerna ANOVA (Analysis of Variance), dok su za neparametarske varijable korišćeni odgovarajući neparametarski testovi (Hi kvadrat test, Mann-Whitney U test ili Kruskal-Wallis H test). Razlika je označavana signifikantnom ukoliko je  $p < 0.05$ . U slučaju postojanja statistički signifikantne razlike, korišćeni su post-hoc Bonferroni ili Tukey test ili multipli Kruskal-Wallis test. Za procenu korelacije korišćeni su Pearson-ova, odnosno Spearman-ova korelacija.

Pojedinačni uticaj ispitivanih varijabli na kvalitet života je procenjivan univarijantnom i multivarijantnom regresionom analizom, uz korekciju za potencijalne pridružene faktore. Radi identifikovanja prediktora HRQoL korišćena je hijerarhijski multipla regresiona analiza. Analiza je sprovedena odvojeno za PCS, MCS i CLDQ, kao ishodne varijable. Prediktorske varijabe su podijeljene u četiri bloka (modela). Prvi blok su sačinjavale

određene sociodemografske karakteristike, drugi kliničke, treći laboratorijske, dok su četvrti blok sačinjavale bihejvioralne karakteristike (depresija, anksioznost i zamor). Prilikom određivanja prediktora PCS u prvi blok su uključeni: pol, starost i zaposlenje, u drugi ascites i encefalopatija, treći vrednosti uree i holesterola, dok su u četvrti uključeni skorovi depresije, anksioznosti i zamora.

Za MCS, kao ishodnu varijablu, u prvi model su uključeni: pol, starost i zaposlenje. U drugi model su uključeni težina bolesti, ascites i encefalopatija. Zbog nemogućnosti uključivanja kategorijskih prediktorskih varijabli direktno u regresioni model, varijabla "težina bolesti" je konvertovana u dihotomnu varijablu (rana i uznapredovala ciroza). Rana ciroza je uključivala Child A cirozu, dok je uznapredovala ciroza obuhvatala Child B i Child C cirozu. Treći model je uključivao laboratorijske parametre (hemoglobin, MCV i urea). Četvrti model je uključivao depresiju, anksioznost i zamor.

Prilikom određivanja prediktora CLDQ, od sociodemografskih karakteristika uključeni su bili starost i zaposlenje, od kliničkih težina bolesti, ascites i encefalopatija, dok su od laboratorijskih bili uključeni: broj eritrocita, MCV, urea, proteini i albumin. Četvrti model se sastojao od biohejvioralnih faktora, kao i u predhodne dve analize.

### **3.4. Etika**

Nakon saopštene svrhe i načina ispitivanja, svi ispitanici su dali pismenu saglasnost za učešće u studiji. Sprovođenje studije je odobreno od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu (Odluka br. 29/I-2). Saglasnost za korišćenje CLDQ upitnika i za njegovu validaciju je dobijena od strane autora originalne verzije (Zobair M.Younossi).

## 4. REZULTATI

---

### 4.1. Validacija CLDQ-S

#### 4.1.1. Pacijenti

Rezultati validacije CLDQ-S su predhodno delimično publikovani (115).

Inkluzione kriterijume za uključenje u validacionu studiju je ispunjavalo 107 pacijenata sa CLD, od kojih je 96.2% (n=103) prihvatilo učešće u studiji. Razlog za neprihvatanje učešća je bio nedostatak interesovanja ili vremena. Osnovne demografske i kliničke karakteristike pacijenata su predstavljene u **Tabeli 5**. Starost ispitanika se kretala u opsegu od 21 do 79 godina. Etiološki, najzastupljeniji su bili alkoholno, a potom autoimuno oštećenje jetre. CLD u stadijumu ciroze je imalo 77.6% (n=80) pacijenata.

#### 4.1.2. Prihvatljivost

Tokom pretest i test faze validacije CLDQ-S upitnika, ustanovljeno je da ne postoje nejasna i dvosmislena pitanja.

Popunjavanje CLDQ-S je kompletiralo 98% (n=101) pacijenata. Dva pacijenta su popunili upitnik, ali nisu odgovorili na sva pitanja iz domena “sistemski simptomi”, i to jedan ispitanik na pitanje broj 6, a drugi na pitanje broj 27. Procenat neodgovorenih pitanja je iznosio 0.06% (2/2987). Vreme potrebno za ispunjavanje upitnika je iznosilo 8-15 minuta. Asistenciju prilikom popunjavanja upitnika je zahtevalo 4.8% (n=5) pacijenata. Tri pacijenta (2.9%) je zahtevalo pomoć prilikom čitanja upitnika, dok je 1.9% (n=2) zahtevalo asistenciju u pisanju.

**Tabela 5.** Demografske i kliničke karakteristike pacijenata sa hroničnom bolešću jetre

<b>Karakteristika</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Starost*</b>	53.8 ± 12.9*	
<b>Pol</b>		
<b>Muški</b>	56	54.4
<b>Ženski</b>	47	45.6
<b>Nivo obrazovanja</b>		
<b>Nekvalifikovan**</b>	6	5.8
<b>Osnovna škola</b>	18	17.5
<b>Srednja škola</b>	43	41.7
<b>Viša škola</b>	17	16.5
<b>Fakultet</b>	18	17.5
<b>Nedostaje podatak</b>	1	1.0
<b>Zaposlenje</b>		
<b>Zaposlen</b>	29	28.2
<b>Nezaposlen</b>	25	24.3
<b>Penzioner</b>	49	47.5
<b>Zanimanje</b>		
<b>Domaćica</b>	13	12.6
<b>Poljoprivrednik</b>	3	2.9
<b>Radnik</b>	40	38.8
<b>Službenik</b>	21	20.4
<b>Ekspert</b>	21	20.4
<b>Nedostaje podatak</b>	5	4.9
<b>Bračno stanje</b>		
<b>Neoženjen/neudata</b>	15	14.6
<b>Oženjen/udata</b>	68	66.0
<b>Razveden/razvedena</b>	13	12.6
<b>Udovac/udovica</b>	7	6.8

<b>Konzumiraju alkohol</b>	56	54.4
<b>Pušači</b>	32	31.1
<b>Težina bolesti</b>		
<b>Nema cirozu</b>	23	22.3
<b>Ciroza Child A</b>	25	24.3
<b>Ciroza Child B</b>	30	29.1
<b>Ciroza Child C</b>	25	24.3
<b>Etiologija</b>		
<b>Alkoholna</b>	36	35.0
<b>Virusna</b>	16	15.5
<b>Autoimuna/holestatska</b>	29	28.2
<b>Ostalo</b>	22	21.3
* Prosečna vrednost± Standardna devijacija ** bez osnovne škole		
Modifikovano iz: Popovic DD, Kovacevic NV, Kisic Tepavcevic DB, Trajkovic GZ, Alempijevic TM, Spuran MM, Krstic MN, Jesic RS, Younossi ZM, Pekmezovic TD. Validation of the chronic liver disease questionnaire in Serbian patients. World J Gastroenterol 2013; 19(30): 4950-7.		

#### 4.1.3. Relijabilnost

Prosečan CLDQ-S skor je iznosio  $4.62 \pm 1.11$  i kretao se u opsegu od 1.90 do 6.78. Cronbach-ov alfa koeficijent za celokupnu skalu (pitanja 1-29) je bio 0.93. Relijabilnost je za sve domene bila iznad 0.70, izuzev za domenu “Aktivnost” za koji je bila 0.49. Procenat ceiling efekta je bio nizak za sve domene. *Floor* efekat je zabeležen jedino za domen “Zabrinutost” (1.9%). Distribucione karakteristika i relijabilnost CLDQ-S upitnika su predstavljeni u **Tabeli 6**.

**Tabela 6.** Distribucija skorova i relijabilnost CLDQ-S upitnika

<b>Skala</b>	<b>N</b>	<b>Srednja vrednost</b>	<b>SD</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>Missing items * (%)</b>	<b>Floor ** (%)</b>	<b>Ceilin g*** (%)</b>	<b>CA</b>
<b>AS</b>	103	4.75	1.63	1.33	7	0	0	9.7	.82
<b>FA</b>	103	4.20	1.47	1.6	7	0	0	1.9	.90
<b>SS</b>	101	5.27	1.23	1.6	7	1.94	0	5.8	.74
<b>AC</b>	103	4.47	1.42	1.33	7	0	0	5.8	.49
<b>EF</b>	103	4.61	1.33	1.62	7	0	0	1.0	.89
<b>WO</b>	103	4.24	1.61	1	7	0	1.9	3.9	.85
<b>CLDQ</b>	101	4.62	1.11	1.90	6.78	1.94	0	0	.93

**SD**-standardna devijacija, **Min**-minimalna vrednost, **Max**-maksimalna vrednost, **CA**-Cronbach-ov alfa koeficijent, **AS**-abdominalni simptomi, **FA**-umor, **SS**-sistemski simptomi, **AC**-aktivnost, **EF**-emocionalna funkcija, **WO**-zabrinuost, **CLDQ**-ukupni skor

\*Procenat pacijenata koji nisu odgovorili na bar jedno pitanje u datoj skali

\*\* Procenat pacijenata sa najlošijim (1) kvalitetom života za odgovarajuću subskalu

\*\*\* Procenat pacijenata sa najboljim (7) kvalitetom života za odgovarajuću subskalu

Modifikovano iz: Popovic DD, Kovacevic NV, Kisic Tepavcevic DB, Trajkovic GZ, Alempijevic TM, Spuran MM, Krstic MN, Jesic RS, Younossi ZM, Pekmezovic TD.

Validation of the chronic liver disease questionnaire in Serbian patients. World J Gastroenterol 2013; 19(30): 4950-7.

#### 4.1.4. Konstruktorna validnost

U našoj validacionoj studiji, eksploratorna faktorijalna analiza je ukazala na postojanje 6 faktora sa *eigenvalue* većom od 1, objašnjavajući 69.7% kumulativne varijanse (**Tabela 7**). Većina pitanja (66%) u srpskoj verziji CLDQ ima najčvršću korelaciju sa domenima kojima su i inicijalno dodeljeni, prilikom konstrukcije originalnog upitnika. Preklapanje CLDQ-S i originalnog CLDQ upitnika je sledeće: "Umor" (5/5), "Emocionalna funkcija" (6/8), "Zabrinutost" (5/5), "Abdominalni simptomi" (0/3), "Aktivnost" (0/3), "Sistemske simptomi" (3/5). Bitna razlika u odnosu na izvornu verziju je uključivanje dva nova domena, i to: "Spavanje" i "Ishrana". Novi faktor pod nazivom "Spavanje" je izveden iz dva pitanja, br. 16 ("poteškoće sa spavanjem") i br. 20 ("nemogućnost spavanja"), izvornog domena "Emocionalna funkcija". Dodatni novi faktor "Ishrana" se sastoji od dva pitanja, br.7 ("ne može jesti koliko bi želeo") i br. 14 ("ograničenja ishrane"), u izvornoj verziji CLDQ pripadaju domenu "Aktivnost". Faktor "Aktivnost", koji se sastoji od tri pitanja (br. 7, 9, i 14), ne može se reprodukovati. Od pitanja br. 7 i 14 konstruisan je novi faktor "Ishrana", dok je pitanje br. 9 imalo najveću korelaciju sa domenom "Umor". Takođe, faktor "Abdominalni simptomi", koji se sastoji od tri pitanja (br. 1, 5 i 17) ne može se reprodukovati u izvornom obliku. Naime, u CLDQ-S sva ova tri pitanja imala su najveće pripadanje faktoru "Sistemske simptomi", a zajedno sa pitanjima br. 3, 21 i 23. U izvornoj verziji upitnika pitanja br. 3, 21 i 23 su deo domena "Sistemske simptomi", sa tom razlikom da u srpskoj verziji CLDQ upitnika dva pitanja (br. 6 i 27) iz originalne verzije pokazuje visoko pripadanje na više od jednog faktora, a ne na faktor "Sistemske simptomi". Pitanje br. 6 ("nedostatak daha u svakodnevnim aktivnostima") ima veće pripadanje domenima "Umor" i "Ishrana", dok pitanje br. 27 ("svrab") ima veći stepen pripadanja domenima "Ishrana", "Zabrinutost" i "Spavanje" (**Tabela 7**).

**Tabela 7.** Eksploratorna faktorska analiza Srpske verzije CLDQ upitnika

	Faktor 1	Faktor 2	Faktor 3	Faktor 4	Faktor 5	Faktor 6
<b>Originalna CLDQ pitanja</b>	<b>SS</b>	<b>EF</b>	<b>FA</b>	<b>WO</b>	<b>Spavanje</b>	<b>Ishrana</b>
<b>FA</b>						
<b>(2) umorni ili malaksali</b>	.542	.173	<b>.636</b>	.271	.018	.140
<b>(4) pospani tokom dana</b>	.105	.200	<b>.868</b>	.004	.156	-.012
<b>(8) gubitak snage</b>	.489	.119	<b>.595</b>	.310	-.019	.220
<b>(11) gubitak nivoa energije</b>	.374	.159	<b>.600</b>	.385	.055	.282
<b>(13) pospani</b>	.168	.287	<b>.824</b>	.114	.172	-.085
<b>EF</b>						
<b>(10) anksiozni</b>	.313	<b>.521</b>	.354	.358	.022	.267
<b>(12) nesrećni</b>	.034	<b>.677</b>	.283	.284	.096	.264
<b>(15) razdražljivi</b>	.118	<b>.823</b>	.157	.082	.036	.091
<b>(16) teškoće spavanja</b>	.256	.184	.175	.229	<b>.745</b>	.096
<b>(19) promena raspoloženja</b>	.127	<b>.794</b>	.178	.248	.139	-.042
<b>(20) nije u stanju da zaspi</b>	.252	.183	.123	.155	<b>.822</b>	.046
<b>(24) osećaju se depresivno</b>	.162	<b>.815</b>	-.003	.288	.203	.092
<b>(26) koncentrisanje</b>	.161	<b>.697</b>	.078	.240	.089	.224



<b>WO</b>						
(18) uticaj na porodicu	.237	.269	.037	<b>.760</b>	.081	.036
(22) simptomi preći u veće probleme	.153	.361	.170	<b>.696</b>	.229	.015
(25) stanje postati gore	-.028	.269	.188	<b>.791</b>	.240	.152
(28) nikada osećati bolje	.005	.293	.162	<b>.659</b>	.151	.232
(29) dostupnost jetre	-.142	-.018	.103	<b>.599</b>	.460	.127
<b>AS</b>						
(1) nadimanje u trbuhu	<b>.763</b>	.098	.242	.063	-.041	.074
(5) bol u trbuhu	<b>.785</b>	.050	.136	-.054	.207	.110
(17) nelagodnost u trbuhu	<b>.811</b>	.228	.138	.205	.072	-.049
<b>AC</b>						
(7) ne može jesti onoliko koliko želi	.186	.406	.175	.066	-.079	<b>.543</b>
(9) problem u podizanju i nošenju teških predmeta	.389	-.105	<b>.481</b>	.162	.116	.236
(14) ograničenja u	-.073	.182	.100	.212	.199	<b>.703</b>

<b>ishrani</b>						
<b>SS</b>						
(3) telesni bol	<b>.798</b>	.103	.116	.097	.121	-.053
(6) nedostatak vazduha u dnevnom aktivnostima	.367	.296	<b>.433</b>	-.047	.083	.389
(21) grčevi u mišićima	<b>.470</b>	.223	.102	.046	.422	.350
(23) suva usta	<b>.556</b>	.305	.261	-.065	.316	.172
(27) svrab	.252	.011	-.193	.370	.358	<b>.481</b>

Najveće faktorsko učitavanje za svaki faktor je boldovano; faktorsko učitavanje koje odgovara originalnoj faktoskoj strukturi je obeleženo sa *bold-italic*. ukoliko ne odgovara originalnoj strukturi onda je markirano crnom pozadinom; faktori "Aktivnost" i "Abdominalni simptomi" se ne mogu reprodukovati; novi faktori "Spavanje " i "Ishrana"

**AS**-abdominalni simptomi, **FA**-umor, **SS**-sistemske simptome, **AC**-aktivnost, **EF**-emocionalna funkcija, **WO**-zabrinutost

Modifikovano iz: Popovic DD, Kovacevic NV, Kisic Tepavcevic DB, Trajkovic GZ, Alempijevic TM, Spuran MM, Krstic MN, Jesic RS, Younossi ZM, Pekmezovic TD. Validation of the chronic liver disease questionnaire in Serbian patients. World J Gastroenterol 2013; 19(30): 4950-7.

#### 4.1.5. Diskriminatorska validnost

Ukupan CLDQ-S skor, kod pacijenata bez ciroze jetre je bio 4.86±1.05, dok je u grupi pacijenata sa cirozom jetre Child C stadijuma bio 4.31±0.97 [F(3) = 0.970, p = 0.402]. Statistički značajna razlika u CLDQ-S skoru, kod pacijenata sa različitim težinama CLD je registrovana za domene: "Abdominalni simptomi" [F(3) = 5.818, p = 0.001] i "Umor" [F(3) = 3.39, p = 0.021]. Post-hoc analiza je ukazala da pacijenti sa cirozom jetre stadijum Child

C imaju signifikantno niži subskor “Abdominalni simptomi” u odnosu na pacijente bez ciroze ili cirozom jetre stadijum A ili B. Kod pacijenata sa cirozom jetre stadijum C, registrovan je signifikantno niži subskor za domen “Umor” u odnosu na pacijente bez ciroze. Signifikantna razlika nije detektovana za domene: “Sistemske simptomi”, “Aktivnost”, “Emocionalna funkcija” i “Zabrinutost”. Distribucija ukupnog i subskorova CLDQ-S u odnosu na težinu bolesti su predstavljeni u **Tabeli 8**.

**Tabela 8. Distribucija CLDQ-S skore/subskorova u odnosu na težinu bolesti**

	N	AS	FA	SS	AC	EF	WO	CLDQ
<b>Nema</b>	23	5.37	4.81	5.54	4.80	4.40	4.23	4.86
<b>cirozu</b>		±1.39	±1.38	±1.14	±1.32	±1.52	±1.54	±1.05
<b>Ciroza</b>	25	5.08	4.35	5.34	4.40	4.62	4.36	4.69
<b>Child A</b>		±1.65	±1.30	±1.38	±1.39	±1.31	±1.70	±1.22
<b>Ciroza</b>	30	4.88	4.18	5.25	4.37	4.77	4.27	4.63
<b>Child B</b>		±1.58	±1.51	±1.34	±1.59	±1.30	±1.61	±1.17
<b>Ciroza</b>	25	3.68	3.52	4.95	4.40	4.60	4.09	4.31
<b>Child C</b>		±1.46	±1.45	±0.9*	±1.37	±1.24	±1.65	±.97
<b>p**</b>		.001	.021	.442	.680	.808	.952	.402

\* Za Domen “SS” N=23

\*\* p vrednost za ANOVA

**AS**-abdominalni simptomi, **FA**-umor, **SS**-sistemske simptomi, **AC**-aktivnost, **EF**-emocionalna funkcija, **WO**-zabrinutost, **CLDQ**-ukupni skor

Modifikovano iz: Popovic DD, Kovacevic NV, Kisic Tepavcevic DB, Trajkovic GZ, Alempijevic TM, Spuran MM, Krstic MN, Jesic RS, Younossi ZM, Pekmezovic TD.

Validation of the chronic liver disease questionnaire in Serbian patients. World J Gastroenterol 2013; 19(30): 4950-7.

#### **4.1.6. Transkulturalna validnost**

Poređenjem CLDQ subskorova Srpskog i Američkog validacionog uzorka (**Tabela 9**), za 75% (7/28) stratuma nije bilo signifikantne razlike. Statistički značajna razlikaje bila za sledeće stratume: kod necirotičnih pacijenata za domen “Zabrinutost” [ $t(66) = 2.680, p=0.009$ ]. Kod pacijenata sa cirozom Child A klase za domene “Umor” [ $t(66) = 2.030, p=0.04$ ]. Pacijenti sa cirozom jetre stadijum B su imali signifikantno viši ukupan CLDQ-S skor [ $t(59) = 3.006, p=0.003$ ] i subskorove za domene “Sistemske simptome” [ $t(59) = 3.623, p < 0.001$ ], “Aktivnost” [ $t(59) = 2.507, p=0.015$ ] i “Emocionalna funkcija” [ $t(59) = 2.420, p=0.018$ ]. Pacijenti sa cirozom Child C klase su imali signifikantno viši CLDQ skor za domen “Aktivnost” [ $t(37)=2.635, p=0.012$ ] u odnosu na originalni uzorak. Naši pacijenti bez ciroze su imali signifikantno niži subskor za domen “Zabrinutost” u odnosu na originalni validacioni uzorak. Za sve ostale domene pacijenti u našoj validacionoj studiji su imali signifikantno viši skor.

**Tabela 9. Uporedni prikaz skorova/subskorova CLDQ-S i originalnog CLDQ upitnika**

<b>Težina bolesti</b>	Uzork	N	AS	FA	SS	AC	EF	WO	CLDQ
<b>Necirotični</b>	SER	23	5.37 (1.39)	4.81 (1.38)	5.54 (1.14)	4.80 (1.32)	4.40 (1.52)	<b>4.23</b> <b>(1.54)</b>	4.86 (1.05)
	USA	45	5.50 (1.58)	4.48 (1.59)	5.36 (1.35)	5.64 (1.31)	4.67 (1.05)	<b>5.19</b> <b>(1.32)</b>	5.14 (1.14)
<b>Ciroza Child A</b>	SER	25	5.08 (1.65)	<b>4.35</b> <b>(1.30)</b>	5.34 (1.38)	4.40 (1.39)	4.62 (1.31)	4.36 (1.70)	4.69 (1.22)
	USA	43	4.88 (1.75)	<b>3.74</b> <b>(1.13)</b>	4.74 (1.24)	4.57 (1.62)	4.50 (0.95)	4.73 (1.55)	4.47 (1.12)
<b>Ciroza Child B</b>	SER	30	4.88 (1.58)	4.18 (1.51)	<b>5.25</b> <b>(1.34)</b>	<b>4.37</b> <b>(1.59)</b>	<b>4.77</b> <b>(1.30)</b>	4.27 (1.61)	<b>4.63</b> <b>(1.17)</b>
	USA	31	4.31 (1.69)	3.57 (1.56)	<b>4.03</b> <b>(1.29)</b>	<b>3.40</b> <b>(1.43)</b>	<b>4.01</b> <b>(1.15)</b>	4.10 (1.60)	<b>3.76</b> <b>(1.09)</b>
<b>Ciroza Child C</b>	SER	25	3.68 (1.46)	3.52 (1.45)	4.95 (0.99)	<b>4.40</b> <b>(1.37)</b>	4.60 (1.24)	4.09 (1.65)	4.31 (0.97)
	USA	14	3.60 (2.00)	3.13 (1.59)	4.23 (1.42)	<b>3.21</b> <b>(1.32)</b>	4.04 (0.75)	3.83 (1.70)	3.76 (1.19)

**SER**=Srpski validacioni uzorak, **USA**= Originalni validacioni uzorak, **bold**-statistički značajna razlika; **AS**-abdominalni simptomi, **FA**-umor, **SS**-sistemske simptome, **AC**-aktivnost, **EF**-emocionalna funkcija, **WO**-zabrinutost, **CLDQ**-ukupni skor

\* za domen "SS" N=23

#### **4.1.7. Konvergentna validnost**

Koeficijenti korelacije između CLDQ-S, HARS, HDRS, FSS i SF-36 su prikazani **Tabeli 10**. Svi domeni CLDQ-S statistički značajno koreliraju sa većinom SF-36 skorova, HARS i HDRS skorom.

Ukupan CLDQ skor najčvršće korelira sa domenom "Vitalnost", SF 36 upitnika. Pored toga najčvršće korelacije su registrovane između sledećih domena: "Emocionalno funkcionisanje" - "Mentalno zdravlje", "Zamor" - "Vitalnost" i "Sistemske simptome" - "Telesnobil".

Svi domeni CLDQ-S su u korelaciji sa HDRS i HARS skorom. Koeficijent korelacije između HARS i domena CLDQ-S, se kretao u rasponu od -0.328 do -0.699, što je zabeleženo za domen "Emocionalno funkcionisanje". Koeficijent korelacije između HDRS i domena CLDQ-S, se kretao u opsegu od -0.489 do -0.747, što je koeficijent korelacije za domen "Emocionalno funkcionisanje". Skorovi svih domena CLDQ-S su u signifikantnoj negativnoj korelaciji sa FSS skorom. Najčvršća korelacija je registrovana sa domenom „Umor“ (**Tabela 10**).

**Tabela 10.** Spearman korelacioni koeficijenti između CLDQ-S, HARS, HDRS, FSS i SF-36 domena

Skale	CLDQ-S domeni						
	AS	FA	SS	AC	EF	WO	CLDQ
<b>HARS</b>	-.328**	-.540**	.537**	.449**	-.669**	-.497**	-.629**
<b>HDRS</b>	-.445**	-.642**	.586**	.489**	-.747**	-.533**	-.708**
<b>FSS</b>	-.366**	-.623**	-.416**	-.440**	-.520**	-.422**	-.593**
	SF 36-domeni						
<b>PF</b>	.470**	.679**	.588**	.506**	.532**	.450**	.686**
<b>RP</b>	.389**	.476**	.327**	.326**	.345**	.229*	.436**
<b>BP</b>	.589**	.509**	.665*	.371**	.345**	.187 <sup>NS</sup>	.541**
<b>GH</b>	.137 <sup>NS</sup>	.467**	.331**	.305**	.436**	.395**	.442**
<b>VT</b>	.527**	.698**	.623**	.481**	.701**	.436**	.725**
<b>SF</b>	.130 <sup>NS</sup>	.308**	.308**	.242*	.383**	.201*	.337**
<b>RE</b>	.259**	.423**	.274**	.275**	.485**	.218*	.388**
<b>MH</b>	.190 <sup>NS</sup>	.443**	.333**	.367**	.754**	.450**	.517**

\* Korelacija je signifikantna na nivou .05

\*\* Korelacija je signifikantna na nivou .01

<sup>NS</sup> Korelacija nije signifikantna

**PF**-fizičko funkcionisanje; **RP**-fizička uloga; **BP**-telesni bol; **GH**-opšte zdravlje; **VT**-vitalnost; **SF**- socijalno funkcionisanje; **RE**- emocionalna uloga; **MH**- mentalno zdravlje; **AS**-abdominalni simptomi, **FA**-umor, **SS**-sistemski simptomi, **AC**-aktivnost, **EF**-emocionalna funkcija, **WO**-zabrinuost, **CLDQ**-ukupni skor

## 4.2. Ispitivanje kvaliteta života pacijenata sa cirozom jetre SF-36 i CLDQ upitnikom

### 4.2.1. Ispitivana populacija

U ispitivanom periodu inkluzione kriterijume za uključivanje u studiju je ispunjavalo 173 pacijenata, od kojih je učešće u istraživanju prihvatilo 160 (92.4%) pacijenata. Kao razlog za neprihvatanje učešća, naveden je nedostatak interesovanja ili vremena. Od 160 pacijenata uključenih u studiju, SF-36 upitnik je popunilo 154 (96.2%), dok je CLDQ upitnik popunilo 153 (95.6%) pacijenata, te su samo oni bili uključeni u analizu.

Sociodemografske i kliničke karakteristike ispitivane populacije su prikazane u **Tabelama 11 i 12**.

Prosečna starost ispitanika je bila  $53.6 \pm 13.0$  godina (opseg 21-80 godina). Najveći procenat pacijenata je bio muškog pola. Za bolest jetre, pacijenti su znali od 0 do 384 meseca. Etiološki, najzastupljenija je bila alkoholna bolest jetre. Najviše pacijenata je imalo cirozu jetre, stadijuma Child A. Niko od ispitanika nije koristio drogu.

**Tabela 11.** Sociodemografske karakteristike pacijenata sa cirozom jetre

Varijabla	Vrednost	N	%	Validni %
<b>Pol</b>	Muško	87	56.5	56.5
	Žensko	67	43.5	43.5
<b>Starost</b>	≤ 39 godina	24	15.6	15.7
	40-59 godina	76	49.4	49.7
	≥ 60 godina	53	34.4	34.6
	Nedostaju podaci	1	0.6	
<b>Obrazovanje</b>	Nekvalifikovan*	8	5.2	5.2
	Osnovna škola	22	14.3	14.4
	Srednja škola	70	45.5	45.8
	Viša škola	26	16.9	17.0
	Fakultet	27	17.5	17.6



	Nedostaju podaci	1	0.6	
<b>Zanimanje</b>	Domaćica	19	12.3	13.3
	Zemljoradnik	4	2.6	2.8
	Radnik	63	40.9	44.1
	Službenik	30	19.5	21.0
	Stručnjak	27	17.5	18.9
	Nedostaju podaci	11	7.1	
<b>Zaposlenje</b>	Zaposlen	48	31.2	31.4
	Nezaposlen	105	68.2	68.6
	Nedostaju podaci	1	0.6	
<b>Bračno stanje</b>	Neoženjen/neudata	49	31.8	32.0
	Oženjen/udata	104	67.5	68.0
	Nedostaju podaci	1	0.6	
<b>Konzumiranje alkohola</b>	Da	84	54.5	54.9
	Ne	69	44.8	45.1
	Nedostaju podaci	1	0.6	
<b>Deca</b>	Ne	30	19.5	19.6
	Da	123	79.9	80.4
	Nedostaju podaci	1	0.6	
<b>Pušenje</b>	Da	49	31.8	32.0
	Ne	104	67.5	68.0
	Nedostaju podaci	1	0.6	
*Bez završene osnovne škole				

**Tabela 12.** Kliničke karakteristike pacijenata sa cirozom jetre

<b>Varijabla</b>	<b>Vrednost</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>Validni %</b>
<b>Etiologija</b>	Alkoholna	49	31.8	34.5
	Virusna	23	14.9	16.2
	Holestatska i autoimuna	34	22.1	23.9
	Nepoznato	22	14.3	15.5
	Ostalo	14	9.1	9.9
	Nedostaju podaci	12	7.8	
	<b>Težina bolesti</b>	Child A	66	42.9
Child B		48	31.2	33.6
Child C		29	18.8	20.3
Nedostaju podaci		11	7.1	
<b>Ascites</b>	Ne	93	60.4	65.5
	Da	49	31.8	34.5
	Nedostaju podaci	12	7.8	
<b>Encefalopatija</b>	Ne	120	77.9	85.1
	Da	21	13.6	14.9
	Nedostaju podaci	13	8.4	
<b>Gastrointestinalna hemoragija</b>	Ne	116	75.3	75.8
	Da	37	24.0	24.2
	Nedostaju podaci	1	0.6	

#### 4.2.2. SF-36 i CLDQ upitnik

Ukupan broj *missing itemsa* za celokupni SF-36 upitnik je iznosio 1.48% (80/5390). Gledano po domenima najveći procenat *missing itemsa* je zabeležen za domen MH, dok je najmanji bio za domen BP (**Tabela 13**).

**Tabela 13.** Broj i procenat *missing items* za SF-36 upitnik

<b>Skala</b>	<b>Broj pitanja</b>	<b>Ukupan broj odgovora</b>	<b>Procenat odgovora</b>	<b>Ukupan broj missing itemsa</b>	<b>Procenat missing itemsa</b>
<b>PF</b>	10	1518	98.6	22	1.4
<b>RP</b>	4	608	98.7	8	1.3
<b>BP</b>	2	307	99.6	1	.3
<b>GH</b>	5	757	98.3	13	1.7
<b>VT</b>	4	604	98.1	12	1.9
<b>SF</b>	2	306	99.4	2	.6
<b>RE</b>	3	456	98.7	6	1.3
<b>MH</b>	5	754	97.9	16	2.1

**PF**-fizičko funkcionisanje; **RP**-fizička uloga; **BP**-telesni bol; **GH**-opšte zdravlje; **VT**-vitalnost; **SF**- socijalno funkcionisanje; **RE**- emocionalna uloga; **MH**- mentalno zdravlje

Prosečna vrednost vrednost ukupnog SF-36 skora je bila  $53.40 \pm 21.49$ . Prosečna vrednost kompozitnih skorova je iznosila  $50.63 \pm 21.81$  za PCS, odnosno  $54.21 \pm 20.75$  za MCS. Prosečne vrednosti za domene SF-36 upitnika su prikazane u **Tabeli 14**.

**Tabela 14.** Skorovi domena SF-36 upitnika

<b>Skor</b>	<b>N</b>	<b>Prosečna vrednost</b>	<b>SD*</b>
<b>PF</b>	154	61.20	28.66
<b>RP</b>	154	34.09	42.18
<b>BP</b>	154	61.82	29.60
<b>GH</b>	154	41.66	18.37
<b>VT</b>	154	55.23	22.94
<b>SF</b>	154	62.70	28.31
<b>RE</b>	154	46.84	43.86
<b>MH</b>	154	66.52	21.06

\* standardna devijacija

**PF**-fizičko funkcionisanje; **RP**-fizička uloga; **BP**-telesni bol; **GH**-opšte zdravlje; **VT**-vitalnost; **SF**- socijalno funkcionisanje; **RE**- emocionalna uloga; **MH**- mentalno zdravlje

Prosečna vrednost CLDQ skora je iznosila  $4.15 \pm 1.34$ . Vrednosti skorova za domene CLDQ upitnika su predstavljene u **Tabeli 15**. Prosečna vrednost HDRS skora je iznosila  $12.90 \pm 10.08$ , HARS  $9.74 \pm 6.70$ , dok je prosečna vrednost FSS skora bila  $3.96 \pm 2.11$ .

**Tabela 15.** Skorovi domena CLDQ upitnika

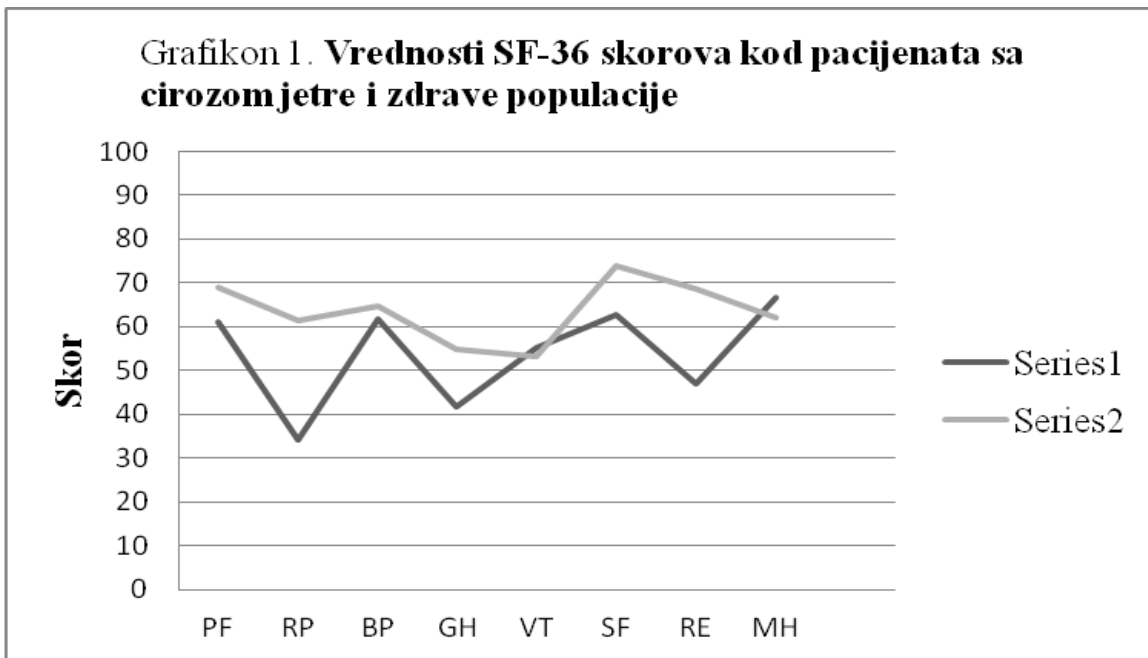
Skor	N	Prosečna vrednost	SD*
AS	153	4.43	1.74
FA	153	3.90	1.53
SS	153	4.81	1.42
AC	153	4.29	1.55
EF	153	4.22	1.47
WO	153	4.01	2.12

\*standardna devijacija

AS-abdominalni simptomi, FA-umor, SS-sistemiški simptomi, AC-aktivnost, EF-emocionalna funkcija, WO-zabrinuost

#### 4.3. Razlika u kvalitetu života između pacijenata sa cirozom jetre i zdrave populacije

Skorovi SF-36 upitnika su signifikantno bili niži kod pacijenata sa cirozom jetre, nego kod zdravih osoba i to za domene: PF [t(9222)= 3.242, p=0.001], RP [t(9222)= 7.536, p<0.001], GH [t(9222)= 7.174, p<0.001], SF [t(9222)= 4.911, p<0.001], RE [t(9222)= 6.127, p<0.001] i MH [t(9222)= 2.657, p=0.007]. Signifikantna razlika nije detektovana za domene BP [t(9222)= 1.122, p=0.261] i VT [t(9222)= 1.100, p=0.271]. Uporedni prikaz vrednosti je predstavljen u **Grafikonu 1**.



Legenda: Series 1-pacijenti sa cirozom jetre; Series 2-zdrava populacija

**PF**-fizičko funkcionisanje; **RP**-fizička uloga; **BP**-telesni bol; **GH**-opšte zdravlje; **VT**-vitalnost; **SF**- socijalno funkcionisanje; **RE**- emocionalna uloga; **MH**- mentalno zdravlje

Normativi za zdravu populaciju iz: Maslić Sersić D, Vuletić G. Psychometric evaluation and establishing norms of Croatian SF-36 health survey: framework for subjective health research. Croat Med J 2006; 47(1):95-102.

#### 4.4. Kvalitet života u zavisnosti od sociodemografskih karakteristika

##### 4.4.1. Pol

Žene imaju signifikantno niži ukupni SF-36 skor, MCS, PCS, kao i skorove za domene: PF, RP, VT, SF i MH u odnosu na muškarce (**Tabela 16**).

**Tabela 16.** Skorovi SF-36 upitnika u zavisnosti od pola

<b>Skor</b>	<b>Pol</b>	<b>Srednja vrednost</b>	<b>SD</b>	<b>t</b>	<b>DF</b>	<b>p</b>
<b>PF</b>	M	66.84	28.18	2.845	152	.005
	Ž	53.88	27.80			
<b>RP</b>	M	40.80	44.15	2.326	150	.021
	Ž	25.37	38.06			
<b>BP</b>	M	64.67	29.87	1.365	152	.174
	Ž	58.12	29.04			
<b>GH</b>	M	42.01	18.73	.273	152	.785
	Ž	41.19	18.03			
<b>VT</b>	M	59.20	22.69	2.487	152	.014
	Ž	50.07	22.38			
<b>SF</b>	M	66.77	28.07	2.054	152	.042
	Ž	57.42	27.94			
<b>RE</b>	M	51.20	43.64	1.410	152	.161
	Ž	41.18	43.81			
<b>MH</b>	M	70.53	20.57	2.748	152	.007
	Ž	61.31	20.69			
<b>PCS</b>	M	54.55	21.89	2.589	152	.011
	Ž	45.54	20.79			
<b>MCS</b>	M	57.54	20.91	2.298	152	.023
	Ž	49.90	19.87			
<b>SF36</b>	M	57.38	21.96	2.673	152	.008
	Ž	48.22	19.85			

**M**-muški pol (n=87); **Ž**-ženski pol (n=67); **SD**-standardna devijacija; **t**-vrednost t testa; **DF**-stepeni slobode; **p**-p vrednost; **PF**-fizičko funkcionisanje; **RP**-fizička uloga; **BP**-

telesni bol; **GH**-opšte zdravlje; **VT**- vitalnost; **SF**- socijalno funkcionisanje; **RE**- emocionalna uloga; **MH**- mentalno zdravlje; **PCS**-fizički kompozitni skor, **MCS**- mentalni kompozitni skor; **SF36**-Ukupan SF-36 skor

Mereno CLDQ upitnikom, žene imaju signifikantno nižu vrednost skora za domen “Emocionalna funkcija”, dok za ostale skorove nema razlike (**Tabela 17**).

**Tabela 17.** Skorovi CLDQ upitnika u zavisnosti od pola

<b>Skor</b>	<b>Pol</b>	<b>Srednja vrednost</b>	<b>SD</b>	<b>t</b>	<b>DF</b>	<b>p</b>
<b>AS</b>	M	4.46	1.83	.230	151	.818
	Ž	4.39	1.63			
<b>FA</b>	M	3.98	1.62	.694	151	.489
	Ž	3.80	1.41			
<b>SS</b>	M	4.86	1.54	.514	151	.608
	Ž	4.74	1.24			
<b>AC</b>	M	4.36	1.69	.583	150	.560
	Ž	4.21	1.36			
<b>EF</b>	M	4.44	1.56	2.096	151	.038
	Ž	3.94	1.29			
<b>WO</b>	M	4.11	1.64	.722	151	.471
	Ž	3.86	2.64			
<b>CLDQ</b>	M	4.24	1.44	.960	151	.339
	Ž	4.03	1.20			

**M**-muški pol (n=87); **Ž**-ženski pol (n=66); **SD**-standardna devijacija; **t**-vrednost t testa; **DF**-stepeni slobode; **p**-p vrednost; **AS**-abdominalni simptomi; **FA**-umor; **SS**-sistemski simptomi; **AC**-aktivnost; **EF**-emocionalna funkcija; **WO**-zabrinuost; **CLDQ**-ukupni skor



#### 4.4.2. Starost

Pacijenti različite starosti se signifikantno razlikuju u ukupnom SF-36 skoru, oba kompozitna skora i skorovima za domene: PF, RP, BP, VT, SF i RE (**Tabela 18**). Takođe, prisutna je razlika u ukupnom CLDQ skoru i skorovima za sve domene ovog upitnika izuzev domena “Zabrinutost” (**Tabela 19**). Post-hoc analizom je ustanovljeno da pacijenti starosti  $\leq 39$  godina imaju viši ukupan SF-36 skor, PCS i MCS, kao i skorove za domene: PF, RP, BP, VT i SF, u odnosu na pacijente starosti od 40-59 godina, kao i pacijente starosti  $\geq 60$  godina.

<b>Tabela 18.</b> Skorovi SF-36 upitnika u zavisnosti od starosti						
<b>Skor</b>	<b>Starost</b>	<b>Srednja vrednost</b>	<b>SD</b>	<b>F</b>	<b>DF</b>	<b>p</b>
<b>PF</b>	$\leq 39$ godina	81.25	24.10	15.766	150	.000
	40-59 godina	64.54	27.41			
	$\geq 60$ godina	46.70	25.26			
<b>RP</b>	$\leq 39$ godina	62.50	44.23	7.438	150	.001
	40-59 godina	29.93	39.58			
	$\geq 60$ godina	25.94	39.51			
<b>BP</b>	$\leq 39$ godina	79.33	25.81	6.592	150	.002
	40-59 godina	62.42	28.21			
	$\geq 60$ godina	54.00	29.64			
<b>GH</b>	$\leq 39$ godina	48.33	21.19	2.165	150	.118
	40-59 godina	41.18	18.09			
	$\geq 60$ godina	39.06	17.07			
<b>VT</b>	$\leq 39$ godina	69.79	18.32	6.556	150	.002
	40-59 godina	54.21	22.99			
	$\geq 60$ godina	50.28	22.60			
<b>SF</b>	$\leq 39$ godina	77.46	27.37	4.018	150	.020
	40-59 godina	59.33	26.00			

	≥ 60 godina	61.09	30.47			
<b>RE</b>	≤ 39 godina	70.67	38.50	5.386	150	.006
	40-59 godina	38.04	43.39			
	≥ 60 godina	47.66	43.10			
<b>MH</b>	≤ 39 godina	74.67	20.82	2.127	150	.123
	40-59 godina	64.95	19.92			
	≥ 60 godina	65.21	22.45			
<b>PCS</b>	≤ 39 godina	68.12	18.33	12.574	150	.000
	40-59 godina	50.29	20.96			
	≥ 60 godina	43.00	20.36			
<b>MCS</b>	≤ 39 godina	67.75	20.92	6.564	150	.002
	40-59 godina	51.16	20.09			
	≥ 60 godina	52.32	19.69			
<b>SF36</b>	≤ 39 godina	70.12	18.76	10.033	150	.000
	40-59 godina	51.46	20.81			
	≥ 60 godina	48.40	20.39			

**Broj ispitanika:** ≤ 39 godina (n=24); 40-59 godina (n=76); ≥ 60 godina (n=53); **SD**- standardna devijacija; **F**-vrednost ANOVA; **p**-p vrednost; **PF**-fizičko funkcionisanje; **RP**-fizička uloga; **BP**-telesni bol; **GH**-opšte zdravlje; **VT**- vitalnost; **SF**- socijalno funkcionisanje; **RE**- emocionalna uloga; **MH**- mentalno zdravlje; **PCS**-fizički kompozitni skor; **MCS**-mentalni kompozitni skor; **SF36**-Ukupan SF-36 skor

Pacijenti starosti ≤ 39 godina imaju signifikantno viši ukupan CLDQ skor i skorove za domene: “Abdominalni simptomi”, “Umor”, “Sistemske simptomi”, “Aktivnost”, “Emocionalna funkcija”, od pacijenata starosti ≥60 godina. Pacijenti starosti od 40-59 godina imaju signifikantno viši skor PF, kao i ukupan CLDQ skor i skorove za domene “Abdominalni simptomi” i “Sistemske simptomi”, u odnosu na pacijente starosti ≥ 60 godina (**Tabela 19**).

**Tabela 19.** Skorovi CLDQ upitnika u zavisnosti od starosti

<b>Skor</b>	<b>Starost</b>	<b>Srednja vrednost</b>	<b>SD</b>	<b>F</b>	<b>DF</b>	<b>p</b>
<b>AS</b>	≤ 39 godina	5.08	1.31	6.270	149	.002
	40-59 godina	4.70	1.68			
	≥ 60 godina	3.83	1.75			
<b>FA</b>	≤ 39 godina	4.62	1.27	4.160	149	.017
	40-59 godina	3.95	1.47			
	≥ 60 godina	3.58	1.55			
<b>SS</b>	≤ 39 godina	5.38	1.01	7.541	149	.001
	40-59 godina	5.05	1.18			
	≥ 60 godina	4.29	1.58			
<b>AC</b>	≤ 39 godina	5.00	1.02	5.160	149	.007
	40-59 godina	4.42	1.47			
	≥ 60 godina	3.87	1.65			
<b>EF</b>	≤ 39 godina	4.88	1.42	3.297	149	.040
	40-59 godina	4.24	1.38			
	≥ 60 godina	3.98	1.44			
<b>WO</b>	≤ 39 godina	4.38	1.58	1.906	149	.152
	40-59 godina	4.24	2.49			
	≥ 60 godina	3.58	1.60			
<b>CLDQ</b>	≤ 39 godina	4.75	1.03	6.462	149	.002
	40-59 godina	4.32	1.19			
	≥ 60 godina	3.71	1.44			

**Broj ispitanika:** ≤ 39 godina (n=24); 40-59 godina (n=76); ≥ 60 godina (n=53); **SD**-standardna devijacija; **F**-vrednost ANOVA; **p**-p vrednost; **AS**-abdominalni simptomi; **FA**-umor; **SS**-sistemski simptomi; **AC**-aktivnost; **EF**-emocionalna funkcija; **WO**-zabrinuost; **CLDQ**-ukupni skor

Godine starosti su u negativnoj korelaciji sa oba kompozitna skora i svim domenima SF-36, izuzev: GH, RE i MH. Negativna korelacija je prisutna i sa ukupnim i svim subskorovima CLDQ izuzev subskorom "Zabrinutost" (rezultati nisu prikazani).

#### **4.4.3. Nivo obrazovanja**

Pacijenti različitog nivoa obrazovanja se signifikantno razlikuju u skoru za domen BP [F(4,148)=3.148, p=0.016] i to tako da pacijenti sa završenom osnovnom školom imaju niži skor (43.05±25.63) u odnosu na pacijente koji imaju završenu srednju (64.14±29.85) ili višu školu (66.92±27.66), odnosno fakultet (68.96±26.60).

Između pacijenata različitog nivoa obrazovanja nema razlike u PCS (p=0.221), MCS (p=0.427), kao i skorovima za domene: PF (p=0.769), RP (p=0.247), GH (p=0.814), VT (p=0.728), SF (p=0.615), RE (P=0.088) i MH (p=0.625). Takođe, ne postoji razlika ni u ukupnom CLDQ skoru (p= 0.218) i skorovima za domene: "Abdominalni simptomi" (p=0.262), "Umor" (p=0.940), "Sistemske simptomi" (p=0.069), "Aktivnost" (p=0.052), "Emocionalna funkcija" (p=0.058) i "Zabrinutost" (p=0.620).

#### **4.4.4. Zanimanje**

Između pacijenata različitog zanimanja nema razlike u PCS (p=0. 259) i MCS (p=0. 459) kao i skorovima za domene: PF (p=0. 501), RP (p=0.239), BP (p= 0.154), GH (p=0.591), VT (p=0.421), SF (p=0.195), RE (P=0.814), MH(p=0. 576), ukupnom CLDQ skoru (p= 0.307) i skorovima za domene: "Abdominalni simptomi" (p=0.145), "Umor" (p=0.656), "Sistemske simptomi" (p=0.573), "Aktivnost" (p=0.299), "Emocionalna funkcija" (p=0.356) i "Zabrinutost" (p=0.068).

#### **4.4.5. Zaposlenje**

Zaposleni pacijenti imaju signifikantno viši ukupan SF-36 skor, PCS i MCS kao i skorove za domene: PF, RP, BP, VT u odnosu na nezaposlene pacijente (**Tabela 20**).

**Tabela 20.** Skorovi SF-36 upitnika u zavisnosti od zaposlenja

<b>Skor</b>	<b>Zaposlenje</b>	<b>Srednja vrednost</b>	<b>SD</b>	<b>t</b>	<b>DF</b>	<b>p</b>
<b>PF</b>	zaposlen	66.84	28.18	2.845	152	.005
	nezaposlen	53.88	27.80			
<b>RP</b>	zaposlen	40.80	44.15	2.326	150	.021
	nezaposlen	25.37	38.06			
<b>BP</b>	zaposlen	64.67	29.87	1.365	152	.174
	nezaposlen	58.12	29.04			
<b>GH</b>	zaposlen	42.01	18.73	.273	152	.785
	nezaposlen	41.19	18.03			
<b>VT</b>	zaposlen	59.20	22.69	2.487	152	.014
	nezaposlen	50.07	22.38			
<b>SF</b>	zaposlen	66.77	28.07	2.054	152	.042
	nezaposlen	57.42	27.94			
<b>RE</b>	zaposlen	51.20	43.64	1.410	152	.161
	nezaposlen	41.18	43.81			
<b>MH</b>	zaposlen	70.53	20.57	2.748	152	.007
	nezaposlen	61.31	20.69			
<b>PCS</b>	zaposlen	54.55	21.89	2.589	152	.011
	nezaposlen	45.54	20.79			
<b>MCS</b>	zaposlen	57.54	20.91	2.298	152	.023
	nezaposlen	49.90	19.87			
<b>SF36</b>	zaposlen	57.38	21.96	2.673	152	.008
	nezaposlen	48.22	19.85			

**Broj ispitanika:** zaposlen (n=48); nezaposlen (n=105); **SD**-standardna devijacija; **t**-vrednost t testa; **DF**-stepeni slobode; **p**-p vrednost; **PF**-fizičko funkcionisanje; **RP**-fizička uloga; **BP**-telesni bol; **GH**-opšte zdravlje; **VT**- vitalnost; **SF**- socijalno funkcionisanje;

**RE-** emocionalna uloga; **MH-** mentalno zdravlje; **PCS-**fizički kompozitni skor, **MCS-** mentalni kompozitni skor, **SF36-**Ukupan SF-36 skor

Takođe, ukupan CLDQ skor i skorovi za sve domene (izuzev “Aktivnost” i “Zabrinutost”) su značajno viši kod zaposlenih pacijenata (**Tabela 21**).

**Tabela 21.** Skorovi CLDQ upitnika u zavisnosti od zaposlenja

<b>Skor</b>	<b>Zaposlenje</b>	<b>Srednja vrednost</b>	<b>SD</b>	<b>t</b>	<b>DF</b>	<b>p</b>
<b>AS</b>	zaposlen	5.15	1.42	3.734	110.34	.000
	nezaposlen	4.14	1.74			
<b>FA</b>	zaposlen	4.38	1.40	2.533	150	.012
	nezaposlen	3.72	1.51			
<b>SS</b>	zaposlen	5.46	1.03	4.420	122.51	.000
	nezaposlen	4.56	1.42			
<b>AC</b>	zaposlen	4.62	1.42	1.677	150	.096
	nezaposlen	4.18	1.55			
<b>EF</b>	zaposlen	4.69	1.27	2.604	150	.010
	nezaposlen	4.05	1.46			
<b>WO</b>	zaposlen	4.29	1.44	1.027	150	.306
	nezaposlen	3.91	2.35			
<b>CLDQ</b>	zaposlen	4.65	1.08	3.082	150	.002
	nezaposlen	3.96	1.35			

**Broj ispitanika:** zaposlen (n=48); nezaposlen (n=105); **SD-**standardna devijacija; **t-**vrednost t testa; **DF-**stepeni slobode; **p-p** vrednost; **AS-**abdominalni simptomi; **FA-**umor; **SS-**sistemske simptome; **AC-**aktivnost; **EF-**emocionalna funkcija; **WO-**zabrinutost; **CLDQ-**ukupni skor

#### **4.4.6. Bračno stanje**

Pacijenti koji su u braku imaju signifikantno više skorove u odnosu na pacijente koji nisu u braku, i to za SF-36 domen MH ( $69.35 \pm 19.97$  vs.  $60.65 \pm 22.48$ ), [ $t(151) = 2.412$ ,  $p = 0.017$ ] i “Emocionalna funkcija” CLDQ upitnika ( $4.41 \pm 1.40$  vs.  $3.92 \pm 1.45$ ), [ $t(150) = 1.986$ ,  $p = 0.049$ ].

Za ukupan SF-36 skor ( $p = 0.139$ ), PCS ( $p = 0.202$ ), MCS ( $p = 0.170$ ), PF ( $p = 0.372$ ), RP ( $p = 0.356$ ), BP ( $p = 0.106$ ), GH ( $p = 0.801$ ), VT ( $p = 0.331$ ), SF ( $p = 0.407$ ), RE ( $p = 0.320$ ), ukupan CLDQ ( $p = 0.121$ ) i subskorove za domene: “Abdominalni simptomi” ( $p = 0.600$ ), “Umor” ( $p = 0.096$ ), “Sistemske simptomi” ( $p = 0.121$ ), “Aktivnost” ( $p = 0.510$ ) i “Zabrinutost” ( $p = 0.968$ ) nije postojala razlika.

#### **4.4.7. Deca**

Između pacijenata koji imaju i onih koji nemaju decu nema statistički značajne razlike u ukupnom SF-36 skoru ( $p = 0.183$ ), PCS ( $p = 0.227$ ) i MCS ( $p = 0.171$ ), kao i skorovima za domene: PF ( $p = 0.081$ ), RP ( $p = 0.498$ ), BP ( $p = 0.851$ ), GH ( $p = 0.560$ ), VT ( $p = 0.109$ ), SF ( $p = 0.381$ ), RE ( $p = 0.275$ ) i MH ( $p = 0.269$ ). Takođe, nije registrovana razlika ni za ukupan CLDQ ( $p = 0.569$ ) i subskorove za domene: “Abdominalni simptomi” ( $p = 0.739$ ), “Umor” ( $p = 0.405$ ), “Sistemske simptomi” ( $p = 0.396$ ), “Aktivnost” ( $p = 0.398$ ), “Emocionalna funkcija” ( $p = 0.178$ ) i “Zabrinutost” ( $p = 0.847$ ). Ne postoji korelacija između broja dece i skorova SF-36 i CLDQ upitnika.

#### **4.4.8. Pušačke navike**

Pušački staž u ispitivanoj populaciji je iznosio  $13.2 \pm 14.2$  godina, dok je broj popušanih cigareta dnevno iznosio  $11.8 \pm 14.6$ . Između pacijenata koji su pušači i nepušača nema razlike u ukupnom SF-36 skoru ( $p = 0.651$ ), PCS ( $p = 0.286$ ) i MCS ( $p = 0.363$ ) i skorovima za domene: PF ( $p = 0.466$ ), RP ( $p = 0.933$ ), BP ( $p = 0.996$ ), GH ( $p = 0.185$ ), VT ( $p = 0.593$ ), SF ( $p = 0.517$ ), RE ( $p = 0.430$ ) i MH ( $p = 0.874$ ). Nema razlike ni za ukupan CLDQ skor ( $p = 0.876$ ) i subskorove za domene: “Abdominalni simptomi” ( $p = 0.898$ ), “Umor” ( $p = 0.105$ ), “Sistemske simptomi” ( $p = 0.534$ ), “Aktivnost” ( $p = 0.992$ ), “Emocionalna funkcija” ( $p = 0.844$ ) i “Zabrinutost” ( $p = 0.980$ ).

Dužina pušačkog staža je u negativnoj korelaciji sa skorom domena VT ( $r=-0.194$ ,  $p=0.025$ ). Između ostalih skorova SF-36 i CLDQ upitnika i dužine pušačkog staža i broja popušanih cigareta, dnevno.

#### 4.5. Kvalitet života u zavisnosti od kliničkih karakteristika

##### 4.5.1. Etiologija

Između pacijenata sa različitom etiologijom ciroze jetre nema signifikantne razlike ni u jednom skor SF-36 (**Tabela 22**) i CLDQ upitnika (**Tabela 23**).

<b>Tabela 22.</b> Skorovi SF-36 upitnika u zavisnosti od etiologije ciroze jetre						
<b>Skor</b>	<b>Etiologija</b>	<b>Srednja vrednost</b>	<b>SD</b>	<b>F</b>	<b>DF</b>	<b>p</b>
<b>PF</b>	Alkoholna	60.41	30.13	1.326	141	.263
	Virusna	58.04	30.84			
	Holestatska i autoimuna	55.44	27.25			
	Ostalo	75.00	24.33			
	Nepoznato	64.55	25.81			
<b>RP</b>	Alkoholna	38.78	44.50	1.073	141	.372
	Virusna	30.43	43.92			
	Holestatska i autoimuna	26.47	38.40			
	Ostalo	50.00	43.85			
	Nepoznato	28.41	38.80			
<b>BP</b>	Alkoholna	61.65	29.37	.500	141	.736
	Virusna	63.30	32.63			
	Holestatska i autoimuna	57.12	30.59			



	Ostalo	70.36	29.47			
	Nepoznato	62.82	30.37			
<b>GH</b>	Alkoholna	43.06	16.88	.332	141	.856
	Virusna	39.35	21.06			
	Holestatska i autoimuna	41.03	19.02			
	Ostalo	44.64	24.61			
	Nepoznato	39.32	16.71			
<b>VT</b>	Alkoholna	55.20	22.19	.816	141	.517
	Virusna	58.26	22.44			
	Holestatska i autoimuna	50.15	25.27			
	Ostalo	57.14	23.51			
	Nepoznato	60.23	19.05			
<b>SF</b>	Alkoholna	65.14	26.22	1.352	141	.254
	Virusna	61.22	31.29			
	Holestatska i autoimuna	53.47	32.24			
	Ostalo	65.79	28.87			
	Nepoznato	69.68	24.63			
<b>RE</b>	Alkoholna	45.41	42.81	1.435	141	.226
	Virusna	37.61	45.27			
	Holestatska i autoimuna	39.09	42.96			
	Ostalo	64.07	40.23			
	Nepoznato	57.45	43.88			
<b>MH</b>	Alkoholna	70.12	19.28	.807	141	.523
	Virusna	63.13	24.50			
	Holestatska	63.06	21.07			

	i autoimuna					
	Ostalo	67.71	24.32			
	Nepoznato	68.91	18.88			
<b>PCS</b>	Alkoholna	51.63	21.03	.995	141	.412
	Virusna	49.74	24.11			
	Holestatska	45.85	23.16			
	i autoimuna					
	Ostalo	59.29	21.69			
	Nepoznato	50.95	18.69			
<b>MCS</b>	Alkoholna	55.47	18.98	1.183	141	.321
	Virusna	51.48	22.55			
	Holestatska	48.97	22.98			
	i autoimuna					
	Ostalo	59.36	22.85			
	Nepoznato	58.77	16.23			
<b>SF36</b>	Alkoholna	54.61	20.52	1.287	141	.278
	Virusna	51.09	22.76			
	Holestatska	47.82	23.14			
	i autoimuna					
	Ostalo	61.50	22.36			
	Nepoznato	56.09	17.19			

**Broj ispitanika:** alkoholna (n=49); virusna (n=23); holestatska/autoimuna (n=34); ostalo (n=14); nepoznato (n=22); **SD**-standardna devijacija; **F**-vrednost ANOVA; **p**-p vrednost; **PF**-fizičko funkcionisanje; **RP**-fizička uloga; **BP**-telesni bol; **GH**-opšte zdravlje; **VT**- vitalnost; **SF**- socijalno funkcionisanje; **RE**- emocionalna uloga; **MH**-mentalno zdravlje; **PCS**-fizički kompozitni skor; **MCS**-mentalni kompozitni skor; **SF36**- Ukupan SF-36 skor

**Tabela 23.** Skorovi CLDQ upitnika u zavisnosti od etiologije ciroze jetre

<b>Skor</b>	<b>Etiologija</b>	<b>Srednj a vredno st</b>	<b>SD</b>	<b>F</b>	<b>DF</b>	<b>p</b>
<b>AS</b>	Alkoholna	3.98	1.95	1.474	141	.213
	Virusna	4.70	1.55			
	Holestatska i autoimuna	4.26	1.67			
	Ostalo	4.79	1.52			
	Nepoznato	4.86	1.69			
<b>FA</b>	Alkoholna	3.65	1.76	.817	141	.516
	Virusna	4.04	1.39			
	Holestatska i autoimuna	3.74	1.48			
	Ostalo	4.36	1.27			
	Nepoznato	4.09	1.54			
<b>SS</b>	Alkoholna	4.67	1.54	.546	141	.702
	Virusna	4.87	1.48			
	Holestatska i autoimuna	4.56	1.46			
	Ostalo	5.07	1.20			
	Nepoznato	5.00	1.34			
<b>AC</b>	Alkoholna	4.06	1.74	1.112	141	.354
	Virusna	4.78	1.53			
	Holestatska i autoimuna	4.09	1.42			
	Ostalo	4.57	1.60			
	Nepoznato	4.14	1.32			

<b>EF</b>	Alkoholna	4.18	1.59	.558	141	.693
	Virusna	4.30	1.52			
	Holestatska	3.88	1.36			
	i autoimuna					
	Ostalo	4.36	1.44			
<b>WO</b>	Nepoznato	4.41	1.43	.704	141	.590
	Alkoholna	3.98	1.63			
	Virusna	3.87	1.66			
	Holestatska	3.44	1.56			
	i autoimuna					
<b>CLDQ</b>	Ostalo	4.00	1.92	.699	141	.594
	Nepoznato	4.05	1.61			
	Alkoholna	4.00	1.45			
	Virusna	4.26	1.25			
	Holestatska	3.88	1.32			
	i autoimuna					
	Ostalo	4.36	1.39			
	Nepoznato	4.36	1.25			

**Broj ispitanika:** alkoholna (n=49); virusna (n=23); holestatska/autoimuna (n=34); ostalo (n=14); nepoznato (n=22); **SD**-standardna devijacija; **F**-vrednost ANOVA; **p**-p vrednost; **AS**-abdominalni simptomi; **FA**-umor; **SS**-sistemski simptomi; **AC**-aktivnost; **EF**-emocionalna funkcija; **WO**-zabrinuost; **CLDQ**-ukupni skor

#### 4.5.2. Težina bolesti

Pacijenti različite težine ciroze jetre se razlikuju u skoru za domen BP, dok za oba kompozitna skora i druge domene SF-36 upitnika nema signifikantne razlike (**Tabela 24**). Post-hoc analizom je utvrđeno da pacijenti sa cirozom jetre Child A imaju signifikantno viši ovaj skor od pacijenata sa cirozom u stadijumu Child C.

**Tabela 24.** Skorovi SF-36 upitnika u zavisnosti od težine ciroze jetre

<b>Skor</b>	<b>Težina bolesti</b>	<b>Srednji vrednost</b>	<b>SD</b>	<b>F</b>	<b>DF</b>	<b>p</b>
<b>PF</b>	Child A	63.79	28.54	.587	142	.557
	Child B	62.19	29.83			
	Child C	56.90	26.84			
<b>RP</b>	Child A	35.61	41.15	.023	142	.977
	Child B	35.42	43.09			
	Child C	33.62	44.95			
<b>BP</b>	Child A	65.91	29.74	3.601	142	.030
	Child B	63.27	30.03			
	Child C	48.66	27.36			
<b>GH</b>	Child A	42.58	19.24	.085	142	.919
	Child B	41.88	19.42			
	Child C	40.86	16.90			
<b>VT</b>	Child A	59.77	21.23	2.181	142	.117
	Child B	55.00	25.05			
	Child C	49.48	21.01			
<b>SF</b>	Child A	64.94	27.54	.368	142	.693
	Child B	60.23	29.28			
	Child C	63.17	31.53			
<b>RE</b>	Child A	48.91	46.12	1.167	142	.314
	Child B	53.27	41.64			
	Child C	37.76	40.47			
<b>MH</b>	Child A	65.58	20.80	.668	142	.515
	Child B	70.17	20.79			
	Child C	66.76	22.63			
<b>PCS</b>	Child A	53.38	20.83	1.243	142	.292

	Child B	51.38	23.80			
	Child C	45.72	20.56			
<b>MCS</b>	Child A	55.97	21.13	.564	142	.570
	Child B	55.73	20.32			
	Child C	51.28	20.92			
<b>SF36</b>	Child A	55.53	20.86	.903	142	.408
	Child B	54.81	22.24			
	Child C	49.28	21.56			

**Broj ispitanika:** Child A (n=66); Child B (n=48); Child C (n=29); **SD**-standardna devijacija; **F**-vrednost ANOVA; **p**-p vrednost; **PF**-fizičko funkcionisanje; **RP**-fizička uloga; **BP**-telesni bol; **GH**-opšte zdravlje; **VT**- vitalnost; **SF**- socijalno funkcionisanje; **RE**- emocionalna uloga; **MH**- mentalno zdravlje; **PCS**-fizički kompozitni skor. **MCS**-mentalni kompozitni skor. **SF36**-Ukupan SF-36 skor

Pacijenti različite težine bolesti se signifikantno razlikuju u ukupnom CLDQ skoru i skorovima za domene: “Abdominalni simptomi”, “Umor” i “Sistemske simptomi” (**Tabela 25**). Post-hoc analiza je ukazala da su ukupan CLDQ skor i subskorovi za domene: “Abdominalni simptomi”, “Umor” i “Sistemske simptomi”, kod pacijenata sa cirozom jetre Child A značajno viši nego kod pacijenata sa cirozom jetre Child C. Pacijenti sa cirozom Child B imaju signifikantno više skorove za domene: “Abdominalni simptomi” i “Umor”, od pacijenata sa cirozom Child C.

**Tabela 25.** Skorovi CLDQ upitnika u zavisnosti od težine ciroze jetre

<b>Skor</b>	<b>Težina bolesti</b>	<b>Srednja vrednost</b>	<b>SD</b>	<b>F</b>	<b>DF</b>	<b>p</b>
<b>AS</b>	Child A	4.88	1.63	10.987	142	.000
	Child B	4.52	1.70			
	Child C	3.17	1.58			
<b>FA</b>	Child A	4.32	1.41	8.329	142	.000
	Child B	3.94	1.57			
	Child C	2.97	1.50			
<b>SS</b>	Child A	5.11	1.27	5.576	142	.005
	Child B	4.79	1.48			
	Child C	4.07	1.48			
<b>AC</b>	Child A	4.52	1.48	1.981	142	.142
	Child B	4.23	1.66			
	Child C	3.83	1.58			
<b>EF</b>	Child A	4.30	1.49	1.066	142	.347
	Child B	4.33	1.54			
	Child C	3.86	1.40			
<b>WO</b>	Child A	4.03	1.53	1.314	142	.272
	Child B	3.94	1.71			
	Child C	3.45	1.72			
<b>CLDQ</b>	Child A	4.41	1.25	5.021	142	.008
	Child B	4.15	1.41			
	Child C	3.48	1.27			

**Broj ispitanika:** Child A (n=66); Child B (n=48); Child C (n=29); **SD**-standardna devijacija; **F**-vrednost ANOVA; **p**-p vrednost; **AS**-abdominalni simptomi; **FA**-umor; **SS**-sistemski simptomi; **AC**-aktivnost; **EF**-emocionalna funkcija; **WO**-zabrinuost; **CLDQ**-ukupni skor

#### 4.5.3. Dužina poznatog trajanja bolesti

Ne postoji signifikantna korelacija između dužine poznatog trajanja bolesti jetre ni sa jednim skorom SF-36 i CLDQ upitnika (rezultati nisu prikazani).

#### 4.5.4. Predhodno gastrointestinalno krvarenje

Između pacijenata koji su imali najmanje jednu epizodu gastrointestinalnog krvarenja i onih koji to nisu nema signifikantne razlike u ukupnom SF-36 skoru ( $p=0.917$ ), PCS ( $p=0.889$ ) i MCS ( $p=0.842$ ) i skorovima za domene: PF ( $p=0.224$ ), RP ( $p=0.132$ ), BP ( $p=0.336$ ), GH ( $p=0.763$ ), VT ( $p=0.460$ ), SF ( $p=0.657$ ), RE ( $p=0.265$ ) i MH ( $p=0.741$ ). Nema razlike ni za ukupan CLDQ ( $p=0.499$ ) i subskorove za domene: “Abdominalni simptomi” ( $p=0.867$ ), “Umor” ( $p=0.848$ ), “Sistemske simptome” ( $p=0.210$ ), “Aktivnost” ( $p=0.550$ ), “Emocionalna funkcija” ( $p=0.850$ ) i “Zabrinutost” ( $p=0.709$ ). Broj epizoda gastrointestinalnog krvarenja ne korelira ni sa jednim skorom SF-36 ili CLDQ upitnika.

#### 4.5.5. Ascites

Pacijenti sa ascitesom imaju signifikantno niži ukupan CLDQ skor, kao i subskorove za domene: “Abdominalni simptomi”, “Umor” i “Sistemske simptome”, kao i domene: BP i VT (Tabela 26, Tabela 27).

**Tabela 26.** Skorovi SF-36 upitnika u zavisnosti od ascitesa

Skor	Ascites	Srednja vrednost	SD	t	DF	p
<b>PF</b>	Ne	62.53	29.37	.500	140	.618
	Da	60.00	27.21			
<b>RP</b>	Ne	38.17	43.08	1.147	140	.253
	Da	29.59	41.03			
<b>BP</b>	Ne	65.56	29.90	2.260	140	.025
	Da	53.76	28.98			



<b>GH</b>	Ne	42.42	19.55	.483	140	.630
	Da	40.82	17.24			
<b>VT</b>	Ne	58.92	22.79	2.036	140	.044
	Da	50.82	22.11			
<b>SF</b>	Ne	64.43	29.21	.859	140	.392
	Da	60.04	28.41			
<b>RE</b>	Ne	52.57	44.58	1.891	106.57	.061
	Da	38.59	40.36			
<b>MH</b>	Ne	67.31	21.59	-.096	140	.923
	Da	67.67	20.58			
<b>PCS</b>	Ne	53.37	22.49	1.703	140	.091
	Da	46.82	20.37			
<b>MCS</b>	Ne	56.77	21.70	1.530	140	.128
	Da	51.18	18.63			
<b>SF36</b>	Ne	56.11	22.20	1.661	140	.099
	Da	49.84	19.73			

**Broj ispitanika:** Nema ascites (n=93); ima ascites (n=49); **SD**-standardna devijacija; **t**-vrednost t testa; **DF**-stepeni slobode; **p**-p vrednost; **PF**-fizičko funkcionisanje; **RP**-fizička uloga; **BP**-telesni bol; **GH**-opšte zdravlje; **VT**- vitalnost; **SF**- socijalno funkcionisanje; **RE**-emocionalna uloga; **MH**- mentalno zdravlje; **PCS**-fizički kompozitni skor. **MCS**-mentalni kompozitni skor. **SF36**-Ukupan SF-36 skor

**Tabela 27.** Skorovi CLDQ upitnika u zavisnosti od ascitesa

Skor	Ascites	Srednja vrednost	SD	t	DF	p
<b>AS</b>	Ne	4.83	1.63	4.211	140	.000
	Da	3.59	1.70			
<b>FA</b>	Ne	4.20	1.47	3.201	140	.002
	Da	3.35	1.60			
<b>SS</b>	Ne	4.97	1.32	2.149	140	.033
	Da	4.43	1.59			
<b>AC</b>	Ne	4.42	1.49	1.590	140	.114
	Da	3.98	1.70			
<b>EF</b>	Ne	4.28	1.47	.591	140	.556
	Da	4.12	1.56			
<b>WO</b>	Ne	3.90	1.59	.298	140	.766
	Da	3.82	1.75			
<b>CLDQ</b>	Ne	4.31	1.28	2.280	140	.024
	Da	3.78	1.41			

**Broj ispitanika:** Nema ascites (n=93); ima ascites (n=49); **SD**-standardna devijacija; **t**-vrednost t testa; **DF**-stepeni slobode; **p**-p vrednost; **AS**-abdominalni simptomi; **FA**-umor; **SS**-sistemske simptome; **AC**-aktivnost; **EF**-emocionalna funkcija; **WO**-zabrinutost; **CLDQ**-ukupni skor

#### 4.5.6. Hepatična encefalopatija

Pacijenti sa encefalopatijom imaju signifikantno niži ukupan CLDQ skor, kao i skorove za domene: “Abdominalni simptomi”, “Umor”, “Sistemske simptome” i “Aktivnost”, kao i PCS i BP skor upitnika SF-36 (**Tabela 28, Tabela 29**).

**Tabela 28.** Skorovi SF-36 upitnika u zavisnosti od hepatične encefalopatije

Skor	Encefalopatija	Srednja vrednost	SD	t	DF	p
<b>PF</b>	Ne	63.08	28.79	1.267	139	.207
	Da	54.52	27.10			
<b>RP</b>	Ne	37.50	43.48	1.594	31.95	.121
	Da	23.81	34.88			
<b>BP</b>	Ne	64.32	29.50	2.534	139	.012
	Da	46.67	29.20			
<b>GH</b>	Ne	42.08	18.98	.094	139	.925
	Da	41.67	17.55			
<b>VT</b>	Ne	57.08	23.60	1.126	36.31	.268
	Da	52.38	16.40			
<b>SF</b>	Ne	63.56	30.19	.389	41.78	.699
	Da	61.67	18.38			
<b>RE</b>	Ne	49.04	44.25	.623	139	.535
	Da	42.62	39.53			
<b>MH</b>	Ne	67.47	21.36	-.259	139	.796
	Da	68.76	19.86			
<b>PCS</b>	Ne	52.66	22.33	2.081	32.46	.045
	Da	43.62	17.57			
<b>MCS</b>	Ne	55.46	21.40	.473	139	.637
	Da	53.14	15.72			
<b>SF36</b>	Ne	55.16	22.09	1.295	139	.198
	Da	48.62	16.21			

**Broj ispitanika:** Nema encefalopatiju (n=120); ima encefalopatiju (n=20); **HE**-hepatična encefalopatija; **SD**-standardna devijacija; **t**-vrednost t testa; **DF**-stepeni slobode; **p**-p vrednost; **PF**-fizičko funkcionisanje; **RP**-fizička uloga; **BP**-telesni bol; **GH**-opšte

zdravlje; **VT**- vitalnost; **SF**- socijalno funkcionisanje; **RE**- emocionalna uloga; **MH**- mentalno zdravlje; **PCS**-fizički kompozitni skor; **MCS**-mentalni kompozitni skor; **SF36**- Ukupan SF-36 skor

**Tabela 29.** Skorovi CLDQ upitnika u zavisnosti od hepatične encefalopatije

Skor	Encefalopatija	Srednja vrednost	SD	t	DF	p
<b>AS</b>	Ne	4.63	1.61	3.156	24.49	.004
	Da	3.14	2.05			
<b>FA</b>	Ne	4.12	1.49	3.691	139	.000
	Da	2.81	1.50			
<b>SS</b>	Ne	4.98	1.25	2.884	23.26	.008
	Da	3.76	1.86			
<b>AC</b>	Ne	4.48	1.47	3.779	139	.000
	Da	3.14	1.62			
<b>EF</b>	Ne	4.34	1.42	1.924	139	.056
	Da	3.67	1.77			
<b>WO</b>	Ne	3.95	1.57	1.097	139	.275
	Da	3.52	1.99			
<b>CLDQ</b>	Ne	4.30	1.24	3.467	139	.001
	Da	3.24	1.57			

**Broj ispitanika:** Nema encefalopatiju (n=120); ima encefalopatiju (n=20); **HE**-hepatična encefalopatija; **SD**-standardna devijacija; **t**-vrednost t testa; **DF**-stepeni slobode; **p**-p vrednost; **AS**-abdominalni simptomi; **FA**-umor; **SS**-sistemski simptomi; **AC**-aktivnost; **EF**-emocionalna funkcija; **WO**-zabrinuost; **CLDQ**-ukupni skor

#### 4.6. Laboratorijski parametri

Prosečne vrednosti ispitivanih laboratorijskih parametara, su prikazane u **Tabeli 30**. Prisutna je signifikantna korelacija skorova SF-36 upitnika sa: MCV, brojem leukocita, glikemijom, ureom, kreatininom, holesterolom i sedimentacijom eritrocita (**Tabela 31**).

CLDQ skorovi su korelirali sa: brojem eritrocita, MCV, ureom, kreatininom, direktnim bilirubinom, proteinima, albuminima, holesterolom i serumskim kalijumom (**Tabela 32**).

**Tabela 30.** Vrednosti laboratorijskih analiza kod pacijenata sa cirozom jetre

Varijabla (Jedinice)	N	Minimalna vrednost	Maksimalna vrednost	Prosečna vrednost	SD
Broj eritrocita ( $1 \times 10^{12}/L$ )	141	2.2	5.5	3.6	.6
Hemoglobin (g/L)	141	4.4	168.0	112.0	23.4
Hematokrit (L/L)	140	.21	.49	.3	.0
MCV (fL)	140	11.2	113.0	90.7	12.8
Broj leukocita ( $1 \times 10^9/L$ )	141	1.3	17.2	5.2	2.9
Broj trombocita ( $1 \times 10^9/L$ )	141	20.1	670.3	130.2	94.4
Glikemija (mmol/L)	139	3.3	20.9	6.0	3.1
Urea (mmol/L)	138	2.0	22.7	6.027	3.4
Kreatinin ( $\mu\text{mol}/L$ )	138	5.5	841.0	85.0	77.1
Ukupan bilirubin ( $\mu\text{mol}/L$ )	138	1.6	252.6	31.2	31.4
Direktan bilirubin ( $\mu\text{mol}/L$ )	134	.0	129.0	12.6	20.6
Proteini (g/L)	139	6.0	106.0	67.4	11.6
Albumin (g/L)	143	14.0	48.0	32.3	7.7
Holesterol (mmol/L)	135	1.3	8.2	3.7	1.4
Serumski kalijum (mmol/L)	139	1.8	139.0	5.2	11.4
Serumski natrijum (mmol/L)	138	41	151	138.8	9.5
Asparat aminotransferaza (U/L)	138	14	782	70.0	76.6

<b>Alanin aminotransferaza (U/L)</b>	138	13	664	62.3	76.0
<b>Alkalna fosfataza (U/L)</b>	137	14	626	135.1	96.9
<b>γ -glutamil transaminaza(U/L)</b>	137	10	2394	143.6	253.6
<b>Protrombinsko vreme (%)</b>	139	14	133	67.7	21.5
<b>Sedimentacija eritrocita (mm/h)</b>	134	2	115	35.4	28.3
<b>Fibrinogen (g/L)</b>	136	1.0	9.0	4.3	1.5
<b>SD-standardna devijacija</b>					

**Tabela 31.** Korelacija vrednosti laboratorijskih analiza i skorova SF-36 upitnika

Varijabla	SF-36 skor									
	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH	PCS	MCS
<b>Broj eritrocita</b>	.083	.022	.134	-.035	.080	.117	.091	-.047	.078	.070
<b>Hemoglobin</b>	.117	.005	.005	-.067	-.018	.040	.020	-.050	.019	-.008
<b>Hematokrit</b>	.078	-.022	.041	-.071	-.014	.066	.010	-.078	.008	-.012
<b>MCV</b>	-.014	-.063	-.163	-.087	-.209	-.229	-.130	-.144	-.133	-.211
					*	**				*
<b>Broj leukocita</b>	.162	.185	-.005	.205	.029	-.080	.014	.020	.154	.031
		*		*						
<b>Broj trombocita</b>	.028	-.006	-.067	.026	-.060	-.113	-.012	-.108	-.022	-.068

<b>Glikemija</b>	-.103	.082	-.048	.088	.036	.195	.000	.052	.015	.086
						*				
<b>Urea</b>	-.138	-.110	-.317	-.113	-.228	-.226	-.118	-.092	-.232	-.201
			**		**	**			**	*
<b>Kreatinin</b>	-.099	-.077	-.190	-.174	-.091	-.210	-.088	.029	-.155	-.141
			*	*		*				
<b>Ukupan bilirubin</b>	.044	.091	.048	.024	-.024	.086	.028	.157	.059	.068
<b>Direktan bilirubin</b>	.005	.031	.056	.016	-.038	.064	.011	.110	.023	.041
<b>Proteini</b>	.073	.029	.000	.043	.139	-.016	-.002	.050	.067	.044
<b>Albumin</b>	.132	.068	.151	.027	.062	.042	.066	-.049	.119	.047
<b>Holesterol</b>	.143	.160	.116	.174	.133	.070	.083	.054	.189	.125
				*					*	
<b>Serumski kalijum</b>	-.057	-.068	-.094	-.093	-.136	-.152	-.096	-.128	-.112	-.156
<b>Serumski natrijum</b>	.071	.015	.112	.076	.130	.132	.086	.058	.096	.126
<b>AST</b>	.096	-.004	.091	.017	.079	-.015	.012	.038	.068	.032
<b>ALT</b>	.157	.041	.137	.056	.087	.032	.041	.008	.122	.058
<b>ALP</b>	.056	.123	.033	.148	.138	.078	.034	.163	.125	.126
<b>GGT</b>	.043	.074	.030	.109	.052	.092	.012	.034	.077	.069
<b>PT</b>	.064	-.010	-.001	.015	.048	.007	-.038	-.069	.025	-.017
<b>SE</b>	-.134	-.028	-.155	.048	-.013	-.237	-.120	.040	-.082	-.102
						**				
<b>Fibrinogen</b>	.071	.084	.023	.070	.033	.006	.066	-.005	.077	.047

AST- Asparat aminotransferaza; ALT- alanin aminotransferaza;ALP- alkalna fosfataza;GGT-  $\gamma$  - glutamil transaminaza; PT-protrombinsko vreme; SE- sedimentacija eritrocita; \* p< 0.05; \*\* p< 0.01;

<sup>NS</sup> korelacija nije signifikantna; **PF**-fizičko funkcionisanje; **RP**-fizička uloga; **BP**-telesni bol; **GH**-opšte zdravlje; **VT**- vitalnost; **SF**- socijalno funkcionisanje; **RE**- emocionalna uloga; **MH**-mentalno zdravlje; **PCS**-fizički kompozitni skor; **MCS**-mentalni kompozitni skor

**Tabela 32.** Korelacija vrednosti laboratorijskih analiza i skorova CLDQ upitnika

Varijabla	CLDQ						
	AS	FA	SS	AC	EF	WO	CLDQ
<b>Broj eritrocita</b>	.191*	.216**	.165*	.177*	.085	.089	.183*
<b>Hemoglobin</b>	.089	.093	.094	.148	.045	.006	.078
<b>Hematokrit</b>	.064	.116	.094	.159	-.014	-.006	.074
<b>MCV</b>	-.226**	-.205*	-.177*	-.175*	-.226**	-.191*	-.251**
<b>Broj leukocita</b>	-.086	-.068	-.027	.058	.007	.091	.021
<b>Broj trombocita</b>	-.069	-.026	-.012	.014	-.051	.094	.006
<b>Glikemija</b>	.068	-.007	-.011	.023	.057	.131	-.006
<b>Urea</b>	-.270**	-.192*	-.342**	-.335**	-.219**	-.124	-.297**
<b>Kreatinin</b>	-.137	-.106	-.246**	-.216*	-.112	-.078	-.166
<b>Ukupan bilirubin</b>	-.056	-.130	.002	.109	.053	-.140	-.041
<b>Direktan bilirubin</b>	-.137	-.189*	-.049	.072	-.009	-.191*	-.106
<b>Proteini</b>	.148	.194*	.178*	.088	.028	.081	.170*



<b>Albumin</b>	.207*	.251**	.170*	.136	.001	.079	.181*
<b>Holesterol</b>	.200*	.259**	.123	.179*	.036	.142	.177*
<b>Serumski kalijum</b>	-.076	-.107	-.172*	-.132	-.134	-.102	-.140
<b>Serumski natrijum</b>	.118	.133	.164	.119	.073	.042	.141
<b>AST</b>	.141	.109	.098	.128	.072	.053	.131
<b>ALT</b>	.175*	.187*	.140	.154	.056	.111	.154
<b>ALP</b>	.126	.093	.130	.106	.095	.004	.085
<b>GGT</b>	-.024	.060	-.009	-.007	-.033	.010	-.033
<b>PT</b>	.063	.093	.043	.096	-.045	.077	.054
<b>SE</b>	-.131	-.097	-.121	-.123	-.060	.061	-.086
<b>Fibrinogen</b>	.044	.075	.036	.046	.006	.193*	.079

AST- Asparat aminotransferaza; ALT- alanin aminotransferaza;ALP- alkalna fosfataza;GGT-  $\gamma$ -glutamil transaminaza; PT-protrombinsko vreme; SE- sedimentacija eritrocita; \* p< 0.05; \*\* p< 0.01; <sup>NS</sup>korelacija nije signifikantna; AS-abdominalni simptomi; FA-umor; SS-sistemske simptome; AC-aktivnost; EF-emocionalna funkcija; WO-zabrinuost; CLDQ-ukupni skor

#### 4.7. Depresija

HDRS skor visoko signifikantno korelira sa ukupnim, oba kompozitna skora i svim subskorovima SF-36 upitnika. Najveći korelacija je sa MCS, dok od pojedinačnih domena najčvršće korelira sa MH (**Tabela 33**).

**Tabela 33.** Pearsonov koeficijent korelacija između HDRS, HARS i FSS skora i skorova SF-36 upitnika

<b>Domeni SF 36</b>	<b>HDRS</b>	<b>HARS</b>	<b>FSS</b>
<b>PF</b>	-.554**	-.482**	-.590**
<b>RP</b>	-.444**	-.349**	-.489**
<b>BP</b>	-.532**	-.438**	-.412**
<b>GH</b>	-.526**	-.452**	-.432**
<b>VT</b>	-.629**	-.556**	-.599**
<b>SF</b>	-.410*	-.342**	-.342**
<b>RE</b>	-.499**	-.413*	-.446**
<b>MH</b>	-.651**	-.571**	-.343**
<b>PCS</b>	-.682**	-.574**	-.682**
<b>MCS</b>	-.688**	-.588**	-.688**
<b>SF36</b>	-.705**	-.592**	-.705**

**HDRS**- Hamiltonova skala depresije; **HARS**- Hamiltonova skala anksioznosti, **FSS**- Kruppova skala zamora; **PF**-fizičko funkcionisanje; **RP**-fizička uloga; **BP**-telesni bol; **GH**-opšte zdravlje; **VT**- vitalnost; **SF**- socijalno funkcionisanje; **RE**- emocionalna uloga; **MH**- mentalno zdravlje; **PCS**-fizički kompozitni skor. **MCS**-mentalni kompozitni skor. **SF36**-Ukupan SF-36 skor; \* p< 0.05; \*\* p< 0.01; <sup>NS</sup>Korelacija nije signifikantna

#### **4.8. Anksioznost**

HARS skor ima visoko značajnu negativnu korelaciju sa ukupnim, oba kompozitna skora i svim SF-36 subskorovima. Korelacija sa MCS i PCS je slična, dok od pojedinačnih domena najviše korelira sa MH (**Tabela 33**).

#### **4.9. Zamor**

FSS skor visoko značajno korelira sa ukupnim, oba kompozitna skora i svim subskorovima upitnika SF-36. Korelacija sa MCS i PCS je slična, dok od pojedinačnih domena najčvršće korelira sa VT i PF, a najmanje sa MH (**Tabela 33**).

#### **4.10. Prediktori**

##### **4.10.1. PCS**

Hijerarhijska regresiona analiza pokazala je da sociodemografske varijable (pol, starost i zaposlenje) objašnjavaju 19.0 % varijanse PCS, kao ishodne varijable ( $p < 0.01$ ). Dodavanjem kliničkih varijabli (ascites i encefalopatija), u drugom modelu, procenat objašnjene varijanse se povećava za 4.9% ( $p=0.02$ ). Uključivanjem laboratorijskih parametara, u trećem bloku, objašnjeno je dodatnih 4.9% varijanse ( $p = 0.01$ ). Bihejvioralne varijable omogućavaju dodatno objašnjenje za 41.8% varijanse ( $p < 0.01$ ). Finalni model, koji sačinjavaju: pol, starost, zaposlenje, ascites, encefalopatija, urea, holesterol, depresija, anksioznost i zamor, objašnjavaju 70.5% varijanse PCS. Nakon kontrole za potencijalne pridružene faktore, rezultati iz poslednjeg bloka su ukazali da: pol ( $p=0.012$ ), urea ( $p < 0.01$ ), depresija ( $p < 0.01$ ) i zamor ( $p < 0.01$ ) značajno utiču na fizičku komponentu SF-36 upitnika (**Tabela 34**).

**Tabela 34.** Hijerarhijska regresiona analiza za PCS

<b>Model</b>		<b>B</b>	<b>SE</b>	<b>Beta</b>	<b>t</b>	<b>p</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>F za promen u R<sup>2</sup></b>
<b>1</b>	Konstanta	98.569	8.951		11.012	.000	.190**	10.056**
	Pol	-5.830	3.541	-.133	-1.646	.102		
	Starost	-.448	.145	-.268	-3.089	.002		
	Zaposlenje	-9.226	4.081	-.197	-2.260	.025		
<b>2</b>	Konstanta	120.518	11.674		10.324	.000	.238*	7.943**
	Pol	-9.940	3.749	-.227	-2.651	.009		
	Starost	-.388	.143	-.232	-2.710	.008		
	Zaposlenje	-9.190	3.988	-.196	-2.304	.023		
	Encefalop atija	-8.229	5.124	-.135	-1.606	.111		
	Ascites	-7.328	3.882	-.160	-1.888	.061		
<b>3</b>	Konstanta	106.839	12.860		8.308	.000	.287*	7.206**
	Pol	-12.521	3.759	-.285	-3.331	.001		
	Starost	-.349	.144	-.209	-2.420	.017		
	Zaposlenje	-8.436	3.896	-.180	-2.165	.032		
	Encefalop atija	-6.592	5.026	-.108	-1.312	.192		
	Ascites	-3.223	4.034	-.070	-.799	.426		
	Urea	-.796	.530	-.124	-1.503	.135		
	Holesterol	3.049	1.269	.206	2.403	.018		

<b>4</b>	Konstanta	108.594	8.372		12.972	.000	.705 <sup>**</sup>	29.223 <sup>**</sup>
	Pol	-6.366	2.506	-.145	-2.540	.012		
	Starost	-.030	.097	-.018	-.313	.754		
	Zaposlenje	-3.906	2.573	-.083	-1.518	.132		
	Encefalopatija	-3.810	3.303	-.062	-1.154	.251		
	Ascites	-4.370	2.650	-.096	-1.649	.102		
	Urea	-1.185	.352	-.185	-3.371	.001		
	Holesterol	1.170	.843	.079	1.389	.167		
	HDRS	-1.159	.207	-.536	-5.608	.000		
	HARS	.287	.311	.088	.923	.358		
	FSS	-3.899	.608	-.377	-6.412	.000		

**SE**-standardna greška; **t**- vrednost t testa; **p**-p vrednost za t test; **HARS**- Hamilton Anxiety rating scale; **HDRS**- Hamilton Depression Rating Scale; **FSS**- Fatigue severity scale; \* p < 0.05; \*\* p < 0.01

#### 4.10.2. MCS

Ukoliko se MCS označi kao zavisna varijablu, prvi model, sastavljen od odabranih sociodemografskih varijabli objašnjava 6.9 % varijanse ishodne varijable (p <0.05). Kliničke karakteristike objašnjavaju dodatnih 3.4 % ishodne varijable. Uključivanjem laboratorijskih varijabli procenat objašnjene varijanse raste za 6 % (p <0.05). Uključivanjem bihevioralnih faktora dodatno je objašnjeno 46.6% varijanse MCS (p <0.01). Konačni model objašnjava 62.8% varijanse MCS (p <0.01). Od svih ispitivanih varijabli statistički značajan uticaj na mentalnu komponentu kvaliteta života imaju: ascites, urea, depresija i zamor (**Tabela 35**).

**Tabela 35.** Hijerarhijska regresiona analiza za MCS

<b>Model</b>		<b>B</b>	<b>SE</b>	<b>Beta</b>	<b>t</b>	<b>p</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>F za promenu R<sup>2</sup></b>
<b>1</b>	Konstanta	81.445	9.057		8.992	.000	.069	3.224*
	Pol	-6.185	3.583	-.148	-1.726	.087		
	Starost	-.221	.147	-.139	-1.508	.134		
	Zaposlenje	-3.852	4.130	-.086	-.933	.353		
<b>2</b>	Konstanta	95.091	12.384		7.679	.000	.103	2.440*
	Pol	-8.999	3.869	-.216	-2.326	.022		
	Starost	-.170	.151	-.107	-1.121	.265		
	Zaposlenje	-4.116	4.170	-.092	-.987	.325		
	Težina bolesti	1.871	4.824	.045	.388	.699		
	Ascites	-9.066	4.907	-.208	-1.848	.067		
	Encefalop atija	-2.252	5.448	-.039	-.413	.680		
<b>3</b>	Konstanta	124.507	19.000		6.553	.000	.162	2.694**
	Pol	-8.726	3.853	-.209	-2.265	.025		
	Starost	-.131	.153	-.082	-.856	.394		
	Zaposlenje	-4.005	4.081	-.090	-.981	.328		
	Težina bolesti	2.706	4.993	.065	.542	.589		
	Ascites	-8.239	4.895	-.189	-1.683	.095		
	Encefalop atija	-.307	5.367	-.005	-.057	.954		
	MCV	-.030	.081	-.034	-.366	.715		

	Urea	-.307	.138	-.190	-2.219	.028		
	Hemoglob in	-.918	.559	-.151	-1.643	.103		
<b>4</b>	Konstanta	99.361	13.110		7.579	.000	.628	17.180**
	Pol	-4.488	2.646	-.108	-1.696	.092		
	Starost	.186	.106	.117	1.745	.083		
	Zaposlenje	1.151	2.794	.026	.412	.681		
	Težina bolesti	1.212	3.373	.029	.359	.720		
	Ascites	-7.248	3.343	-.167	-2.168	.032		
	Encefalop atija	1.923	3.656	.033	.526	.600		
	MCV	.002	.056	.002	.037	.970		
	Urea	-.120	.095	-.074	-1.267	.208		
	Hemoglob in	-1.200	.383	-.197	-3.134	.002		
	HDRS	-1.175	.228	-.571	-5.160	.000		
	HARS	.045	.341	.015	.134	.894		
	FSS	-3.118	.646	-.317	-4.830	.000		

**SE**-standardna greška; **t**- vrednost t testa; **p**-p vrednost za t test; **HARS**- Hamilton Anxiety rating scale; **HDRS**- Hamilton Depression Rating Scale; **FSS**- Fatigue severity scale; \* p < 0.05; \*\* p < 0.01

#### 4.10.3. CLDQ

Za ukupan CLDQ skor kao ishodnu varijablu, prvi model objašnjava 9.1% varijanse (p < 0.01). Dodatkom kliničkih karakteristika dodatno se objašnjava 8.1% ukupne varijanse CLDQ (p < 0.01). Laboratorijske analize su odgovorne za dodatnih 10.0% varijanse (p < 0.01), dok uključivanje bihevioralnih faktora objašnjava 32.2% ukupne varijanse (p < 0.01). Prema tome krajni model objašnjava 59.5% ukupne varijanse CLDQ (p < 0.01). Od

svih varijabli uključenih u poslednji model, prediktivni značaj na CLDQ skor imaju: encefalopatija, urea, depresija i zamor (**Tabela 36**).

**Tabela 36.** Hijerarhijska regresiona analiza za CLDQ

<b>Model</b>		<b>B</b>	<b>SE</b>	<b>Beta</b>	<b>t</b>	<b>p</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>F za promenu R<sup>2</sup></b>
<b>1</b>	Konstanta	6.039	.531		11.382	.000	.091**	6.640**
	Starost	-.020	.009	-.195	-2.151	.033		
	Zaposlenje	-.482	.262	-.167	-1.841	.068		
<b>2</b>	Konstanta	7.386	.652		11.335	.000	.172**	5.372**
	Starost	-.017	.009	-.170	-1.872	.064		
	Zaposlenje	-.503	.257	-.174	-1.958	.052		
	Težina	-.117	.298	-.043	-.391	.697		
	bolesti							
	Ascites	-.232	.300	-.082	-.772	.441		
	Encefalop atija	-.835	.333	-.222	-2.511	.013		
<b>3</b>	Konstanta	8.027	1.489		5.390	.000	.273**	4.647**
	Starost	-.016	.009	-.153	-1.705	.091		
	Zaposlenje	-.515	.250	-.178	-2.062	.041		
	Težina	.077	.348	.028	.220	.827		
	bolesti							
	Ascites	-.171	.295	-.061	-.581	.563		
	Encefalop atija	-.740	.321	-.196	-2.304	.023		



<b>4</b>	Broj eritrocita	.004	.230	.002	.018	.986		
	MCV	-.023	.008	-.219	-2.778	.006		
	Urea	-.063	.034	-.160	-1.857	.066		
	Proteini	.022	.011	.187	1.893	.061		
	Albumini	-.007	.024	-.038	-.275	.784		
	Konstanta	7.950	1.138		6.983	.000	.595**	13.676**
	Starost	.003	.007	.028	.390	.697		
	Zaposlenje	-.153	.193	-.053	-.795	.428		
	Težina bolesti	-.036	.264	-.013	-.136	.892		
	Ascites	-.224	.226	-.079	-.991	.324		
	Encefalopatija	-.719	.245	-.191	-2.933	.004		
	Broj eritrocita	-.089	.175	-.044	-.510	.611		
	MCV	-.012	.006	-.113	-1.865	.065		
	Urea	-.082	.026	-.208	-3.150	.002		
	Proteini	.007	.009	.058	.763	.447		
	Albumini	.012	.018	.068	.641	.523		
	HAMD	-.050	.015	-.374	-3.271	.001		
	HAMA	-.033	.023	-.166	-1.459	.147		
	FSS	-.122	.044	-.192	-2.775	.006		

**SE**-standardna greška; **t**- vrednost t testa; **p**-p vrednost za t test; **HARS**- Hamilton Anxiety rating scale; **HDRS**- Hamilton Depression Rating Scale; **FSS**- Fatigue severity scale; \* p < 0.05; \*\* p < 0.01

## 5. DISKUSIJA

---

CLDQ je specifičan instrument za procenu kvaliteta života kod pacijenata sa CLD (3). Prilikom konstruisanja ovog upitnika autori su rukovodili načelima da upitnik mora biti responsivan na kliničke promene kod pacijenata sa CLD, čak iako su one male; da mora meriti fizičku i emocionalnu komponentu QoL ali i omogućiti određivanje ukupnog skora radi statističke analize; da mora biti kratak (20-30 pitanja) i da mora biti validan i relijabilan (3). Potencijalna lista pitanja za CLDQ upitnik je konstruisana na osnovu mišljenja 20 eksperata, hepatologa, intervjuisanja 60 pacijenata sa CLD kao i analize predhodno objavljenih studija o HRQoL kod pacijenata sa CLD i analize generičkih upitnika (*Sickness impact profile* i SF-36). Prilikom odabira pitanja vođeno je računa da oni imaju signifikantan značaj za QoL u ovoj grupi pacijenata. Važnost pitanja za primenu kod pacijenata sa CLD je gradiran od 1 (najmanje važno) do 5 (najviše važno). Inicijalno upitnik je uključivao 156 pitanja (3). Nakon konstruisanja potencijalne liste pitanja izvršena je njihova redukcija. Primarni kriterijum u odabiru je bio njihov značaj u populaciji pacijenata sa CLD (koliko često pacijenti smatraju da je neki pitanje bitno za njih). Drugi kriterijum je bio da svaki domen mora sadržati najmanje tri pitanja. Da bi se svako pitanje svrstalo u jedan od domena, korišćena je faktorska analiza sa varimax rotacijom (3).

CLDQ je relijabilan, reproducibilan, validan, kratak, lako primenljiv i ekonomičan upitnik, koji je do sada validiran i kulturološki adaptiran na više različitih jezika (7, 10, 73, 87, 91, 92, 106-109).

Diskusija je delimično predhodno publikovana (115). Prema međunarodno prihvaćenoj metodologiji za validaciju HRQoL upitnika, razvili smo srpsku verziju CLDQ. Prilikom prevođenja i adaptacije nije bila potrebna izmena pitanja originalnog upitnika. Pacijenti nisu imali nikakvih teškoća u razumevanju i popunjavanju upitnika. Samo 4.8% pacijenata je zahtevalo pomoć prilikom popunjavanja upitnika (115). Naša validaciona studija je ukazala i na odličnu prihvatljivost i laku primenljivost ovog upitnika, sa malim brojem *missing items* od 0.06%. Ovo je do sada najniže opisana vrednost *missing itemsa* u jednoj validacionoj studiji. Naime, u literaturi se opisuje učestalost od 0.4 do 23.5% (91, 117).

*Ceiling* efekat je bio nizak za sve domene. *Flooring* efekat je zabeležen jedino za domen “Zabrinutost”. Razlog za ovo je pošto pacijenti sa veoma kompromitovanim HRQoL nisu u sposobnosti da popune upitnik, kao što je opisano i od Schultz i sar. (117).

U svim validacionim studijama CLDQ upitnik je pokazao odličnu relijabilnost koja se kretala do 0.96 (108). U našoj validacionoj studiji interna relijabilnost, za celokupnu skalu je iznosila 0.93, što je identično rezultatima objavljenim u Litvanskoj (73), Grčkoj (87) i Španskoj studiji (10). Za sve domene, interna relijabilnost je bila adekvatna, izuzev za domen “Aktivnost” gde je bila 0.49. Do sličnih rezultata se došlo u Španskoj (10), Persijskoj (109) i Nemačkoj (7) validacionoj studiji, gde je Cronbach-ov alfa koeficijent iznosio 0.57, 0.65 odnosno 0.69. U radu Lam i sar. (20) domen “Aktivnost” je imao internu relijabilnost 0.72, što je i najniža zabeležena vrednost u toj studiji. Visoka reliabilnost za ovaj domen je zabeležena u Thias (92) i Pakistanskoj validacionoj studiji (91).

Domen “Aktivnost” uključuje tri pitanja: br. 7 (“Ne može da jede onoliko koliko bi želeo”), br. 9 (“Problem sa podizanjem ili pomeranjem teških predmeta”) i br.14 (“Ograničenje u dijeti”). Razlog za nisku internu relijabilnost ovog domena može biti kulturološki odnos ishrane i bolest, u našoj populaciji, te pacijenti iako imaju somatsko oboljenje zbog kojeg imaju fizičkih ograničenja, često ne primenjuju odgovarajuće dijetetske režime, bilo zbog nedobijanja dovoljno informacija ili pak niske komplijanse. Domen “Aktivnost” je podložan uticaju kulturoloških razlika različitih populacija. Da ova tri pitanja ne pripadaju istom domenu, u CLDQ-S, dokazali smo prilikom određivanja konstruktorne validnosti ovog upitnika. Inače, faktorijalna struktura CLDQ upitnika je procenjivana u četiri studije. U radovima Schultz i sar. (117) i Ruci i sar. (107) domen “Aktivnost” nije reprodukovano. U studiji Kollia i sar. (87) ovaj domen sadrži pitanja br. 4 i br. 13., koji su originalnog porekla iz domena “Umor”. Ferrer i sar. (10) su reprodukovali originalni “Aktivnost” domen, s tim da je težinski koeficijent (factor loading) za pitanje br. 9 iznosio samo 0.28.

Eksploratorna faktorska analiza u našoj studiji je sprovedena da bi se utvrdilo jesu li promene u srpskoj verziji CLDQ uticale na originalnu strukturu upitnika. Naša validaciona

verzija je potvrdila šestofaktorsku originalnu strukturu CLDQ upitnika. Takva struktura je podržana i u Hamburškoj (63) i Kineskoj (Hong Kong) (20) verziji ovog upitnika. Italijanska verzija ima petofaktorsku strukturu (107), dok su Španska (10) i Grčka verzija (87) utvrdile sedmofaktorsku strukturu.

U našem istraživanju izvorna struktura je delimično reprodukovana. Najistaknutiji promene odnose se na činjenicu da se faktori "Aktivnost" i "Abdominalni simptomi" ne mogu reprodukovati, a da su registrovana dva nova faktora "Spavanje" i "Ishrana". Faktor „Spavanje“ je izolovan i u Italijanskoj (107), Španskoj (10), Nemačkoj (7) i Kineskoj (Hong Kong) (20) verziji upitnika. Postojanje ovog faktora se objašnjava različitim navikama vezanim za spavanje i značaju spavanja u različitim kulturama (10). U srpskoj verziji CLDQ domen "Ishrana" je uveden po prvi put. Ovaj domen se sastoji od dva pitanja ("Ne mogu jesti koliko žele" i "restrikcije u prehrani"). Diferencijacija domena „Ishrana“ u srpskoj verziji CLDQ upitnika je verovatno posledica samog značaja i položaja ishrane u srpskoj kulturi.

Pitanja br.7 i 14 pripadaju domenu "Aktivnost" u izvornoj verziji CLDQ. Imajući u vidu činjenicu da originalni domen "Aktivnost" sadrži i pitanje br. 9 ("Ograničenje u podizanju ili nošenju teških predmeta") koji nije striktno vezano za prethodna dva, raspodela pitanja 7 i 14 u domen „Ishrana“ čini procenu kvaliteta života ovim upitnikom senzitivnijom.

Na osnovu našeg saznanja, faktor "Aktivnost" ne bi mogao biti reprodukovan ni u Nemačkoj (117) i Italijanskoj (107) validacionoj studiji.

Većina studija koje su se bavile validacijom ovog upitnika pokazale su da je faktor "Sistemske simptomi" teško u potpunosti reprodukovati (10, 87, 107, 108, 117). U našem istraživanju faktor "Sistemske simptomi" je takođe delimično reprodukovano (3/5). U srpskoj verziji dva od pet pitanja su imala veći stepen pripadnosti drugim faktorima. Naime, pitanje br. 6 ("Nedostatak vazduha u svakodnevnim aktivnostima") više pripada domenima "Zamor" i "Ishrana", dok pitanje br. 27 ("Svrab") više pripada domenima "Ishrana", "Zabrinutost" i "Spavanje". Ferrer i sar. (10) su otkrili da tri pitanja (br. 3, 6 i 23) iz izvornog domena "Sistemske simptomi" imaju veću povezanost sa više od jednim

faktorom. Takođe, u istoj verziji, dva pitanja (br. 3 i 6) su pokazala visoku povezanost sa različitim faktorima (10).

Druge studije su takođe potvrdile hipotezu da se originalni domen "Sistemske simptome" sastoji od pitanja koji se ne mogu precizno svrstati u jednu određenu dimenziju (87, 107).

Rezultati naše analize ukazuju da bi pojedina pitanja originalnog upitnika trebalo translocirati ili eliminisati ukoliko imaju visok stepen korelacije sa više od jednog faktora. Međutim, mi još uvek ne želimo preporučiti promenu domena, jer komparacija rezultata dobijenih različitim verzijama CLDQ upitnika više ne bi bila moguća.

U više studija je prikazano smanjenje ukupnog CLDQ skora sa težinom bolesti (3, 10, 51, 79, 81, 87, 90, 92). U našoj studiji je to delimično potvrđeno. Signifikantan pad CLDQ-S skora, sa težim oblikom CLD je detektovan za domene "Abdominalni simptomi" i "Umor". Deterioracija ova dva domena je posledica pada HRQoL, usled intenziviranja abdominalnih simptoma (ascites, nadimanje, abdominalni diskomfort, abdominalni bol i dr.) i zamora, što je zapravo i rezultat prirodne evolucije bolesti.

Gradijent redukcije ukupnog CLDQ-S između pacijenata bez ciroze i onih sa cirozom stadijum C je bilo 0.55 poena, ali bez registrovane statističke značajnosti. Međutim, Younossi i sar. (3) su opisali da promena od 0.5 poena, na skali od 1 do 7, odgovara signifikantnoj promeni kvaliteta života.

Rezultati iz naše studije su slični onim objavljenim u Nemačkoj (7), Španskoj (10) i Persijskoj (109) validacionoj studiji. Naime, u Nemačkoj validacionoj studiji signifikantan pad CLDQ subskora je detektovan za domene: "Abdominalni simptomi", "Sistemske simptome", "Aktivnost" i "Zabrinutost" (7), u Španskoj validacionoj studiji to zabeleženo za domene: "Umor", "Aktivnost" i "Zabrinutost" (10), dok je u Persijskoj validacionoj studiji to detektovano samo za domen "Abdominalni simptomi" (109). Hauser i sar., su zaključili da pacijenti sa cirozom jetre Child stadijum B i C imaju signifikantno niži CLDQ subskor za domen "Abdominalni simptomi", u odnosu na pacijente sa cirozom Child A i necirotične pacijente (7). Pacijenti sa cirozom u stadijumu C imaju signifikantno niže subskorove "Sistemske simptome", "Aktivnost" i "Zabrinutost" nego pacijenti sa cirozom u

stadijumu A i B. Za ostale domene i ukupan CLDQ nije registrovana statistički signifikantna razlika (7). U studiji Ferrer i sar., sa napredovanjem bolesti (mereno Child-Pough skorom), registrovano je signifikantno smanjenje subskorova "Umor", "Aktivnost" i "Zabrinutost", dok za ukupan CLDQ skor i ako je registrovan gradijent pada, nije bilo statističke značajnosti (10).

U radu Mahmud i sar. registrovana je značajna razlika samo između pacijenata sa cirozom Child A i Child C i pacijenata Child B i Child C za domen "Abdominalni simptomi", dok za ostale domene nije bilo razlike (109). U originalnoj validacionoj studiji zabeležen je signifikantan pad CLDQ skora i subskorova za domene: "Umor", "Sistemski simptomi" i "Aktivnost" (3). Sobhonslidsuk i sar su zabeležili signifikantan pad za sve domene CLDQ (92), a u studiji Ray i sar. (108) za sve sem za domen "Zabrinutost".

Poređenjem CLDQ subskorova Srpskog i Američkog validacionog uzorka (3), u odnosu na težinu bolesti, za 75% stratuma, nije registrovana razlika. Naši ispitanici sa necirotičnom lezijom jetre su imali signifikantno niži subskor za domen "Zabrinutost" u odnosu na USA validacioni uzorak. Razlog za to može biti i u činjenici da je u našoj populaciji izraženija zabrinutost zbog slabije dostupnih savremenih metoda lečenja CLD, nego u USA, a samim tim i neizvesnosti pacijenata u pogledu ishoda bolesti. Navedena pojava je najizraženija u početnom stadijumu bolesti, kada pacijenti još uvek nisu uspeali da se "adaptiraju" na samu bolest. Visoko statistički značajna razlika je detektovana i za po jedan stratum kod pacijenata sa cirozom stadijum A i C i četiri stratum kod pacijenta sa cirozom u stadijumu B po Child-Pough-u. S obzirom da je struktura ispitanika između našeg i USA validacionog uzorka (3) slična, razlog za razliku može biti u različitoj faktorijalnoj strukturi ova dva upitnika, što je posledica kulturoloških razlika između ove dve populacije.

CLDQ-S je pokazao dobru konvergentnu validnost, jer je zabeleženo da srodni domeni različitih upitnika čvrsto koreliraju. Naši rezultati su u skladu sa literaturnim podacima. Ukupan CLDQ-S je najviše povezan s domenom "Vitalnost", SF-36 upitnika, što su opisali i Hauser i sar. (7). Visoka korelacija između domena "Emocionalno funkcionisanje" i

"Mentalno zdravlje" je opisana i u Nemačkoj (7), Thias (92), Španskoj (10) i Kineskoj (Hong Kong) studiji (20).

Najčvršća korelacija između domena "Zamor" i "Vitalnost" je opisana u Nemačkoj (7), Španskoj (10), Kineskoj (Hong Kong) (20) i Persijskoj (109) validacionoj studiji, dok je korelacija između "Sistemske simptome" i "Telesnog bola" opisana kod Thias verzije CLDQ upitnika (92). Visoku korelaciju između domena "Aktivnost" i "Fizičke funkcije" je opisao Hauser (7) i Ferrer (10), dok su Sobhonslidsuk i sar. (92) ukazali na najčvršću korelaciju između ovog domena i domena GH ( $r=0.54$ ). Mahmudi i sar. su opisali da domen „Aktivnost“ najčvršće korelira sa domenom „Vitalnost“ SF-36 (109).

Ukoliko se analiziraju korelacioni koeficijenti između HDRS i HARS skor i CLDQ-S skorova može se zapaziti, da oba ova skora najčvršće koreliraju sa domenom „Emocionalne funkcije“, jer mere sličnu dimenziju HRQoL. Do sličnih rezultata su došli i Schultz i sar. (117) i Hauser i sar. (7), iako su kao instrument koristili drugu skalu (Hospital Anxiety and Depression Scale).

Zamor je jedan od najčešćih i najbitnijih simptoma CLD, udružen sa redukcijom HRQoL (3, 79). U našem istraživanju je potvrđeno da je skor zamora u signifikantnoj, negativnoj korelaciji sa ukupnim CLDQ skorom i svim subskorovima. Najčvršća korelacija je zabeležena između FSS i domena "Umor" CLDQ upitnika, što je i razumljivo pošto obe skale procenjuju istu komponentu HRQoL.

U našem istraživanju su dobijeni rezultati, koji govore u prilog tome da pacijenti sa cirozom jetre imaju niži HRQoL od zdrave populacije. Lošiji kvalitet života kod pacijenata sa cirozom jetre ili CLD je dokazan u više studija (69, 73, 75, 118, 119). Statistički značajna razlika je opisana za sve domene SF-36 (69, 74, 120), uključujući i oba kompozitna skora (119). U našoj studiji je potvrđena signifikantna razlika za sve domene izuzev: BP i VT. U radu Gao i sar. je zaključeno da pacijenti sa CLD imaju signifikantno lošiji kvalitet života od zdrave populacije za sve domene SF-36, izuzev BP (34). Razlog za nepostojanje razlike u domenu BP može biti i u činjenici da su ciroza i CLD oboljenja, koje iako prouzrokuju brojne onesposobljujuće simptome, ne dovode do pojave bola, pa samim

tim i nema afekcije ovog domena. Razlog za očuvanost domena VT se ne može sa sigurnošću objasniti.

Ukoliko se kao upitnik koristi CLDQ, dobijaju se slični podaci. Naime, u studiji Sumskiene i sar., na uzorku od 131 pacijenta sa cirozom jetre i kontrolnom grupom od 262 zdrava ispitanika, zaključeno je da pacijenti sa cirozom jetre imaju signifikantno niže skorove CLDQ upitnika, za sve domene, a dominantno za domene “Zabrinutost” i “Abdominalni simptomi” (73), što je i razumljivo s obzirom na zabrinutost pacijenata o ishodu njihovog oboljenja, a i dominantno izraženu abdominalnu simptomatologiju.

Ukoliko se posmatra poređenje zdrave populacije i pacijenata sa različitim etiološkim entitetima, mogu se zapaziti različiti zaključci. Pacijenti sa hroničnim hepatitisom B imaju lošiji kvalitet života nego zdrava populacija (69, 79, 121). Ovi rezultati su dobijeni ukoliko je korišćen SF-36, CLDQ ili oba ova upitnika (79, 121). Bao i sar. su došli do rezultata da su u ovoj grupi pacijenata signifikantno sniženi svi domeni SF-36 i CLDQ upitnika (69). Pacijenti sa hroničnim hepatitisom C, takođe, imaju lošiji kvalitet života nego zdrava populacija (76, 77, 79, 122, 123), ali su skorovi signifikantno lošiji samo za domene: VT, RE i RP (119). I u grupi obolelih od holestatskih bolesti jetre, kvalitet života je lošiji nego u zdravoj populaciji (79, 81, 123). HCC, kao krajnji ishod nekih oblika ciroze jetre dovodi do pogoršanja fizičke, emocionalne i funkcionalne dimenzija HRQoL, dok su domeni koji se odnose na socijalnu i porodičnu interakciju bolji nego kod zdrave populacije (124). U ovoj grupi pacijenata HRQoL se poboljšava nakon hirurgije, transkateterskih intervencija i radioterapije (124).

Pored komparacije pacijenata sa CLD i zdrave populacije, u literature se nalazi i poređenje HRQoL ove grupe pacijenata i pacijenata sa nekim drugim hroničnim oboljenjima. Ukoliko se kao komparativna grupa uzmu hronična opstruktivna bolest pluća ili kongestivna srčana insuficijencija, pacijenti sa CLD imaju signifikantno lošije mentalno zdravlje, dok je fizička komponenta slična (79). U poređenju pacijenata sa hroničnim holestatskim bolestima jetre i pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom, pacijenti sa CLD imaju bolje skorove za domene PF, RP, VT i PCS, ali lošije skorove za MH i MCS. U poređenju sa pacijentima koji imaju hroničnu opstruktivnu bolest pluća, pacijenti sa holestatskom CLD imaju manje oštećen PCS, ali više aficirane MH i MCS (81). Poređenjem ove grupe pacijenata sa



pacijentima koji imaju diabetes mellitus, pacijenti sa holestatskom bolešću jetre imaju više zahvaćene domene: GH, VT, SF, RE, MH i MCS (81). Pacijenti sa hroničnim hepatitisom C i pacijenti sa diabetes mellitusom se razlikuju u domenima MH, VT i SF, koji su lošiji kod pacijenata sa hepatitisom C (77). Kod asimptomatskih pacijenata sa hroničnim hepatitisom B, SF-36 skorovi su bolji nego kod hipertenzivnih osoba (125).

Poređenjem pacijenata sa CLD i pacijenata koji imaju funkcionalnu dispepsiju zaključeno je da pacijenti sa CLD imaju signifikantno bolju MCS, ali ne i PCS (74). Ovo je i očekivan podatak s obzirom da su pacijenti sa CLD somatski mnogo “teži” pacijenti od pacijenata sa funkcionalnom dispepsijom, dok je druga grupa oboljenja čest psihosomatski poremećaj koji je udružen sa lošijim mentalnim zdravljem.

Pacijenti sa CLD koji se nalaze na listi za transplantaciju jetre imaju lošiji HRQoL od zdrave populacije, i taj lošiji HRQoL perzistira i nakon transplantacije (126-128).

U studijama kvaliteta života kod pacijenata sa CLD i cirozom jetre, najčešće je procenjivan uticaj pola i starosti na HRQoL. Podaci su dosta heterogeni.

U našem istraživanju je zaključeno da žene sa cirozom jetre imaju lošiji HRQoL od muškaraca, i to u fizičkoj i mentalnoj dimenziji i sledećim domenim: PF, RP, VT, SF i MH. Iako su za ukupan CLDQ i sve domene imale nešto niže prosečne skorove, signifikantna razlika nije zabeležena. Razlog za razliku u HRQoL, verovatno se nalazi u drugačijim biološkim i socijalnim faktorima između muškaraca i žena, ali i većoj odgovornost žena prema zdravlju i značaju uticaja sopstvenog zdravlja na porodicu i decu (129, 130). Rezultati Afendy i sar. sugerišu da žene imaju signifikantno lošiji HRQoL za SF-36 domene: PF, RP, BP, GH, VT i MH (88). Kod HCV pozitivnih pacijenata, žene imaju signifikantno lošiji CLDQ skor, kao i skorove za domene: RP, PF i PSC, SF-36 upitnika (77), odnosno MCS (94). Dan i sar. su opisali da muškarci oboleli od hroničnog hepatitis C imaju bolji ukupan CLDQ skor, subskorove: “Aktivnost”, “Emocionalna funkcija” i “Sistemski simptomi”, odnosno PCS, GH, RP, VT (97). Kod pacijenata sa holestatskom bolešću jetre, žene imaju signifikantno lošiji skor samo za domen PF (79). Žene koje su podvrgnute transplantaciji jetre, imaju niži CLDQ skor za domen “Abdominalni simptomi” u odnosu na muškarce, dok za ostale domene ne postoji razlika (100). U nekim studijama je

utvrđeno da pol ne utiče na QoL pacijenata sa CLD i cirozom jetre, i to određivano SF-36 i/ili CLDQ (51, 73, 79, 83, 87, 89, 90).

Kod naših pacijenata je ustanovljeno da stariji pacijenti imaju signifikantno lošiji HRQoL za sve domene SF-36 upitnika izuzev GH i MH, kao i sve domene CLDQ izuzev "Zabrinutost". U našem istraživanju je potvrđena signifikantna negativna korelacija godina starosti i većine domena SF-36 i svih domena CLDQ izuzev "Zabrinutost". U studiji Afendy i sar., na 1103 pacijenata sa CLD (od čega je 69% imalo CLD u stadijumu ciroze) zabeležena je slaba ( $r=-0.08$  do  $-0.29$ ), ali signifikantna korelacija između starosti pacijenata i svih skala SF-36 upitnika (88). Younossi i sar. su objavili da godine inverzno koreliraju sa fizičkom komponentom SF-36 (79). Više skorove za domene PF, RP i PCS SF-36, i ukupan CLDQ i subskor "Aktivnost" su imali pacijenti mlađi od 50 godina. Kod pacijenata sa holestatskom bolešću jetre, mlađi pacijenti imaju bolje skorove za domene PF, VT i PCS, dok za ukupan CLDQ i njegove subskorove to nije registrovano (79). Kod pacijenata sa virusnim hepatitisima godine utiču na HRQoL, i to tako da pacijenti mlađi od 50 godina imaju bolji HRQoL za domen Aktivnost, dok ostale sociodemografske karakteristike nemaju uticaja (79).

Prilikom validacije Grčke verzije CLDQ upitnika zabeleženo je da mlađi pacijenti sa CLD imaju signifikantno bolji CLDQ skor od starijih pacijenata, određivano za kategorije  $\leq 39$ , 40-59 i  $\geq 60$  godina (87). Takođe, u studiji Sumskiene i sar. je utvrđeno da sa starijom životnom dobi ukupan CLDQ pada, ali nesignifikantno (73). Kod pacijenata sa hepatitisom C koji su kandidati za interferonsku terapiju, godine su u pozitivnoj korelaciji sa domenom MH (131). Nakon transplantacije jetre, stariji pacijenti imaju lošiji HRQoL (126). U literaturi se nalaze i podaci da starost ne utiče na QoL, i to mereno CLDQ (73, 90, 132) ili CLDQ i SF-36 upitnikom (77, 81, 89) ili QLI (83). Ova pojava je zabeležena i u uzorku pacijenata sa PBC (81) i pacijenata sa hroničnim hepatitisom C (77, 97).

U našem istraživanju je ustanovljeno da se pacijenti različitog nivoa obrazovanja, ne razlikuju u skorovima SF-36 upitnika (izuzev BP) i svim skorovima CLDQ upitnika. S obzirom, da skor BP raste sa porastom nivoa obrazovanja, razlog se može naći i

socioekonomskim razlozima. U literature se nalaze podaci da nivo obrazovanja pacijenata sa cirozom jetre nema uticaja na QoL, mereno QLI (quality of life index) (83) i SF-36 upitnikom (34). Takođe, obrazovaniji pacijenti nakon transplantacije jetre imaju bolji PF, ali ne i druge skorove SF-36 i CLDQ upitnika (100). U radu Kolia i sar. opisano je da pacijenti nižeg stepena obrazovanja imaju signifikantno niži ukupan CLDQ skor (87).

U našem istraživanju je zaključeno da zaposleni pacijenti imaju značajno bolji kvalitet života od nezaposlenih pacijenata, za fizičku i mentalnu dimenziju HRQoL. Takođe, zabeleženo je da su kod zaposlenih pacijenata signifikantno viši ukupan CLDQ skor i svi subskorovi izuzev “Aktivnost” i “Zabrinutost”. Razlog za navedene rezultate, verovatno leži u činjenici da nezaposlenje, predstavlja dodatni stresogeni faktor, koji kompromituje HRQoL, jer su pacijenti pored zdravstvenih izloženi i egzistencijalnim problemima, kao i nedostatku profesionalnih aktivnosti, koje bi mogle bar delimično da okupiraju pacijenta, i skrenu mu pažnju sa somatskog stanja. Međutim, ne sme se zaboraviti da grupu nezaposlenih pacijenata sačinjavaju i pacijenti koji su u penziji, pa se ne može isključiti ni uticaj komorbiditeta na oštećenje fizičkih i mentalnih determinant HRQoL. Istraživanjem smo potvrdili rezultate iz predhodnih istraživanja, da zaposleni pacijenti sa cirozom jetre, pacijenti koji su kandidati za transplantaciju jetre, kao i transplantirani pacijenti imaju signifikantno bolji QoL od nezaposlenih mereno SF-36 i CLDQ (100), QLI (83) ili 15D upitnikom (86).

Pacijenti koji su u braku imaju signifikantno više skorove za domen MH SF-36 upitnika i “Emocionalna funkcija” CLDQ upitnika, što je verovatno posledica podrške bračnog partnera. U ostalim domenima nije bilo značajne razlike, što je u skladu sa predhodno objavljenim rezultatima, da bračno stanje nema uticaja na QoL pacijenata sa CLD (83, 87). Nakon transplantacije jetre, pacijenti koji su u braku imaju signifikantno bolji skor za domen RE, dok za ostale domene SF-36 i CLDQ ta razlika ne postoji (100). Status dece nema uticaja na HRQoL kod pacijenata sa cirozom jetre, mereno SF-36 i CLDQ upitnikom. Pušenje nije imalo uticaja na HRQoL naših pacijenata.

Od ostalih sociodemografskih karakteristika, u drugim studijama, ispitivani su uticaj: socijalne klase, rase, mesečnih prihoda i zdravstvenog osiguranja na HRQoL. Socijalna klasa (89) i rasa (77, 97) nemaju uticaja na QoL, pacijenata sa cirozom jetre. Mesečni prihodi pacijenata sa cirozom jetre nemaju uticaja na QoL, mereno QLI (83), ali kod pacijenata sa hepatitisom C, to je prediktor MCS i PCS (122). Pacijenti koji su podvrgnuti transplantaciji jetre koji imaju mešano (obavezno i dodatno) zdravstveno osiguranje imaju signifikantno bolje HRQoL skorove, u odnosu na pacijente koji imaju samo osnovno osiguranje (100).

U našem istraživanju su potvrđeni predhodni rezultati, da etiologija ciroze jetre ne utiče na HRQoL. Ovim je potvrđena i osnovna radna hipoteza ovog istraživanja. U većini publikovanih studija došlo se do zaključka da etiologija ciroze jetre nema uticaja na QoL života ovih pacijenata, određivano SF-36 (76, 82, 85), QLI (83), CLDQ (73, 90) ili SF-36 i CLDQ upitnikom (73, 89). Pored toga što etiologija ne utiče na ukupan CLDQ skor, ona ne utiče ni na subskorove ovog upitnika (73). Takođe, etiologija nema prediktivni značaj na PCS i MCS (34). Međutim, u nekim studijama se mogu naći i drugačiji podaci. Les i sar. su na seriji od 212 pacijenata sa cirozom jetre ukazali da pacijenti sa alkoholnom cirozom imaju signifikantno viši CLDQ skor, u odnosu na pacijente sa nealkoholnom etiologijom (51). U istoj studiji je zaključeno da je nealkoholna etiologija prediktor lošijeg MCS, ali ne i PCS (51). Do sličnih rezultata su došli i Afendy i sar., koji su objavili da kod pacijenata sa cirozom jetre, pacijenti sa nealkoholnom etiologijom imaju signifikantno lošiji HRQoL nego pacijenti sa alkoholnom, virusnom i holestatskom etiologijom (88). U poređenju sa alkoholnom, imaju lošije skorove za domene: PF, RP, BP, VT i PCS, dok u poređenju sa pacijentima koji imaju virusne hepatitis, signifikantno lošiji skor je zabeležen za domene: PF, RP, BP, VT i PCS (88). U poređenju sa pacijentima sa holestatskom bolešću jetre skorovi su lošiji za domene PF, RE i PCS (88). Rezultati iz iste studije ukazuju da u grupi pacijenata sa necirotičnom CLD, pacijenti sa virusnim hepatitisima imaju signifikantno bolji PF i GH, nego pacijenti sa holestatskim bolestima jetre, dok u poređenju sa pacijentima koji imaju NFALD, ovi iz grupe virusnih hepatitisa imaju signifikantno bolji PF (88). Do rezultat da pacijenti sa NAFLD imaju lošiji QoL od onih sa hroničnim

hepatitisom C ili B, došli su i Dan i sar. (133). Lošiji HRQoL kod pacijenata sa NFALD, autori objšnjavaju i time što pacijenti sa NFALD često imaju i metabolički sindrom, koji je sam po sebi udružen sa komorbiditetnim stanjima (dijabetes, hiperlipidemia, akutni koronarni sindrom i dr.), što su oboljenja koja mogu sama po sebi prouzrokovati smanjenje HRQoL (88). Younossi i sar., su 2001.g. objavili rad u kome nije detektovana signifikantna razlika u SF-36 i CLDQ skorovima pacijenata sa različitom etiologijom necirotične CLD, kao i između pacijenata sa cirozom jetre virusne i holestatske ili hepatocelularne grupe (79). Pacijenti sa cirozom jetre holestatske etiologije su imali signifikantno bolji HRQoL u odnosu na pacijente sa hepatocelularnom etiologijom za domen "Umor" CLDQ i za sledeće SF-36 domene: PF, RF, GH, SF i RE, kao i PCS (79). Ukoliko se uporedi HRQoL između pacijenata sa PBC i PSC, pacijenti sa PSC imaju nesignifikantno bolji kvalitet života nego pacijenti sa PBC izuzev za domen PF, gde je ta razlika statistički značajna (81). Pored NFALD i holestatskih bolesti jetre, sa sniženim QoL se česo dovodi u vezu i virusna etiologija. Naime, oboleli od hroničnog hepatitisa B, imaju sličan (78) ili bolji QoL (123) u odnosu na pacijente sa hroničnim hepatitisom C i PBC (134). Kod bolesnika podvrgnutih transplantaciju jetre, oni koji su HCV pozitivni, imaju lošiji QoL za domene: VT i BP, kao i za većinu domena CLDQ, u odnosu na HCV negativne pacijente (100). Ukoliko se analiziraju predhodne studije, koje govore u prilog tome da pojedini etiološki entiteti dovode do deterioracije HRQoL, zapaža se da su to: NFALD, virusni hepatitis C i holestatske bolesti jetre. U našem istraživanju to nije bilo moguće reprodukovati zbog same strukture ispitanika i njihove etiološke stratifikacije, prvenstveno zbog numeričkih ograničenja. Naime, istraživanjem je obuhvaćen mali broj pacijenata sa NFALD i virusnim hepatitisima. Pacijenti sa NFALD indukovanom cirozom su stratifikovani u kategoriju "ostali". Mali broj ispitanika sa posthepatitisnom cirozom, je posledica činjenice da se većina ovih pacijenata leči u drugoj Klinici (Klinika za infektivne i tropske bolesti, Kliničkog centra Srbije), te nisu bili obuhvaćeni studijom. Pacijenti sa holestatskim cirozama jetre su stratifikovani u grupu u kojoj su se nalazili i pacijenti sa autoimunom cirozom, koja zapravo predstavlja hepatocelularno, a ne holestatsko oboljenje jetre.

CLD tokom svoje evolucije prolaze kroz stadijum necirotične CLD, rane ciroze i uznapredovale ciroze.

Najveći broj studija QoL kod pacijenata sa CLD i cirozom jetre je procenjivao QoL u funkciji težine bolesti (3, 73, 76, 77-79, 81, 82, 87, 88, 90-93). Sa težim stepenom bolesti, smanjuje se kvalitet života, i to mereno SF-36 (82), CLDQ (81, 90, 91) SF-36 i CLDQ (3, 79, 92), SF-36 i Nottingham Health Profile questionnaires (82) ili QLI (83). Takođe, pacijenti sa necirotičnim CLD jetre imaju bolji QoL od cirotičnih pacijenata (3, 73, 75-79, 87, 88), što je i logična posledica napredovanja bolesti i činjenice da pacijenti sa uznapredovalijom bolešću jetre imaju više fizičkih i emocionalnih problema što se odražava na njihov QoL i sveukupno blagostanje (81).

U našem radu je zaključeno da napredovanjem težine ciroze jetre dolazi do smanjenja HRQoL i to za domen BP, ukupan CLDQ i određene domene CLDQ. Za razliku od rezultata dobijenih tokom određivanja diskriminatorne validnosti, dodatno je registrovana signifikantna razlika i za ukupan CLDQ skor i domen "Sistemske simptome", što je najverovatnije posledica većeg uzorka. Naši rezultati delimično potvrđuju predhodno publikovane rezultate.

U studiji Les i sar., utvrđena je signifikantna korelacija između Child-Pough klase i svih domena CLDQ izuzev "Sistemske simptome", kao i svih domena SF-36, sem GH i MH. Ukoliko se posmatra ukupan CLDQ skor, pacijenti sa cirozom A su imali signifikantno bolji skor od pacijenata sa cirozom B i C stadijuma, dok između pacijenata B i C stadijuma nije bilo signifikantne razlike. Za PCS SF-36 upitnika, postojala je signifikantna razlika između svih stadijuma ciroze, s tim da su pacijenti stadijuma A imali najbolji skor (51). U odnosu na MCS, pacijenti sa cirozom A su imali signifikantno bolji skor u odnosu na pacijente sa cirozom stadijum B (51).

U radu Sumskiene i sar., na 131 pacijenta sa cirozom jetre zaključeno je da postoji gradijent pada ukupnog CLDQ skora, kod pacijenata sa cirozom od A ka klasi C, ali je samo signifikantna razlika između A i C klase (73). U našem istraživanju su potvrđeni rezultati iz predhodne dve studije, i to da pacijenti sa cirozom Child A stadijuma imaju viši ukupan CLDQ skor od pacijenata sa cirozom Child C.

Younossi i sar. su na uzorku od 133 pacijenata sa CLD, zaključili da pacijenti bez ciroze imaju signifikantno bolji ukupan CLDQ skor i subskorove za sve domene, u odnosu na pacijente sa ranom (Child A) i uznapredovalom (Child B i C) cirozom (3). Povećanjem težine bolesti je zabeležen signifikantan gradijent pada za PCS, ali i sve domene SF-36, izuzev VT. Gledano u odnosu na SF-36 upitnik, autori su zaključili da je PCS bolji pokazatelj pogoršanja bolesti, nego MCS (3). Younossi i sar. su zapazili i da pacijenti sa cirozom Child B i Child C imaju slične skorove za CLDQ i SF-36 upitnik, za domene: “Umor”, “Sistemske simptome”, i “Emocionalna funkcija” i BP SF-36 upitnika. U našem istraživanju, nepostojanje razlike između pacijenata sa cirozom Child B i C, je registrovano za sve skorove SF-36 i CLDQ izuzev “Abdominalni simptomi” i “Umor”. Predhodno opisanu pojavu, Younossi i sar. objašnjavaju činjenicom da klinička deterioracija između Child B i Child C, ne mora biti praćena pogoršanjem HRQoL (3), što je zabeleženo još od nekih autora (3, 51, 69, 73, 88, 91, 109). Na osnovu naših rezultata, ovo objašnjenje je u potpunosti prihvatljivo. S obzirom na slične skorove HRQoL upitnika između pacijenata sa cirozom jetre Child stadijuma B i C, pojedini autori su ove pacijente stavljali u istu grupu, uznapredovalu ciroza (81, 91).

U studiji Afendy i sar. nije zabeležena razlika u prosečnim SF-36 skorovima između pacijenata sa cirozom u stadijumu B i C, dok je između pacijenata sa cirozom Child A i Child B, kao i pacijenata sa Child A i Child C, postojala signifikantna razlika za sve subskorove i PCS, a u poslednjoj komparaciji i MCS (88).

Zuberi i sar. su na uzorku od 109 pacijenata zaključili da postoji signifikantna korelacija između težine ciroze jetre i ukupnog CLDQ skora, kao i svih subskorova. Pacijenti sa cirozom Child A imaju bolje skorove od onih sa Child B ili C (90). Signifikantnu razliku u ukupnom CLDQ skor i svim subskorovima CLDQ, izuzev “Zabrinutosti”, su prikazali i Atique i sar., međutim oni su su komparirali pacijente sa necirotičnom CLD/ ranom cirozom (Child A) i pacijente sa uznapredovalom cirozom (Child B i Child C) (91).

Ukoliko se analiziraju samo grupe pacijenata obolelih od pojedinih tipova (etiološki) CLD, opisano je da kvalitet života opada sa napredovanjem bolesti, kod pacijenata sa virusnim hepatitisima (51, 69, 74, 77, 79, 92) i hroničnom holestatskom bolešću jetre (79, 81).

U studiji, Bao i sar., sprovedenoj na pacijentima sa hroničnim hepatitisom B i cirozom jetre prouzrokovanom B hepatitisom, može se zapaziti da se pacijenti različite težine CLD ne razlikuju značajno u većini skorova SF-36 izuzev RP i VT, koji su viši kod pacijenata sa Child B, nego kod onih sa Child C. Gledano u odnosu na skorove CLDQ zapaženo je da pacijenti sa Child B imaju signifikantno lošiji skor za domene “Umor” i “Zabrinutost”, a pacijenti sa Child C za domen SS u odnosu na one sa cirozom Child A (69).

Häuser i sar. su objavili da težina bolesti jetre, određivana preko Child-Pough scoring sistema, kao i prisustvo ciroze kod pacijenata sa CLD, nemaju uticaja na QoL, pri čemu su kao instrumenti korišćeni SF-36 i CLDQ (89). U istraživanju Mahmoudi i sar., zabeležen je značajan pad za domen “Abdominalni simptomi” CLDQ upitnika i domene: PF, BP i SF (109).

Poznato je da prisustvo ascitesa dovodi do smanjenja HRQoL pacijenata sa cirozom jetre, i njegovo prisustvo je udruženo sa lošijom prognozom bolesti (32, 33). U našem istraživanju je zabeleženo da pacijenti sa ascitesom imaju niži ukupan CLDQ skor i skorove za domene: “Abdominalni simptomi”, “Umor” i “Sistemske simptome”, ovog upitnika. Iako pacijenti sa ascitesom imaju niže prosečne skorove za sve domene SF-36 upitnika (izuzev MH), signifikantna razlika je registrovana samo za domene BP i VT. U radu Les i sar. je dokazano da se pacijenti sa aktuelnim ascitesom značajno razlikuju od onih koji nemaju ascites i to u skorovima: CLDQ ( $4.2 \pm 1.0$  vs.  $5.0 \pm 1.1$ ), PCS ( $33.5 \pm 9.5$  vs.  $40.6 \pm 10.5$ ) i MCS ( $41.8 \pm 15.3$  vs.  $46.7 \pm 13.7$ ), pri čemu aktuelan ascites ima prediktivni značaj samo za CLDQ i PCS (51). Pacijenti koji su imali predhodnu epizodu ascitesa i oni koji to nisu se razlikuju u skorovima za CLDQ i PCS, pri čemu predhodna epizoda ascitesa nema prediktivnog značaja ni na jedan ispitivani skor (51). Analiziranjem podataka iz ranije objavljenih studija može se zapaziti i da ascites dominantno oštećuje fizičke komponente SF-36 upitnika i to PCS i PF (34-36, 51). Jednino se u radu Moscucci i sar., na 75 pacijenata sa cirozom, se opisuje da ascites pored toga što utiče na PCS, utiče i na MCS (36). S obzirom da smo registrovali da prisustvo ascitesa dovodi do smanjenja ukupnog CLDQ skora, a ne i PCS i MCS, možemo zaključiti da je CLDQ upitnik, upotrebljiviji kod



naših pacijenata sa cirozom jetre, jer omogućava bolju procenu promena HRQoL između pacijenata sa kompenzovanom i dekompenzovanom cirozom.

U našem istraživanju, pacijenti sa hepatičnom encefalopatijom (HE) su imali signifikantno niži ukupan CLDQ skor, kao i skorove za domene: “Abdominalni simptomi”, “Umor”, “Sistemske simptome” i “Aktivnost”, i PCS i BP skor SF-36 upitnika. Naši rezultati odgovaraju predhodno objavljenim rezultatima. Naime, sam uticaj HE na HRQoL pacijenata sa cirozom jetre je kontraverzan (135). Miguel i sar. su na uzorku od 160 pacijenata sa cirozom jetre, zaključili da prisustvo hepatične encefalopatije smanjuje HRQoL, nezavisno od težine bolesti (136). Naime, pacijenti sa minimalnom ili manifestnom encefalopatijom (gradus 1) imaju signifikantno niže skorove za domene: PF, RP, GH, SF, RE, kao i kompozitne skorove PCS i MCS (136). Bao i sar. su opisali da pacijenti sa cirozom jetre koji imaju minimalnu HE imaju signifikantno snižene sve domene SF-36, i domen “Abdominalni simptomi” CLDQ upitnika. Za druge domene CLDQ je takođe registrovan pad skorova, ali bez statističke značajnosti (69). U studiji Kalaitzakis i sar. je opisano da pacijenti sa cirozom jetre koji imaju hepatičnu encefalopatiju, imaju signifikantno niži PCS od pacijenata sa cirozom jetre koji nemaju HE (136).

S druge strane, Wunsch i sar., su zaključili da se ukupni i skorovi po domenima SF-36 i CLDQ pacijenata sa i bez minimalne hepatične encefalopatije ne razlikuju (135). Takođe, kod pacijenata sa HBV cirozom, prisustvo odnosno odsustvo HE nema uticaja na HRQoL, mereno SF-36 i CLDQ upitnikom (sem za domen “Abdominalni simptomi”) (120).

Kod naših pacijenata, gastrointestinalna hemoragija nije imala uticaja na PCS, MCS i ni na jedan domen SF-36 i CLDQ upitnika. U radu Les i sar. (51) takođe, nije bilo razlike u skorovima PCS, MCS i ukupnom CLDQ skorom između pacijenata koji su imali predhodnu epizodu gastrointestinalne hemoragije i onih koji to nisu imali. Inače, predhodno gastrointestinalno krvarenje nije imalo prediktivni značaj ni za jedan od ovih skorova (51). Miguel i sar. takođe, nisu registrovali razliku u PCS i MCS između ove dve grupe pacijenata (136). Jedino su Parkash i sar. ustanovili da je predhodna epizoda gornjeg

gastrointestinalnog krvarenja udružena sa smanjenjem CLDQ skora kod pacijenata sa cirozom jetre (132), međutim, u ovom radu čak 91.5% pacijenata su imali cirozu virusne etiologije.

Uticaj laboratorijskih parametara na HRQoL kod pacijenata sa CLD je procenjivan u više istraživanja (51, 77, 79, 81, 91, 97, 132, 137). Najčešće je procenjivana korelacija HRQoL i laboratorijskih parametara koji su uključeni u određivanje Child-Pough skora (bilirubin, albumini i PT). Les i sar., su ukazali da nivo serumskih albumina, kao i produženo PT pozitivno koreliraju ukupnim CLDQ skorom (51). Takođe, Parkashi i sar. su potvrdili da je nizak nivo albumina udružen sa lošijim HRQoL u ovoj grupi pacijenata (132). U našem istraživanju su potvrđeni rezultati iz predhodne dve studije, da albumini, ali i ukupni proteini pozitivno koreliraju sa CLDQ skorom. Korelacija između PT i CLDQ skora nije potvrđena.

U našoj studiji, ukupan bilirubin nije korelirao ni sa jednim skorom SF-36 i CLDQ upitnika, dok je direktan bilirubin negativno korelirao sa domenim "Umor" i "Zabrinutost". Objašnjenje se može naći u činjenici da je direktna hiperbilirubinemija često udružena sa uznapredovalijim oblicima ciroze jetre, kada je i zamor izraženiji, ali i zabrinutost pacijenta ishodom bolesti. Na zabrinutost ima uticaja i prisustvo ikterusa, koji uz ascites često predstavlja jedini vidljiv znak oboljenja jetre. Literaturni podaci ukazuju da kod pacijenata sa cirozom jetre, koncentracija serumskog bilirubina negativno korelira sa PCS skorom SF-36 upitnika, ali ne i sa MCS i ukupnim CLDQ skorom (51). Ukoliko se u obzir uzmu različite etiologije ciroze jetre ili CLD dobijaju se nešto drugačiji podaci. Naime, kod pacijenata sa PBC, nivo ukupnog bilirubina je u negativnoj korelaciji sa ukupnim CLDQ skorom i PCS SF-36 upitnika, ali ne i MCS ovog upitnika (79, 81). U grupi pacijenata sa hepatitisom C, ukupni bilirubin ne korelira sa kvalitetom života mereno SF-36 i CLDQ upitnikom (77).

Anemija je opisana kao determinanta HRQoL kod pacijenata sa različitim hroničnim oboljenjima (138). Ona je udružena i sa lošijim HRQoL kod pacijenata sa cirozom jetre, hroničnim hepatitisom C i pacijenata sa hroničnim hepatitisom C koji su na antivirusnoj terapiji (51, 97, 137). Pored toga, hemoglobin je opisan kao nezavistan prediktor CLDQ, i

PCS i MCS kod pacijenata sa cirozom jetre (51), odnosno samo MCS kod pacijenata sa CLD (34). Takođe, Parkashi sar. su zabeležili da je nizak nivo hemoglobina udružen sa lošijim HRQoL pacijenata sa cirozom jetre (132). Kod naših pacijenata nivo hemoglobina nije korelirao ni sa jednim skorom SF-36 i CLDQ. Međutim, broj eritorocita je bio u pozitivnoj korelaciji sa ukupnim CLDQ skorom i subskorovima: “Abdominalni simptomi”, “Umor”, “Sistemske simptome” i “Aktivnost”. Nemegaloblasta (normoblastna) makrocitna anemija kao i makrocitoza bez anemije je česta u oboljenjima jetre (139). Patogeneza nije u potpunosti poznata. Smatra se da je kod pacijenata sa alkoholnom cirozom, posledica direktnog toksičnog efekta alkohola na eritrocite, što utiče na modifikaciju lipidnih komponenti eritrocitne membrane (139, 140). U našem uzorku registrovana je signifikantna pozitivna korelacija između MCV i domena VT i SF, kao i negativna korelacija sa svim domenima CLDQ upitnika, što se može dovesti u indirektnu vezu sa abuzusom alkohola.

U našem prediktivnom modelu za PCS, ustanovljeno je da su muški pol, niža vrednost uree i niža vrednost HDRS i FSS skorom, udruženi sa boljom fizičkom dimenzijom HRQoL. Odsustvo ascitesa, niža vrednost uree i niži skorovi HDRS i FSS, su prediktori bolje mentalne komponente HRQoL, kod pacijenata sa cirozom jetre. Prilikom određivanja prediktora ukupnog CLDQ skora, zaključili smo da su odsustvo encefalopatije, niža vrednost uree i niži skor HDRS i FSS, udruženi sa višim CLDQ. U studiji Les i sar. je utvrđeno da su sa negativni prediktori ukupnog CLDQ skora: ženski pol, nealkoholna etiologija ciroze, ascites i snižena vrednost albumina (51). U istoj studiji prediktori lošijeg PCS su bili ascites, predhodna epizoda HE i niža vrednost hemoglobina, dok su na MCS uticali nealkoholna etiologija, haemoglobin i skor Grooved Pegboard testa (psihomotorni test za HE) (51). Teuber i sar. su ukazali da su pol i starost prediktori MCS, a starost i fibroza nezavisni prediktori fizičke komponente SF-36, kod pacijenata sa hepatitisom C (94), što je identično rezultatima Helbling i sar. (122) i Gao i sar. (34). U radu Gao i sar. utvrđeno je da su starost, težina bolesti, ascites i PT, negativni prediktori PCS, dok su ženski pol, urea, haemoglobin i PT udruženi sa lošijim MCS. (34). U ovom radu je opisano da je urea pozitivan prediktor MCS, uz objašnjenje da oštećenje jetre dovodi do malapsorpcije, povećane potrošnje proteina i smanjenja koncentracije uree, što dovodi do

smanjenja MCS (34). U našem istraživanju je zaključeno da je urea negativan prediktor MCS, PCS i CLDQ. Razlog za naše rezultate je verovatno posledica toga da pacijenti koji imaju insuficijenciju jetre, ukoliko se pridržavaju odgovarajuće hepatične dijeta (ograničen unos proteina), pokazuju bolju komplijansu tokom lečenja i odgovornije se odnose prema svom zdravlju, što dovodi i do boljeg kvaliteta života.

Bihevioralne varijable koje su prisutne u sva tri modela su HDRS i FSS skor. Ova dva skora su u negativnoj korelaciji sa PCS, MCS i CLDQ. Iako, skor anksioznosti (HARS) značajno korelira sa svim ishodnim varijablama, on nema prediktivni značaj. Ciroza jetre i druge hronične bolesti jetre su često su udruženi sa psihijatrijskim komorbiditetom, naročito depresijom i anksioznošću, poremećajima afekcije, poremećajima ličnosti, poremećajima spavanja i drugim bihevioralnim i kognitivnim deficitima. (141-145). Pacijenti sa CLD imaju značajno veću učestalost depresije u odnosu na zdravu populaciju (127, 143, 146-148). Učestalost depresije se kreće od 20 do 70.6% (142, 144, 146, 149, 150-153), a anksioznosti od 13 do 71.6% (144, 150, 153). U grupi pacijenata sa hroničnim hepatitisom C navodi se da je učestalost depresije 16-58.6% (154-161) dok je kod pacijenata sa alkoholnom cirozom 36% pacijenata depresivno, a 12% pacijenata anksiozno (162).

Poznato je da je depresija, kod ovih pacijenata, udružena sa smanjenjem HRQoL, smanjenjem funkcionalnog statusa, pogoršanjem fizičkih simptoma, smanjenjem komplijanse, kao i pogoršanjem ishoda u pre- i post-transplantacionom periodu (89). Patogenetski mehanizam nastanka depresije kod pacijenata sa CLD je nedovoljno poznat. Neuropsihološki poremećaji kod pacijenata sa CLD najčešće podrazumevaju oštećenje kognitivnih funkcija i depresiju (143). Ovi poremećaji nastaju kao posledica akumulacije neuropatogenih molekula i toksina u krvi usled nemogućnosti njihovog adekvatnog klirensa u cirotično izmenjenoj jetru (168). Takođe, u patogenezi mesto imaju i imunološki mehanizmi (169). Pored neuropatogenih uticaja (143, 168), ne sme se zaboraviti i da veliki broj pacijenta sa cirozom jetre pripada populaciji koja je pod povećanim rizikom za obolevanje od psihijatrijskih poremećaja (alkoholizam, narkomanija) (153). U radu Haag i sar. se navodi da su depresija i anksioznost udruženi sa smanjenjem mentalne komponente HRQoL, pacijenata sa CLD (74). Wong i sar. su zaključili da je depresija udružena sa smanjenjem PCS, dok su depresija, anksioznost i zamor udruženi sa smanjenjem MCS

(134). Balfour i sar. su ukazali da kod pacijenata sa HCV depresija je povezana sa lošijim QoL i ona je negativni predictor za domene PF, VT i BP (98). Takođe, u ovoj grupi pacijenata, ukoliko su na antivirusnoj terapiji, depresija je najkonzistentniji prediktor QoL (97). Naši rezultati su potvrdili i rezultate, Gutteling i sar., koji su na uzorku od 1175 pacijenata sa CLD, dokazali da su depresija i zamor prediktori QoL (93).

## 6. ZAKLJUČAK

---

Na osnovu rezultata naše studije, mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. Pouzdanost (relijabilnost) CLDQ-S je adekvatna za sve domene izuzev za domen "Aktivnost".
2. Konstruktorna validnost CLDQ-S je potvrdila šestofaktorsku strukturu CLDQ upitnika, uz delimično preklapanje sa originalnim domenima, i uvođenjem dva nova domena i to "Spavanje" i "Ishrana", od kojih se "Ishrana" prvi put pojavljuje u literaturi.
3. Diskriminatorna validnost je ukazala da se pacijenti različite težine bolesti, razlikuju u skorovima za domene "Abdominalni simptomi" i "Umor".
4. Između Srpskog i Američkog validacionog uzorka, za većinu stratumata nema signifikantne razlike. Razlika je bila prisutna za domen "Zabrinutost", kod necirotičnih pacijenata, domen "Umor" kod pacijenata sa cirozom Child A klase, ukupan CLDQ skor i subskorove za domene "Sistemske simptome", "Aktivnost" i "Emocionalna funkcija", kod pacijenata sa cirozom jetre stadijum B i domen "Aktivnost", kod pacijenata sa cirozom Child C.
5. Ukupan CLDQ skor najčvršće korelira sa domenom "Vitalnost", SF 36 upitnika. Pored toga najčvršće korelacije su registrovane između sledećih domena: "Emocionalno funkcionisanje" - "Mentalno zdravlje", "Zamor" - "Vitalnost" i "Sistemske simptome" - "Telesni bol".
6. HDRS i HARS skorovi imaju najjaču negativnu korelaciju sa domenom "Emocionalno funkcionisanje", CLDQ-S upitnika.
7. FSS skor ima najjaču negativnu korelaciju sa domenom "Umor" CLDQ upitnika.

8. Skorovi SF-36 upitnika su signifikantno niži kod pacijenata sa cirozom jetre, nego kod zdravih osoba izuzev za domene: BP i VT.
9. Žene imaju signifikantno niži ukupni SF-36 skor, MCS, PCS, kao i skorove za domene: PF, RP, VT, SF i MH, i domen "Emocionalna funkcija" CLDQ upitnika, u odnosu na muškarce.
10. Stariji pacijenti imaju lošiji kvalitet života u odnosu na mlađe za većinu domena SF-36 upitnika i domene: "Abdominalni simptomi", "Umor", "Sistemijski simptomi", "Aktivnost", "Emocionalna funkcija", CLDQ upitnika.
11. Pacijenti sa samo završenom osnovnom školom imaju niži skor BP u odnosu na pacijente sa višim stepenom obrazovanja.
12. Zanimanje nema uticaja na kvalitet života pacijenata sa cirozom jetre.
13. Zaposleni pacijenti imaju signifikantno viši ukupan SF-36 skor, PCS i MCS i skorove za domene: PF, RP, BP, VT u odnosu na nezaposlene pacijente. Ukupan CLDQ skor i skorovi za sve domene, izuzev "Aktivnost" i "Zabrinutost" su signifikantno viši kod zaposlenih pacijenata.
14. Pacijenti koji su u braku imaju signifikantno više skorove za domen MH, SF-36 upitnika i domen "Emocionalna funkcija" CLDQ upitnika.
15. Pušačke navike nemaju uticaja na kvalitet života pacijenata sa cirozom jetre.
16. Etiologija ciroze jetre nema uticaja na kvalitet života.

17. Pacijenti sa uznapredovalijom cirozom jetre imaju lošiji kvalitet života za domen BP, SF-36 upitnika i domene: “Abdominalni simptomi”, “Umor” i “Sistemske simptomi” CLDQ upitnika.
18. Dužina poznatog trajanja bolesti jetre ne korelira sa kvalitetom života.
19. Nema razlike u kvalitetu života između pacijenata koji su imali najmanje jednu epizodu gastrointestinalnog krvarenja i onih koji to nisu imali.
20. Pacijenti sa ascitesom imaju signifikantno niže skorove za domene BP i VT, kao i ukupan CLDQ skor, i subskorove za domene: “Abdominalni simptomi”, “Umor” i “Sistemske simptomi”.
21. Pacijenti sa hepatičnom encefalopatijom imaju signifikantno nižu fizičku komponentu kvaliteta života, lošiji BP skor i skorove za domene: “Abdominalni simptomi”, “Umor”, “Sistemske simptomi” i “Aktivnost”, kao i ukupan CLDQ skor.
- 22.** MCV, broj leukocita, glikemija, urea, kreatinin, holesterol i sedimentacija eritrocita, koreliraju sa skorovima SF-36 upitnika dok: broj eritrocita, MCV, urea, kreatinin, direktni bilirubin, proteini, albumini, holesterol i serumski kalijum koreliraju sa CLDQ skorovima.
23. Skor depresije i anksioznosti signifikantno koreliraju sa oba kompozitna skora i svim domenima SF-36 upitnika, pri čemu je dominantna korelacija sa MCS i domenom MH.
24. Skor zamora signifikantno korelira sa oba kompozitna skora i svim domenima SF-36 upitnika, pri čemu je najizraženija korelacija sa domenima PF i VT.



25. Prediktori fizičke komponente kvaliteta života, kod pacijenata sa cirozom jetre su: pol, koncentracija uree u serumu, depresija i zamor.
26. Prediktori mentalne komponente kvaliteta života su: ascites, urea, depresija i zamor.
27. Prediktori kvaliteta života, određivanog CLDQ upitnikom su: encefalopatija, urea, depresija i zamor.

## 7. LITERATURA

---

1. Younossi ZM, Guyatt G. Quality-of-life assessments and chronic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(7): 1037-41.
2. WHO. Constitution of the World Health Organization. In: World Health Organization. Handbook of basic documents. 5th ed. Geneva: Palais des Nations 1952: 3-20.
3. Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut* 1999; 45(2): 295-300.
4. Gutteling JJ, de Man RA, Busschbach JJ, Darlington AS. Overview of research on health-related quality of life in patients with chronic liver disease. *Neth J Med* 2007; 65(7): 227-34.
5. McGee H. Quality of life. In: Kaptein AA, Weinman J, editors. *Health Psychology*. Blackwell Publishing Ltd; 2004. p. 234-258.
6. Jay CL, Butt Z, Ladner DP, Skaro AI, Abecassis MM. A review of quality of life instruments used in liver transplantation. *J Hepatol* 2009; 51(5): 949-59.
7. Häuser W, Schnur M, Steder-Neukamm U, Muthny FA, Grandt D. Validation of the German version of the Chronic Liver Disease Questionnaire. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16(6): 599-606.
8. Glise H, Wilklund I. Health-related quality of life and gastrointestinal disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17(Suppl): S72-S84.

9. Schipper H, Clinch J, Olweny LM. Definitions and conceptual issues. In: Spilker B, editor. Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 11-24.
10. Ferrer M, Córdoba J, Garin O, Olivé G, Flavià M, Vargas V, Esteban R, Alonso J. Validity of the Spanish version of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) as a standard outcome for quality of life assessment. *Liver Transpl* 2006; 12(1): 95-104.
11. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30(6): 473-483.
12. Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, Rosen HR, Keeffe EB, Artinian L, et al. Development and evaluation of the Liver Disease Quality of Life instrument in persons with advanced, chronic liver disease--the LDQOL 1.0. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(12): 3552-65.
13. Ware JE Jr, Bayliss MS, Mannocchia M, Davis GL. Health related quality of life in chronic hepatitis C: impact of disease and treatment response. The Interventional Therapy Group. *Hepatology* 1999; 30(2): 550-5.
14. van der Plas SM, Hansen BE, de Boer JB, Stijnen T, Passchier J, de Man RA, et al. The Liver Disease Symptom Index 2.0; validation of a disease-specific questionnaire. *Qual Life Res* 2004; 13(8):1469-81.
15. Ren XS, Kazis L, Lee A, Miller DR, Clark JA, Skinner K, et al. Comparing generic and disease-specific measures of physical and role functioning: results from the Veterans Health Study. *Med Care* 1998; 36(2): 155-66.
16. Patrick DL, Deyo RA. Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life. *Med Care* 1989; 27(Suppl 3): 217-32.

17. Feeny D, Furlong W, Boyle M, Torrance GW. Multi-attribute health status classification systems. *Health Utilities Index. Pharmacoeconomics* 1995; 7(6): 490-502.
18. Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J Health Econ* 2002; 21(2): 271-92.
19. Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 1996;37(1):53-72.
20. Lam ET, Lam CL, Lai CL, Yuen MF, Fong DY. Psychometrics of the chronic liver disease questionnaire for Southern Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2009; 15(26): 3288-97.
21. Snow KK, Bonkovsky HL, Fontana RJ, Kim HY, Sterling RK, Di Bisceglie AM, et al; HALT-C Trial Group. Changes in quality of life and sexual health are associated with low-dose peginterferon therapy and disease progression in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31(7):719-34.
22. Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med* 2000; 132(4): 296–305.
23. Mandayam S, Jamal MM, Mogan TR. Epidemiology of Alcoholic Liver Disease. *Semin Liver Dis* 2004; 24(3): 217-32.
24. Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25(2):281-90.
25. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis. Working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol* 1978; 31(5): 395–414.

26. Ostojčić R. Ciroza jetre. *Medix* 2009; 84-85: 136-45.
27. Vucelic B, editor. *Gastroenterologija i hepatologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2002.
28. Schiff ER, editor. *Schiff's Diseases of the Liver*, 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999.
29. Špuran M. Značaj ambulantnog pregleda u bolestima jetre. In: Milosavljević T, Krstić M, editors. *Bolesti digestivnog sistema i jetre u primarnoj zdravstvenoj zaštiti*. Beograd: Stubovi kulture; 2007. p.131-8.
30. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53(3): 397-417.
31. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; 7(1): 122–128.
32. Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008; 28(1): 26–42.
33. Guevara M, Cárdenas A, Uriz J, Gines P. Prognosis in patients with cirrhosis and ascites. In: Gines P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW, editors. *Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis and treatment*. Malden: Blackwell; 2005. p. 260–70.
34. Gao R, Gao F, Li G, Hao JY. Health-related quality of life in chinese patients with chronic liver disease. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 516140.

35. Solà E, Watson H, Graupera I, Turón F, Barreto R, Rodríguez E, et al. Factors Related to Quality of Life in Patients With Cirrhosis and Ascites. Relevance of Serum Sodium Concentration and Leg Edema. *J Hepatol* 2012; 57(6): 1199-206.
36. Moscucci F, Nardelli S, Pentassuglio I, Pasquale C, Ridola L, Merli M, et al. Previous overt hepatic encephalopathy rather than minimal hepatic encephalopathy impairs health-related quality of life in cirrhotic patients. *Liver Int.* 2011; 31(10): 1505-10.
37. Campbell MS, Brensinger CM, Sanyal AJ, Gennings C, Wong F, Kowdley KV, et al. Quality of life in refractory ascites: transjugular intrahepatic portal-systemic shunting versus medical therapy. *Hepatology* 2005; 42(3): 635–40.
38. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy—definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35(3): 716–21.
39. Lacević N, Vanis N, Bratović I. Reduced quality of life in liver cirrhosis. *Med Arh.* 2000; 54(2): 93-6.
40. Butterworth RF: Hepatic encephalopathy: a neuropsychiatric disorder involving multiple neurotransmitter systems. *Curr Opin Neurol* 2000, 13(6): 721-7.
41. Patel D, McPhail MJ, Cobbold JF, Taylor-Robinson SD. Hepatic encephalopathy. *Br J Hosp Med (Lond)* 2012; 73(2): 79-85.
42. Jones EA. Pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis* 2000; 4(2): 467-85.
43. Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31(5): 537-47.

44. Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. *Hepatology* 2005; 41(2): 386–400.
45. Conn HF, editor. *Conn's current therapy* 2009. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009.
46. Zullo A, Hassan C, Ridola L, Lorenzetti R, Campo SM, Riggio O. Rifaximin therapy and hepatic encephalopathy: Pros and cons. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2012; 3(4): 62-7.
47. Ong JP, Oehler G, Krüger-Jansen C, Lambert-Baumann J, Younossi ZM. Oral L-ornithine-L-aspartate improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy: an open-label, prospective, multicentre observational study. *Clin Drug Investig* 2011; 31(4): 213-20.
48. Sanyal A, Younossi ZM, Bass NM, Mullen KD, Poordad F, Brown RS, et al. Randomised clinical trial: rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy - a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(8): 853-61.
49. Mittal VV, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23(8): 725-32.
50. Noursbaum JB, Cadranel JF, Nahon P, Nguyen Khac E, Moreau R, et al. Diagnostic accuracy of the Multistix 8 SG<sub>+</sub> reagent strip in diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2007; 45(5): 1275–81.

51. Les I, Doval E, Flavià M, Jacas C, Cárdenas G, Esteban R, et al. Quality of life in cirrhosis is related to potentially treatable factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22(2): 221-7.
52. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23(1): 164–76.
53. Appenrodt B, Zielinski J, Brensing KA, Heller J, Sauerbruch T, Schepke M. Degree of hepatic dysfunction and improvement of renal function predict survival in patients with HRS type I: a retrospective analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009; 21(12): 1428-32.
54. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 1995; 122(7): 521–9.
55. Ćulafić Đ, Perišić M, Rebić P. hepatopulmonalni sindrom u portnoj hipertenziji. Beograd: Knjiga komerc; 2001.
56. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006; 44(6):1502–10.
57. Sussman NL, Kochar R, Fallon MB. Pulmonary complications in cirrhosis. *Curr Opin Organ Transplant* 2011; 16(3):281-8.
58. Ostojić R. Ciroza jetre i njene komplikacije. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, editors. *Interna medicina*. Zagreb: Nalada Ljevak; 2008. p. 866-74.



59. Castéra L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F, Bernard PH, Foucher J, Merrouche W, et al. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J Hepatol* 2009; 50(1): 59-68.
60. Čulafić Đ. Poremećaji laboratorijskih parametara u oboljenjima jetre u ambulanti lekara primarne zaštite. In: Milosavljević T, Krstić M, editors. *Bolesti digestivnog sistema i jetre u primarnoj zdravstvenoj zaštiti*. Beograd: Stubovi kulture; 2007. p. 139-48.
61. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51(2): 237-67.
62. Child CG III, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: Child CG III, editor. *The liver and portal hypertension*. Philadelphia, PA: Saunders; 1964. p. 49 –50.
63. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60(8): 646–9.
64. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31(4): 864–71.
65. Kamath PS, Kim WR; Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007; 45(3): 797-805.
66. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33(2): 464–70.

67. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2010; 53(1): 3-22.
68. Gines P, Cardenas A, Arroyo V, Rodes J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004; 350(16): 1646–54.
69. Bao ZJ, Qiu DK, Ma X, Fan ZP, Zhang GS, Huang YQ, et al. Assessment of health-related quality of life in Chinese patients with minimal hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol* 2007; 13(21): 3003-8.
70. Bayliss MS. Methods in outcomes research in hepatology: definitions and domains of quality of life. *Hepatology* 1999; 29(Suppl 6): 3S-6S.
71. Saab S, Ibrahim AB, Shpaner A, Younossi ZM, Lee C, Durazo F, et al. MELD fails to measure quality of life in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2005; 11(2): 218–23.
72. Starzl TE, Koep LJ, Schröter GP, Hood J, Halgrimson CG, Porter KA, et al. The quality of life after liver transplantation. *Transplant Proc* 1979; 11(1): 252-6.
73. Sumskiene J, Sumskas L, Petrauskas D, Kupcinskas L. Disease-specific health-related quality of life and its determinants in liver cirrhosis patients in Lithuania. *World J Gastroenterol* 2006; 12(48): 7792-7.
74. Haag S, Senf W, Häuser W, Tagay S, Grandt D, Heuft G, Gerken G, Talley NJ, Holtmann G. Impairment of health-related quality of life in functional dyspepsia and chronic liver disease: the influence of depression and anxiety. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(7): 561-71.

75. Van der Plas SM, Hansen BE, de Boer JB, Stijnen T, Passchier J, de Man RA, et al. Generic and disease-specific health related quality of life in non-cirrhotic, cirrhotic and transplanted liver patients: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol* 2003; 3: 33.
76. Björnsson E, Verbaan H, Oksanen A, Frydén A, Johansson J, Friberg S, et al. Health-related quality of life in patients with different stages of liver disease induced by hepatitis C. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44(7): 878-87.
77. Kallman J, O'Neil MM, Larive B, Boparai N, Calabrese L, Younossi ZM. Fatigue and health-related quality of life (HRQL) in chronic hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci* 2007; 52(10): 2531-9.
78. Svirtlih N, Pavic S, Terzic D, Delic D, Simonovic J, Gvozdenovic E, et al. Reduced quality of life in patients with chronic viral liver disease as assessed by SF12 questionnaire. *J Gastrointestin Liver Dis* 2008; 17(4): 405-9.
79. Younossi ZM, Boparai N, Price LL, Kiwi ML, McCormick M, Guyatt G. Health-related quality of life in chronic liver disease: the impact of type and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(7): 2199-205.
80. Schiff E, Sorrell M, Maddrey W. *Diseases of the liver*, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
81. Younossi ZM, Kiwi ML, Boparai N, Price LL, Guyatt G. Cholestatic liver diseases and health-related quality of life. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(2): 497-502.
82. Marchesini G, Bianchi G, Amodio P, Salerno F, Merli M, Panella C, et al.; Italian Study Group for quality of life in cirrhosis. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2001; 120(1): 170-8.

83. Kim SH, Oh EG, Lee WH. Symptom experience, psychological distress, and quality of life in Korean patients with liver cirrhosis: a cross-sectional survey. *Int J Nurs Stud* 2006; 43(8): 1047-56.
84. Kim SH, Oh EG, Lee WH, Kim OS, Han KH. Symptom experience in Korean patients with liver cirrhosis. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31(4):326-34.
85. Kalaitzakis E, Josefsson A, Björnsson E. Type and etiology of liver cirrhosis are not related to the presence of hepatic encephalopathy or health-related quality of life: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol* 2008; 8: 46.
86. Tillmann HL, Wiese M, Braun Y, Wiegand J, Tenckhoff S, Mössner J, et al. Quality of life in patients with various liver diseases: patients with HCV show greater mental impairment, while patients with PBC have greater physical impairment. *J Viral Hepat* 2011; 18(4): 252-61.
87. Kollia Z, Patelarou E, Vivilaki V, Kollia E, Kefou F, Elefsiniotis I, et al. Translation and validation of the Greek chronic liver disease questionnaire. *World J Gastroenterol* 2010; 16(46): 5838-44.
88. Afendy A, Kallman JB, Stepanova M, Younoszai Z, Aquino RD, Bianchi G, et al. Predictors of health-related quality of life in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30(5): 469-76.
89. Hauser W, Holtmann G, Grandt D: Determinants of health related quality of life in patients with chronic liver diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004, 2(2):157-163.
90. Zuberi BF, Memon AR, Afsar S, Qadeer R, Kumar R. Correlation of quality of life in patients of cirrhosis of liver with etiology and disease severity using disease-specific quality of life questionnaire. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2007; 19(2): 7-11.

91. Atiq M, Gill ML, Khokhar N. Quality of life assessment in Pakistani patients with chronic liver disease. *J Pak Med Assoc* 2004; 54(3): 113-5.
92. Sobhonslidsuk A, Silpakit C, Kongsakon R, Satitpornkul P, Sripetch C. Chronic liver disease questionnaire: translation and validation in Thais. *World J Gastroenterol* 2004; 10(13): 1954-7.
93. Gutteling JJ, de Man RA, van der Plas SM, Schalm SW, Busschbach JJ, Darlington AS. Determinants of quality of life in chronic liver patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(11): 1629-35.
94. Teuber G, Schäfer A, Rimpel J, Paul K, Keicher C, Scheurlen M, et al. Deterioration of health-related quality of life and fatigue in patients with chronic hepatitis C: Association with demographic factors, inflammatory activity, and degree of fibrosis. *J Hepatol* 2008; 49(6): 923-9.
95. Conn HO, Lieberthal MM. The hepatic coma syndromes and lactulose. Baltimore: Williams & Wilkins; 1979. p. 46–84.
96. Karaivazoglou K, Iconomou G, Triantos C, Hyphantis T, Thomopoulos K, Lagadinou M, et al. Fatigue and depressive Systemic symptoms associated with chronic viral hepatitis patients. health-related quality of life (HRQOL). *Ann Hepatol* 2010; 9(4): 419-27.
97. Dan AA, Martin LM, Crone C, Ong JP, Farmer DW, Wise T, et al. Depression, anemia and health-related quality of life in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006; 44(3): 491-8.
98. Balfour L, Cooper C, Kowal J, Tasca GA, Silverman A, Kane M, et al. Depression and cigarette smoking independently relate to reduced health-related quality of life among Canadians living with hepatitis C. *Can J Gastroenterol* 2006; 20(2): 81-6.

99. Wessely S, Pariante C. Fatigue, depression and chronic hepatitis C infection. *Psychol Med* 2002; 32(1): 1-10.
100. Saab S, Bownik H, Ayoub N, Younossi Z, Durazo F, Han S, et al. Differences in health-related quality of life scores after orthotopic liver transplantation with respect to selected socioeconomic factors. *Liver Transpl* 2011; 17(5): 580-90.
101. Leevy CM, Sherlock S, Tygstrup N, Zetterman R. Disease of the liver and biliary tract. Standardization of nomenclature, diagnostic criteria and prognosis. New York: Raven Press; 1994. p. 61-8.
102. Sherlock S, Dooley J. Disease of the liver and biliary system. 10<sup>th</sup> ed. Oxford: Blackwell Science; 1997. p. 385-403
103. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50(2): 227-42.
104. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49(4):1335-74.
105. Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. *Hepatology* 2000; 31(4): 1005–13.
106. Mucci S, Citero Vde A, Gonzalez AM, De Marco MA, Nogueira-Martins LA. Cross-cultural adaptation of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) to the Brazilian population. *Cad Saude Publica* 2010; 26(1): 199-205.

107. Rucci P, Taliani G, Cirrincione L, Alberti A, Bartolozzi D, Caporaso N, et al. Validity and reliability of the Italian version of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ-I) for the assessment of health-related quality of life. *Digest Liver Dis* 2005; 37(11): 850-60.
108. Ray I, Dutta D, Basu P, De BK. Quality of life assessment of patients with chronic liver disease in eastern India using a Bengali translation chronic liver disease questionnaire. *Ind J Gastroenterol* 2010; 29(5): 187-95.
109. Mahmoudi H, Jafari P, Alizadeh-Naini M, Gholami S, Malek-Hosseini SA, Ghaffaripour S. Validity and reliability of Persian version of Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ). *Qual Life Res* 2012; 21(8): 1479-85.
110. Mear I. Difficulties of international clinical trials: Cultural adaptation of quality of life questionnaires. In: Chassany O, Caulin C, editors. *Health-related quality of life and patient-reported outcomes: Scientific and useful outcome criteria*. Paris: Springer Verlag Publishers; 2002. p. 55–62.
111. Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A, et al. ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health* 2005; 8(2): 94-104.
112. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967; 6(4): 278-86.
113. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959; 32(1): 50.

114. Krupp LB, Larocca NG, Nash JM, Steinberg AD. The Fatigue Severity Scale. Application to patients with multiple sclerosis and systematic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989; 46(10): 1121-23.
115. Popovic DD, Kovacevic NV, Kisic Tepavcevic DB, Trajkovic GZ, Alempijevic TM, Spuran MM, et al. Validation of the chronic liver disease questionnaire in Serbian patients. *World J Gastroenterol* 2013; 19(30): 4950-7.
116. Bland JM, Altman DG. Cronbach's alpha. *BMJ*. 1997; 314(7080): 572.
117. Schulz KH, Kroencke S, Ewers H, Schulz H, Younossi ZM. The factorial structure of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ). *Qual Life Res* 2008; 17(4): 575-584.
118. Woo G, Tomlinson G, Yim C, Lilly L, Therapondos G, Wong DK, et al. Health state utilities and quality of life in patients with hepatitis B. *Can J Gastroenterol* 2012; 26(7): 445-51.
119. Rothenhäusler HB, Scherr M, Putz-Bankuti C, Kapper A, Stepan A, Baranyi A, et al. [The relationship between emotional distress, cognitive performance and health - related quality of life in patients with hepatitis C prior to antiviral treatment]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2009; 77(8):457-63.
120. Bo ZJ, Qiu DK, Ma X, Zhang GS, Fan ZP, Huang YQ, et al. Assessment of the health-related quality of life of patients with minimal hepatic encephalopathy. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2007; 15(6): 412-6.
121. Lam ET, Lam CL, Lai CL, Yuen MF, Fong DY, So TM. Health-related quality of life of Southern Chinese with chronic hepatitis B infection. *Health Qual Life Outcomes* 2009; 7: 52.



122. Helbling B, Overbeck K, Gonvers JJ, Malinverni R, Dufour JF, Borovicka J, et al; Swiss Hepatitis C Cohort Study. Host- rather than virus-related factors reduce health-related quality of life in hepatitis C virus infection. *Gut* 2008; 57(11): 1597-603.
123. Bondini S, Kallman J, Dan A, Younoszai Z, Ramsey L, Nader F, et al. Health-related quality of life in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2007; 27(8): 1119-25.
124. Fan SY, Eiser C, Ho MC. Health-related quality of life in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8(7): 559-64.e1-10.
125. Ong SC, Mak B, Aung MO, Li SC, Lim SG. Health-related quality of life in chronic hepatitis B patients. *Hepatology* 2008; 47(4): 1108-17.
126. Aberg F, Rissanen AM, Sintonen H, Roine RP, Höckerstedt K, Isoniemi H. Health-related quality of life and employment status of liver transplant patients. *Liver Transpl* 2009; 15(1): 64-72.
127. Gutteling JJ, de Man RA, Busschbach JJ, Darlington AS. Health-related quality of life and psychological correlates in patients listed for liver transplantation. *Hepatol Int* 2007; 1(4): 437-43.
128. Bryan S, Ratcliffe J, Neuberger JM, Burroughs AK, Gunson BK, Buxton MJ. Health-related quality of life following liver transplantation. *Qual Life Res* 1998; 7(2): 115-20.
129. Surdea-Blaga T, Dumitraşcu DL. Depression and anxiety in nonalcoholic steatohepatitis: is there any association? *Rom J Intern Med* 2011; 49(4): 273-80.
130. Parker G, Brotchie H. Gender differences in depression. *Int Rev Psychiatry* 2010; 22(5): 429-36.

131. Sinakos E, Gigi E, Lalla T, Bellou AL, Sykja A, Orphanou E, et al. Health-related quality of life in Greek chronic hepatitis C patients during pegylated interferon and ribavirin treatment. *Hippokratia* 2010; 14(2):122-5.
132. Parkash O, Iqbal R, Azam I, Jafri F, Jafri W. Frequency of poor quality of life and predictors of health related quality of life in cirrhosis at a tertiary care hospital Pakistan. *BMC Res Notes* 2012; 5(1): 446.
133. Dan AA, Kallman JB, Wheeler A, Younoszai Z, Collantes R, Bondini S, et al. Health-related quality of life in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26(6): 815-20.
134. Wong GL, Law FM, Wong VW, Hui AY, Chan FK, Sung JJ, et al. Health-related quality of life in Chinese patients with primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23(4): 592-8.
135. Wunsch E, Szymanik B, Post M, Marlicz W, Mydłowska M, Milkiewicz P. Minimal hepatic encephalopathy does not impair health-related quality of life in patients with cirrhosis: a prospective study. *Liver Int* 2011; 31(7): 980-4.
136. Arguedas MR, DeLawrence TG, McGuire BM. Influence of hepatic encephalopathy on health-related quality of life in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2003; 48(8): 1622-6.
137. Olson SH, Iyer S, Scott J, Erez O, Samuel S, Markovits T, et al. Cancer history and other personal factors affect quality of life in patients with hepatitis C. *Health Qual Life Outcomes* 2005; 3: 39.
138. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355(20): 2071–84.

139. Kaferle J, Strzoda CE. Evaluation of macrocytosis. *Am Fam Physician* 2009; 79(3): 203-8.
140. Maruyama S, Hirayama C, Yamamoto S, Koda M, Udagawa A, Kadowaki Y, et al. Red blood cell status in alcoholic and non-alcoholic liver disease. *J Lab Clin Med* 2001; 138(5): 332-7.
141. Miotto EC, Campanholo KR, Machado MA, Benute GG, Lucia MC, Fráguas R Jr, et al. Cognitive performance and mood in patients on the waiting list for liver transplantation and their relation to the model for end-stage liver disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2010; 68(1): 62-6.
142. Bianchi G, Marchesini G, Nicolino F, Graziani R, Sgarbi D, Loguercio C, et al. Psychological status and depression in patients with liver cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2005; 37(8): 593-600.
143. Orrù MG, Pariante CM. Depression and liver diseases. *Dig Liver Dis* 2005; 37(8): 564-5.
144. Aghanwa HS, Ndububa D. Specific psychiatric morbidity in liver cirrhosis in a Nigerian general hospital setting. *Gen Hosp Psychiatry* 2002; 24(6): 436-41.
145. Lee K, Otgonsuren M, Younoszai Z, Mir HM, Younossi ZM. Association of chronic liver disease with depression: a population-based study. *Psychosomatics* 2013; 54(1): 52-9.
146. Weinstein AA, Kallman Price J, Stepanova M, Poms LW, Fang Y, Moon J, et al. Depression in patients with nonalcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis B and C. *Psychosomatics* 2011; 52(2): 127-32.

147. Kraus MR, Schäfer A, Csef H, Scheurlen M, Faller H. Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 2000; 41(5): 377-84.
148. Lee DH, Jamal H, Regenstein FG, Perrillo RP. Morbidity of chronic hepatitis C as seen in a tertiary care medical center. *Dig Dis Sci* 1997; 42(1): 186-91.
149. Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Depression in patients with cirrhosis. Impact on outcome. *Dig Dis Sci* 1997; 42(7): 1421-7.
150. Rocca P, Cocuzza E, Rasetti R, Rocca G, Zanalda E, Bogetto F. Predictors of psychiatric disorders in liver transplantation candidates: logistic regression models. *Liver Transpl* 2003; 9(7): 721-6.
151. Martins PD, Sankarankutty AK, Silva Ode C, Gorayeb R. Psychological distress in patients listed for liver transplantation. *Acta Cir Bras* 2006; 21 (Suppl 1): 40-3.
152. Trzepacz PT, Brenner R, Van Thiel DH. A psychiatric study of 247 liver transplantation candidates. *Psychosomatics* 1989; 30(2): 147-53.
153. Dogar I, Siddiqui N, Bajwa A, Bhatti A, Haider N, Hashmi ZY. Relationship between liver diseases and levels of anxiety and depression. *J Pak Psych Soc* 2009; 6(2): 61-4.
154. Saunders JC. Neuropsychiatric Systemic symptoms of hepatitis C. *Issues Ment Health Nurs* 2008; 29(3): 209-20.
155. Tillmann HL, Wiese M, Braun Y, Wiegand J, Tenckhoff S, Mössner J, et al. Quality of life in patients with various liver diseases: patients with HCV show greater mental impairment, while patients with PBC have greater physical impairment. *J Viral Hepat* 2011; 18(4): 252-61.

156. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347(13): 975-82.
157. Martín-Santos R, Díez-Quevedo C, Castellví P, Navinés R, Miquel M, Masnou H, et al. De novo depression and anxiety disorders and influence on adherence during peginterferon-alpha-2a and ribavirin treatment in patients with hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(3): 257-65.
158. Dieperink E, Willenbring M, Ho SB. Neuropsychiatric Systemic symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: A review. *Am J Psychiatry* 2000; 157(6): 867-76.
159. Beloborodova EI, Lambrova EG, Beloborodova EV, Ostanko VL, Alekseeva AS, Kalacheva TP, et al. Somatopsychic manifestations in patients with chronic viral hepatitis. *Klin Med (Mosk)* 2010; 88(5): 42-5.
160. Gallegos-Orozco JF, Fuentes AP, Gerardo Argueta J, Pérez-Pruna C, Hinojosa-Becerril C, Sixtos-Alonso MS, et al. Health-related quality of life and depression in patients with chronic hepatitis C. *Arch Med Res* 2003; 34(2): 124-9.
161. Shi XH, Xun J, Wang SP, Zhang J. Study on depression in 212 patients with viral hepatitis. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2009; 30(10): 1060-4.
162. DiMartini A, Dew MA, Javed L, Fitzgerald MG, Jain A, Day N. Pretransplant psychiatric and medical comorbidity of alcoholic liver disease patients who received liver transplant. *Psychosomatics* 2004; 45(6): 517-23.

163. Corruble E, Barry C, Varescon I, Falissard B, Castaing D, Samuel D. Depressive Systemic symptoms predict long-term mortality after liver transplantation. *J Psychosom Res* 2011; 71(1): 32-7.
164. Huet PM, Deslauriers J, Tran A, Faucher C, Charbonneau J. Impact of fatigue on the quality of life of patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(3): 760-7.
165. Bunzel B, Laederach-Hofmann K. Solid organ transplantation: are there predictors for posttransplant noncompliance? A literature overview. *Transplantation* 2000; 70(5): 711-6.
166. Gutteling JJ, Duivenvoorden HJ, Busschbach JJ, de Man RA, Darlington AS. Psychological determinants of health-related quality of life in patients with chronic liver disease. *Psychosomatics* 2010; 51(2): 157-65.
167. Navinés R, Castellví P, Moreno-España J, Gimenez D, Udina M, Cañizares S, et al. Depressive and anxiety disorders in chronic hepatitis C patients: reliability and validity of the Patient Health Questionnaire. *J Affect Disord* 2012; 138(3): 343-51.
168. Hilsabeck RC, Perry W, Hassanein TI. Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 35(2): 440-6.
169. Connor TJ, Leonard BE. Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. *Life Sci* 1998; 62(7): 583-606.

## 8. PRILOZI

---

## Prilog 1. Opšti upitnik (popunjava pacijent)

1. Inicijali \_\_\_\_\_
2. Godina rođenja □□□□
3. Pol  muški  ženski
4. Školska sprema  NK  osnovna škola  srednja škola  viša škola  fakultet
5. Zanimanje  domaćica  zemljoradnik  radnik  službenik  stručnjak
6. Da li ste zaposleni?  DA  NE  penzioner
7. Bračno stanje  neoženjen/neudata  oženjen/udata  razveden/razvedena  
 udovac/udovica
8. Broj dece: /\_/
9. Dužina trajanja bolesti jetre (godine): /\_/
10. Da li ste pre sadašnje bolesti konzumirali alkohol?  DA  NE
11. Ako je odgovor DA, koliko ste često konzumirali alkohol?  
 svaki dan  nedeljno  mesečno  ređe
12. Koliko ste dugo konzumirali alkohol (godina)? /\_/
13. Ako je odgovor DA, koju količinu ste NEDELJNO konzumirali?  
čašica žestokog pića /\_/ flaša piva /\_/ čaša vina /\_/
14. Da li ste pušač?  DA  NE  bivši pušač
15. Ako je odgovor DA, koliko dugo pušite ili ste pušili (godine)? /\_/
16. Ako je odgovor DA, koliko cigareta dnevno pušite ili ste pušili? /\_/
17. Da li koristite ili ste koristili droge?  DA  NE
18. Ako je odgovor DA, koje droge koristite ili ste koristili? \_\_\_\_\_
19. Ako je odgovor DA, koliko dugo koristite ili ste koristili droge (godine)? /\_/
17. Da li ste povraćali krv?  DA  NE
18. Ako je odgovor DA, koliko puta?  1  2  3  4 i više



## Prilog 2. Opšti upitnik (popunjavanje lekar)

Inicijali \_\_\_\_\_

1. HBsAg  pozitivan  negativan  nije rađen
2. Anti-HCV  pozitivan  negativan  nije rađen
3. Imunologija  pozitivna \_\_\_\_\_  negativna \_\_\_\_\_  
 nije rađena
4. Etiologija ciroze jetre  alkoholna  virusna  holestatska  nepoznato  
 ostalo \_\_\_\_\_
5. Laboratorijski rezultati

Er		Kreatinin		AST	
Hgb		Bilirubin <sub>s</sub>		ALT	
Htc		Bilirubin <sub>a</sub>		ALP	
MCV		Proteini		GGT	
Le		<b>Albumini</b>		<b>PT</b>	
Tr		Holesterol		SE	
Glukoza		K		fibrinogen	
Urea		Na			

6. Ascites  (1) nema  (2) minimalan  (3) umeren/masivan
7. Encefalopatija  (1) nema  (2) gr.I-II  (3) gr.III-IV
8. Connect the Numbers Test  nije rađen  rađen je, rezultat \_\_\_\_\_ s
9. Child-Pugh kategorija  A  B  C

### Prilog 3. Originalni CLDQ upitnik

#### The Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ)

This questionnaire is designed to find out how you have been feeling during the last two weeks. You will be asked about your symptoms related to your liver disease, how you have been affected in doing activities, and how your mood has been. Please complete all of the questions and select only **one** response for each question.

- 1. How much of the time during the last two weeks have you been worried by a feeling of abdominal bloating?**
  - 1 All of the time
  - 2 Most of the time
  - 3 A good bit of the time
  - 4 Some of the time
  - 5 A little of the time
  - 6 Hardly any of the time
  - 7 None of the time
  
- 2. How much of the time have you been tired or exhausted during the last two weeks?**
  - 1 All of the time
  - 2 Most of the time
  - 3 A good bit of the time
  - 4 Some of the time
  - 5 A little of the time
  - 6 Hardly any of the time
  - 7 None of the time
  
- 3. How much of the time during the last 2 weeks have you experienced bodily pain?**
  - 1 All of the time
  - 2 Most of the time
  - 3 A good bit of the time
  - 4 Some of the time
  - 5 A little of the time
  - 6 Hardly any of the time
  - 7 None of the time
  
- 4. How often during the last two weeks have you felt sleepy during the day?**
  - 1 All of the time
  - 2 Most of the time
  - 3 A good bit of the time
  - 4 Some of the time
  - 5 A little of the time
  - 6 Hardly any of the time
  - 7 None of the time

**5. How much of the time during the last two weeks have you experienced abdominal pain?**

- 1 All of the time
- 2 Most of the time
- 3 A good bit of the time
- 4 Some of the time
- 5 A little of the time
- 6 Hardly any of the time
- 7 None of the time

**6. How much of the time during the last two weeks has insufficiency of breath been a problem for you in your daily activities?**

- 1 All of the time
- 2 Most of the time
- 3 A good bit of the time
- 4 Some of the time
- 5 A little of the time
- 6 Hardly any of the time
- 7 None of the time

**7. How much of the time during the last two weeks have you not been able to eat as much as you would like?**

- 1 All of the time
- 2 Most of the time
- 3 A good bit of the time
- 4 Some of the time
- 5 A little of the time
- 6 Hardly any of the time
- 7 None of the time

**8. How much of the time in the last two weeks have you been worried by having reduced strength?**

- 1 All of the time
- 2 Most of the time
- 3 A good bit of the time
- 4 Some of the time
- 5 A little of the time
- 6 Hardly any of the time
- 7 None of the time

**9. How often during last 2 weeks have you had trouble lifting or carrying heavy things?**

- 1 All of the time
- 2 Most of the time
- 3 A good bit of the time
- 4 Some of the time

- 5 A little of the time
- 6 Hardly any of the time
- 7 None of the time

**10. How often during the last two weeks have you felt fearful?**

- 1 All of the time
- 2 Most of the time
- 3 A good bit of the time
- 4 Some of the time
- 5 A little of the time
- 6 Hardly any of the time
- 7 None of the time

**11. How often during the last 2 weeks have you felt a decreased level of energy?**

- 1 All of the time
- 2 Most of the time
- 3 A good bit of the time
- 4 Some of the time
- 5 A little of the time
- 6 Hardly any of the time
- 7 None of the time

**12. How much of the time during the last two weeks have you felt gloomy?**

- 1 All of the time
- 2 Most of the time
- 3 A good bit of the time
- 4 Some of the time
- 5 A little of the time
- 6 Hardly any of the time
- 7 None of the time

**13. How often during the last two weeks have you felt sleepy?**

- 1 All of the time
- 2 Most of the time
- 3 A good bit of the time
- 4 Some of the time
- 5 A little of the time
- 6 Hardly any of the time
- 7 None of the time

**14. How much of the time during the last two weeks have you been worried by a restriction of your diet?**

- 1 All of the time
- 2 Most of the time

- 3 A good bit of the time
- 4 Some of the time
- 5 A little of the time
- 6 Hardly any of the time
- 7 None of the time

**15. How often during the last two weeks have you been irritable?**

- 1 All of the time
- 2 Most of the time
- 3 A good bit of the time
- 4 Some of the time
- 5 A little of the time
- 6 Hardly any of the time
- 7 None of the time

**16. How much of the time during the last two weeks have you had trouble sleeping at night?**

- 1 All of the time
- 2 Most of the time
- 3 A good bit of the time
- 4 Some of the time
- 5 A little of the time
- 6 Hardly any of the time
- 7 None of the time

**17. How much of the time during the last two weeks have you been troubled by a feeling of abdominal discomfort?**

- 1 All of the time
- 2 Most of the time
- 3 A good bit of the time
- 4 Some of the time
- 5 A little of the time
- 6 Hardly any of the time
- 7 None of the time

**18. How much of the time during the last two weeks have you been worried about the influence of your liver disease on your family?**

- 1 All of the time
- 2 Most of the time
- 3 A good bit of the time
- 4 Some of the time
- 5 A little of the time
- 6 Hardly any of the time
- 7 None of the time

**19. How much of the time during the last two weeks have you had mood fluctuations?**

- 1 All of the time
- 2 Most of the time
- 3 A good bit of the time
- 4 Some of the time
- 5 A little of the time
- 6 Hardly any of the time
- 7 None of the time

**20. How much of the time during the last two weeks have you been incapable to fall asleep at night?**

- 1 All of the time
- 2 Most of the time
- 3 A good bit of the time
- 4 Some of the time
- 5 A little of the time
- 6 Hardly any of the time
- 7 None of the time

**21. How often during the last two weeks have you had muscle cramps?**

- 1 All of the time
- 2 Most of the time
- 3 A good bit of the time
- 4 Some of the time
- 5 A little of the time
- 6 Hardly any of the time
- 7 None of the time

**22. How much of the time during the last two weeks have you been worried that your symptoms will develop into bigger problems?**

- 1 All of the time
- 2 Most of the time
- 3 A good bit of the time
- 4 Some of the time
- 5 A little of the time
- 6 Hardly any of the time
- 7 None of the time

**23. How much of the time during the last two weeks have you had a dry mouth?**

- 1 All of the time
- 2 Most of the time
- 3 A good bit of the time
- 4 Some of the time

- 5 A little of the time
- 6 Hardly any of the time
- 7 None of the time

**24. How much of the time during the last two weeks have you felt depressed?**

- 1 All of the time
- 2 Most of the time
- 3 A good bit of the time
- 4 Some of the time
- 5 A little of the time
- 6 Hardly any of the time
- 7 None of the time

**25. How much of the time during the last two weeks have you been worried that your condition will be poorer?**

- 1 All of the time
- 2 Most of the time
- 3 A good bit of the time
- 4 Some of the time
- 5 A little of the time
- 6 Hardly any of the time
- 7 None of the time

**26. How much of the time during the last two weeks have you had problems about your concentration?**

- 1 All of the time
- 2 Most of the time
- 3 A good bit of the time
- 4 Some of the time
- 5 A little of the time
- 6 Hardly any of the time
- 7 None of the time

**27. How much of the time have you been disturbed by itching during the last two weeks?**

- 1 All of the time
- 2 Most of the time
- 3 A good bit of the time
- 4 Some of the time
- 5 A little of the time
- 6 Hardly any of the time
- 7 None of the time

**28. How much of the time during the last two weeks have you been worried that you will never feeling better?**

- 1 All of the time
- 2 Most of the time
- 3 A good bit of the time
- 4 Some of the time
- 5 A little of the time
- 6 Hardly any of the time
- 7 None of the time

**29. How much of the time during the last two weeks have you been concerned about the accessibility of a liver if you need a liver transplant?**

- 1 All of the time
- 2 Most of the time
- 3 A good bit of the time
- 4 Some of the time
- 5 A little of the time
- 6 Hardly any of the time
- 7 None of the time



## **Prilog 4. Domeni originalnog CLDQ upitnika**

### **DOMENI CLDQ UPITNIKA**

Abdominalni simptomi (AS): Pitanja br.: 1, 5, 17

Umor (FA): Pitanja br.: 2, 4, 8, 11, 13

Sistemi simptomi (SS): Pitanja br.: 3, 6, 21, 23, 27

Aktivnost (AC): Pitanja br.: 7, 9, 14

Emocionalna funkcija (EF): Pitanja br.: 10, 12, 15, 16, 19, 20, 24, 26

Zabrinutost (WO): Pitanja br.: 18, 22, 25, 28, 29

Prevedeno iz: Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. Gut 1999; 45(2): 295-300.

## Prilog 5. Verzija CLDQ upitnika na srpskom jeziku

### The Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ)

Ovaj upitnik je dizajniran da otkrije kako ste se osećali tokom poslednje dve nedelje. Biće Vam postavljena pitanja u vezi Vaših simptoma, udruženih sa oboljenjem jetre, kako je to uticalo na obavljanje Vaših aktivnosti, i kakvo je bilo Vaše raspoloženje. Molimo Vas odgovorite na sva pitanja i odaberite samo **jedan** odgovor na svako pitanje.

- 1. Koliko ste vremena tokom poslednje dve nedelje bili zabrinuti zbog osećaja nadimanja trbuha?**
  1. Sve vreme
  2. Većinu vremena
  3. Dobar deo vremena
  4. Neko vreme
  5. Malo vremena
  6. Skoro nimalo vremena
  7. Nimalo vremena
  
- 2. Koliko ste vremena bili umorni ili malaksali tokom poslednje dve nedelje?**
  1. Sve vreme
  2. Većinu vremena
  3. Dobar deo vremena
  4. Neko vreme
  5. Malo vremena
  6. Skoro nimalo vremena
  7. Nimalo vremena
  
- 3. Koliko ste vremena tokom poslednje dve nedelje osećali telesni bol?**
  1. Sve vreme
  2. Većinu vremena
  3. Dobar deo vremena
  4. Neko vreme
  5. Malo vremena
  6. Skoro nimalo vremena
  7. Nimalo vremena
  
- 4. Koliko ste često tokom poslednje dve nedelje bili pospani tokom dana?**
  1. Sve vreme
  2. Većinu vremena
  3. Dobar deo vremena
  4. Neko vreme
  5. Malo vremena
  6. Skoro nimalo vremena
  7. Nimalo vremena

**5. Koliko ste vremena tokom poslednje dve nedelje osećali bol u trbuhu?**

1. Sve vreme
2. Većinu vremena
3. Dobar deo vremena
4. Neko vreme
5. Malo vremena
6. Skoro nimalo vremena
7. Nimalo vremena

**6. Koliko vremena tokom poslednje dve nedelje je gubitak daha predstavljao problem u Vašim dnevnim aktivnostima?**

1. Sve vreme
2. Većinu vremena
3. Dobar deo vremena
4. Neko vreme
5. Malo vremena
6. Skoro nimalo vremena
7. Nimalo vremena

**7. Koliko vremena tokom poslednje dve nedelje niste mogli da jedete onoliko koliko ste želeli?**

1. Sve vreme
2. Većinu vremena
3. Dobar deo vremena
4. Neko vreme
5. Malo vremena
6. Skoro nimalo vremena
7. Nimalo vremena

**8. Koliko ste vremena tokom poslednje dve nedelje bili zabrinuti zbog gubitka snage?**

1. Sve vreme
2. Većinu vremena
3. Dobar deo vremena
4. Neko vreme
5. Malo vremena
6. Skoro nimalo vremena
7. Nimalo vremena

**9. Koliko ste često tokom poslednje dve nedelje imali problema sa podizanjem ili nošenjem teških stvari?**

1. Sve vreme
2. Većinu vremena
3. Dobar deo vremena
4. Neko vreme
5. Malo vremena
6. Skoro nimalo vremena
7. Nimalo vremena

**10. Koliko ste se često tokom poslednje dve nedelje osećali zabrinuti?**

1. Sve vreme
2. Većinu vremena
3. Dobar deo vremena
4. Neko vreme
5. Malo vremena
6. Skoro nimalo vremena
7. Nimalo vremena

**11. Koliko ste često tokom poslednje dve nedelje osećali gubitak nivoa energije?**

1. Sve vreme
2. Većinu vremena
3. Dobar deo vremena
4. Neko vreme
5. Malo vremena
6. Skoro nimalo vremena
7. Nimalo vremena

**12. Koliko ste se vremena tokom poslednje dve nedelje osećali nesrećni?**

1. Sve vreme
2. Većinu vremena
3. Dobar deo vremena
4. Neko vreme
5. Malo vremena
6. Skoro nimalo vremena
7. Nimalo vremena

**13. Koliko ste se često tokom poslednje dve nedelje osećali pospani?**

1. Sve vreme
2. Većinu vremena
3. Dobar deo vremena
4. Neko vreme
5. Malo vremena
6. Skoro nimalo vremena
7. Nimalo vremena

**14. Koliko ste vremena tokom poslednje dve nedelje bili zabrinuti zbog ograničenja u Vašoj djeci?**

1. Sve vreme
2. Većinu vremena
3. Dobar deo vremena
4. Neko vreme
5. Malo vremena
6. Skoro nimalo vremena
7. Nimalo vremena

**15. Koliko ste često tokom poslednje dve nedelje bili razdražljivi?**

1. Sve vreme
2. Većinu vremena
3. Dobar deo vremena
4. Neko vreme
5. Malo vremena
6. Skoro nimalo vremena
7. Nimalo vremena

**16. Koliko ste vremena tokom poslednje dve nedelje imali teškoću da spavate preko noći?**

1. Sve vreme
2. Većinu vremena
3. Dobar deo vremena
4. Neko vreme
5. Malo vremena
6. Skoro nimalo vremena
7. Nimalo vremena

**17. Koliko ste vremena tokom poslednje dve nedelje bili zabrinuti zbog osećaja nelagodnosti u trbuhu?**

1. Sve vreme
2. Većinu vremena
3. Dobar deo vremena
4. Neko vreme
5. Malo vremena
6. Skoro nimalo vremena
7. Nimalo vremena

**18. Koliko ste vremena tokom poslednje dve nedelje bili zabrinuti uticajem Vaše bolesti jetre na Vašu porodicu?**

1. Sve vreme
2. Većinu vremena
3. Dobar deo vremena
4. Neko vreme
5. Malo vremena
6. Skoro nimalo vremena
7. Nimalo vremena

**19. Koliko ste vremena tokom poslednje dve nedelje imali promenu raspoloženja?**

1. Sve vreme
2. Većinu vremena
3. Dobar deo vremena
4. Neko vreme
5. Malo vremena
6. Skoro nimalo vremena
7. Nimalo vremena

**20. Koliko vremena tokom poslednje dve nedelje niste mogli da zaspite noću?**

1. Sve vreme
2. Većinu vremena
3. Dobar deo vremena
4. Neko vreme
5. Malo vremena
6. Skoro nimalo vremena
7. Nimalo vremena

**21. Koliko ste često tokom poslednje dve nedelje imali grčeve u mišićima?**

1. Sve vreme
2. Većinu vremena
3. Dobar deo vremena
4. Neko vreme
5. Malo vremena
6. Skoro nimalo vremena
7. Nimalo vremena

**22. Koliko ste vremena tokom poslednje dve nedelje bili zabrinuti da će Vaši simptomi preći u veće probleme?**

1. Sve vreme
2. Većinu vremena
3. Dobar deo vremena
4. Neko vreme
5. Malo vremena
6. Skoro nimalo vremena
7. Nimalo vremena

**23. Koliko ste vremena tokom poslednje dve nedelje imali suva usta?**

1. Sve vreme
2. Većinu vremena
3. Dobar deo vremena
4. Neko vreme
5. Malo vremena
6. Skoro nimalo vremena
7. Nimalo vremena

**24. Koliko ste se vremena tokom poslednje dve nedelje osećali depresivno?**

1. Sve vreme
2. Većinu vremena
3. Dobar deo vremena
4. Neko vreme
5. Malo vremena
6. Skoro nimalo vremena
7. Nimalo vremena

**25. Koliko ste vremena tokom poslednje dve nedelje bili zabrinuti da će vaše stanje postati gore?**

1. Sve vreme
2. Većinu vremena
3. Dobar deo vremena
4. Neko vreme
5. Malo vremena
6. Skoro nimalo vremena
7. Nimalo vremena

**26. Koliko ste vremena tokom poslednje dve nedelje imali problem da se koncentrišete?**

1. Sve vreme
2. Većinu vremena
3. Dobar deo vremena
4. Neko vreme
5. Malo vremena
6. Skoro nimalo vremena
7. Nimalo vremena

**27. Koliko ste vremena bili zabrinuti zbog svraba tokom poslednje dve nedelje?**

1. Sve vreme
2. Većinu vremena
3. Dobar deo vremena
4. Neko vreme
5. Malo vremena
6. Skoro nimalo vremena
7. Nimalo vremena

**28. Koliko ste vremena tokom poslednje dve nedelje bili zabrinuti da se nikada nećete osećati bolje?**

1. Sve vreme
2. Većinu vremena
3. Dobar deo vremena
4. Neko vreme
5. Malo vremena
6. Skoro nimalo vremena
7. Nimalo vremena

**29. Koliko ste vremena tokom poslednje dve nedelje bili zabrinuti zbog dostupnosti jetre ukoliko Vam je neophodna transplantacija jetre?**

1. Sve vreme
2. Većinu vremena
3. Dobar deo vremena
4. Neko vreme
5. Malo vremena
6. Skoro nimalo vremena
7. Nimalo vremena

## Prilog 6. Upitnik SF-36

### SF-36 UPITNIK O VAŠEM ZDRAVLJU

1. Generalno, da li biste rekli da je Vaše zdravlje:

Odlično	Vrlo dobro	Dobro	Pristojno	Loše
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

2. U porođenju sa godinu dana ranije, kako biste ocenili svoje globalno zdravlje sada?

Mnogo bolje nego pre godinu dana	Nešto bolje nego pre godinu dana	Otprilike isto kao pre godinu dana	Nešto gore nego pre godinu dana	Mnogo gore nego pre godinu dana
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

3. Sledeća pitanja se odnose na aktivnosti koje biste verovatno imali tokom uobičajenog dana. Da li Vas zdravlje sada ograničava u ovim aktivnostima? Ako da, koliko?

	Da, vrlo me ograničava	Da, malo me ograničava	Ne, uopšte me ne ograničava
a) <b>Aktivnosti koje zahtevaju veliku energiju</b> , kao trčanje, dizanje teških predmeta, učešće u sportskim aktivnostima	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b) <b>Umerene aktivnosti</b> , kao što je pomeranje stola, usisavanje, kupanje ili mini-golf	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c) <b>Podizanje ili nošenje namirnica iz prodavnice</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d) <b>Penjanje uz više nizova stepenica</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
e) <b>Penjanje uz jedan niz stepenica</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
f) <b>Klečanje, savijanje ili naginjanje</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
g) <b>Hodanje više od 1,5 km</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
h) <b>Hodanje nekoliko stotina metara</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
i) <b>Hodanje sto metara</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
j) <b>Samostalno kupanje ili oblačenje oblačenje</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



4. Tokom **poslednje četiri nedelje**, da li ste imali neki od sledećih problema sa Vašim poslom ili svakodnevnim dnevnim aktivnostima **kao posledicu Vašeg fizičkog zdravlja?**

	DA	NE
a) Smanjenje <b>količine vremena</b> koje možete da provedete u poslu ili drugim aktivnostima	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b) <b>Postižete manje</b> nego što biste želeli	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c) Ograničenje <b>u vrsti</b> posla ili drugih aktivnosti (npr. , koje zahtevaju poseban napor)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d) Imate <b>teškoće</b> u obavljanju posla ili drugih aktivnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

5. Tokom poslednje četiri nedelje, da li ste imali neki od sledećih problema sa Vašim poslom ili svakodnevnim aktivnostima **kao posledicu Vaših emocionalnih problema (kao što je osećanje potištenosti ili napetosti) ?**

	DA	NE
a) Smanjenje <b>dužine vremena</b> koje ste mogli da provodite u poslu ili drugim aktivnostima	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b) <b>Postizali manje</b> nego što biste želeli	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c) Bavili ste se poslom ili drugim aktivnostima <b>manje pažljivo nego obično</b>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

6. Tokom **poslednje četiri nedelje**, u kojoj su meri Vaše fizičko zdravlje ili emocionalni problemi, uticali na Vaše normalne društvene aktivnosti sa porodicom, prijateljima, susedima?

Uopšte ne	Blago	Umereno	Dobrim delom	Vrlo mnogo
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

7. Koliko ste tokom **poslednje četiri nedelje** imali telesne bolove?

Nimalo	Vrlo blage	Blage	Umerene	Ozbiljne	Vrlo ozbiljne
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

8. Tokom **poslednje četiri nedelje**, koliko je bol uticao na Vaš normalan posao (uključujući i posao van kuće i kućne poslove)?

Upšte ne      Sasvim malo      Umereno      Dobrim delom      Vrlo mnogo  
                                                                               

9. Ova pitanja se odnose na to kako se se osećali tokom **poslednje četiri nedelje**. Za svako pitanje izaberite odgovor koji je najbliži tome kako ste se osećali. Koliko ste (se) vremena tokom **poslednje četiri nedelje** .....

		Sve vreme	Većinu vremena	Dobar deo vremena	Neko vreme	Malo vremena	Nimalo vremena
a)	osećali puni života?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b)	bili vrlo nerovozni?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c)	Bili toliko nerasploženi da ništa nije moglo da Vas orasploži?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d)	Osećali mimo i opuštano?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
e)	Imali mnogo energije?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
f)	Osećali deprimirano i depresivno?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
g)	Osećali istrošeno?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
h)	Bili srećni?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
i)	Osećali umorno?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

10. Tokom **poslednje četiri nedelje**, koliko su vremena Vaše **fizičko zdravlje ili emocionalni problemi** uticali na Vaše društvene aktivnosti (kao posete prijatelja, rođaka, itd.)?

Sve vreme      Većinu vremena      Neko vreme      Malo vremena      Nimalo vremena

11. Koliko je svaka od sledećih tvrdnji za Vas TAČNA ili NETAČNA?

	Sasvim tačna	Ugalvnom tačna	Ne znam	Uglavnom netačna	Potpuno netačna
a) Izgleda da se razboljevam nešto lakše od drugih ljudi	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b) Ja sam zdrav kao bilo ko koga poznajem	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c) Očekujem da se moje zdravlje pogorša	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d) Moje zdravlje je odlično	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

HVALA ZA POPUNJAVANJE OVOG UPITNIKA!

## Prilog 7. Hamiltonova skala depresije

### HAMILTONOVA SKALA ZA PROCENU DEPRESIVNOSTI (HAMD)

1. DEPRESIVNO RASPOLOŽENJE – tuga, beznade, bespomoćnost, bezvrednost	0	1	2	3	4
2. OSEĆANJE KRIVICE – samooptuživanje, ideje krivice i/ili kazne, sumanutost krivice, optužujući i potkazujući glasovi (halucinacije)	0	1	2	3	4
3. SUICID – doživljaj bezvrednosti života, suicidalne ideje ili pokušaj	0	1	2	3	4
4. RANA INSOMNIJA – teškoće usnivanja	0	1	2		
5. TEŠKOĆE PROSNIVANJA – iscrpljujuće spavanje, poremećen san, buđenje tokom noći	0	1	2		
6. KASNA INSOMNIJA – rano buđenje	0	1	2		
7. RAD I AKTIVNOST – osećanje nesposobnosti, zamora ili slabosti, gubitak interesovanja, redukcija aktivnosti	0	1	2	3	4
8. RETARDACIJA – usporenost mišljenja i govora, poremećaj koncentracije, snižene motorne aktivnosti	0	1	2	3	4
9. AGITACIJA – "zanima se rukama", krši ruke, lomi nokte	0	1	2	3	4
10. ANKSIOZNOST – napetost, iritabilnost, zabrinutost, uplašeno iščekivanje, strahovi	0	1	2	3	4
11. TELESNA ANKSIOZNOST – fiziološki korelati kao gastrointestinalni, kardiovaskularni, respiratorni, urinarni, znojenje	0	1	2	3	4
12. TELESNI GASTROINTESTINALNI SIMPTOMI – gubitak apetita	0	1	2		
13. OPŠTI TELESNI SIMPTOMI – osećaj težine, bolovi, gubitak energije, laka zamorljivost	0	1	2		
14. GENITALNI SIMPTOMI – gubitak libida, poremećaj menstrualnog ciklusa	0	1	2		
15. HIPOHONDRIJAZA – preokupacija zdravljem, zahtevi za pomoć	0	1	2	3	4
16. GUBITAK TELESNE – per anamnesis ili merenjem	0	1	2		
17. UVID U BOLEST – prihvata da je depresivan i bolestan, poriče da je depresivan	0	1	2		
18. DNEVNA VARIJACIJA RASPOLOŽENJA – simptomi najizraženiji ujutro i uveče	0	1	2		
19. DEPERSONALIZACIJA I DEREALIZACIJA – osećanje nestvarnosti, nihilističke ideje	0	1	2	3	4
20. PARANOIDNOST – sumnjičavost, ideje odnosa, sumanutosti, proganjanja	0	1	2	3	4
21. OPSESIVNO-KOMPULZIVNA SIMPTOMATOLOGIJA	0	1	2		

## Prilog 8. Hamiltonova skala anksioznosti

HAMILTON ANXIETY RATING SCALE HAMA  
(Hamiltonova skala za procenu anksioznosti)

Naziv	Ne postoji 0	Slabo 1	Umereno 2	Ozbiljno 3	Izraženo 4
1. Anksiozno raspoloženje					
2. Napetost					
3. Strahovi					
4. Nesanica					
5. Intelektualne teškoće					
6. Depresivno raspoloženje					
7. Somatski (mišićni) simptomi					
8. Somatski (senzorni) simptomi					
9. Kardiovaskularni simptomi					
10. Respiratorni simptomi					
11. Gastrointestinalni simptomi					
12. Genitourinarni simptomi					
13. Neurovegetativni simptomi					
14. Ponašanje pacijenta tokom intervjua					
UKUPNI ZBIR					

## Prilog 9. Krupova skala zamora

### KRUPOVA SKALA ZAMORA (FSS)

Za svaki od ponuđenih odgovora dajte ocenu od 1 do 7:

1 označava UOPŠTE SE NE SLAŽEM

7 označava U POTPUNOSTI SE SLAŽEM.

	1 - 7
1. Umor mi smanjuje motivaciju.	
2. Zamaram se nakon fizičke aktivnosti.	
3. Lako se zamaram.	
4. Zamor lako utiče na moju fizičku aktivnost.	
5. Zamor mi često predstavlja problem.	
6. Zamor mi ometa stalnu fizičku aktivnost.	
7. Zamor mi utiče na obavljanje nekih dnevnih obaveza.	
8. Zamor mi predstavlja jedan od tri glavna onesposobljavajuća simptoma.	
9. Zamor mi remeti rad, porodični život i socijalne aktivnosti.	

## **Prilog 10.** Lista skraćenica

HRQoL (engl. Health related quality of life)-kvalitet života povezan sa zdravljem

QoL (engl. quality of life)-kvalitet života

SF-36 (engl. Short Form Health Survey-36)-opšti upitnik kratke forme

CLDQ (engl. Chronic Liver Disease Questionnaire)-specifični upitnik za ispitivanje kvaliteta života kod pacijenata sa hroničnom bolešću jetre

LDQOL (engl. Liver Disease Quality of Life Instruments) - specifični upitnik za ispitivanje kvaliteta života kod pacijenata sa bolešću jetre

HQLQ (engl. Hepatitis Quality of Life Questionnaire) - specifični upitnik za ispitivanje kvaliteta života kod pacijenata sa hepatitisom

LDSI 2.0 (engl. Liver Disease Symptom Index 2.0) - specifični upitnik za ispitivanje kvaliteta života kod pacijenata sa bolešću jetre

QALYs (engl. quality adjusted life years)- kvalitetu prilagođene godine života

CLD (engl. chronic liver disease)-hronične bolesti jetre

PBC-primarna bilijarna ciroza

PSC-primarni sklerozirajući holangitis

AIH-autoimuni hepatitis

NASH (engl. non-alcoholic steatohepatitis)-nealkoholni steatohepatitis

NFALD (engl. non-alcoholic fatty liver disease)-nealkoholna masna bolest jetre

HVPG-hepato-venskog portni gradijent

TIPS-transjugularni portno-sistemski šant

GABA-gama-aminobuterna kiselina

HE-hepatična encefalopatija

SBP-spontani bakterijski peritonitis

HRS-hepatorenalni sindrom

HCC-hepatocelularni karcinom

AST-asparat aminottransferaza

ALT-alanin aminottransferaza

GGT-gama-glutamil transaminaza

ALP-alkalna fosfataza

MCV-prosečna zapremina eritrocita

PT-protrombinsko vreme

MELD (engl. Model for End-stage liver disease)-model za terminalnu fazu bolesti jetre

INR (engl. International Normalized Ratio)- odnos protrombinskog vremena ispitanika i kontrole

QLI (engl. Quality of Life Index)-indeks kvaliteta života

AMA-antimitohondrijalnih antitela

pANCA- perinuklearna antitela na citoplazmu neutrofila

MRCP-magnetno rezonantna holangiopankreatografija

ERCP-endoskopska retrogradna holangiopankreatografija

ANA-antinuklearna antitela

AGMA-antiglatkomišićna antitela



TIBC (engl. total iron-binding capacity)-ukupni kapacitet vezivanja gvožđa

CLDQ-S- srpska verzija CLDQ upitnika

FA (engl. Fatigue)-umor

AC (engl. Activity)-aktivnost

EF (engl. Emotional function)-emocionalna funkcija

AS (engl. Abdominal symptoms)-abdominalni simptomi

SS (engl. Systemic symptoms)-sistemski simptomi

WO (engl. Worry)-zabrinutost

PF-fizičko funkcionisanje

RP-fizička uloga

BP-telesni bol

GH-opšte zdravlje

VT-vitalnost

SF-socijalno funkcionisanje

RE-emocionalna uloga

MH-mentalno zdravlje

PCS-fizički kompozitni skor

MCS-mentalni kompozitni skor

HDRS (eng. Hamilton depression rating scale)-Hamiltonova skala za procenu depresivnosti

HARS (eng. Hamilton anxiety rating scale)-Hamiltonova skala za procenu anksioznosti

FSS (eng. Fatigue severity scale)-Kruppova skala zamora

SD-standardna devijacija

ANOVA (engl. Analysis of Variance)-analiza varijanse

## **BIOGRAFIJA**

Popović Đ. Dušan je rođen 05.11.1980. godine u Loznici, gde je završio Osnovnu školu. Srednju medicinsku školu završio u Valjevu. Medicinski fakultet u Beogradu upisao školske 1999/2000.g., a završio 2005. godine, sa prosečnom ocenom 9.46. Od 2006. godine u stalnom radnom odnosu na Klinici za gastroenterologiju i hepatologiju Kliničkog centra Srbije. Postdiplomske studije iz Digestivnog sistema upisao školske 2005/2006 godine. 2007. godine odbranio završni rad akademske specijalizacije “Metode skrininga za kolorektalni karcinom“, pod mentorstvom prof.dr Nada Kovačević. Doktorske studije iz Epidemiologije je upisao školske 2007/2008. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Od 2009. g. na specijalizaciji iz Interne medicine, i ista je u toku. Autor je nekoliko radova publikovanih u domaćim i međunarodnim časopisima.

Прилог 1

## Изјава о ауторству

Потписани-а \_\_\_\_\_ DUŠAN Đ. POPOVIĆ \_\_\_\_\_

број уписа \_\_\_\_\_ 07-DS-EP-10 \_\_\_\_\_

### Изјављујем

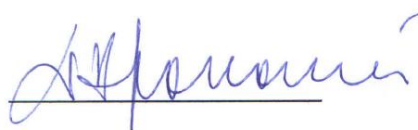
да је докторска дисертација под насловом

\_\_\_\_\_  
PROCENA KVALITETA ŽIVOTA BOLESNIKA SA CIROZOM JETRE  
\_\_\_\_\_

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, \_\_\_\_\_ 29.08.2013. \_\_\_\_\_



\_\_\_\_\_

Прилог 2

**Изјава о истоветности штампане и електронске  
верзије докторског рада**

Име и презиме аутора DUŠAN Đ. POPOVIĆ  
Број уписа 07-DS-EP-10  
Студијски програм EPIDEMIOLOGIJA  
Наслов рада PROCENA KVALITETA ŽIVOTA BOLESNIKA SA CIROZOM JETRE  
Ментор PROF. DR NADA KOVAČEVIĆ

Потписани \_\_\_\_\_

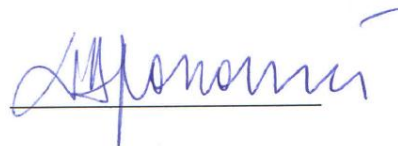
изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 29.08.2013.



Прилог 3.

## Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

PROCENA KVALITETA ŽIVOTA BOLESNIKA SA CIROZOM JETRE

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 29.08.2013.

