



T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KARACİĞER SİROZU TANILI HASTALARDA
SARKOPENİ SIKLIĞI VE PROGNOZA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. DİLAN ŞİRİN

İZMİR-2020

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KARACİĞER SİROZU TANILI HASTALARDA
SARKOPENİ SIKLIĞI VE PROGNOZA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. DİLAN ŞİRİN

TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ GÖKSEL BENGİ

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteğini her zaman gördüğüm bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan başta Anabilim Dalı Başkanlarımız Prof. Dr. Fatoş ÖNEN, Prof. Dr. Fırat BAYRAKTAR ve Prof. Dr. Fatih DEMİRKAN hocalarım ve tüm hocalarıma, Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgilerinden çok şey öğrendiğim bana yol gösteren danışman hocam Prof. Dr. Mesut AKARSU'ya,

Tez çalışmam boyunca gösterdiği destek, anlayış, sabrından dolayı tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi. Göksel BENĞİ hocama,

Tezimdeki radyolojik verilerin analizi için desteğini esirgemeyen Doç.Dr. Canan ALTAY'a,

Tezimin istatistik analizinde yardımlarından dolayı Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ'a en içten saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Çalışmam boyunca değerli katkılarından dolayı hekim arkadaşlarım Dr. Hüseyin ODAMAN, Dr. Burcu ÇOBAN, Dr. Rumeysa ÇOLAK, Dr. Atilla Okan KILIÇ'a teşekkür ediyorum.

Uzmanlık eğitimim süresince her türlü zorluğu ve güzelliği paylaştığım değerli dostum Dr.Gülcan KÖKCÜ ve birlikte çalıştığım asistan hekim arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Hayatımın her anında bana en büyük desteği vermiş olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

DİLAN ŞİRİN

İÇİNDEKİLER

TABLolar	iii
ŞEKİLLER	iii
KISALTMALAR	iv
ÖZET	1
ABSTRACT	3
I. GİRİŞ VE AMAÇ	5
II. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Karaciğer İle İlgili Bilgiler	7
2.2. Karaciğer Sirozu.....	7
2.2.1. Tanımı ve Tarihçesi	7
2.2.2. Epidemiyoloji	8
2.2.3. Etiyoloji	9
2.2.4. Patogenez.....	11
2.2.5. Sınıflama.....	14
2.2.5.1. Morfolojik Sınıflama	14
2.2.5.2. Histolojik Sınıflama	14
2.2.5.3. Etiyolojik Sınıflama	15
2.2.5.4. Fonksiyonel Sınıflama	15
2.2.5.5. Klinik Evre Sınıflaması	15
2.2.6 Klinik Bulgu ve Semptomları.....	16
2.2.6.1. Semptomlar	16
2.2.6.2. Bulgular	18
2.2.7. Laboratuvar Bulguları	21
2.2.8 Radyolojik Bulgular	23
2.2.9. Tanı.....	24
2.2.10. Komplikasyonları	25
2.2.10.1. Portal Hipertansiyon	26
2.2.10.2. Özofagus Varisleri ve Varis Kanaması.....	27
2.2.10.3. Asit	29
2.2.10.4. Spontan Bakteriyel Peritonit.....	29
2.2.10.5. Hepatik Ensefalopati	31
2.2.10.6. Portal Ven Trombozu.....	32
2.2.10.7. Hepatosellüler Karsinom.....	32
2.2.10.8. Hepatorenal Sendrom.....	33
2.2.10.9. Hepatopulmoner Sendrom.....	34
2.2.10.10. Portopulmoner Hipertansiyon	34
2.2.10.11. Sirotik Kardiyomiyopati.....	35
2.2.11. Prognoz.....	35
2.2.12 Tedavi	37
2.3. Sarkopeni.....	38
2.3.1. Tanım.....	38
2.3.2. Epidemiyoloji	38
2.3.3. Etiyoloji	39
2.3.4. Patofizyoloji	39
2.3.5. Klinik Bulgu Ve Semptomları.....	39
2.3.6. Sınıflaması Ve Evreleri	40
2.3.7. Tanı.....	40
2.3.8. Tedavi	40
2.4. Sirozlu Hastalarda Sarkopeni	41

2.5. Nötrofil-Lenfosit Oranı	45
III. MATERYAL VE METOD	47
IV. BULGULAR.....	49
1. Çalışma Grubuna Ait Genel Özellikler	49
2. Sarkopeni Saptanan ve Saptanmayan Olguların Karşılaştırılması.....	52
3. Nötrofil-Lenfosit Oranına göre Olguların Karşılaştırılması	57
V. TARTIŞMA	60
VII. KAYNAKLAR.....	71



TABLolar ve SEKİL LİSTESİ

Tablo 1: Sirozun Etiyolojik Nedenleri

Tablo 2: Hepatik Ensefalopati Klinik Evrelemesi (West Haven Kriterleri)

Tablo 3: Kronik Karaciğer Hastalığında Malnütrisyon Nedenleri

Tablo 4: Karaciğer Sirozu Tanılı Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Tablo 5: Karaciğer Siroz Tanılı Olguların Laboratuvar Parametreleri

Tablo 6: Sarkopeni Saptanan ve Saptanmayan Olguların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 7: Sarkopeni Saptanan ve Saptanmayan Olguların Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 8: Nötrofil-Lenfosit Oranı <2.71 ve ≥ 2.71 Olan Olguların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo No 9: Nötrofil-Lenfosit Oranı <2.71 ve ≥ 2.71 Olan Olguların Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

SEKİLLER

Şekil 1: Karaciğer Sirozunda Sarkopeni Patogenezi

KISALTMALAR

AFP: Alfa-Fetoprotein

Alb: Albumin

ALP: Alkalen Fosfataz

ALT: Alanin Aminotransferaz

AMA: Anti Mitokondriyal Antikor

ANA: Anti Nükleer Antikor

ANTI-LKM 1: Anti Liver/Kidney Mikrosomal Tip 1 Antikor

APACHE-III: Acute Physiological And Chronic Health Evaluation-III

ASMA: Anti Düz Kas Antikor

AST: Aspartat Aminotransferaz

BIA: Biyoimpedans Analizi

BM: Bazal Membran

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CRISPR: Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats

CTP: Child-Turcotte-Pugh Skoru

DEÜTFH: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

DEXA: Kemik Mineral Dansitometresi

DM: Diyabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DZAA: Dallı Zincirli Amino Asit

ERCP: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi

ESM: Ekstraselüler Matriks

EWGSOP: European Working Group On Sarcopenia In Older People

GH: Büyüme Hormonu

GİS: Gastrointestinal Sistem

GGT: Gama-Glumatil Transpeptidaz

HAV: Hepatit A Virüsü
HBV: Hepatit B Virus
HCC: Hepatosellüler Karsinom
HCV: Hepatit C Virüsü
HDV: Hepatit Delta Virüsü
HES: Hepatik Ensefalopati
HGF: Hepatosit Büyüme Faktör
HIF-1: Hipoksi İle İndüklenebilir Transkripsiyon Faktörü-1
HL: Hiperlipidemi
HPH: Hepatik Progenitör Hücre
HRS: Hepatorenal Sendrom
HT: Hipertansiyon
HU: Hounsfield Ünitesi
HVPG: Hepatik Ven Basınç Gradienti
IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IL-1: İnterlökin-1
INR: International Normalized Ratio
KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği
KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği
KNNA: Kültür Negatif Nötrositik Asit
KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
Kr: Kreatinin
LYM: Lenfosit
L3-SMI: 3. Lumbar Vertebra Düzeyinde İskelet Kas İndeksi
MELD-Na: Model For End-Stage Liver Disease-Sodyum
MNB: Monomikrobiyal Nonnötrositik Bakterassit
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mTOR: Mammalian Target Of Rapamycin

Na: Sodyum
NASH: Nonalkolik Steatohepatit
NEU: Nötrofil
NLR: Nötrofil-Lenfosit Oranı
OİH: Otoimmün Hepatit
ÖVK: Özofagiyal Varis Kanaması
PBS: Primer Biliyer Siroz
PDGF: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PHT: Portal Hipertansiyon
PLT: Trombosit
PMNL: Polimorfonükleer Lökosit
PVT: Portal Ven Trombozu
QCT: Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi
ROI: Region Of Interest; İlgilenilen Bölge
SAAG: Serum-Asit Albumin Gradienti
SBP: Spontan Bakteriyel Peritonit
SIBO: İnce Barsaklarda Aşırı Bakteri Çoğalması
SPSS: Statistical Package For Social Sciences
T.Bil: Total Bilirubin
TGF- β : Dönüştürücü Büyüme Faktörü – Beta
TIPS: Transjuguler İntrahepatik Portosistemik Şant
TNF- α : Tümör Nekroz Faktör-Alfa
USG: Ultrasonografi
VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
WBC: Lökosit
5vMELD: Beş Değişkenli MELD
%: Yüzde

ÖZET

Amaç: Karaciğer sirozunda yüksek prevalansa sahip olan sarkopeni hastalarda diğer siroz komplikasyonlarını artırmakta, yaşam kalitesini ve sağkalımı azaltmakta ve transplantasyon sonrası prognozu kötü etkilemektedir. Çalışmamızda karaciğer sirozu tanılı hastalarda sarkopeninin sıklığının belirlenmesi, sirozun komplikasyonlarıyla ve hastalığın prognozu ile olan ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalında takipli, 01.01.2014 – 31.12.2019 tarihleri arasında karaciğer sirozu (ICD kodu K74) tanılı, abdomen bilgisayarlı tomografisi bulunan, laboratuvar ve görüntüleme verilerine tam olarak ulaşılabilen, 18 yaş ve üzeri toplam 53 hasta dahil edilmiştir. Hastalar abdomen bilgisayarlı tomografi (BT) incelemelerinden elde edilen L3-SMI verilerine göre sarkopeni saptanan ve saptanmayanlar şeklinde iki gruba ayrılmış ve sarkopeni varlığının belirlenen demografik, klinik, laboratuvar bulgular, nötrofil-lenfosit oranı, siroz komplikasyonları, prognoz ve mortalite ile ilişkisi incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan karaciğer sirozu hastalarının abdomen BT görüntülemeleri üzerinden hesaplanan L3-SMI'ne göre sarkopeni prevalansı %50.9 (27/53) olarak tespit edilmiştir. Sarkopeni saptanan hastaların %70.4'ünün (19/27) erkek olduğu görülmüştür. Erkekler hastalarda sarkopeni oranı kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Sarkopeni saptanan hasta grubunda sarkopeni saptanmayan gruba göre vücut kitle indeksi (VKİ), SMI (cm^2/m^2), albumin, serum sodyumu istatistiksel olarak anlamlı düşük iken (sırasıyla $p<0.004$, $p=0.005$, $p=0.014$, $p=0.010$); bilirubin, INR, MELD-Na skoru, Child Pugh skoru istatistiksel olarak anlamlı yüksek görülmüştür (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.005$, $p=0.001$, $p=0.007$). MELD-NA skoru ≥ 15 hasta sayısı (%48.14'e %19.23, $p=0.022$) ile Child-Pugh Skoru C olan hasta sayısı da sarkopeni saptanan grupta sarkopeni saptanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (%33.3'e %7.7, $p=0.026$). Sarkopeni saptanan hastalarda daha yüksek oranda hepatik ensefalopati, asit, spontan bakteriyel peritonit, özofagiyal ve/veya gastrik varis, varis kanaması, portal ven trombozu, hepatosellüler karsinom bulunmakla birlikte bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış (sırasıyla $p=0.074$, $p=0.125$, $p=0.788$, $p=0.941$, $p=0.379$, $p=0.268$, $p=0.088$); sarılık açısından sarkopeni saptanan grup lehine istatistiksel anlamlı yükseklik görülmüştür ($p=0.041$). Sarkopeni saptanan hastalarda daha yüksek oranda mortalite bulunmakla birlikte bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.196$).

Sonuç: Çalışmamızda önemli klinik bir tablo olan sarkopeninin karaciğer sirozu tanısı bulunan hastalarda vücut kitle indeksinden bağımsız ve yüksek oranda var olduğu gösterilmiştir. Özellikle erkek hastaların sarkopeni açısından risk altında olduğu saptanmıştır. Dekompansasyon bulgusu olan sarılık ve mortalite prediktörleri olan yüksek Child–Pugh Skoru, yüksek MELD-Na skoru, hiponatremi, hipoalbuminemi ile ilişkisi bulunan sarkopeninin prognostik önemi ortaya konmuştur. Literatürde karaciğer sirozlu hasta grubunda sarkopeni ile nötrofil-lenfosit oranı arasındaki ilişkiyi araştıran öncü çalışmalardan biri olmuştur.

Anahtar Kelimeler: Siroz, Sarkopeni, SMI



ABSTRACT

Objectives: In patients with sarcopenia, which has a high prevalence in liver cirrhosis, it increases other cirrhosis complications, reduces quality of life and survival, and adversely affects the prognosis after transplantation. In our study, it was aimed to determine the frequency of sarcopenia in patients with liver cirrhosis, to investigate the complications of cirrhosis and its relationship with prognosis of the disease.

Material and Method: The study included 53 patients, 18 years of age or older, who had a follow-up in the Department of Gastroenterology, Dokuz Eylul University Hospital, diagnosed with liver cirrhosis (ICD code K74) between 01.01.2014 and 31.12.2019, and whose laboratory and imaging data were fully available. According to L3-SMI data obtained from abdomen computed tomography (CT) examinations, patients were divided into two groups as those with and without sarcopenia. The relationship of sarcopenia with determined demographic, clinical, laboratory findings, neutrophil-lymphocyte ratio, cirrhosis complications, prognosis and mortality were investigated.

Results: The prevalence of sarcopenia was found to be 50.9% (27/53) according to L3-SMI calculated on the abdominal CT images of liver cirrhosis patients included in the study. It was observed that 70.4% (19/27) of the patients with sarcopenia were male. The rate of sarcopenia in males was statistically significantly higher than in females ($p < 0.05$). In the patient group with sarcopenia, body mass index (BMI), SMI (cm^2 / m^2), albumin, serum sodium were statistically significantly lower ($p < 0.004$, $p = 0.005$, $p = 0.014$, $p = 0.010$, respectively); bilirubin, INR, MELD-Na score and Child Pugh score were statistically significantly higher ($p = 0.002$, $p = 0.005$, $p = 0.001$, $p = 0.007$, respectively) compared to the non-sarcopenia patients. MELD-NA score ≥ 15 patients (48.14% 19.23%, $p = 0.022$) and the number of patients with Child-Pugh Score C were also statistically significantly higher in the group with sarcopenia than in the group without sarcopenia (33.3% to 7.7%, $p = 0.026$). Patients with sarcopenia had higher rates of hepatic encephalopathy, acid, spontaneous bacterial peritonitis, esophageal and / or gastric varicose veins, variceal bleeding, portal vein thrombosis, hepatocellular carcinoma, but this difference was not statistically significant ($p = 0.074$, $p = 0.125$, $p = 0.788$, $p = 0.941$, $p = 0.379$, $p = 0.268$, $p = 0.088$); There was a statistically significant increase in favor of the group with sarcopenia in terms of jaundice ($p = 0.041$). Although the mortality rate was higher in patients with sarcopenia, this difference was not statistically significant ($p = 0.196$).

Conclusion: In our study, sarcopenia, an important syndrome, has been shown to be highly prevalent in patients with liver cirrhosis and independent of body mass index. Especially male patients were found to be at risk for sarcopenia. The prognostic significance of sarcopenia, which is associated with jaundice and high Child-Pugh Score, high MELD-Na score, hyponatremia, hypoalbuminemia, has been demonstrated. In the literature, it has been one of the pioneering studies investigating the relationship between sarcopenia and neutrophil-lymphocyte ratio in patients with liver cirrhosis.

Keyword: Cirrhosis, Sarcopenia, SMI



I. GİRİŞ VE AMAC

Karaciğer sirozu; tüm kronik karaciğer hastalıklarının uzun klinik seyri sonucu parankim dokusunun kaybı ve bağ dokusunun artması ile karakterize, kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Klinik olarak portal hipertansiyon ve hepatosellüler yetmezlik ile seyretmektedir (1) . Hastada asit, sarılık veya hepatik ensefalopati (HES) varlığı dekompanse siroz, bu bulguların yokluğu kompanse siroz olarak tanımlanır. Kompanse dönem aylar ve yıllarca devam edebilir. Sinsi bir hastalık olması sebebiyle ancak % 25-30 kadarı kompanse dönemde tanı alır (2) . Kompanse sirozlu hastaların %5-7' si birkaç yıl içinde dekompanse siroza ilerlemektedir. Dekompansasyon oluştuğunda siroz sistemik hale gelmiş; asit, varis kanaması, hepatik ensefalopati ve ikter bulgularından biri veya daha fazlası ortaya çıkmıştır (3,4) .

Sirozlu hastalar, komplikasyonlara yatkınlık gösterirler ve bu komplikasyonlar onların yaşam süresini belirgin olarak kısaltır. Karaciğer sirozunun sık olarak karşılaşılan komplikasyonları; özofagus varis kanaması, hepatik ensefalopati, fonksiyonel böbrek yetersizliği, spontan asit infeksiyonu, hepatosellüler karsinoma, portopulmoner ve hepatopulmoner sendromlardır (5) . Zamanla lobüler ve vasküler yapıların bozulmasıyla geri dönüşümsüz hale gelse de erken evrelerde altta yatan nedene yönelik tedavilerle fibrozis gerileyebilir. İleri evrelerde siroz genellikle geri dönüşümsüz olarak kabul edilir ve bu durumda tedavide tek seçenek karaciğer transplantasyonu olabilir (5) . Siroz hastalıklara bağlı ölümler sıralamasında onikinci sıradaki ölüm nedenidir (6) .

Hastalığın prognozunu belirlemede iki önemli skor kullanılmaktadır. Bunlar CHILD sınıflaması ve son dönem karaciğer hastalığı MELD sınıflamasıdır. CHILD sınıflaması, hastalığın prognozunu değerlendirmek için çok sık kullanılmakta; ancak asit ve ensefalopati varlığında skorlar değişebilmekte ve sonuçlar yanıltıcı olabilmektedir. Skorun hesaplanmasında asit, ensefalopati, total bilirubin, albümin ve protrombin uzama süresi değerlendirilir, elde edilen puanlar toplanarak sonuç hesaplanır. MELD, sirozlu hastalarda mortaliteyi, allojenik organ transplantasyonu önceliğini ve hastalığın şiddetini tespit etmek için kullanılır (7) . Skorlamada; bilirubin, kreatinin düzeyleri ve INR kullanılmaktadır (8) .

Sarkopeni iskelet kas kitlesinde, gücünde ve fonksiyonunda progresif ve jeneralize kayıp ile karakterize olan ve istenmeyen sonuçlar doğuran bir klinik durumdur. Sıklıkla kırılgnlık başlangıcından önce, yaşlanma süreçlerinin (primer sarkopeni) parçası olan bir durum olmasına rağmen, hastalık, aktivite ile bağlantılı veya nütrisyon ile ilgili protein eksikliği gibi patojenik mekanizmalardan bağlı sekonder sarkopeni de kaynaklanıyor olabilir (9) . Karaciğer sirozunda protein, karbonhidrat ve yağ metabolizması bozulur. Yetersiz

beslenme, karaciğer hastalığına bağlı bozulmuş sindirim, absorpsiyon ve değişen metabolizma sonucu siroz hastalarında uzun dönemde sıklıkla malnutrisyon ve sarkopeni gelişir (10) .

Son yıllarda yapılan çalışmalarda karaciğer sirozu olan hastalarda %30-70 oranında sarkopeni görüldüğü saptanmıştır (11) . Karaciğer sirozunda sarkopeninin klinik önemi; prevelansının yüksek olmasından, sağ kalımı ve yaşam kalitesini azaltmasından, diğer siroz komplikasyonlarının artırmasından ve transplantasyon sonrası prognozu kötü etkilemesinden kaynaklanmaktadır (12) . Son zamanlarda yapılan birçok çalışmada sarkopenili hastalarda mortalite oranlarının, kas kaybı olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Hanai ve arkadaşlarının çalışmasında sarkopeninin karaciğer sirozlu hastalarda prognoz, komplikasyonlar ve mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiş ve nutrisyonel destek ile hastaları prognozunda düzelme ve sağkalımda artış olduğu saptanmıştır (13) . Ayrıca sarkopenili hastalarda sepsis ilişkili mortalitenin arttığı ve infeksiyonlara yatkınlık olduğu gösterilmiştir (14) . Etiyoloji, karaciğer hastalığının ciddiyeti, hastalık süresi, yaş ve diğer komorbiditeler sarkopeni ciddiyetine etkileyen faktörlerdir (12) .

Karaciğer sirozlu hastalarda sarkopeninin mortalite ve morbidite açısından prediktif önemi bulunmaktadır (14) . Karaciğer sirozlu hastalar yönetimi oldukça zor, multidisipliner tedavi yaklaşımı gereken hastalardır. Özefagus varis kanaması, hepatik ensefalopati gibi hayatı tehdit eden komplikasyonların ön planda olması yanısıra bu hastaların asitli ve vücut ödemli olması sarkopeninin gözden kaçmasına neden olabilmektedir. Kötü prognozla ilişkili olması ve karaciğer naklinden sonra düzelmemesi, hatta kötüleşmesi nedeniyle sarkopeninin tanınması çok önemlidir. Literatürde sarkopeni ilgili çalışmalar olmasına rağmen siroz evreleri ve komplikasyonlarıyla olan ilişkisi yeterince açık değildir. Sarkopeninin karaciğer sirozunun prognozu ve komplikasyonları arasındaki ilişkiyi göstererek, bu komplikasyonların tedavisi ile sirozun prognozunda düzelme, mortalitede azalma ve hayat kalitesinde artış olması amaçlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer İle İlgili Bilgiler

Karaciğer hepatositler, safra sistemi, damarlar ve bağı dokusundan oluşan 1200-1500 gr ağırlığında vücudun en büyük parankimatöz organıdır.

Hepatositler birçok sistemin yönetilmesinden sorumlu karaciğerin esas hücreleridir. Hepatositlerin arasında safra kanalikülleri olarak başlayan safra sistemi duodenumda ampulla vater'de sonlanır (15) .

Karaciğerin dolaşımı iki damar sistemi ile sağlanır. Dolaşımının %70' i olan alınan her türlü gıda maddesi, barsak kaynaklı zararlı ve faydalı maddeler, pankreas hormonları ve dalaktan gelen kan yıkım ürünlerinin bulunduğu özefagus dışı bütün gastrointestinal sistemin, pankreas ve dalağın venöz kanları portal ven ile doğrudan karaciğere ulaşır. Portal ven ile gelen besinlerden zengin kan, hepatik venlere drene olmadan önce sinüzoidler boyunca hepatositlerle temas halinde ilerler. Hepatositler tarafından gelen maddeler detoksifikasyon, metabolizasyon veya sentez açısından değerlendirilir. Vücut savunma mekanizmasının en geniş ağını oluşturan kupffer hücreleri, sinüzoid duvarlarına yerleşmiş olup kan yoluyla karaciğere ulaşan zararlı ve gereksiz maddelerin filtrasyonunu sağlar. Karaciğer sindirim kanalı ile vücudun diğer doku ve organları arasında bir aracı ve koruyucu gibi yerleşmiştir. Bol oksijenli ve yüksek basınçlı kan hepatik arter yoluyla gelip karaciğer kapiller damarları olan sinüzoidler ile karışarak hepatositlerin beslenmesini sağlar (15,16) .

Başlıca fonksiyonları olan alınan besinlerin metabolizması, barsaklardan gelen azotlu bileşiklerin üreye dönüştürülmesi, bakterilerin kan dolaşımından eliminasyonu, barsaklardan emilen lipidlerin işlenmesi ve safraya atılması, aminoasitlerin ve proteinlerin üretimi, pıhtılaşma faktörlerinin sentezi, bilirubin sentezi, glukoz kaynaklarından birisi olan glikojenin depolanması hepatositler, safra kanalı hücreleri ve Kupffer hücreleri gibi farklı hücreler aracılığı ile gerçekleştirir (16) .

2.2. Karaciğer Sirozu

2.2.1. Tanımı ve Tarihçesi

Siroz kronik karaciğer hastalığı zemininde inflamasyon sonucu hepatoselüler nekroz, rejenerasyon nodülleri ve yaygın fibrozis ile bağı doku septumlarının oluşumu, safra kanal

proliferasyonu, karaciğer içi damar yatağının distorsiyonu gelişimine bağlı normal parankim yapısının bozulduğu hepatosellüler yetmezlik ve portal hipertansiyon bulguları ile seyreden kronik ilerleyici ölümcül bir hastalıktır (17–19) .

Hipokrat (M.Ö. 460-377) kronik karaciğer hastalığında fizik muayene bulgularına dikkat çekmiş, son evre siroz hastasındaki bilinç bulanıklığı, sarılık, karın şişliği gibi bulguların önemini vurgulamıştır. Hipokrat ekolü asidin karaciğerin yumuşaması ile ilgili olduğuna inanmışlardır (20) .

1761 yılında bir anatomopatolog olan Gianbattista Morgagni' nin 500 otopsi üzerinde yaptığı araştırmalar sonucu ilk kez karaciğerin sirotik değişimi tanımlanmıştır (20) .

Eski Yunancada kavrulmuş –esmer anlamındaki “kirros” terimi otopsi karaciğerin bal mumu/portakal kabuğu görünümünü betimlemek amacıyla 1826 yılında ilk kez Fransız hekim Rene Theophile Hyacinthe Laennec (1781-1826) tarafından kullanılmıştır (21) .

1930 yılında Roessle, sirozun parankim dejenerasyonu, rejenerasyon ve bağ dokusu oluşumu süreçlerinden geçtiğini bildirerek hastalığın patogenezi ile ilgili ilk teoriyi ileri sürmüştür (20) .

2.2.2. Epidemiyoloji

Toplumlar arasında değişiklik gösteren alkol tüketimi yaygınlığı ve viral enfeksiyon sıklığına bağlı olarak prevalansta coğrafi farklılık göstermekle beraber uzun yıllar hasta ve doktor tarafından fark edilmeden klinik olarak sessiz bir sürecin sonucunda oluştuğu için insidansı ve prevelansı tam olarak bilinmemektedir (22) .

Dünyada siroz sıklığı 100 000 hastada 200-300 (25-400) olup vakaların yaklaşık %80'i 25-64 yaş arasındadır (23) . Otopsi serilerinde %30-40 oranında tespit edilmiştir (22) .

Etiyolojiye göre prevalansa bakıldığında alkolik siroz 3000/100.000, kriptojenik siroz 700/100.000, hemokromatozise bağlı siroz 1000/100.000, alfa-1 Antitripsin eksikliğine bağlı siroz 120/100.000, primer biliyer siroz (PBS) 90/100.000, Wilson hastalığında bağlı siroz 5/100.000 oranlarında bildirilmiştir (24,25) .

Karaciğer sirozu, tanı ve tedavideki hızlı gelişmelere rağmen ülkemizde ve dünyada hala mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir (23) .

DSÖ verilerine göre her yıl 800 000 insan siroz nedeniyle ölmektedir(16) . Siroz, dünyadaki ölüm sebepleri sıralamasında 2004'de 12. sırada iken 2010'da 18. sıraya gerilemiştir (24,25) . Bu durumu sağlayan sebepler arasında alkol tüketiminin azalması, Hepatit B (HBV) için etkin aşılama programının uygulanması ve Hepatit C (HCV) bulaşının

azalması önemli rolü bulunmaktadır. Diğer yandan dünyanın bazı bölgelerinde alkol tüketiminin yoğun olması, obezite ve diyabet oranındaki artışa paralel olarak non alkolik yağlı karaciğer hastalığının artması sebebiyle siroz insidansında artış bildirilmektedir (26,27) .

Dünya Sağlık Örgütü'nün mortalite veritabanı kullanılarak 1980-2002 yılları arasındaki veriler incelendiğinde 41 ülkedeki siroz ilişkili mortalite hızının 1980'lerin başlarında yaş ile standardize edilmiş insidans hızları Meksika, Şili, Fransa, İtalya, Portekiz, Avusturya, Macaristan ve Romanya'da en yüksek olup erkeklerde 55/100.000; kadınlarda 14/100.000 şeklindedir (28) .

Birleşik Devletler'de ölüm nedenleri arasında 12. sırada yer alıp, 25-64 yaş arasındaki bireylerde 7. sıradaki ölüm nedenidir (16) .

Avrupa'daki ölümlerin % 1,8'i (yılda 170.000 ölüm) siroz hastalığı sebebiyledir ve en yüksek oran Doğu Avrupa bölgesindedir (29) .

Türkiye'deki verilere bakıldığında sirozun ölüm sebepleri arasındaki sırası yaş grupları, cinsiyet ve kentsel veya kırsal alanda yaşamaya göre değişiklik göstermektedir. Bu verilere göre siroz ölüm sebepleri arasında 60 yaş üzerindeki genel toplumda 16. sırada; kentsel bölgede 19. iken kırsal bölgede 14. ; kırsal bölgede yaşayan 60 yaş üzeri erkekler açısından 13. sırada yer almaktadır (28) .

2.2.3. Etiyoloji

Kronik karaciğer hastalığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sağlık, sosyal sorunlar, ekonomi ve ölümlere yol açan kronik hastalıkların başında gelmektedir (30) .

Karaciğer sirozunun nedenlerine bakıldığında; kronik viral hepatitler (B, Delta, C), biliyer sistem hastalıkları (primer biliyer siroz, ekstrahepatik biliyer obstrüksiyon, sklerozan kolanjit) , metabolik hastalıklar (Hemokromatozis, Wilson Hastalığı, glikojen depo hastalıkları), alkol, otoimmün hepatitler, venookluziv hastalık, Budd-Chiari Sendromu, otoimmün hastalıklar, ilaç ve toksinler, Sarkoidoz, Sifiliz, kalp yetersizliği, mycotoksinler, Schistosomiazis, kriptojenik siroz (bilinen nedenlerden hiçbirisinin saptanamadığı siroz olguları) gibi uzun bir liste ile karşılaşılır (31) .

Komplikasyonları ve doğrudan tedavi kararlarını öngörebilmesine, alkolik sirozlu hastaların veya kronik viral hepatitli hastaların aile üyeleri ile önleyici tedbirlerin tartışılmasına ve hemokromotoz ya da Wilson Hastalığı gibi genetik hastalıklara sahip hastaların yakınlarına (genetik) test ve önleyici tavsiyelerin ele alınmasına olanak sağlaması nedeniyle sirozun etiyolojisini bilmek önemlidir (32) .

Tablo 1: Sirozun etiyolojik nedenleri(33,34)

1. Alkol	
2. Kronik Hepatitler	Viral Hepatitler (HBV, HCV, HDV) Otoimmün Hepatitler
3. Biliyer Hastalıklar	Primer Biliyer Siroz Primer Sklerozan Kolanjit Sekonder Biliyer Siroz Caroli Hastalığı
4. Kalıtsal Metabolik Hastalıklar	Hemokromatozis Wilson Hastalığı Alfa-1 Antitripsin Eksikliği Kistik Fibrozis Glikojen Depo Hastalıkları Galaktozemi Hereditör Tirozinemi Hereditör Fruktöz İntoleransı Hereditör Hemorajik Telenjiektazi Abetalipoproteinemi Porfiria Byler's Hastalığı
5. İlaç Ve Toksinler	Metotreksat Amiodaron Metildopa Arsenik Vinil Klorür
6. Venöz Çıkış Obstrüksiyonu	Budd-Chiari Sendromu Venooklüzif Hastalık Konjenital Web Lezyonu
7. Kalp Yetmezliği	Kronik Sağ Kalp Yetmezliği Triküspit Yetmezliği Konstriktif Perikardit
8. İntestinal By-Pass Cerrahisi	Jejunoileal Bypass Gastroplasti
9. Diğer Sebepler	Sifiliz Sarkoidoz
10. Kriptojenik (İdiyopatik)	Etiyolojisi bilinmeyen heterojen bir grup olan bu hastaların önemli bir kısmı post hepatik ve otoimmün gruba girmiştir. Bir kısmından ise non alkolik steatohepatit (NASH) sorumlu olabilir.

Etiyolojik nedenlerin sıklığı sosyoekonomik ve kültürel özelliklere göre farklılık göstermekle beraber sirozun en sık nedenleri Hepatit C, alkolik karaciğer hastalığı ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığıdır (35,36) . Karaciğer sirozuna yol açan en sık neden Kuzey Avrupa ve Amerika'da alkol iken, Uzakdoğu, Ortadoğu ve ülkemizde viral hepatitlerdir (35) . Ülkemizde yapılan çalışmada karaciğer sirozunun en sık nedenleri olarak

viral hepatitler %60, alkol %11, alkol + viral hepatitler %4, diğer nedenler (otoimmün hepatit, biliyer siroz, metabolik nedenler vb.) %9 oranında saptanmış ve %16'sında herhangi bir neden bulunamamıştır (kriptojenik siroz). Viral hepatit içinde Hepatit B virüsü (HBV) %42.6, Hepatit C virüsü (HCV) %34.5, Hepatit Delta virüsü (HDV) ise %15.7 oranında bulunmuştur (37) (Tablo 1) .

2.2.4. Patogenezi

Karaciğerin hüresel yapısının yaklaşık %65'ini hepatositler, %35'ini ise nonparankimal hücreler oluşturur. Nonparankimal hücre topluluğunun büyük kısmı (%70) endotelial hücrelerdir. Kupffer hücreleri %20, yıldız hücreler (hepatic stellate cells) yaklaşık %10 kadardır. Ekstrasellüler matriksin yapısında başta kollagen olmak üzere, proteoglikanlar, fibronektin, nidogen, undulin (elastin), laminin, hyaluronat ve tenascin gibi matriks proteinleri bulunur. Bu proteinler karaciğerdeki çeşitli hücreler tarafından sentezlenip salgılanır (31) .

Karaciğer sirozu anatomik ve patolojik olarak sırasıyla hepatosit kitlesinde azalma, yaygın fibrozis ve nodülleşme ile normal yapılanmanın hasarlanması, vasküler disorganizasyon (afferent ve efferent damarlar arası şantlar, sinüzoid kapillerizasyonu, trombotik ve obliteratif vasküler lezyonlar, anjiogenez, doku hipoksisi, atrofi, hipertrofi) ve persistan rejeneratif stimülasyon-neoplaziye eğilim ile giden bir süreçtir (38) .

Kronik hepatosit kaybı, karaciğer sirozu gelişiminde primer neden olarak görülür. Siroz gelişebilmesi için karaciğer hücre kaybının sürekli ve uzun süreli olması gerekmektedir. Sürekli hücre kaybı, hepatositlerin büyümesi ve proliferasyonu için ve fibrojenesis için uyarı oluşturur. Karaciğer hasarı, immün mekanizmalara (virüsle enfekte hepatosite sitotoksik lenfosit atağı gibi), inflamatuvar reaksiyonlara (nötrofiller ve makrofajların aracılık ettiği), toksik faktörlere (oksidatif stres ve kalsiyum aracılı hücre toksisitesi) veya iskemik parankimal nekroza bağlı oluşabilir (39) .

Hasarın erken döneminde hepatositlerde balonlaşma dejenerasyonu, steatoz ve Mallory cisimcikleri gibi morfolojik değişiklikler görülürken, etkenin devam etmesi durumunda apoptozis ya da nekroz ile hücre ölümü gerçekleşir (40) .

Masif hücre kayıplarında, toksik hasarda ve hepatosit yaşlanmasına neden olan kronik hasarlarda ise periportal bölgedeki progenitör/kök hücre proliferasyonu yoluyla rejenerasyon gerçekleşir (41) .

Karaciğer sirozunun temel morfolojik görünümünü oluşturan fibrozis, ekstrasellüler matriksin yapımı (fibrojenesis) ile yıkımı (fibrolizis) arasındaki dengenin bozulmuş olmasının bir neticesidir (31). Fibrojenesis başlatan süreç immün yanıt, yara iyileşmesi gibi bir neden ya da primer fibrojenesis şeklinde oluşabilir. Bunların ilk ikisinde fibrojenetik stimulus iltihabi infiltrasyon üzerinden gelişen indirekt bir etkileşime dayanırken alkolik karaciğer hastalığı ve hemokromatoziste alkol metabolitleri (asetaldehid) ve demirin direk uyarıcı etkisi ön planda yer almaktadır (31). Süreç, hasarın en yoğun olduğu alanlardan başlar. Fibrotik içerik, sebepten bağımsız olarak aynıdır; aylar-yıllar içerisinde yerleşir. Sürecin çok hızlı olabildiği iki önemli istisna, veno-okluzif hastalık ve mekanik biliyer obstrüksiyondur. Fibrotik içerik sebepten bağımsız olarak benzer olmakla birlikte, fibrotik yapılanma etiyojolojiye paralel farklılıklar (postnekrotik, biliyer, sentrolobüler, perisinüzoidal/perisellüler) gösterebilir. Örneğin, viral hepatitlerde fibrozis portal alandan santral alana septumlar halinde ilerler, santral ven erkenden tutulur, sinüzoidal portal hipertansiyon ve neoanjiogenez sonucu portal sistem ile sistemik dolaşım arasında erkenden şantlar gelişir. Buna karşılık, kolestatik karaciğer hastalıklarında fibrozis başlangıçta portal-portaldır. Santral ven tutulumu geç dönemde olur. Dolayısıyla, en azından erken dönemde, portal hipertansiyon presinüzoidal ağırlıklıdır (38).

Sirozda görülen fibrozisin temel maddesi olan kollajenin başlıca kaynağı, perisinüzoidal stellat hücreleridir. Bu hücreler tümör nekroz faktör- α (TNF- α), lenfotoksin, interlökin-1 (IL-1), dönüştürücü büyüme faktörü- β [Transforming growth factor- β (TGF- β)], trombosit kaynaklı büyüme faktörü [(Platelet derived growth factor (PDGF)] gibi çeşitli sitokinlerin, lipid peroksidasyon ürünlerinin ve çeşitli toksinlerin etkisiyle aktifleşip kollajen salgılayan miyofibroblast hücrelerine dönüşürler (39).

Karaciğer fibrozisinde bir yandan kollajen ve diğer matriks proteinlerinin miktarları artarken diğer taraftan da bunların rölatif miktarları arasında önemli değişiklikler meydana gelmektedir. Normal karaciğerde Tip I kollajen/Tip III kollajen oranı 1:1 iken sirotik karaciğerde bu oran 4:1 gibi bir değere ulaşmaktadır (31). Ayrıca ekstrasellüler matriksin yapımı kadar yıkım hızı da fibrojenetik sürecin gelişiminde rol oynamaktadır. Matriks proteinlerinin yıkımında: interstisial kollajenaz, nötrofil kollajenaz, gelatinaz, stromelysin gibi metalloproteinazlar rol oynar (31).

Hepatik hasardan sonraki fibrozis derecesi, hasarın sebebine ve stellat hücreler ile kupffer hücrelerinin, büyüme faktörleri ve sitokinlere yanıt dereceleri arasındaki dengeye bağlıdır (18). Sebep ortadan kalkınca düzelen hafif fibrozis şiddetli fibrozise ve nodül oluşumuna kadar değişen bir spektrumda olabilir.

Sonuç olarak, artan kollajen yapımı ve fibroz bantların oluşumu sonucu karaciğerin normal yapısı bozulur. Parankim hücrelerinin sürekli yıkım ve onarımı karaciğerin bozulmuş olan anatomik yapısı içerisinde değişik büyüklükte nodüller oluşmaya başlar (42) .

Kronik hasarda, Disse aralığında ekstrasellüler matris (ESM) birikimi ve bazal membran (BM) oluşumu endotel geçirgenliğini azaltarak, hepatosit perfüzyonunda azalmaya yol açar. Fibrotik septa oluşumu, sinüzoidal kapillarizasyon ve Disse aralığında ESM birikimi sonucu parankim hücrelerinde gelişen hipoksi hipoksi ile indüklenebilir transkripsiyon faktörü-1 [Hipoxia Inducible Transcription factor-1 (HIF-1)] salınımını uyarır ve anjiogenez tetiklenir. Bu süreçte salınan vasküler endotelial büyüme faktörü [Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)], Nitrik Oksit (NO), trombosit kaynaklı büyüme faktörü [Platelet derived growth factor (PDGF)] ve hepatosit büyüme faktörü [Hepatocyte Growth Factor(HGF)] gibi mediyatörler de anjiogenezin gelişiminde önemli rol oynar. Köprüleşme fibrozisi ile birlikte, portal alanlardaki neoanjiogenez portohepatik şantlara, fibröz septalardaki neoanjiogenez ise portalsantral şantlara yol açar. Portal ven ve hepatik arter aracılığıyla karaciğere gelen kan, düşük dirençli yüksek akımlı (hızlı) kanallarla nodüllere uğramadan geçer. Sonuçta sirotik nodüllerdeki sinüzoidler normal yapısını korusa da yeterince perfüze olamazlar (40,43) .

Karaciğer vasküler perfüzyon bozukluğunun sonucunda “konjestif hepatopati” olarak tanımlanan parankim kaybı meydana gelmeye başlar. Konjestif hepatopati, genellikle hepatik venlerin tıkanması ile başlar, arterial akımın artışıyla daha da şiddetlenir (44) .

Bu dolaşım bozukluğu da var olan patolojinin daha da artmasına ve hepatosit hasarının daha da ilerlemesine neden olmaktadır. İleri evrelerde akut inflamatuvar reaksiyonun kaybolması ve fibroz dokunun artıp karaciğerin büzülmesi nedeniyle karaciğerin boyutu küçülür. Hastalığın ileri ve erken dönemleri arasında ise daha çok sağ lob küçülürken, sol lob ve kaudat lob büyük kalabilir. Karaciğerin yüzeyi nodüller nedeniyle düzensiz şekil almıştır. Neticede normal parankimal yapı, fibröz bantlarla çevrili nodüler bir yapı haline dönüşür (42) .

Portal hipertasyon reversibl kısım (stellat hücre kontraksiyonuna bağlı) ve irreversibl kısımdan (sinüzoid kapillarizasyonu ve sinüzoid stenoza bağlı) oluşur (18) .

Karaciğer sirozunun doğası gereği, hepatosellüler rejenerasyon için devamlı bir uyarı söz konusudur. Bu uyarılma sonucunda erişkin hepatositlerde genetik değişiklikler ve bunun sonucu olarak displastik/neoplastik monoklonal populasyonlar ortaya çıkabilir. Diğer bir

olasılık ise hepatik progenitör hücrelerin (HPH) aktivasyonu ve anormal farklılaşma ile kanser hücrelerine dönüşmesidir. Siroz, matür hepatositlerin rejenerasyon kapasitesini kısıtlar.

Bu zeminde, inflamatuvar ve fibrotik aktivite HPH'in aktivasyonunu kolaylaştırır. Progenitör kök hücrelerin mikroçevresindeki fibrozis ve benzeri değişiklikler, direkt malign transformasyon ile sonlanabilir ya da bu hücreler önce normal hepatositlere farklılaşır, daha sonra neoplastik transformasyona uğrarlar (45,46) .

2.2.5. Sınıflama

2.2.5.1. Morfolojik Sınıflama

Siroz, karaciğerin makroskopik görünümüne ve oluşan nodüllerin özelliklerine göre makronodüler, mikronodüler ve mikst nodüler tip olarak üç morfolojik şekilde incelenir (47) .

a: Mikronodüler Siroz: Çapı 3 mm'den küçük rejenerasyon nodülleri, kalın, düzenli septa oluşumu ile karakterizedir. Zamanla mikst veya makronodüler tiple sonuçlanır (48) . Alkol, hemakromatozis, sekonder biliyer siroz, hepatik ven obstruksiyonu bu gruba örnektir (47) .

b: Makronodüler Siroz: Değişik büyüklükteki nodüller ve irregüler septalarla karakterize, nodüllerin boyutu en küçük 3 mm'dir. Kronik viral hepatitler, Wilson sirozu, alfa-1 antitripsin eksikliği, otoimmün hepatit bu grupta bulunur (47,49) .

c: Mikst Nodüler Siroz: Hem mikro hem makro nodüllerden oluşur. Sirozların çoğu bu gruba girer (47) .

Morfolojik sınıflamanın kullanımının sınırlı olmasından ötürü daha çok tarihi bir önemi vardır. Bunun sebepleri etiyojijiyi göstermede nonspesifik olması, morfolojik görünümün karaciğer hastalığının ilerlemesi ile değişebilmesi ve genellikle mikronodüler sirozların makronodüler siroza dönüşmesi, serolojik belirteçlerin günümüzde sirozun etiyojijisini açıklamada morfolojiye göre çok daha spesifik olmasıdır (50,51) .

2.2.5.2. Histolojik Sınıflama

Periportal (veya biliyer) siroz, safra stazı, safra kanallarında azalma ve portal alanda artmış miktarda bağ dokusu ile karakterizedir. Lobüler yapı korunmuştur. Biliyer atrezi, kistik fibrozis ve ilerleyici ailesel intrahepatik kolestazlı çocuklarda görülür.

Postnekrotik siroz, kronik ve tekrarlayan karaciğer hücre yıkımının bir sonucudur. Hepatositler, portal alanlar veya fibröz septa arasındaki ara yüzde oluşan güve yeniği nekrozu ile karakterizedir. Viral hepatit B veya C'nin neden olduğu kronik aktif hepatit, neonatal hepatit, otoimmün veya idiyopatik inflamasyon sonucu görülebilir.

Kardiyak siroz sentrilobüler hemorajik nekroz ile karakterizedir. Konjestif kalp yetmezliği, konjenital kalp hastalığı veya konstriktif perikardit nedeniyle artan sağ atriyal basınç, hepatik ven basıncında artışa ve sentrilobular bölgelerde kan akışının bozulmasına neden olur. Venoklüziv bozukluklar ve Budd-Chiari sendromu da sentrilobüler hemorajik nekroz ile sonuçlanır (49,52) .

2.2.5.3.Etiyolojik Sınıflama

Viral nedenler, otoimmün hepatitler, biliyer nedenler, metabolik nedenler, ilaçlar ve toksik maddeler, vasküler nedenler, diğer nedenler olarak sınıflandırılır (53) .

2.2.5.4. Fonksiyonel Sınıflama

Karaciğer sirozu aktif ve inaktif formlara ayrılır. Hasta tanı aldıktan sonra takiplerinde aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) değerlerinde yükseklik olursa aktif; AST ve ALT değerleri normal olursa inaktif olduğunu gösterir (54) .

2.2.5.5. Klinik Evre Sınıflaması

Siroz fonksiyonel olarak sınıflandığında kompanse ve dekompanse olarak iki sınıfa ayrılır. Kompanse dönem normal yapılanmanın fibrozis ve nodülleşme ile hasarlandığı ve portal hipertansiyonun yerleştiği dinamik bir süreçtir (38) . Halsizlik, yorgunluk, güçsüzlük, bulantı, kas krampları gibi nonspesifik semptomlar nedeniyle yapılan tetkikler, fizik muayene sonucu tanısı konur. Sinsi bir hastalık olması sebebiyle ancak % 25-30 kadarı kompanse dönemde tanı alır. Kompanse dönem aylar ve yıllarca devam edebilir (2) .

Kompanse sirozlu hastaların %5-7 si birkaç yıl içinde dekompanse siroza ilerlemektedir (3,4) . Dekompanzasyondan büyük ölçüde portal hipertansiyondaki progresyon sorumludur. Hepatik Ven Basınç Gradienti (HVPG)> 12 mmHg düzeyine eriştiğinde, kronik karaciğer hastalığının diğer organları ve sistemleri de ilgilendiren sistemik bir hastalık haline dönüşümü için gerekli olan eşik değere erişilmiş olur (38) . Splanknik dolaşım bölgesinde meydana

gelen periferik arteriyel vazodilatasyon ve buna bağlı ortaya çıkan hiperdinamik sirkulasyon, dekompanse sirozun klinik bulgularına neden olmaktadır. Dekompansasyon durumunda; asit, varis kanaması, hepatik ensefalopati ve ikter bulgularından biri veya daha fazlası ortaya çıkmıştır (3,4) . Asit varlığı dekompanse döneme geçişi gösteren en önemli bulgudur (55) .

Kronik karaciğer hastalığının çoğu formunda, son aşama klinik dekompanse siroz ile siroz iken, önceki aşamalarda daha düşük derecelerde fibroz veya siroz vardır (56) .

Ülkemizde sık rastlanan posthepatik ve kriptojenik sirozlarda portal hipertansiyon bulguları, batı ülkelerinde sık görülen alkolik sirozlarda hepatomegali ve hepatosellüler yetersizlik bulguları sık görülür (2) .

2.2.6 Klinik Bulgu ve Semptomları

2.2.6.1. Semptomlar

Kompanse sirozu olan hastalar genellikle asemptomatik olmakla beraber siroz başlangıcından önce ya da siroz döneminde anoreksi, kilo kaybı, bulantı, ateş gibi nonspesifik semptomlar görülebilir. Dekompanse sirozu olanlar sarılık, kaşıntı, st gastrointestinal kanama bulguları (hematemez, melena, hematokezya), asite bağlı karın şişkinliği, hepatik ensefalopatiye bağlı bilinç değişikliği gibi şikayetlerle başvurabilir (57) .

Hastalık ilerledikçe halsizlik gibi karakteristik olmayan şikayetler gelişir. Yorgunluk, halsizlik, güçsüzlük hastaların yarısında dikkati çekecek derecede ve sık görülür. Pek çok diğer kronik hastalıkta da ortaya çıkması nedeniyle tanı değer azdır ve tanıdan aylar hatta yıllar öncesinden beri var olabilir. Genellikle hissedilen yorgunluk, halsizlik gün boyunca giderek artar. Halsizlik uzun sürelidir ve hastalığın ilerlemesi ile halsizliğin ve güçsüzlüğün şiddeti artar. Uyku problemleri sabah uyandığında dinlenmemiş ve güçsüz hissetme, sinirlilik, anksiyete ve depresyon, libido kaybı görülebilir (33) .

Sebebi bilinmeyen ateş, bulantı, spontan burun veya diş eti kanaması, ciltte ekimozlar, kas krampları, kaşıntı, kilo kaybı veya kiloda artış, dispne, kıllarda azalma ve dağılımında bozukluk, ödem, erkeklerde impotans ve jinekomasti, kadınlarda menstrual değişiklikler görülebilmektedir (33) .

Dispeptik şikayetler, şişkinlik, iştah kaybı, kilo kaybı gibi yakınmalar dikkati gastrointestinal sisteme yönlendirebilir. Karaciğer sirozlu hastaların %10-15'inde gastrik veya duodenal peptik ülser bulunmaktadır. Hastalarda gelişen portal hipertansiyona bağlı olarak gastrointestinal kanamalar sıktır. Bu kanamalar başta özofagus varisi olmak üzere duodenal

ve gastrik ülser, vasküler ektazi, portal hipertansif gastropati ve hemobiliaya bağlı olabilir (33). Hastaların %15-25'inde hematemez başvuru anındaki semptomdur (58).

İştahsızlık özellikle sarılığı olan (hepatosellüler veya biliyer obstrüksiyona bağlı) olgularda daha belirgin olan ve sık görülen bir semptomdur. Hastalardaki tat ve koku bozuklukları da iştahsızlığı artırır. İştahsızlık bazen kas ve yağ dokuda azalma ve malnütrisyon bulguları ile birlikte ciddi derecede olabilir, ancak vücutta sıvı birikimi (asit, ödem) varsa kilo kaybı tam olarak değerlendirilemeyebilir (33).

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

Kilo kaybı sıklıkla iştahsızlık ve gıda alımındaki azalmaya bağlıdır. Hastalığın ilerlemesi ile kas kitlesinde ve yağ dokuda azalma olur ve hiperkatabolik durumların eklenmesi (enfeksiyon gibi) ile daha belirgin hale gelir. Sirozlu hastalarda kilo artışının en sık nedeni vücutta sıvı birikimidir. Ancak nadiren obezite kilo artışının sebebi olabilir (19,59).

Karın ağrısı görülebilir ve ağrı karaciğerin büyümesi, Glisson kapsülünün gerilmesi veya asite bağlı gelişmektedir (58).

Diyare barsak motilitesindeki değişiklikler, bakteriyel aşırı çoğalma, intestinal permeabilite değişiklikleri, safra asitlerinin eksikliği gibi multifaktöriyel sebeplerle gelişebilir (60).

Ağrılı, istemsiz adale kasılmaları sıklıkla bacak ve ayaklarda istirahatte gece oluşur ve asimetric özelliktedir. Karaciğerdeki yetersizliğin şiddeti ve hastalığın süresi ile ilişkilidir. Efektif plazma hacminin azalması ile korelasyon gösterir (61).

Kaşıntı kolestatik orjinli (primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, biliyer obstrüksiyon) siroz olgularında sıktır. İntermittan ve hafif veya yaygın ve şiddetli olabilir. Özellikle ekstremitelerde belirgindir, yalnız gövdede, boyun ve yüzde nadirdir. Bazen genital bölgede de olabilir. Sıcak banyodan sonra ve gece cilt sıcak iken daha yoğundur. Plazma safra asit konsantrasyonundaki artış ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır (62).

Ateş özellikle alkolik sirozda yaklaşık % 40, postnekrotik sirozda ise % 10 oranında sebepsiz görülebilir. Ancak genellikle sekonder bakteriyel bir enfeksiyon (spontan bakteriyel peritonit vb.) ilişkilidir.

Özellikle pulmoner tutulumun olduğu α -1 antitripsin eksikliği ve kistik fibrozise bağlı siroz olgularında sarılık ve birlikte dispne görülür. Bunun dışında asitle birlikte plevral sıvı varsa dispne olabilir (63).

Erkek alkolik sirozlu olguların yaklaşık %70'inde, non-alkolik sirozlu olguların da %25'inde impotans vardır. Feminizasyon ve hipogonadizm karaciğer yetersizliğinin derecesi

ile korelasyon gösterir. Cinsel fonksiyonlar halsizlik ve depresyondan da etkilenir. Alkolik olgularda impotans nonalkolik sirozlulara göre daha uzun zamandan beri ve daha şiddetli özelliktedir. Kadınlarda ise cinsel davranışlar çok değişkendir. Kadın hastalarda cinsel istekte azalma, orgazm yokluğu ve disparoni vardır (33) .

2.2.6.2. Bulgular

Dekompanse siroz hastasının tipik bir görüntüsü vardır. Yaygın kas kaybı nedeni ile bacaklar ince, yüz bölgesindeki yağlar kaybolmuş, yanakları çökmüş, dudaklar koyu kırmızı, papiller atrofi nedeni ile dil düz ve kırmızı olur, ağız kenarlarında çatlaklar mevcuttur. Batındaki masif asit ile beraber karın şişer ve gerginleşir. Abdominal kıl kaybı nedeni ile karın cildi parlak gözükür. Yüzeysel abdominal venöz damarlar belirgindir, ancak bu bulgu nadir görülür. Gövdenin üst kısımlarında ve yüzde spider anjiomlar görülür. Hiperdinamik sirkülasyon nedeni ile cilt sıcak ve kurudur, nabız kuvvetlidir. Hastalığın ileri evrelerinde sarılık genellikle vardır, sarılığa kaşıntı da eşlik ediyorsa tırnak izlerine rastlanabilir. Ellerde palmar eritem gözlenir, el sırtı derisi ince, atrofik ve buruşuktur. Ekstremitelerde genellikle peteşi ve ekimozlar görülür (64) .

Fetör hepaticus, ilerlemiş karaciğer hastalığı olan kişilerde nefese yayılan hafif şekerimsi bir koku şeklinde hissedilebilir. Çürük elma kokusuna benzetilir (16) .

Ciltte solukluk (gastrointestinal kan kaybı, hipersplenizme ikincil hemoliz, malabsorbsiyona bağlı demir ve folat eksikliği, kronik hastalık anemisi sonucu oluşabilir (65,66) .

Primer biliyer siroz (PBS) ve diğer kolestatik orjinli sirozlarda, hemokromatozis ve porfiriya kutenea tarda olgularında melanin pigmentinde diffüz artış olabilir. Pigmentasyonun aksine PBS olgularında vitiligo da görülebilir. Hatta vitiligo diffüz pigmentasyondan daha siktir (67) .

Sarılık, serum bilirubin 2-3 mg/dl nin üstüne çıktığında aşık hale gelen cilt ve müköz membranlardaki renk değişikliğidir. Sarılık hepatik disfonksiyonun en erken ve tek belirtisi olabilir (68) . Ayrıca hiperbilirubinemi nedeniyle koyu renkli- kola rengi idrar görülebilir.

Keyser-Fleischer halkası korneanın Descement membranında aşırı bakır birikimine bağlı olarak kornea periferinde görülen kahverengimsi yeşil halkalardır. En sık bakır birikimi ile giden ve siroz ve nörolojik semptomlara neden olan Wilson hastalığında görülen bir bulgudur (55,69,70) .

Spider anjiom, daha çok gövde, yüz ve üst ekstremitelerde gözlenen santral bir arteriyolden çevreye doğru dağılan küçük damarlardan oluşan örümceğe benzer vasküler lezyonlardır. Büyük olanlarında pulsasyon gözlenebilir. Arteriyolün üstüne basmakla kaybolur. Hepatik fonksiyonlar düzelirse küçülerek kaybolabilirler. Patogenezi tam olarak anlaşılamamış olsa da seks hormon metabolizmasındaki değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir (71) . Süperior vena cava'nın drene ettiği gövdenin üst kısımlarında beşten fazla spider anjioma görülmesi kronik karaciğer hastalığını düşündürür (65,72) .

Koagülasyon bozukluğuna bağlı ciltte telenjektaziler ve mukozal kanamalar saptanabilir (72) . Karaciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın derecesine ve pıhtılaşma bozukluğuna bağlı olarak vücut ve ekstremitelerde ekimozlar olabilir. Trombositopeniye bağlı peteşi ve kanamalar görülebilmektedir (55,69,70) .

Parotis bezi büyümesi yağ infiltrasyonu, fibrozis ve ödem nedeniyle olur ve bez hiperfonksiyonuna yol açar. Sıklıkla alkol kullanımı olan hastalarda görülür (73) .

Karaciğerin sistemik dolaşımdaki hormonları metabolize edememesinden kaynaklanan endokrin belirtiler görülebilir. Hiperinsülinemi veya Diyabetes Mellitus (DM) , hipotiroidizm, uygunsuz antidiüretik hormon sendromu, jinekomasti, feminizasyon, gecikmiş puberte, osteoporoz ve osteopeni klinikte sık karşılaşılan endokrin belirtiler olarak sayılabilir (74) .

Erkeklerde meme glandüler dokularının benign proliferasyonuna bağlı palpable hale gelmesi olan jinekomasti, kıllarda azalma, feminizasyon, testiküler atrofi gelişiminden adrenal bezlerden androstenedion salınımının artışına bağlı periferik dokuda östradiole dönüşümü sorumludur (75) . Ancak sirozlu hastalarda sık gözlenen diğer neden spironolakton tedavisidir. Spironolakton testosteronun östradiola aromatisasyonunu artırır ve testislerde testosteron üretimini azaltır. Ayrıca spironolakton antiandrojen gibi davranır (76) .

Palmar eritem, seks hormon metabolizma bozukluğuna bağlı elin tenar, hipotenar ve parmak pulpalarını kapsayan kızarıklık şeklinde görülür. Avuç içinde yoktur. Karaciğer hastalıklarına spesifik değildir, gebelikte, romatoid artrit, hipertroidide, hematolojik malignitelerde de görülebilir (16,77) .

Muehrcke tırnağı, tırnak üzerinde beyaz bantlar; Terry tırnağı ise tırnağın proksimal 2/3'ünün beyaz, distal 1/3'ünün kırmızı olmasıdır. Hipoalbuminemiye bağlı oluştuğu düşünülür. Nefrotik sendromda da görülür (78) .

Çomak parmak tırnak yatağı ile proksimal tırnak kıvrımının arasındaki 160 derece olan açının 180 dereceden daha büyük olmasıdır (55,69,70) . Sık görülmekte, hipertrofik osteoartropati ile ilişkilidir ve oksijen desaturasyonuna bağlanmaktadır. Genellikle hafif

derecede çomaklaşma vardır. Özellikle primer biliyer sirozda, hipoksik olgularda daha belirgindir (79) .

Dupuytren kontraktürü, Hipoksantin metabolizmasında oluşan serbest oksijen radikallerine bağlı olduğu düşünülen palmar fasyanın kalınlaşıp kısılmasıyla oluşan, parmakların fleksiyonuna yol açan deformitedir. Erken dönemde gözle görülmeyebilir ancak muayene ile palpasyonla avuç içinde sertlik görülür (55,69,70) . Alkolik sirozda daha fazla görülür (80) .

Kolestaza bağlı serum kolesterol düzeyinin yükselmesi ile kolesterol ekstremitelerin ekstansör yüzeylerinde yerleşen sarımtırak ya da kahverengi nodüller şeklinde ksantom olarak dermis ve subkutan dokuda birikir. Nadiren gözde ksantelezmalar gelişebilir (68) .

Kaput medusa, portal hipertansiyona bağlı periumblikal venler ile umblikal ven arasında oluşan kollaterallere bağlı karın duvarında oluşan görünümdür. Cruveilhier-Baumgarten üfürümü, portal hipertansiyonu olan hastalarda epigastriumda oskültasyon ile duyulan kollaterallere bağlı venöz üfürümdür. Karaciğer, sirozun etiyolojisine bağlı olarak küçük, normal boyutlarda ya da büyümüş gözlenebilir, kontürlerindeki nodülariteye bağlı düzensizlik ele gelebilir (81) . Olguların %70'inde karaciğer büyümüş, palpabl ve sıkı, hatta serttir ve keskin ya da nodüler kenarlara sahiptir; sol lob belirgin olabilir (58) . Splenomegali, portal hipertansiyona bağlı oluşmakta, dalak büyüklüğü portal basınçla korele olarak artmaktadır (81) . Bazı hastalarda büyümüş dalağa bağlı olarak sol üst kadran ağrısı görülebilir (82) . Genelde non-alkolik siroz hastalarında görülmekle beraber başka hastalıklarda da gözlenebilir. Asit, hipoalbuminemi ve portal hipertansiyona bağlı olarak peritoneal kavitede sıvı birikimidir (81) .

Akut hepatosellüler atak veya gastrointestinal kanama nedeniyle ortaya çıkmaları haricinde, hastada gece-gündüzün tersine dönmesiyle karakterize ensefalopati, asteriksis, titreme, disartri, hezeyan, uyuşukluk ve en sonunda koma geç dönemde görülür (58) . Flapping tremor hasta dirseklerini bükmeden kollarını öne uzatıp el bileklerini dorsifleksiyona getirip parmaklarını açtıktan sonra el bileklerinden ve parmaklardan olan kaba irregüler hareketlere denir ve hepatik ensefalopatiye bağlı tremoru düşündürür. Asteriksis sıklıkla bilateral olmakla beraber her iki tarafta senkron olmayabilir. Sirozlu hastalar dışında üremi ve şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda da gözlenebilir (55,69,70) .

Biliyer staz steatoreye ve yağda çözünen vitamin eksikliğine neden olur. Hipersplenizmden kaynaklanan hemolize ikincil olarak pigmentli safra taşları da görülebilir (83) .

Sirozun kardiyovasküler bulguları, periferik vazodilatasyon, pulmoner vasküler direnç artışı ve artmış kardiyak debidir. Sirozda sistemik hipertansiyon yaygın değildir (65) . Siroz ilerledikçe hastalarda sıklıkla arteriyel kan basıncı düşük saptanır. Önceden hipertansif olan hastalar normo-hipotansif olarak seyrederek. Bu durum hepatorenal sendrom gelişimine zemin hazırlar (84) .

Sirozu HCV hepatitine bağlı olanlarda kriyoglobulinemi ve membranoproliferatif glomerülonefrit gelişebilir (85) .

Siroz ile ilişkili olarak karaciğer disfonksiyonu nedeniyle sitokinlerin, bakterilerin ve endotoksinlerin dolaşımından temizlenmesinde bir zayıflama ile sonuçlanan sistemik immün fonksiyon bozukluğuna bağlı enfeksiyonlara yatkınlığın artması önemli bir mortalite nedenidir. Siroz hastalarında en sık görülen enfeksiyonlar spontan bakteriyel peritonit, idrar yolu enfeksiyonları ve pnömonidir (86) .

2.2.7. Laboratuvar Bulguları

AST ve ALT, siroz hastalarında genellikle ılımlı bir yükseklik gösterir. AST, ALT'ye göre daha sık yükselir. Aminotransferazların normal olması siroz tanısını ekarte ettirmez, yüksek olması aktif sirozu gösterir. Kronik hepatit süresince ALT>AST iken, siroz başladıktan sonra AST/ALT>1 olur (87) . Artmış AST/ALT oranı özelliklerde erişkinlerde alkolik karaciğer hastalığı ve kronik hepatit C'ye bağlı sirozda görülmektedir (72) .

Sirozlu hastalarda alkalen fosfataz (ALP) genellikle yüksek saptanmakla birlikte, bu yükseklik normalin üst sınırının 2-3 katından daha azdır. Primer sklerozan kolanjit, primer biliyer siroz gibi kolestatik karaciğer hastalıklarında çok daha yüksek saptanabilir (77) .

Gama-glutamil transpeptidaz (GGT) düzeyleri ALP ile oldukça korele fakat nonspesiftir. Diğer nedenlere göre, alkole bağlı sirozlarda çok daha tipik olarak yüksek gözlenir (16) .

Kompanse sirozlu hastalarda bilirubin normal bulunabilir. Siroz progrese oldukça yükselir. Biliyer sirozlarda yükselişi kötü prognozu gösterir (88) .

Albümin sadece karaciğerde üretildiği için sirozdaki biyokimyasal değişikliklerden en önemlisi karaciğerin sentez fonksiyonunu gösteren serum albümin düzeyinde düşme, karaciğer dışı retikuloendotelyal sistemde yapılan gama globülin düzeyinde artıştır. Normalde 1 olan albümin/globülin oranı sirozda tersine döner. Protein elektroforezinde de geniş tabanlı bir poliklonal gamopati gözlenir (89) . Protein elektroforezinde gama globülin artışı kronik karaciğer hastalığı ve siroz için önemli bir bulgudur (69,70) . Alkolik ve kriptojenik

sirozlularda genelde immun globulinler artar (90) . Otoimmun hepatitte IgG, viral hepatitte IgG, alkolik sirozda IgA, primer biliyer sirozda ise IgM'deki artış çok belirgindir (89,90) . Son zamanlarda serum hyaluronate seviyesinin ölçülmesi ile sirozun varlığının %90'ın üzerinde gösterildiği tespit edilmiştir (90) .

Pıhtılaşma faktörlerinin çoğu karaciğerde sentezlendiğinden karaciğer sentez fonksiyonunun azalması pıhtılaşma faktörü üretimini bozarak protrombin zamanının uzamasına neden olur. Protrombin zamanının uzaması hepatik disfonksiyonun ciddiyeti ile koreledir. K vitamini verilmesi ile düzelmeyen protrombin zamanındaki belirgin uzama, kötü prognoza işaretir (77) .

Asiti olan sirozlu hastalarda hiponatremi çok yaygındır. Primer olarak antidiüretik hormon fazlalığına bağlı serbest suyun ekskresyonundaki bozukluktan kaynaklanan dilüsyonel hiponatremi görülür. Sirozun ilerlediğini ve son dönem karaciğer hastalığı olduğunu gösteren bir parametredir. Diüretik kullanan hastalarda özellikle dikkatli olunmalıdır (91) .

Portal hipertansiyona bağlı oluşan sekonder hipersplenizm nedeniyle anemi, lökopeni, trombositopeni gelişebilir (42) .

Sirozlu hastaların %75'inde anemi görülür. Kanama, hemoliz, folat ve B12 eksikliğine bağlı olarak hipokrom mikrositer veya makrositer tipte anemi olabilir. Ancak çoğunlukla anemi normokrom normositer tiptedir. Bu hastalarda kronik inflamasyonun kemik iliğine etkisi ve ileri karaciğer hastalıklarında proinflamatuvar sitokinlerin seviyesindeki artmaya bağlı eritropoetin seviyesinde azalma gözlenebilir (70) . Alkolik sirozlarda, alkol tarafından eritrosit yapımının doğrudan baskılanması ve folat eksikliği nedeniyle, makrositer tipte anemi görülebilir. Ayrıca hipersplenizm mevcut anemiyi artırır (42) .

Kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişen siroz için en sensitif ve spesifik laboratuvar bulgusu düşük trombosit sayısıdır (<150,000/ mm³) (16) . Trombositopeni, portal hipertansiyona bağlı konjestif splenomegali nedeniyle oluşur. Trombosit sayısı nadiren 50000/ml'nin altına düşer (92) .

Trombositopeni düzeyi dalak büyüklüğü ile korelasyon göstermeyebilir. Çünkü karaciğerde sentezlenen ve trombositler için büyüme faktörü olan trombopoetin eksikliğine bağlı gelişmiş de olabilir (42) .

Plazma amonyak konsantrasyonu yapım ile klirens arasındaki dengeye göre değişiklikler gösterir. Yapım esas olarak kalın bağırsakta, diyetle alınan protein ve aminoasitlerin metabolizması sonucu olur. Amonyakın klirensi ise karaciğerde gerçekleşir. Karaciğerden tek geçişte portal venöz amonyağın % 80'i uzaklaştırılır. Parankimal karaciğer

hasarı veya portosistemik şantlara bağlı olarak amonyak düzeyinde artış gözlenir. Sirozlu hastalarda gastrointestinal sistem kanamaları kolonda amonyak üretimini artırmakta ve hepatik ensefalopatiyi tetiklemektedir (72) .

Viral hepatitlere yönelik hepatit B, C ve Delta virüsüne ait serolojik göstergeler araştırılmalıdır. Özellikle hastalarda HCV-RNA ve HBV-DNA bakılmalıdır. Alfa-fetoprotein (AFP) sirozda hafif artabilir, fakat sürekli bir artış olması hepatosellüler karsinom (HCC) gelişimi yönünden bir göstergedir, bu yüzden siroz tanısı konulduktan sonra AFP düzeyi 6 ayda bir kontrol edilmelidir.

Sirozun nadir görülen nedenlerini ortaya çıkarmak için serum demiri, serum ferritini, serum transferrin saturasyonu, serum bakır düzeyi, 24 saatlik idrarda bakır seviyesi, seruloplazmin düzeyi, alfa-1 antitripsin düzeyi, anti mitokondrial antikor (AMA), anti nükleer antikor (ANA), anti düz kas antikor (ASMA), anti liver/kidney mikrosomal tip 1 antikor (Anti- LKM1) bakılmalıdır (90) .

2.2.8 Radyolojik Bulgular

Sirozun varlığını göstermede ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilir. Sirozla uyumlu bulgular karaciğer konturunda nodülarite, sol/kaudat lob hipertrofisi ile birlikte ya da birlikte olmaksızın karaciğer boyutunda küçülme, splenomegali ve özellikle portal hipertansiyon bulgusu olan intraabdominal kollateral damar oluşumunun görülmesidir (16) . Her üç görüntüleme yönteminde de, karaciğer sınırlarında düzensizlik, parankimde heterojenite, nodülarite, batında asit, splenomegali saptanabilir. Etiyolojiye yönelik olarak biliyer sirozlarda safra yollarında anormallikler gözlenebilir (93) .

Ultrasonografi; sirozu tanımak ve mevcut siroz zemininden hepatosellüler kanseri taramak için her yerde uygulanabilen, en çok kullanılan, en ucuz ve non-invaziv olması nedeni ile ilk seçenek görüntüleme yöntemidir (69,70,94) . Dezavantajları kişiye bağımlı, subjektif olmasıdır. Hepatik arter ve venöz sistemin anatomisi ve kan akımının, portal ven çapı, volümü, ortalama ve maksimum velositesi, akımının değerlendirilmesinde doppler USG tercih edilir (65,93) . Dalak uzunluğunun 12 cm'yi ve portal ven çapının 12 mm'yi geçmesi portal hipertansiyon bakımından anlamlıdır (69,70,94) . Normal portal akım hepatopedal iken portal hipertansiyonda sol gastrik, paraduodenal ve paraumbilikal venlerde hepatofugal akım oluşur (65) . Normalde sağ hepatik vende akım trifazikken ileri fibroziste bifazik olur (93) . Normalde süperior mezenterik ve splenik ven çapı inspirasyonda %50-100 artış göstermekte,

ekspirasyonda ise azalmaktadır. Portal hipertansiyonda ise bu değişikliklerde azalma olur. Derin inspirasyonda portal ven çapında %20'den daha az bir artış olması %81 sensitivite ve %100 spesifite ile portal hipertansiyon lehinedir (95) .

Sirozda karaciğer morfolojisi, kenarı, yüzeyi ve portal hipertansiyon açısından patolojik görüntüleme kıyaslamasında MRG sensitivitesi USG ve BT'ye göre daha düşük olmasına rağmen, karaciğerde nodül değerlendirmesinde daha etkindir. Displastik nodüllerde erken HCC gelişimini en iyi gösteren yöntem MRG'dir (96) . MR Anjiyografi portal ven trombozu tanısında USG den daha değerlidir. Portal ven kan akışının hacmini ve yönünü belirleyebilir (97,98) .

Hepatik fibrozisi gösterme yöntemlerinden biri de transient elastografi (fibroscan) dir. Karaciğerdeki skar artışı, dokunun sertliğinin (elastisite) de artışı ile ilişkilidir ve ultrason yöntemi ile yapılan elastografi ile bu sertlik ölçülür. Doku sertliğini göstermeye yarayan birçok metot geliştirilmeye devam etmektedir (99) .

Sekonder biliyer sirozdan şüphelenilen hastalara endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) yapılmalıdır (100) .

Radyonüklid görüntüleme siroz tanısını düşündürmesi açısından faydalıdır. Tc99m sülfür kolloid normalde retikuloendotelial sistem hücreleri tarafından alınır (101) . Karaciğerde heterojen bir tutulum olması, dalak ve kemik iliğindeki tutulum artışı kolloid kayması olarak adlandırılır ve sirozun bir göstergesidir. Fakat tanı koydurucu bir bulgu değildir (100) .

Üst sindirim sistemi endoskopik incelemelerinde, özofagus ve midedeki varisler tanınabilir. Portal gastropatinin değerlendirilmesinde kullanılır. Gastrointestinal kanamalı, sirozlularda kanama nedeninin araştırılmasında yararlıdır (102) .

2.2.9. Tanı

Hastanın hikayesi ve fizik muayene bulguları tanı ve ayırıcı tanı için çok değerli ipuçları verir. Bu nedenle olası sebepleri saptama, hastalığın başlama zamanını ve seyrini, komplikasyonları öğrenmek için hastanın çok iyi sorgulanması ve sistemik olarak muayene edilmesi gereklidir (103) . Fizik muayene bulgularının yokluğu sirozu dışlamaz.

Kronik karaciğer hastalığı bulunan her hastada siroz tanısı mutlaka değerlendirilmelidir. Kompanse sirozu olan asemptomatik hastalarda sirozun tipik bulguları olmayabilir ve tanı için genellikle sirozun tanısında "altın standart" olarak kabul edilen karaciğer biyopsisi ile histolojik değerlendirme gerekir. Kronik karaciğer hastalığının semptomları ve işaretleri olan

hastalarda ise siroz tanısı karaciğer biyopsisi gerekmeksizin noninvazif görüntüleme yöntemleri ile konulabilir (16) . Özellikle dekompanse dönemde portal hipertansiyona bağlı belirtilerin bulunması, hemostaz problemlerinden dolayı kontrendikasyon oluşması gibi nedenlerle karaciğer biyopsisi yapılmaksızın klinik olarak karaciğer sirozu tanısı konulabilir (63) .

Sirozun altın standart tanısı, otopsi ya da karaciğer transplantasyonu sırasından çıkarılan karaciğerin incelenmesidir. Klinik pratikte tanı perkütan, transjuguler, laparoskopik ya da radyolojik görüntüleme eşliğinde alınan biyopsinin incelenmesi ile konur. Hangi yöntemin kullanılacağına hastanın kliniğine göre karar verilir. Karaciğer biyopsisinin sensitivitesi yüzde 80-100 arasında değişir, bu biyopsi alımında kullanılan metoda, biyopsinin büyüklüğü ve elde edilen örneklerin sayısına bağlı olarak değişir. Karaciğer fibrozisi ve inflamasyonunda knodell, ishak ve metavir gibi skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Fibrozisin en ileri aşaması sirozdur. Köprüleşme fibrozisi ve rejenerasyon nodüllerinin oluşumu ile siroz tanımlanır (104) . Karaciğer biyopsisi bazı durumlarda hemakromatozis, non alkolik steatohepatit, Wilson hastalığı ve alfa-1 antitripsin eksikliği gibi altta yatan nedeni de tanımlayabilmektedir (105) .

2.2.10. Komplikasyonları

Sirozda çoğu ölümcül seyreden, hızlı ve erken müdahalenin hayati önemi olan komplikasyonlar görülür. Özefagus ve gastrik varis kanamaları, asit, hepatik ensefalopati, hepatosellüler yetmezlik, hepatosellüler karsinom, spontan asit enfeksiyonu, renal fonksiyon bozukluğunun olduğu hepatorenal sendrom, solunum sistemi komplikasyonunun olduğu hepatopulmoner sendrom, hipersplenizm, kardiyomyopati, enfeksiyonlar, endokrinolojik bozukluklar (diyabetes mellitus, hipoglisemi, feminizasyon, hipogonadizm), arteriyel hipotansiyon görülebilir (106) .

Sirozun iki temel komplikasyonu portal hipertansiyon ve karaciğer yetmezliğidir. Diğer komplikasyonlar bu temel komplikasyonlar zemininde gelişir. Özofagus varisi ve asit hiperdinamik dolaşım ve portal hipertansiyonun; sarılık karaciğer yetersizliğine bağlı olarak bilirubin ekskresyonundaki azalmanın; ensefalopati ise hem portal hipertansiyonun hem de karaciğer yetersizliğinin ortak bir sonucu olarak gelişir. Portal hipertansiyonun bir sonucu olarak gelişen asit zemininde spontan bakteriyel peritonit ve hepatorenal sendrom gelişebilmektedir (16) .

2.2.10.1. Portal Hipertansiyon

Portal ven; splenik ven, tüm ince barsak ve sağ kolonu drene eden superior mezenterik ven ve kolonun geri kalanı ile rektumun drenajını sağlayan inferior mezenterik venin birleşmesi ile oluşur. Portal venöz sisteme aynı zamanda sol gastrik, gastroepiploik ve pankreatik venler de drene olur. Karaciğer içinde sağ ve sol ana dallara ayrılır, onlar da daha küçük dallara ayrılarak uzanırlar. Umblikal ven portal venin sol dalına açılır. Portal ven ile gelen kan sinüzoidlerde hepatik arterle gelen kanla karışır. Sinüzoidlere gelen kan buradan hepatik venüllere dökülür, hepatik ven aracılığıyla vena cava inferiora açılır (107) .

Normal portal venöz basınç yaklaşık 7 mmHg (5-10 mmHg) veya 7-17 cmH₂O' dur. HVPG portal ven ve inferior vena cava arasındaki basınç farkıdır. Normal hepatik venöz basınç gradienti (HVPG) 1-5 mmHg arasındadır (38,108) .

Portal hipertansiyon (PHT) ; portal basıncın 6-10 mmHg üzerine çıkması ya da portal ven-hepatik ven basınç gradientinin 5 mmHg üzerine çıkmasıdır (109) .

Sirozda portal hipertansiyon gelişimi hem portal kan akımına karşı gelişen direnç hem de artmış portal venöz akımdan kaynaklanır (110) .

Direnci artıran iki unsur yapısal değişiklikler ve dinamik değişikliklerdir. Fibrozis, nodüler gelişim, anjiyogenezis ve vasküler oklüzyonlara bağlı olarak karaciğer mikrosirkülasyonunun bozulması yapısal değişiklikleri meydana getirir. Aktive hepatik stellat hücreler ve myofibroblastlar sinüzoidlerin etrafını çevirir ve fibröz septa ile hepatik damarların vasküler düz kasları içinde yer alırlar. Bu hücrelerin kasılmaları da dinamik değişikliklere neden olur ve vazokonstrüktör maddeler (endotelinler, anjiyotensin-II, norepinefrin, tromboksan A₂) ile dinamik değişiklikler artarken, nitrik oksit gibi endotelial vazodilatörler ile azalmaktadır. Portal hipertansiyon kötüleştikçe, splanknik kan akımı, vasküler endotelial büyüme faktörü, nitrik oksit ve splanknik arteriolar vazodilatasyona ve anjiyogeneze neden olan diğer spesifik vazodilatörlerin lokal olarak salınması sebebiyle artar (111) . Buna bağlı sistemik vazodilatasyon, efektif arteriyal kan hacmini azaltarak nörohumoral sistemlerin aktivasyonuna, sodyum retansiyonuna, plazma volüm ekspansiyonu ve hiperdinamik dolaşımın gelişimine yol açar. Bu süreç varis gelişimi ve asit oluşumuna neden olur (16,77) .

Portal ven basıncı yükselirken, splanknik alanda kanın akışı rahat olmadığından, tüm organlarda staz oluşur (112) . Portal hipertansiyonun erken evrelerinde dalak büyür ve trombositlerle birlikte diğer kan hücrelerini de sekestre ederek hipersplenizme neden olur (16)

Portal basınç gradiyenti 12 mmHg veya daha fazla ise porto-sistemik kollateraller geliştirecek derecede bir portal hipertansiyon var demektir (110) . Splanknik saha kan hacmini kalbe ulaştırabilmek için başlıca; distal özofagus, splenorenal alan, rektum, retroperitoneum ve karın ön duvarında kollateral damarlar devreye girer. Normalde sağlıklı kişilerde de splanknik saha kanının %6-10 hacmini sistemik dolaşıma taşıyan doğal, önceden var olan kollateral sistem portal ven basıncı yükselmesi üzerine açılarak ve genişleyerek artmış basıncı dekomprese etmeye ve durgunluğa uğramış kanı sistemik dolaşıma ve kalbe taşımaya çalışır. Yüklenen damarlar genişler ve kıvrımlı variköz hal alır. Sistemi kompanse etmek için yeni kollateraller gelişir. Oluşan kollateraller arasında klinikte en tehlikeli olan kardioözofageal bölge yerleşimlidir. Portal hipertansiyon hastalarının en sık rastlanan komplikasyonu olan özofagus varis kanaması, morbidite ve mortalitenin önde gelen sebebidir (112) .

Asemptomatik siroz hastalarında %80-90 oranında portal basınç gradienti artmış saptanmaktadır. Portal hipertansiyon komplikasyonlar gelişene kadar asemptomatik olabilir. Hasta splenomegali, karın duvarında kollateraller ve trombositopeni ile başvurabilir. %40 hastada özofagus varisleri saptanmaktadır. Varisi olmayan hastalar da yaklaşık olarak yılda %6 oranında varis geliştirirler. Diğer klinik bulgular altta yatan etiyojiye ve portal hipertansiyon komplikasyonlarına bağlı olarak değişebilir. Portal hipertansiyon komplikasyonları özofagus varis kanaması, portal hipertansif gastropati, asit, spontan bakteriyel peritonit, hepatorenal sendrom, hepatik hidrotoraks, hepatopulmoner sendrom, portopulmoner hipertansiyon, sirotik kardiyomyopati, portal trombozdur (113) .

2.2.10.2. Özofagus Varisleri ve Varis Kanaması

Sirozun komplikasyonlarında portal hipertansiyondan direkt olarak kaynaklanan, porto-sistemik kollaterallerin oluşumudur. Bunlardan da en belirginini koroner ve gastrik venlerin dilate olarak gastroözofageal varisleri oluşturmasıdır (16) . Tüm sirozluların %40-60'nda vardır. Hacmi ve varlığı altta yatan neden, siroz süresi ve şiddetine göre değişmektedir (114) . Child A hastalarda %42 oranında gastroözofageal varis görülürken, Child B,C hastalarda %72 oranında görülür. Sirozlu hastalarda portal hipertansiyon sebebi ile yeni varis oluşumu yılda %7-8 oranındadır (115) . Varisi olmayan hastalarda endoskopi her 2-3 yılda bir, küçük varisi olanlarda her 1-2 yılda bir, dekompanse hastalığı olanlarda varislerin boyutu ilerlemeden ve kanama gelişmeden daha kısa aralıklarla endoskopi tekrarlanmalıdır (116) . Varisi olan

hastaların olmayanlara göre 1 yıllık mortalite hızları sırasıyla % 3,4, %1 olarak sağ kalımları daha kötü olarak saptanmıştır (3) .

Bazı hastalarda mide fundusunda da varisler (gastrik varisler) bulunur. İzole fundik varislerin görülmesi nadir bir durum olup splenik venin proksimal trombozunu düşündürür. Portal hipertansiyonlu hastalarda daha nadir olarak rektum, kolon, duodenum, jejunum ve ileum gibi bölgelerde de varislere rastlanabilir (117) .

Hiperdinamik durumun gelişmesi, varislerin daha fazla genişleyerek rüptüre olması ve varis kanaması ile sonuçlanır (16) . Özefagus varis kanama riskini arttıran faktörler varislerin büyüklüğü, varislerin üzerindeki kırmızı lekeler, altta yatan karaciğer hastalığının ağırlığı ve aktif alkol alışkanlığıdır. Klinik bulgulardan parlak kırmızı renkte kusma, melena, hipovolemi, şok bulgular yanında, siroza ait klinik bulgular da saptanabilir (118) .

Gastroözefagial varis kanaması tüm üst gastrointestinal sistem (GİS) kanamalarının % 10-30 'unu oluşturur (119) . Portal hipertansiyonlu hastalarda tüm üst GİS kanama olaylarının %70'ine neden olan varis kanaması, sirozlu hastalarda en ciddi ve yaşamı tehdit eden komplikasyonlardan biridir ve asitten sonra ikinci en sık dekompanseasyon kriteridir (120) . İlk atak %30'a varan oranlarda fatal olabilmekte, yaşayanların %70'inde ise kanama bir yılda tekrarlamaktadır (109) .

Varis kanamalarının tedavisi primer profilaksi, aktif kanama tedavisi ve sekonder profilaksiden oluşur. Henüz varis kanaması olmamış varisli bir hastanın kanama oluşmasını önlemek için verilen tedavi primer profilaksi; daha önce kanamış hastanın yeniden kanama oluşumunun önlenmesi amacıyla verilen tedavi sekonder profilaksidir.

Primer profilakside farmakoterapi ve endoskopik varis ligasyonu uygulanmaktadır (121) . Farmakoterapide amaç portal ven basıncını düşürüp kanama riskini azaltmaktır (122) . Primer profilaksi de kullanılan en önemli ilaçlar beta-blokerlerdir (123) .

Aktif kanama tedavisinde hastaların ilk olarak hemodinamik stabilizasyonu sağlanmalı, hemoglobin 9-10 mg/dl civarında tutulmalıdır. Portal basıncı yükseltip kanamayı arttıracığından dolayı aşırı eritrosit replasmanı ve volüm yüklenmesinden kaçınılmalıdır. Profilaktik antibiyotik kullanımı, hem artmış olan bakteriyel enfeksiyon gelişimini önler, hem tekrar kanama riskini ve mortaliteyi azaltır (116) . Tedavide endoskopik variköz band ligasyonu ilk tercihtir. Diğer yöntemler endoskopik skleroterapi, somatostatin analog infüzyonu ve transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) uygulamaları ve cerrahi tedavidir (36) .

Sekonder profilakside de farmakolojik tedavi (beta blokerler, isosorbit mononitrat) ile endoskopik tedavi kombinasyonu en etkilisidir. Varis eradikasyonu sağlanana kadar

endoskopik tedavi tekrarlanmalı ve eradikasyondan sonra hastalık stabil seyrediyorsa 3-6 ay aralıklarla olası yeni varis oluşumu açısından endoskopi tekrarlanmalıdır (124) .

2.2.10.3. Asit

Normalde 50 ml'den az miktarda yüksek proteinli (4 g/dl) bir sıvı periton boşluğunda yer alır. Periton boşluğunda normalde fazla sıvı birikmesine asit denir. Asitin en sık sebebi %75-85 oranında karaciğer sirozudur (125) .

Sirozun majör komplikasyonları içinde en sık asit görülmektedir. Kompanse karaciğer sirozundan dekompanse siroza geçişin en önemli işaretidir (120) . Her yıl kompanse sirozlu hastaların %5-10 unda bu komplikasyon görülür (126) . Kompanse sirozluların yaklaşık %50-60'ında 10 yıl içinde asit gelişir ve asit geliştikten sonra 2 yıl içinde olguların yaklaşık %50'si kaybedilir (127) .

Asit az miktardaki olduğunda asemptomatiktir. İlk belirtiler genelde hasta tarafından önemsenmez veya kilo alma, karında gaz gibi farklı nedenlere bağlanabilir. Büyük miktarlardaki asit ise, hasta tarafından karında gerginlik veya dolgunluk hissi şeklinde ifade edilir (128) .

Yeni saptanan tüm asitlerde enfeksiyonu ekarte etmek ve asitin nedenini ortaya koymak için tanısal parasentez yapılmalıdır (129) . Serum albümininden asit albümini çıkarılarak saptanan serum-asit albümin gradienti (SAAG) 1,1 g/dL ve üzerinde ise %97 doğruluk oranı ile portal hipertansiyona bağlı asitten söz edilir (130) . Asit sıvısının protein içeriği çok düşük olduğunda hastalar spontan bakteriyel peritonit (SBP) gelişimi açısından artmış risk altındadırlar (16) .

Tedavisinde sodyum kısıtlaması ve diüretikler kullanılmaktadır (131) . Düşük sodyumlu diyet ve maksimal diüretik tedaviye rağmen halen asit varsa, bu durum refrakter asit olarak tanımlanır ve tekrarlanan geniş volümlü parasentez ile albumin infüzyonu ve TIPS tedavilerini düşündürür (77,132) . Dirençli asit, vakaların %5-10'unu oluşturur ve bu hasta grubunda iki yıllık mortalite oranı %50'nin üzerindedir (129) .

2.2.10.4. Spontan Bakteriyel Peritonit

Asit sıvısının intraabdominal bir başka enfeksiyon odağı olmaksızın enfeksiyonuna spontan bakteriyel peritonit denilmektedir.

Siroz tanısı ile yatan hastalarda görülme yüzdesi %10-30'dur (133) . Sirozlu hastalarda meydana gelen tüm enfeksiyonların % 5-30'unu oluşturur (134) .

Karın ağrısı, ateş, bulantı, kusma, hipotermi, hipotansiyon, renal fonksiyon bozukluğu, hepatik ensefalopati, elektrolit imbalansı görülebilir (135) . Bazı hastalar asemptomatik de olabilir ve laboratuvarında sadece minimal değişiklikler olabilir. Tanı için diyagnostik amaçlı parasentez ile asit sıvısı örnekleme gerekmektedir. Asit sıvısından alınan kültürün pozitif olması ve/veya asit sıvısında mutlak polimorf nüveli lökosit sayısının 250/mm³ veya üzerinde olması spontan bakteriyel peritonit tanısını koydurmaktadır (131) .

Spontan asit enfeksiyonları; kültür sonuçları (bakteri üreyip üremediği) ve asit sıvısında polimorfonükleer lökosit (PMNL) sayısının >250/mm³ olması dikkate alınarak spontan bakteriyel peritonit (SBP), kültür negatif nötroitik asit (KNNA) ve monomikrobiyal non-nötroitik bakteriasit (MNB) olarak adlandırılan üç farklı klinik form şeklinde tanımlanmıştır (136) .

Barsak motilitesinin azalması, bakteriyel aşırı çoğalma ve intestinal permeabilite artışı, barsak mikroplarının mezenterik lenf nodlarına translokasyonunu arttırmaktadır. Ayrıca kupffer hücrelerinde, nötrofil fonksiyonlarında bozukluk sıklıkla mevcut olup bu durumlar spontan bakteriyel peritonit oluşumunu kolaylaştırır (137,138) . Asit sıvısının endojen antimikrobiyal aktivitesi (opsonik aktivite) sıvının protein konsantrasyonu ile direkt ilişkilidir. Asit protein konsantrasyonu <1 g/dL olması spontan asit enfeksiyonu için risk faktörüdür (139) .

Siroz tanılı hastalarda spontan bakteriyel peritonite neden olan mikroorganizmalar; Escherichia coli, Klebsiella, Pnömonokok, Streptokoklar, Enterokoklar ve nadiren anaeroblardır (77) . Erken antibiyoterapi başlanmaz ise mortalite yüksektir (139) . Kültür sonuçlarının alınması zaman alıcı olduğundan tedaviye ampirik olarak başlamak kaçınılmazdır. Etkin çoğunlukla, Gr (-) bakteriler olduğundan, bunlara etkili olacağı düşünülen, tek veya kombine bir antibiyotik rejimi seçilmelidir (136) .

Asit sıvısı protein miktarı < 1.5 g/dL olan ve serum kreatinin \geq 1.2 mg/dL, BUN \geq 25 mg/ dL , serum sodyum \leq 130 mEq/L ,Child-Pugh skoru \geq 9 birini içeren; gastrointestinal kanama geçiren hastalara primer profilaksi önerilmektedir (140) . Spontan bakteriyel peritonit geçiren bir hastada, bir yıl içerisindeki nüks olasılığı % 70'dir (136) . Ataktan sonra sekonder profilaksi için asitle mücadele edilerek profilaktik oral antibiyotik başlamak gerekir (140) .

Spontan bakteriyel peritonit geçiren hastalarda yaşam süresi çok kısa olarak bildirilmekte olup, hastaların %40'ı bir yıl içinde kaybedilir (70,141) .

2.2.10.5.Hepatik Ensefalopati

Hepatik ensefalopati, akut, subakut veya kronik karaciğer yetmezliği sonucu gelişen, nöropsikiyatrik semptomlarla karakterize, geri dönüşümlü metabolik bir ensefalopatidir. Portal hipertansiyonu olan ve şant sistemi uygulanan hastalarda sıklıkla ortaya çıkan bir komplikasyondur (142) .

Hepatik ensefalopati, hafif kişilik veya entellektüel farklılaşmadan komaya kadar değişken nöropsikiyatrik semptomlarla karakterize bir sendromdur (143) . Uyku düzeninde bozulma (insomnia-hipersomnia), nörolojik bulguların başlangıcında en sık görülen bulgu iken asteriksiz, hiperaktif derin tendon refleksleri, nadiren deserebre postür görülebilir (77) .

Artmış kan-beyin bariyeri geçirgenliği ile beyin enerji metabolizmasında değişim ve nörotoksinlerin kolayca beyine ulaşabilmesi nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir.

Enfeksiyonlar, gastrointestinal sistem kanamaları, kabızlık, diyetle aşırı protein alımı, kusma, ishal, üremi, aşırı diürez, alkol, hipnosedatif ilaçlar, narkotik analjezikler, metabolik alkaloz, albümin infüzyonu yapılmadan büyük volümlü parasentez, hipoksi, hipoglisemi, hipotansiyon, hipokalemi ve diğer elektrolit bozuklukları, anemi ve cerrahi girişim hepatic ensefalopatiyi en sık presipite eden faktörler arasında yer alır (33) .

Tablo 2: Hepatik Ensefalopati klinik evrelemesi (West Haven kriterleri)

Evre 0 (Minimal Hepatik Ensefalopati)	Bilinçte, entelektüel fonksiyonda, kişilik veya davranışlarda değişiklik yoktur. Psikometrik testler ile saptanabilir.
Evre 1	Hipersomni, depresyon veya öfori mevcuttur. Yazma ve ince işleri yapma becerisi bozulur, dikkat süresi kısalmır.
Evre 2	Konfüzyon ve zaman oryantasyon bozukluğu mevcuttur. Fetör hepaticus ve flapping tremor vardır.
Evre 3	Stupor mevcuttur. Ağrılı uyaranlara cevap vardır. Flapping tremor mevcuttur. Klonus, rijitide, ekstansör cevap olabilir.
Evre 4	Derin koma halidir. Sesli ve ağrılı uyarana cevap yoktur. Flapping bulgusu kaybolur. Kas tonusu kaybolmuş, reflekslerde depresyon ve paralizi vardır.

Patognomonik bir bulgusu olmayan hepatik ensefalopati tanısı organik bir santral sinir sistemi patolojisinin ekarte edilmesi ve metabolik koma tablosunun karaciğer hastalığına bağlı olduğunun tespiti ile yapılandırılır. EEG ve psikometrik testler tanıda tamamlayıcıdır (144) . Tipik olarak yüksek saptanan amonyak düzeyi hastalığın şiddeti ile korele değildir (77) .

Uygun hidrasyon, elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi, enfeksiyonun tedavisi gibi predispozan faktörlerin önlenmesi ve tedavisi hepatik ensefalopati tedavisinin esasını oluşturur. Hepatik ensefalopati gelişiminden sorumlu olan azotlu bileşiklerinin boşalımının sağlanması için laktuloz ile günde 2-3 kez barsak boşalımı sağlanır. Destekleyici tedavi yöntemi olarak barsaklardan emilimi minimal olan antibiyotikler kullanılabilir. Geçmişte neomisin ve metronidazolün dönüşümlü kullanımı yaygınken günümüzde bu amaçla rifaksimim başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (77) .

Hepatik ensefalopati kliniği oluşuktan sonra 1 yıllık sürvey % 42 ve 3 yıllık sürvey % 23 bulunmuştur. Hepatik ensefalopati gelişen hastalar karaciğer transplantasyonu için aday olarak değerlendirilmelidir (145) .

2.2.10.6. Portal Ven Trombozu

Portal ven trombozu siroz ve portal hipertansiyon zemininde gelişebilir. Siroz hastalarında patogeneze azalmış portal kan akım hızı ve hemostazdaki dengesizlikler rol almaktadır. Tedavide antikoagülan kullanımı gerekmektedir ancak özellikle özefagus varisleri olan hastalarda hastanın kanama riski gözetilerek tedavi kararı verilmelidir (146) .

2.2.10.7. Hepatosellüler Karsinom

Hepatosellüler karsinom (HCC) , karaciğerin hepatosellüler orjinli malign tümörüdür. Primer karaciğer kanserlerinin yaklaşık %90' ını oluşturur (42) . İnsidansı ve etiyojisi ülkeden ülkeye değişir. HCC dünyada en yaygın 5. kanserdir (147) .

Hepatosellüler karsinom olgularının %80-90' ı sirotik karaciğer zemininde görülür (146) . HCC riski HBV, HDV, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve hemokromatozise bağlı sirozu olanlarda daha yüksek iken; otoimmün hepatit ve Wilson hastalığına bağlı sirozlarda daha düşüktür (42) .

Asemptomatik olabileceği gibi sağ üst kadran ağrısı, halsizlik, kilo kaybı, ateş, iştahsızlık, sarılık, kompanse sirozun dekompanse hale gelmesi gibi klinik tablolar gelişebilir (42) .

Alfa-fetoprotein (AFP) ve batın USG iki tarama testi olarak önerilmiştir (148) . Bunlar tarama testi olarak kost-efektiftir. Eğer sirozlu hastada artmış AFP ve anormal USG bulguları varsa Trifazik BT çekilmelidir (149) .

Hepatosellüler karsinom tanısı; görüntüleme yöntemleri, AFP ve gereklilik halinde biyopsi yapılarak konulmaktadır.

Hepatosellüler karsinom tedavisi; cerrahi, transplantasyon, ablatif tedavileri içeren küratif tedaviler ve palyatif tedaviler olmak üzere iki biçimde yapılmaktadır (42) .

2.2.10.8. Hepatorenal Sendrom

Hepatorenal sendrom (HRS); siroza, ciddi alkolik hepatite, akut karaciğer yetersizliğine ve nadiren metastatik tümörlere bağlı gelişen karaciğer yetersizliği tablosundaki hastalarda böbrek yetersizliği gelişmesidir (150) .

Hepatorenal sendrom gelişiminde splanknik vazodilatasyon merkezi rol oynar. Sistemik vasküler direnç azalmasıyla renal arter vazokonstruksiyonuna eşlik eden nörohumoral sistemlerin aktivasyonu ortaya çıkar (77) .

Tanıda karaciğer yetersizliği ve portal hipertansiyona akut böbrek hasarının eşlik etmesi gerekmektedir (150) . Çok miktarda asiti olanlarda kreatinin artışı ile şüphelenilir. Benign üriner sediment, çok düşük sodyum ekskresyonu, progresif olarak artan kreatinin ile karakterize olan hepatorenal sendromda yaklaşık %40-50 hasta oligürük seyrederek.

Tip 1 HRS renal fonksiyonlarda progresif bozulma ve başlangıçtan sonraki 1-2 hafta kreatinin klerensinde belirgin azalma ile karakterizedir. Tip 2 HRS serum kreatinin artışı ile beraber glomeruler filtrasyon hızında azalma ile karakterizedir fakat daha stabil seyrederek, aylar içerisinde gelişir ve daha iyi prognozla beraberdir (77) .

Spontan bakteriyel peritonit, yaş, uygunsuz parasentezler, aşırı sıvı kısıtlanması, diyare, gastrointestinal kanamalar, prerenal faktörler, şok, cerrahi girişim, uzun süreli veya yoğun antibiyotik kullanımı ve nefrotoksik ilaç uygulamaları hepatorenal sendromu presipite eden faktörlerdir (151,152) .

Siroz hastalarında hepatorenal sendrom gelişme olasılığı 1 yıl içinde %18,5, 5 yılda ise %39 oranında bulunmuştur (152) .

Hepatorenal sendrom gelişiminin önlenmesinde presipite eden durumların önlenmesi gerekmektedir (153) . Tedavide alfa blokör olan midodrin ile birlikte oktreotid ve IV albumin kullanılabilir (77) . Hepatorenal sendromun en iyi tedavisi olan karaciğer transplantasyonu sonrası renal fonksiyonların düzelmesi tipiktir (153) .

2.2.10.9. Hepatopulmoner Sendrom

Karaciğer hastalığında primer kalp ve akciğer hastalığı olmaksızın meydana gelen hipoksemi ile karakterize klinik tabloda oda havasında alveolar-arteriyel oksijen farkında artma ve intrapulmoner vasküler dilatasyon bulunmaktadır (154) .

Hepatopulmoner sendrom, pulmoner vasküler yapıdaki arteriyovenöz şant oluşumu ve akciğer kapillerlerinin çapındaki artışa bağlı olarak perfüzyonun bozulması ile ortaya çıkan patofizyolojik durumdur. İntrapulmoner vazodilatasyon gelişiminden akciğer vasküler endotel hücrelerinden endotelin B reseptörü ekspresyonunda ve dolaşımdaki endotelin-1 düzeyinde artış sorumlu tutulmaktadır (155,156) .

Hepatopulmoner sendromda, PaO₂ nin 80 mm Hg'nin altında olduğu arteriyel hipoksemi, kontrast ekokardiyografide pulmoner vasküler şant bulguları ile birlikte olan 15 mm Hg'nin üzerindeki alveolo-arteriel oksijen gradienti ve 99mTc ile işaretli makro-agrage albumin sintigrafisinde beyine anormal radyoaktivite şantının görülmesi tanı kriterlerini oluşturur (16) .

Hepatopulmoner sendrom tedavisinde medikal yaklaşımın faydası görülmemiştir. Ciddi hipoksisi olanlarda karaciğer transplantasyonu hepatopulmoner sendromun en iyi tedavisidir (154) . Karaciğer transplantasyonu ile 5 yıllık sağkalımın % 23'ten % 76'ya çıktığı bildirilmiştir (155,156) .

2.2.10.10. Portopulmoner Hipertansiyon

Portal hipertansiyonu olan hastalarda portal hipertansiyon ile ilişkili pulmoner hipertansiyon görülmesidir. Sirozlularda yaklaşık %2 oranında görülmektedir. Prevalansı ve şiddeti portal hipertansiyonun derecesi ile korele değildir (157) .

Portopulmoner hipertansiyon pulmoner arterlerde konsantrik medial hipertrofi ve intimal fibrozun yol açtığı vazokonstriksiyon ile karakterizedir (155) .

Hastalar halsizlik, yorgunluk, efor dispnesi, göğüs ağrısı ve senkop kliniği ile başvurabilir. Tanı için ekokardiyografi; tanının doğrulanması için sağ kalp kateterizasyonu yapılmalıdır (158) . Pulmoner kapiller wedge basıncının 15 mm Hg'nin altında olduğunun bilindiği durumlarda, sağ kalp kateterizasyonu ile ortalama pulmoner arter basıncının 25 mm Hg'nin üstünde saptanır (16) .

Orta ileri derecede portopulmoner hipertansiyonda medikal tedaviye yanıt çok azdır ve transplantasyon sırasında perioperatif mortalite çok yüksektir (159) .

2.2.10.11. Sirotik Kardiyomiyopati

Sirotik kardiyomiyopati; siroz hastalarında kalp kontraktilitesinde azalma, sistolik ve diyastolik disfonksiyon ve elektrofizyolojik anormallikler kombinasyonundan oluşan sendromdur (35) .

İleri evre siroz hastalarının %50'sinden fazlasında görülen sirotik kardiyomiyopati istirahat halinde normal veya artmış kardiyak output ve kontraktilitesi olan ancak farmakolojik, fizyolojik veya patolojik strese yetersiz kardiyak cevabın olması olarak tanımlanır (160) .

2.2.11. Prognoz

Sirozun doğal seyri ve patofizyolojisinin anlaşılmasında ve komplikasyonlarının tedavisinde son yıllardaki ilerlemeler, hastaların yönetiminde, yaşam kalitesinde ve yaşam beklentisinde artışa neden olmuştur (32) .

Sirozda prognoz; etyolojiye, bulunan komorbid hastalıklara ve hastalığın ciddiyetine bağlıdır. Majör komplikasyon gelişmemiş olan hasta kompanse durumdadır ve ortalama sağ kalım 12 yılın üzerindedir (3) . Sirozlu hastalar, komplikasyonlara yatkınlık gösterirler ve bu komplikasyonlar onların yaşam süresini belirgin olarak kısaltır (5) . Yıllık kompanse fazdan dekompanse faza geçiş oranı %5-7'dir. Kompanse viral sirozun 10 yıllık izlemi boyunca vakaların %21- 32'sinde Hepatosellüler kanser , %19.5-23'ünde asit, %17'sinde sarılık, %4.5-6'sında gastrointestinal kanama, %1-2 oranında da ensefalopati geliştiği izlenmiştir (161–163) .

Sirozda asit, sarılık, ösafagus varisi kanaması ve hepatik ensefalopati gibi dekompanse bulguları geliştikten sonra sağ kalım azalmaktadır (164) . Genel olarak dekompanse sirozda (asit, sarılık, hematemez olan) , tanı konulduktan sonra 3 yıl sağ kalım %15 ve 5 yıllık sağ kalım %7-10 civarındadır (165) . Dekompansasyon gerçekleştiğinde, transplantasyon olmadan mortalite 5 yıl boyunca % 85 kadar yükselir (32) .

Karaciğer sirozunda prognoz; hastalığın etyolojisi, klinik (hastalığın tanı konulduğu andaki karaciğer hücre yetmezliği ve komplikasyonların varlığı), laboratuvar bulguları, histolojik lezyonun şiddeti ve tedavi olanaklarına bağlıdır. Birden fazla değişkene bağlı

olması nedeni ile prognozu ön görmeyi kolaylaştırmak adına çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir (166) .

Child ve Turcotte skorlama sistemlerini ilk kez 1964'te portokaval şant cerrahisi ilişkili operatif mortaliteyi tahmin etmek amacıyla geliştirmişlerdir (166) . Pugh ise 1973'te bunu revize ederek nutrisyonel status yerine albumini koymuştur. Sonraki revizyonlarda da protrombin zamanındaki uzama eklenmiştir (167) .

Child-Turcotte-Pugh (CTP) evresi hastanın prognozu ile korelasyon gösterir ve klinik olarak çok sık kullanılır (168) . CTP skorunun hesaplanmasında asit şiddeti, ensefalopati düzeyi, total bilirubin seviyesi, albümin değeri ve PT uzama süresi [INR (International Normalized Ratio) değeri] hesaplanarak buna karşılık gelen puanlar toplanır (30) . Her olgu için parametrelerinin puanlarının toplanması ile elde edilen toplam puan 5-6 Child A, 7-9 Child B ve 10-15 arasında Child C olarak yorumlanır (169) . 1 ve 2 yıllık yaşam oranları sırasıyla ChildPugh A'da %100 ve %85, Child-Pugh B'de %80 ve %60, Child-Pugh C'de %45 ve %35'dir (170) . CTP skoru 10 ve üzerinde olan hastaların 1 yıl içinde kaybedilme ihtimali %50 civarındadır (30) .

Kısa dönem sonuçları tahmin etmede APACHE-III skoru (acute physiological and chronic health evaluation) Child-Pugh sınıflamasına göre daha üstün bulunmuştur (170) .

Child- Turcotte-Pugh sınıflaması yıllar boyunca karaciğer rezervini değerlendirmek amacıyla en güvenilir ve en sık başvuru sınıfı olmasına rağmen özellikle renal fonksiyonları değerlendirmedeki yetersizliği ve subjektif bir değerlendirme kriteri olan ensefalopatiyi içermesi nedeniyle bu konuda yeni puanlama sistemlerinin gündeme taşınmasını zorunlu kılmıştır (171,172) .

MELD (Model For End-Stage Liver Disease) skorlama sistemi ilk olarak Malinchoc ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır ve ABD' de 2002 yılında kullanılmaya başlamıştır (173) . MELD skoru; hastanın INR, bilirubin ve kreatin değerlerinin logaritmik formül ile hesaplanması ile ortaya çıkan değerdir.

MELD skor: $9.57 \times \log(\text{kreatinin mg/dl}) + 3.78 \times \log(\text{bilirubin mg/dl}) + 11,2 \times \log(\text{INR}) + 6.43$ formülü ile hesaplanmaktadır (85) .

MELD skorlamasının renal fonksiyonları dahil etmesinin bir üstünlük oluşturduğu görülmektedir. MELD skoru karaciğer sirozunun günümüzdeki tek kesin tedavisi olan karaciğer transplantasyonu için bekleme listesine alınan hastaların sıralandırılması, karaciğer sirozuna sahip hastaların cerrahi operasyon öncesindeki karaciğer rezervlerinin değerlendirilmesi ve operasyon açısından risk düzeylerinin belirlenebilmesi konusunda çok önemli bir parametre haline gelmiştir (171,172) . Karaciğer transplantasyonu listelerinde

hastaların önceliğini belirlemede kullanılan bu skorlama sistemine serum sodyumu da dahil edilmiştir (MELD-Na) (174).

Bir derlemede dekompanse sirozu olan Child-Pugh skoru ≥ 12 veya MELD skoru ≥ 21 olan hastalarda ortalama sağ kalım ≤ 6 ay olarak bulunmuştur. Ayrıca bu hastalarda karaciğer ilişkili akut hastalıklara bağlı (özefagus varis kanaması veya spontan bakteriyel peritonit gibi) hastane yatışı olan hastalarda Child Pugh skoru ≥ 12 veya MELD skoru ≥ 18 ise ortalama sağ kalımın ≤ 6 ay olduğu saptanmıştır (92,174) .

Komorbid hastalıklar prognozu etkiler ve sirozdan şüphelenilen hastada akılda tutulmalıdır. Sirotik hastalarda safra taşı insidansı fazladır ve hastaların %10-15'inde beraberinde Tip-2 Diyabetes Mellitus (DM) ve gastro-duodenal ülserler vardır. Minimal hepatik ensefalopatide ani ve beklenmeyen bir kötüleşme, enfeksiyonları, gastrointestinal kanamaları, böbrek yetmezliğini, elektrolit bozukluklarını veya HCC'yi araştırmaya sevk etmelidir. Etiyoloji ne olursa olsun, uzun süredir siroz olan hastalarda HCC gelişme riski artmıştır. Toplumda yüksek oranda bulunmaları nedeni ile Tip-2 DM ve obezite (vücut kitle indeksi > 30 kg/m²) önemli olup hem siroz hemde HCC gelişimi için bağımsız risk faktörleridir (175–177) .

Siroz nedeni ile mortalite oranları, alkol tüketimi ve hepatit B-C oranları düşük olan ülkelerde daha iyi bir seyir izler. İngiltere'de, Doğu ve Orta Avrupa'da siroza bağlı toplum bazlı mortalite oranlarında son 35 yılda ciddi bir artış tespit edilmiştir. Mortalite oranlarındaki bu artış eğilimi, alkol tüketiminde artışa atfedilmektedir. Alkolik siroz hastaları arasında kaza, intihar ve mental problemler nedeni ile ölümlerin çok olması, prognozun fiziksel patoloji kadar davranışsal bozukluklarla da etkilendiğini göstermektedir (170,178,179) .

2.2.12 Tedavi

Uygulanabilecek en iyi yaklaşım, siroz oluşmadan önceki dönemde tedaviye başlamak ve hastalığı kontrol altına almaya çalışmaktır. İmmunize olmayan hastalarda HBV ve Hepatit A Virüs (HAV) enfeksiyonuna yönelik aşılama yapılmalıdır. Bedensel yorgunluktan, travma, cerrahi girişimler ve hepatotoksik ajanlardan sakınılmalıdır. Anemi ve enfeksiyonlar önlenmeli veya tedavi edilmelidir. Karbonhidratından zengin, normal protein ve yağlı, yüksek kalorili bir diyet uygulanmalı, alkol kullanımı yasaklanmalıdır. Siroz geliştikten sonra ise en etkin tedavi seçeneği karaciğer naklidir (180) .

Karaciğer hasarının altta yatan nedenini uzaklaştırmak fibrozisi önlemenin en etkili yoludur. Erken davranıldığı takdirde bu yaklaşım son derece etkili olabilir. Genetik

hemokromatoz veya Wilson Hastalığı'nda aşırı demir veya bakırın uzaklaştırılması, alkolik karaciğer hastalığında alkolün kesilmesi, şistozomiyaziste antihelmintik tedavi, kronik viral hepatitte HBV veya HCV'nin replikasyonunun durdurulması ve safra yolu obstrüksiyonunda biliyer dekompresyonu buna örnektir (181) . Antifibrotik ilaçların kalıcı olarak fibrozisi düzelttiği ya da sirotik hastalarda yaşam beklentisini arttırdığı gösterilememiştir (16) .

Kompanse sirozun tedavisi günümüzde altta yatan hastalığı tedavi; fibrozisin azaltılması ve dekompanse sirozun önlenmesi; alkol, hepatotoksik ilaçlar gibi karaciğer hastalığını ağırlaştıracak faktörlerden uzak durulması; varis kanaması ve hepatosellüler karsinom gibi durumların erken görüntülenmesi ve tedavi edilmesi ile olur. Dekompanse sirozun tedavisi ise spesifik dekompanse siroz nedenlerinin ortadan kaldırılmasını ve komplikasyonlara yönelik tedaviler yapılmasını hedef alır (16) . Child C siroz hastalarında karaciğer transplantasyonu en ideal tedavi yöntemidir (180) .

2.3. Sarkopeni

2.3.1. Tanım

Sarkopeni, ilerleyici ve yaygın kas kütlesi ve gücünün kaybına azalmış fiziksel fonksiyonunun eşlik ettiği bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (182) .

Sarkopeni terimi Yunanca sarx 'et' ve penia 'yoksulluk' kelimelerinden türemiştir. Irwin Rosenberg 1989 yılında sarkopeni terimini yaşa bağlı iskelet kası kütlesi ve büyüklüğünde kayıp olarak belirtmiştir (183) .

2.3.2. Epidemiyoloji

Kas kütlesi ve kas gücü ikinci ve dördüncü dekadlar arasında pik yapıp daha sonra azalmaya başlar (184) . Erişkinlerde her yıl kas kütlesinin %0,5'i kaybolur. Bu süreç 65 yaşından sonra dramatik bir şekilde artar (185) . 40-80 yaş arasında toplam kas kütlesinin %30-50'si kaybedilirken yıllık kayıp oranı 50 yaşından sonra %1-2, 60 yaş üzerinde ise %3'lere çıkmaktadır (184) .

Sarkopeni prevalansı ile ilgili veriler arasında ciddi farklar görülmektedir. Sarkopeni tanısında kullanılan ölçüm yöntemlerinin ve referans değerlerinin farklılık göstermesi; sarkopeni prevalansının yaş, cinsiyet, ırk ve yaşam yeri (hastane, bakımevi, ev) gibi etmenlerden oldukça fazla etkilenmesi bu farklılığın sebeplerindedir (186) . Sarkopeni

prevelansı 70 yaşın altındaki insanlarda %13 ile 24 arasında değişirken 80 yaş üzerinde insanların %50'sinde sarkopeni görülmektedir (187) .

2.3.3. Etiyoloji

İmmobilite/ sedanter yaşam, yaşlanma sürecinin kendisi, optimal diyetle yetersizlikler, kronik hastalıklar ve çok sayıda ilaç kullanımı gibi birçok faktör sarkopeni gelişimine katkıda bulunmaktadır. Bazı bireylerde, sarkopeni için net bir şekilde tek bir neden tanımlanabilirken bazen belirgin bir neden izole edilemeyebilir (9) .

2.3.4. Patofizyoloji

Sarkopeninin öncelikle kas liflerindeki, özellikle tip 2 liflerde atrofi ve kayba bağlı olduğu düşünülmektedir. Tip 2 liflerde kayıp sonucu kas enduransını ve gücünü korumak için tip 1 lif yoğunluğunda relatif olarak artma görülür. Kas yapısı, fonksiyonelliği ve kompozisyonu kas protein döngüsü ile düzenlenmektedir. Beslenme sırası ve sonrası absorpsiyon problemleri sonucu protein sentezi etkilenmektedir. Yaşlanma ile farklı kas fraksiyonlarında değişik oranlarda etkilenme olmakta, özellikle miyofibriller ve mitokondriyal fraksiyonlar orta yaştan itibaren etkilenmektedir. Yaşlanma ile kas protein kaybı sonucu denge negatif yöne kaymaktadır. Spinal alfa motor nöron kaybına neden olan nörodejeneratif durumlar, insülin, büyüme hormonu (GH) ve seks hormonları gibi anabolik hormonların disregülasyonu ve sitokin üretimi, inflamatuvar olaylara yanıtta değişiklikler, yetersiz besin alınımları ve sedanter yaşam gibi diğer faktörlerde yaşlanma sürecinde kas kaybına katkı sağlamaktadırlar (188) .

2.3.5. Klinik Bulgu Ve Semptomları

Yağsız kas kütesinin kaybı sarkopeninin ayırt edici özelliğidir. Vücut kompozisyonundaki değişikliğin tespiti obezite, yağ kütesindeki değişiklikler ve/veya ödem varlığında güçleşebilir. Bu sebeple kilo, uzuv veya bel çevresindeki değişiklikler, kas kütesi değişikliklerinin güvenilir göstergeleri olarak değerlendirilemez. Sarkopeni güç ve fonksiyonel kayıp ile artmış düşme riskine neden olabilir. Sarkopeni hiçbir semptom göstermeyebileceği için genellikle tanınmaz (189) .

2.3.6. Sınıflaması Ve Evreleri

Sarkopeni etyolojisine göre primer ve sekonder sarkopeni olarak sınıflandırılmaktadır. Primer sarkopeni sadece yaşlanma ile ilişkili sarkopeni olarak tanımlanmaktadır. Sekonder sarkopeni de ise beslenme ilişkili, hastalık ilişkili ve aktivite ilişkili sarkopeni olarak üç ana grupta incelenmektedir (9) .

EWGSOP'a (European Working Group On Sarcopenia In Older People) göre sarkopeni; presarkopeni, sarkopeni ve ağır sarkopeni olarak 3 evreye ayrılmıştır. Presarkopeni evresinde kas gücü ve fiziksel performans korunmuşken kas kitlesi azalmıştır. Sarkopeni evresinde kas kitlesinde azalmayla birlikte kas gücü veya performans azalmıştır. Ağır sarkopeni evresinde kas kütlesi, kas gücü ve performansın hepsinde azalma vardır (9) .

2.3.7. Tanı

Sarkopeni tanısı kas gücü, kas kitlesi ve fiziksel performans ölçümleriyle elde edilir. Kas gücü; el sıkma gücü testi, diz fleksiyon-ekstansiyon teknikleri ve pik ekspiratuar akım ölçümü ile saptanmaktadır. Kas kütlesinin değerlendirilmesinde; antropometrik ölçümler, biyoimpedans analizi (BIA), vücut görüntüleme teknikleri (BT, MR, DEXA) kullanılmaktadır. Fiziksel performansın değerlendirilmesinde; genel yürüme hızı, altı-dakika yürüme testi, kısa fiziksel performans bataryası ve merdiven tırmanma gücü gibi testler uygulanarak ölçülen aktiviteler ile kişinin günlük yaşamındaki bağımsızlık düzeyleri belirlenmektedir.

EWGSOP 2 kılavuzunda 'azalmış kas gücü' muhtemel sarkopeniyi ifade etmekte, buna kas kitlesinde azalma eklenmesiyle tanı kesinleşmektedir. Bu bulgularla 'düşük fiziksel performans' ın birlikteliği şiddetli sarkopeninin varlığına işaret etmektedir (190) .

2.3.8. Tedavi

Günümüzde sarkopeni tedavisinde direnç egzersizine odaklanılmıştır. Lösin esansiyel amino asitleri ve / veya β -hidroksibutirat kullanımı düşük protein alımı olan kişilerde makul bir yardımcı gibi görünmektedir. Sarkopeniyi tedavi etme potansiyeli olan ilaçlar arasında testosteron ve anabolik steroidler, miyostatin antikorumları, aktivin reseptör antikorumları ve grelin agonisti olan anamorelin yer almaktadır. MAS (anjyotensin-1) reseptörünü aktive eden sarconeos, beta-blokaj, bazı anjyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerin rolüne de ilgi

duyulmaktadır (191) . Yakın tarihli bir çalışma, metforminin Diyabetes Mellituslu kişilerde hareketliliği iyileştirebileceğini düşündürmektedir (192) . Oldukça deneysel olmakla birlikte, CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) teknikleri ve muhtemelen kök hücre tedavisinin sarkopeninin gelecekteki yönetiminde rol oynama olasılığı bulunmaktadır (193,194) .

2.4. Sirozlu Hastalarda Sarkopeni

Karaciğer sirozunda protein, karbonhidrat ve yağ metabolizması bozulur. Yetersiz beslenme, karaciğer hastalığına bağlı bozulmuş sindirim, absorpsiyon ve değişen metabolizma sonucu siroz hastalarında uzun dönemde sıklıkla malnutrisyon ve sarkopeni gelişir (10) .

Etiyoloji, karaciğer hastalığının ciddiyeti, hastalık süresi, yaş ve diğer komorbiditeler sarkopeni ciddiyetini etkileyen faktörlerdir (12) .

Siroz hastalarında sarkopeninin oluşumundan pek çok etken sorumlu tutulmaktadır. Ancak siroz hastalarında azalmış protein sentezi ve artmış protein yıkımı nedeniyle mevcut protein dengesinin yıkım lehine bozulması başlıca etken olarak gösterilebilir (195) . Açlık, azalmış aktivite, malnutrisyon, hiperamonyemi, azalmış testosteron ve büyüme hormonu seviyeleri sarkopeni gelişimine katkıda bulunmaktadır (195) .

Siroz hastalarında hepatik ensefalopati ile ilişkili mental durum bozukluğu, beyinde artmış triptofan, çinko eksikliği ve diyetle tuz kısıtlaması ile ilişkili tat duyusu bozukluğu, hepatik ensefalopati nedeniyle aşırı protein kısıtlaması ve bulantı-kusma, diyare-konstipasyon gibi gastrointestinal semptomlar bu hastalarda görülen iştah kaybının nedenleridir. Gecikmiş gastrik boşalım ve asite sekonder artmış intraabdominal basınç erken doygunluğa neden olur (196,197) . Sirozlu hastalarda karaciğer atrofisine ve fonksiyon bozukluğuna bağlı glikojen depoları yetersizdir. Bu nedenle sağlıklı kişilerde 2-3 gecelik açlık sonrası gelişen; enerji üretimi için karbonhidrat ve yağ asitleri yerine iskelet kası kaynaklı aminoasitler kullanılması sirozlu hastalarda tek gecelik açlık sonrasında gelişmektedir. Bu hızlı katabolik sürecin devamında iskelet kası aminoasitleri tüketilmeye başlar ve bu süreç sarkopeni gelişimine zemin hazırlamaktadır (198) . Bu sebeplere bağlı olarak gelişen oral alım yetersizliği yağ ve kas dokusunda sürekli bir yıkıma neden olmaktadır.

Siroz hastalarında görülen azalmış safra asidi sentezi ve artmış ince bağırsak bakteri aşırı çoğalması (SIBO) sonucu ortaya çıkan yağ malabsorpsiyonu da proteinlerin enerji

kaynağı olarak kullanılmasına yol açmaktadır. Portal hipertansiyona sekonder konjestif enteropati bozulmuş intestinal absorpsiyona katkı sağlar.

Sirozdaki metabolik bozukluklar, yağ asidi oksidasyonu, ketogenez ve glukoneogenezde artış, protein sentezinde azalma ve amino asit sentezindeki değişikliklerle karakterizedir.

Siroz hastalarında aromatik amino asit düzeylerinde artış ve lösin, izolösin ve valin gibi dallı zincirli amino asitlerde (DZAA) azalma ile birlikte protein yıkımı söz konusudur (196,197) .

Sağlıklı iskelet kası, protein sentezi, protein yıkımı ve miyojenik kök hücreleri olan satellit hücrelerin aracılık ettiği rejenerasyon potansiyeli ile korunur (199) . İskelet kasının gelişmesini düzenleyen hormonal uyarıların en önemlileri miyostatin ve insülin-benzeri büyüme faktörü-1 'dir (IGF-1) .

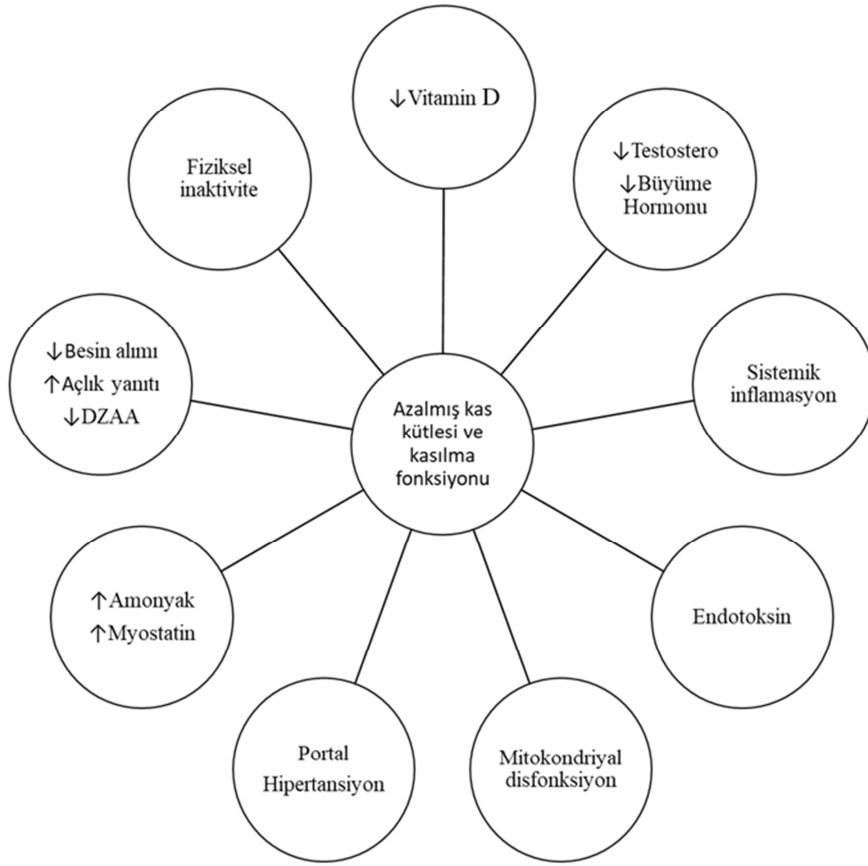
Deneysel siroz modellerinde saptanan artmış miyostatin ekspresyonu iskelet kası kaybı ve bozulmuş satellit hücre fonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (196,197) . Siroz hastalarında dolaşımda ve kasta artan miyostatin düzeylerine bağlı olarak azalmış protein sentezi ve artmış otofaji aracılı protein yıkımı kas kaybına yol açmaktadır (199) .

Hiperammonemi miyostatin seviyelerinin artması ve otofajinin aktivasyonu yoluyla sarkopeni gelişiminde kritik rol oynar. Artmış amonyak seviyeleri mitokondriyal disfonksiyon ve reaktif oksijen radikallerinin üzerinden mTOR (mammalian target of rapamycin) yolağını olumsuz etkilemektedir. Hiperammonemi kas kontraksiyonunu etkileyerek kas disfonksiyonuna katkıda bulunan yorgunluğu artırır (200) .

İskelet kası protein sentezini ve satellit hücre proliferasyonunu stimüle eden IGF-1 'in düzeyleri ise siroz hastalarında hastalık şiddeti ile ters orantılı olarak azalmıştır (201) .

Erkek siroz hastalarının %90'ında görülen azalmış testosteron düzeyleri hipogonadizmde olduğu gibi iskelet kası üzerindeki anabolik etkinin kaybına katkıda bulunur (202) .

İskelet kasında bulunan vitamin D reseptörlerinin aktivasyonu protein sentezini ve miyogenezi artırır. Siroz hastalarında vitamin D eksikliği vardır ve hastalık şiddeti ve mortalitesi ile ilişkili bulunmuştur (203) .



Şekil 1: Sirozda sarkopeni patogenezi (204)

Karaciğer sirozlu hastalar yönetimi oldukça zor, multidisipliner tedavi yaklaşımı gereken hastalardır. Özefagus varis kanaması, hepatik ensefalopati gibi hayatı tehdit eden komplikasyonların ön planda olması yanısıra bu hastaların asitli ve vücut ödemli olması sarkopeninin gözden kaçmasına neden olabilmektedir. Karaciğer sirozlu hastalarda sarkopeninin mortalite ve morbidite açısından prediktif önemi bulunmaktadır (14).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda karaciğer sirozu olan hastalarda %30-70 oranında sarkopeni görüldüğü saptanmıştır (11). Karaciğer sirozunda sarkopeninin klinik önemi; prevelansının yüksek olmasından, sağ kalımı ve yaşam kalitesini azaltmasından, diğer siroz komplikasyonlarının artırmasından ve transplantasyon sonrası prognozu kötü etkilemesinden kaynaklanmaktadır (12).

Tablo 3: Kronik karaciğer hastalığında malnütrisyon nedenleri (205,206).

Azalmış besin maddesi alımı	İştah azalması ve anoreksi	Hoş olmayan Diyet(periferik ödem ve asit için su ve sodyum kısıtlaması, hepatik ensefalopati için protein kısıtlaması)
		Mikrobesin eksiklikleri (çinko ve/veya magnezyum) nedeniyle tat duyusunda bozukluk
		Artmış proinflamatuvar sitokin(TNF- α , IL-1 β , IL-6) ve leptin seviyelerinin neden olduğu anoreksik etki
	Bulantı ve erken tokluk	Gergin asit
		Gastroparesis
		İnce barsakta dismotilite
		Bakteriyel aşırı çoğalma
	Açlık	Hastaneye yatış
		Açlık gerektiren invaziv tanı prosedürleri
		Gastrointestinal kanama ve endoskopik tedaviler
		Bozulmuş bilinç durumu
	Reflü Hastalığı	Asit
		Anormal barsak motilitesi
	Azalan barsak emilimi	Sindirim bozukluğu
Azalmış safra üretimi ve kolestaza bağlı yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E, K) emilememesi		
Bakteriyel aşırı çoğalması		Barsak dismotilitesi ve artmış geçiş süresi
İshal		İlaçlar(örn. emilmeyen disakkaritler, antibiyotikler, diüretikler ve kolestiramin)
Metabolik değişiklikler	Büyüme hormonu direnci ve artan protein katabolizması	Kronik inflamasyon, azalmış hepatik protein sentezi ve artan protein yıkımı
		Asit ve bakteriyel enfeksiyonlar, kanamalar, hepatik ensefalopati sırasında
	Artan enerji tüketimi	Hepatosellüler karsinom
	İnsülin direnci	Hiperinsülinemi ve azalmış oksidatif olmayan glikoz metabolizması
	Artan yağ döngüsü	Açlığa daha hızlı geçişe bağlı artan lipoliz ve lipid- yağ asidi oksidasyonu
Alternatif enerji kaynağı olarak yağların kullanımı		

Son zamanlarda yapılan birçok çalışmada sarkopenili hastalarda mortalite oranlarının, kas kaybı olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Hanai ve arkadaşlarının çalışmasında sarkopeninin karaciğer sirozlu hastalarda prognoz, komplikasyonlar ve mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiş ve nutrisyonel destek ile hastaları prognozunda düzelme ve sağkalımda artış olduğu saptanmıştır (13) . Ayrıca sarkopenili hastalarda sepsis ilişkili mortalitenin arttığı ve infeksiyonlara yatkınlık olduğu gösterilmiştir (14) .

Kötü prognozla ilişkili olması ve karaciğer naklinden sonra düzelmemesi, hatta kötüleşmesi nedeniyle sarkopeninin tanınması çok önemlidir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme sarkopeni tanısı için objektif veriler sağlayabilir. Bu teknikler pahalı olması ve radyasyon maruziyeti nedeniyle kullanımı zor olmakla birlikte, birçok karaciğer siroz hastasında fokal karaciğer lezyonları, hepatosellüler karsinoma surveyansı için çekilmiş BT ve MR görüntüleri mevcuttur. Ekstremitelerdeki kasları fiziksel aktivitelerden etkilenen ancak Lumbal 3 ve Lumbal 4. vertebra seviyesinde BT kesitlerinde fiziksel aktiviteden bağımsız olan psoas ve abdominal kas gruplarında kas kaybı saptanabilir. BT ölçümünde kadınlarda $38.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 'den, erkeklerde $52.4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 'den düşük değerler sarkopeni için tanısal değerlerdir (207) .

2.5. Nötrofil-Lenfosit Oranı

Son yıllarda inflamasyonun ve inflamatuvar durumu yansıtan biyobelirteçlerin birçok hastalığındaki ilişkisi araştırılmıştır. Lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olduğundan, bu iki alt grubun birbirine oranı bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır (208,209) . Nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ucuz, kolayca elde edilebilir ve tekrarlanabilir bir testtir (210) .

Kronik inflamasyon nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olur (211) . Nötrofil sayısı inflamasyonu yansıtırken, düşük lenfosit sayısı yetersiz beslenmenin yanı sıra inflamatuvar durumu da yansıtır (212) .

Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sarkopenik hastalarda NLR düzeylerinin sarkopenik olmayan bireylere göre çok daha yüksek olduğunu gösterilmiş; yüksek NLR olarak gösterilen kronik inflamasyonun hastalarda bağımsız olarak artan sarkopeni riski ile ilişkili olduğunu bulmuştur (213) .

Metabolik sendrom, Diyabetes Mellitus, hipertansiyon, akut koroner sendrom, tiroid fonksiyon bozukluğu, malignite, lokal ve sistemik enfeksiyon, renal ve hepatik disfonksiyon

gibi bir çok çalışmada NLR 'nin anlamlı bir şekilde yükseldiği görülmüştür (214) . NLR 'nin interlökin-6 ve tümör nekrotizan –alfa gibi sistemik inflamasyonda artış gösteren sitokinlerle ilişkili olduğu öne sürülmüştür (215) .

Karaciğer sirozu olan hastalarda, bağırsak bariyerinde değişiklikler, nispeten artmış lüminal aerobik gram-negatif basiller, bakteriyel translokasyon, bakteriyemik olaylar ve endotokseminin sonucu olarak, tümör nekroz faktörü-alfa ve İnterlökin-6 gibi artmış inflamatuvar sitokinler, hemodinamik değişiklikler ve sistemik enflamatuvar yanıt ortaya çıkar (216) . Bu hastalarda nötropeni ve lenfositopeni hipersplenizm ile ilişkilidir, ancak lenfositopeni yetersiz beslenme nedeniyle daha belirgindir (217) .

Bıyık ve arkadaşlarının çalışmasında NLR 'nin CTP ve MELD skorları ile pozitif korelasyon gösterdiği ve CTP ve MELD skorlarından bağımsız olarak karaciğer sirozu olan hastalarda mortaliteyi tahmin edebileceği; daha da önemlisi, NLR düşük MELD ve / veya CTP skorları olan hastalarda mortaliteyi de tahmin edebileceği saptanmıştır (218) .

Karaciğer sirozlu hastalarda sarkopeninin mortalite ve morbidite açısından prediktif önemi bulunmaktadır (14) . Karaciğer sirozlu hastalar yönetimi oldukça zor, multidisipliner tedavi yaklaşımı gereken hastalardır. Özefagus varis kanaması, hepatik ensefalopati gibi hayatı tehdit eden komplikasyonların ön planda olması yanısıra bu hastaların asitli ve vücut ödemli olması sarkopeninin gözden kaçmasına neden olabilmektedir. Kötü prognozla ilişkili olması ve karaciğer naklinden sonra düzelmemesi, hatta kötüleşmesi nedeniyle sarkopeninin tanınması çok önemlidir. Literatürde sarkopeni ilgili çalışmalar olmasına rağmen siroz evreleri ve komplikasyonlarıyla olan ilişkisi yeterince açık değildir. Sarkopeninin karaciğer sirozunun prognozu ve komplikasyonları arasındaki ilişkiyi göstererek, bu komplikasyonların tedavisi ile sirozun prognozunda düzelmeye, mortalitede azalma ve hayat kalitesinde artış olması amaçlanmıştır.

III. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız retrospektif kesitsel bir çalışmadır. Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (DEÜTFH) İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda 2014-2019 yılları arasında karaciğer sirozu (ICD kodu K74) tanısı ile tetkik ve takip edilen 53 hasta dahil edildi. Araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Kliniği ve Radyoloji Anabilim Dalı'nda yürütüldü ve veriler toplandı. Araştırma hasta dosyaları, Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) (Probel sürüm V1) hastane veritabanı taranması suretiyle hasta verileri toplanarak retrospektif olarak yapıldı. Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından çalışma onaylandı (Dosya No: 5318-GOA / 24.02.2020) .

Hastaların araştırmaya dahil edilme kriterleri; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda Ocak 2014 – Aralık 2019 tarihleri arasında karaciğer sirozu tanısı nedeniyle takip ve tedavi edilen, abdomen bilgisayarlı tomografisi bulunan, 18 yaş ve üstü, klinik, laboratuvar ve görüntüleme verilerine tam olarak ulaşılabilen olgular olarak belirlendi. Hastaların araştırmadan dışlanma kriterleri; önerilen yaş aralığında olmamak; yeterli klinik, laboratuvar ve görüntüleme verisine ulaşılamayan hastalar; malignite, kronik pankreatit ve inflamatuvar barsak hastalığı tanısı olan hastalar olarak düzenlendi.

Hastaların dosyaları veya hastane veritabanından alınan anamnezlerinden yaşları, boyları, kiloları, eşlik eden hastalıkları, siroz etiyojileri [alkol, hepatit B (HBV), hepatit C (HCV), hepatit D (HDV), nonalkolik steatohepatit (NASH), otoimmün hepatit (OİH), Primer Biliyer Siroz (PBS), Budd- Chiari Sendomu, kriptojenik, kardiyak], abdomen bilgisayarlı tomografi tarihleri, siroz komplikasyonlarının varlığı [asit, spontan bakteriyel peritonit (SBP), hepatik ensefalopati (HES), varis ve varis kanaması, portal ven trombozu (PVT), hepatosellüler karsinom (HCC)] , mortalite durumu araştırıldı ve kaydedildi. Tüm hastaların Dokuz Eylül Üniversitesi laboratuvarlarında analiz edilen, bilgisayarlı tomografi çekiminden önceki ve sonraki üç ay içinde bakılmış en yakın tarihli rutin hemogram [lökosit (WBC), nötrofil (NEU), lenfosit (LYM), trombosit (PLT) değerleri], koagülasyon [INR] ve biyokimyasal testler [kreatinin (Kr), albümin (Alb), total bilirubin (T. Bil), sodyum(Na)] sonuçlarına retrospektif olarak hasta dosyaları ve hastane veritabanından ulaşıldı. Hastaların vücut kütle indeksi (VKİ), Child-Pugh ve MELD skorları, Nötrofil-Lenfosit oranı (NLR) hesaplandı.

Hastaların herhangi bir sebeple çekilmiş olan tüm batin BT görüntülemeleri Dokuz Eylül Üniversitesi Radyoloji bölümündeki çalışma istasyonuna aktarıldı (Philips Extended Brilliance Workspace V3.5.35.1011) . İlk olarak kasların kesitsel yüzey ölçümleri (psoas, paraspinal ve ön karın duvarı kasları) üçüncü lomber vertebra (L3) düzeyinde alındı. Daha sonra, kantitatif bilgisayarlı tomografi (QCT) ölçümleri ve analizleri uygulandı. Sarkopeni için radyolojik analiz, hasta sonuçlarına kör olan deneyimli bir radyolog tarafından yapıldı. Sarkopeni değerlendirmesi için L3 omurunda tek bir dilim seçildi.

Visseral organlar hariç iskelet kasındaki Hounsfield ünitesinin (HU) eşikleri daha önce tarif edildiği üzere - 29 ile + 150 arasında idi. Subkutan ve intramuskuler yağ dokularının HU eşikleri sırasıyla - 190 ve - 30, - 150 ve - 50 arasındaydı. Bu HU eşikleri kullanılarak, yarı otomatik spesifik doku sınırlaması gözlenmiştir. İlgilenilen bölgenin [Region of interest (ROI)] kalınlığı, 2.5 cm² 'lik bir alana sahip olarak 1 cm idi. Elleri kullanmadan izleme aracı tarafından çizilen ROI yaklaşık 2,5 cm³ idi. ROI psoas kasına yerleştirildi. Standart QCT kalibrasyonu, üretici tarafından belirlenen yönergeler baz alınarak CT numarasına göre aynı kesitteki yağ ve kas ölçülerek gerçekleştirildi. İlgili bölmenin dışında tespit olması durumunda manuel ayarlamalar yapıldı, toplam iskelet kasları ve yağ dokusu hacimleri cm³ cinsinden ölçüldü. L3 iskelet kası indeksi (L3-SMI) hesaplandı [toplam kesitsel kas alanının boyun karesine (cm²/ m²) bölünmesi] . Sarkopenik hastaların tanımlanması için cut-off değerleri erkekler ve kadınlar için sırasıyla 52.4 cm²/ m² ve 38.5 cm²/ m² idi.

Tüm analizler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 24.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile sürekli değişkenler ise ortanca (en küçük-en büyük değer) ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan verilerde iki grup arasındaki karşılaştırma analizleri için Mann-Whitney U testi, normal dağılıma uyan verilerde iki grup arasındaki karşılaştırma analizleri için Independent sample T testi kullanılırken; bağımsız grupların niceliksel değerlerinin karşılaştırılmasında Ki-Kare Testi kullanıldı. Yine bağımsız ortalama Kruskal Wallis testinden sonra post-hoc Dunn testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık P <0,05 olarak tanımlandı.

IV. BULGULAR

1. Çalışma Grubuna Ait Genel Özellikler

Çalışmaya dahil edilen toplam 53 hastanın 29'u kadın (%54.7), 24'ü erkek (%45.3) ve ortalama yaş 64 (31-86) , ortalama vücut kitle index 25.71 (20.32-52) kg/ m² idi. Hastaların 40'ının komorbiditeleri bulunuyordu (%75.5) [Hipertansiyon (HT) , Diyabetes Mellitus (DM) , Hiperlipidemi (HL) , Hipotiroidi, Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY) , Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) , Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY), Sjögren Sendromu] . En sık olarak 9 hastada Hipertansiyon (%17) , 9 hastada Diyabetes Mellitus (%17) ve 12 hastada da her iki hastalık (%22.6) birlikte mevcuttu.

Çalışma grubumuzda karaciğer siroz en sık etiyolojisi hastaların 17'sinde kriptojenik (%32.1) , 8'inde NASH (%15.1) , 8'inde viral [4'ünde HBV (%7.5) , 2'sinde HCV (%3.8) , 1'inde HBV + HCV (%1.9) , 1'inde HBV + HDV (%1.9)] olarak bulunmaktaydı. Ortalama hastalık süresi 6 yıl (1-20) idi. En sık saptanan siroz komplikasyonları özofagiyal ve/veya gastrik varis hastaların 41'inde (%77.4) , asit 34'ünde (%64.2) , portal ven trombozu 16'sında (%30.2) , hepatosellüler karsinom 16'sında (%30.2) bulunuyordu. Hastaların 13'ü kompanse siroz (%24.5) ; 40'ı dekompanse siroz (%75.4) idi. . Sarkopeni hastaların 27'sinde (%50.9) mevcuttu. Hastaların 1'ine karaciğer transplantasyonu yapılmıştı (%1.9) . Hastaların 21'i izlemde vefat etmişti (% 39.6) (Tablo 4) .

Karaciğer sirozu tanılı hastaların ortalama bilirubin değerleri 1.36 (0.47-23.2) mg/dL, kreatinin 0.75 (0.5-1.76) mg/dL, albümin 3.4 (0.76-4.78) g/dL, Sodyum 137 (122-144) mmol/L, INR 1.2 (1-2.6) , nötrofil 3.10 (0.36-21.6) 10³/uL, lenfosit 1.1 (0.3-3.8) 10³/uL, nötrofil-lenfosit oranı (NLR) 2.7 (0.36-21.6) , MELD-Na skoru 12 (7-39) , Child Pugh skoru 7 (5-14) , iskelet kas indeksi (SMI) genelde 43.70 (31.04-94.43) , SMI kadınlarda 43.04 (31.04-94.43) , SMI erkeklerde 44.76 (31.33-74.01) idi. Child Pugh skoru hastaların 24'ünde A (%45.3) , 18'inde B (%34) , 11'inde C (%20.8) olarak saptandı (Tablo 5) .

Tablo 4: Karaciğer Sirozu Tanılı Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Demografik ve Klinik Özellikler	Toplam (n=53)
Yaş, yıl [med(min-maks)]	64 (31-86)
Cinsiyet [n/N (%)] Kadın Erkek	29/53 (54.7) 24/53 (45.3)
Vücut Kitle İndeksi, kg/ m ² [med(min-maks)]	25.71 (20.32-52)
Komorbid Hastalıklar [n/N (%)] Olmayan Olan Hipertansiyon Diyabetes Mellitus Diyabetes Mellitus + Hipertansiyon Diyabetes Mellitus + Hipertansiyon + KKY Diyabetes Mellitus + Hipertansiyon +Hiperlipidemi + Hipotiroidi Diyabetes Mellitus + Sjögren Sendromu Hipertansiyon + KKY+ KOAH + KBY Hipotiroidi KOAH	13/53 (24.5) 40/53 (%75.4) 9/53 (17) 9/53 (17) 8/53 (15.1) 3/53 (5.7) 1/53 (1.9) 1/53 (1.9) 1/53 (1.9) 5/53 (9.4) 3/53 (5.7)
Etiyoloji [n/N (%)] Kriptojenik Siroz NASH HBV HCV HBV + HCV HBV + HDV Alkol Alkol + HCV Alkol + Budd Chiari Sendromu Otoimmün Hepatit Primer Biliyer Siroz Otoimmün Hepatit + Primer Biliyer Siroz Kardiyak Siroz Budd Chiari Sendromu	17/53 (32.1) 8/53 (15.1) 4/53 (7.5) 2/53 (3.8) 1/53 (1.9) 1/53 (1.9) 3/53 (5.7) 2/53 (3.8) 1/53 (1.9) 5/53 (9.4) 3/53 (5.7) 3/53 (5.7) 2/53 (3.8) 1/53 (1.9)
Hastalık Süresi, yıl [med(min-maks)]	6 (1-20)
Komplikasyonları [n/N (%)] Özofagial/Gastrik Varis Asit Portal Ven Trombozu Hepatosellüler Karsinom Sarılık Hepatik Ensefalopati Varis Kanaması Spontan Bakteriyel Peritonit	41/53 (77.4) 34/53 (64.2) 16/53 (30.2) 16/53 (30.2) 15/53 (28.3) 14/53 (26.4) 13/53 (24.5) 11/53 (20.8)
Sarkopeni	27/53 (50.9)
Klinik Evre Kompanse Siroz Dekompanse Siroz	13/53 (24.5) 40/53 (75.4)
Transplantasyon [n/N (%)]	1/53 (1.9)
Mortalite [n/N (%)]	21/53 (39.6)

*n/N: pozitif hastalar/verisine ulaşılabilen hastalar

Tablo 5: Karaciğer Siroz Tanılı Olguların Laboratuvar Parametreleri

Laboratuvar Parametreleri [med(min-maks)]	Toplam (n=53)
Bilirubin, mg/dL	1.36 (0.47-23.2)
Kreatinin, mg/dL	0.75 (0.5-1.76)
Albumin, g/dL	3.4 (0.76-4.78)
Sodyum, mmol/L	137 (122-144)
INR	1.2 (1-2.6)
Nötrofil, 10³/uL	3.10 (0.36-21.6)
Lenfosit, 10³/uL	1.1 (0.3-3.8)
NLR	2.7 (0.36-21.6)
MELD-Na Skoru	12 (7-39)
MELD-Na Skoru [n/N (%)]	
<15	35/53 (66.03)
≥ 15	18/53 (33.96)
Child Pugh Skoru (Numerik)	7 (5-14)
Child Pugh Skoru [n/N (%)]	
A	24/53 (45.3)
B	18/53 (34)
C	11/53 (20.8)
SMI , cm²/ m²	
Genel	43.70 (31.04-94.43)
Kadın	43.04 (31.04-94.43)
Erkek	44.76 (31.33-74.01)

*n/N: pozitif hastalar/verisine ulaşılabilen hastalar

2. Sarkopeni Saptanan ve Saptanmayan Olguların Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen 53 hastanın 27'sinde sarkopeni saptandı (%50.9). Sarkopeni saptanan hastaların ortanca yaşı 64 (39-81) iken sarkopeni saptanmayan hastaların ortanca yaş 64 (31-86) saptanmış olup iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.796$).

Sarkopeni saptanan hastaların 8'i kadın (%29.6), 19'u erkek (%70.4) idi. Sarkopeni saptanmayan hastaların 21'i kadın (%80.8), 5'i erkek (19.2) idi. Erkeklerde kadınlara göre sarkopeni istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Sarkopeni saptanan hastaların ortanca vücut kitle indeksi 24.16 (20.32-32.87) iken sarkopeni saptanmayan hastalarda 28.93 (21.64-52) idi. Sarkopeni saptanan hasta grubunda vücut kitle indeksi, sarkopeni saptanmayan hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0.004$).

Sarkopeni saptanan hastaların 12'sinde komorbid hastalık bulunmuyorken (%44.4), 3'ünde HT (%11.1), 2'sinde DM (%7.4), 3'ünde DM+HT (%11.1), 1'inde DM+HT+KKY (%3.7), 1'inde DM+HT+HL+Hipotiroidi (%3.7), 1'inde HT+ KOAH+KKY+KBY (%3.7), 2'sinde Hipotiroidi (%7.4), 2'sinde KOAH (%7.4) vardı. Sarkopeni saptanmayan hastaların ise %96.1 'inde komorbid hastalık bulunmaktaydı. Sarkopeni saptanmayan hastalar komorbid hastalık varlığı sarkopeni saptanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0.001$).

Sarkopeni olmayan hastalarda sarkopeni olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek Diyabetes Mellitus(%57.7'e %25.9, $p=0.019$) ve NASH (%30.8'e %7.4, $p=0.039$) varlığı görülmüştür.

Sarkopeni saptanan hastalarda karaciğer sirozu etiyolojisi hastaların 1'inde NASH (%3.7), 3'ünde alkol(%11.1), 2'sinde alkol+HCV (%7.4), 4'ünde HBV (%14.8), 1'inde HCV (%3.7), 1'inde HBV+HDV (%3.7), 1'inde Primer Biliyer Siroz (%3.7), 1'inde Otoimmün Hepatit+ Primer Biliyer Siroz (%3.7), 1'inde Budd Chiari Sendromu (%3.7), 1'inde kardiyak (%3.7), 11'inde kriptojenik (%40.7) idi (Tablo 6).

Sarkopeni saptanan hastalarda ortanca hastalık süresi 5 yıl (1-20) idi. Sarkopeni saptanmayan hastalarda ortanca hastalık süresi 7 yıl (1-15) idi. Hastalık süresi açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.458$).

Sarkopeni saptanan hastalarda karaciğer sirozu komplikasyonları olarak hastaların 11'inde sarılık (%40.7), 10'ununda hepatik ensefalopati (%37), 20'sinde asit (%74.1), 6'sında spontan bakteriyel peritonit (%22.2), 21'inde özogagiyal ve/veya gastrik varis

(%77.8) , 8'inde varis kanaması (%29.6) , 10'ununda portal ven trombozu (%37) , 11'inde hepatosellüler karsinom (%40.7) olarak bulunuyordu. Sarkopeni saptanmayan hastaların siroz komplikasyonları hastaların 4'ünde sarılık (%15.4) , 4'ünde hepatik ensefalopati (%15.4) , 14'ünde asit (%53.8) , 5'inde spontan bakteriyel peritonit (%19.2) , 20'sinde özogagiyal ve/veya gastrik varis (%76.9) , 5'inde varis kanaması (%19.2) , 6'sında portal ven trombozu (%23.1) , 5'inde hepatosellüler karsinom (%19.2) idi.

Karaciğer sirozu komplikasyonlarından sadece sarılık açısından sarkopeni saptanan grup lehine istatistiksel anlamlı yükseklik vardı (**p=0.041**) . Sarkopeni saptanan hastalarda daha yüksek oranda hepatik ensefalopati, asit, spontan bakteriyel peritonit, özofagiyal ve/veya gastrik varis, varis kanaması, portal ven trombozu, hepatosellüler karsinom bulunmakla birlikte bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla p=0.074, p=0.125, p=0.788, p=0.941, p=0.379, p=0.268, p=0.088) .

Sarkopeni saptanan hastaların 4'ü kompanse siroz (%14.8); 23'ü dekompanse siroz (%85.1) iken sarkopeni saptanmayan hastaların 9'u kompanse siroz (%34.6); 17'si dekompanse siroz (%65.3) idi. Klinik evre açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p=0.094) .

Sarkopeni saptanan hastalarda karaciğer transplantasyonu olan hasta bulunmamaktaydı. Sarkopeni saptanmayan hastalarından 1'ine karaciğer transplantasyonu yapılmıştı (%3.8) . Sarkopeni saptanan hastaların 13'ü izlemde vefat etmişti (%48.1) . Sarkopeni saptanmayan hastaların ise 8'i vefat etmişti (%30.8) . Sarkopeni saptanan hastalarda daha yüksek oranda mortalite bulunmakla birlikte bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.196) (Tablo 6) .

Sarkopeni saptanan hastaların ortanca bilirubin değerleri 2.16 (0.47-21.69) mg/dL, kreatinin 0.85 (0.5-1.76) mg/dL, albümin 2.91 (0.76-4.78) g/dL, Sodyum 135 (122-144) mmol/L, INR 1.3 (1-2.6) , nötrofil 3.7 (0.9-18.6) 10³/uL, lenfosit 1.1 (0.3-3) 10³/uL, nötrofil-lenfosit oranı (NLR) 3.08 (0.36-21.6) , MELD-Na skoru 14 (8-39) , Child Pugh skoru 8 (5-14) , iskelet kas indeksi (SMI) genelde 40.83 (31.01-51.80) , SMI kadınlarda 35.18 (31.04-37.81) , SMI erkeklerde 43.60 (31.33-51.80) idi. Child Pugh skoru hastaların 8'inde A (%29.6) , 10'unda B (%37) , 9'unda C (%33.3) bulundu. MELD-Na skoru <15 14 (%51.85) , MELD-Na skoru ≥15 13 (%48.14) hasta vardı. NLR <2.71 11(%40.74) , NLR ≥2.71 16 (%59.25) hasta bulunuyordu.

Sarkopeni saptanmayan hastaların ise ortanca bilirubin değerleri 0.93 (0.49-23.2) mg/dL, kreatinin 0.67 (0.5-1.55) mg/dL, albümin 3.67 (2.58-4.43) g/dL, Sodyum 138 (130-

144) mmol/L, INR 1.15 (1-2.2) , nötrofil 2.75 (0.9-6.7) $10^3/uL$, lenfosit 1.15 (0.4-3.8) $10^3/uL$, nötrofil-lenfosit oranı (NLR) 2.21 (1.21-6.5) , MELD-Na skoru 10.5 (7-27) , Child Pugh skoru 6 (5-11) , iskelet kas indeksi (SMI) genelde 48.53 (38.80-94.43) , SMI kadınlarda 45.27 (38.80-94.43) , SMI erkeklerde 60.5 (52.95-74.01) idi. Child Pugh skoru hastaların 16'sında A (%61.5) , 8'inde B (%30.8) , 2'sinde C (%7.7) bulundu. MELD-Na skoru <15 21 (%80.76) , MELD-Na skoru ≥ 15 5 (%19.23) hasta vardı. NLR <2.71 16 (%61.53) , NLR ≥ 2.71 10 (%38.46) hasta bulunuyordu.

Nötrofil sayısı, lenfosit sayısı ve kreatinin düzeyi açısından iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p=0.182$, $p=0.817$, $p=0.069$) . Sarkopeni saptanan hasta grubunda nötrofil –lenfosit oranı ve NLR ≥ 2.71 hasta sayısı ve yüzdesi sarkopeni saptanmayan hasta grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.075$, $p=0.130$) .

Albumin, sodyum, SMI (cm^2/ m^2) sarkopeni saptanan grup lehine istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$) . Bilirubin, INR, MELD-Na skoru, Child Pugh skoru ise sarkopeni saptanan grup lehine istatistiksel anlamlı yüksekti (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.005$, $p=0.001$, $p=0.007$) . Sarkopeni saptanmayan hastalarda Child Pugh A skoru, sarkopeni saptanan hastalarda ise Child Pugh C skoru istatistiksel anlamlı yüksekti ($p=0.026$) . MELD-NA skoru <15 hasta sayısı sarkopeni saptanmayan grupta sarkopeni saptanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek iken, MELD-NA skoru ≥ 15 hasta sayısı sarkopeni saptanan grupta sarkopeni saptanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0.022$) (Tablo 7) .

Tablo 6: Sarkopeni Saptanan ve Saptanmayan Olguların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Demografik ve Klinik Özellikler	Sarkopeni Saptanan (n=27)	Sarkopeni Saptanmayan (n=26)	p
Yaş, yıl [med(min-maks)]	64 (39-81)	64 (31-86)	0.796
Cinsiyet [n/N (%)]			0.000
Kadın	8/27 (29.6)	21/26 (80.8)	
Erkek	19/27 (70.4)	5/26 (19.2)	
Vücut Kitle İndeksi, kg/ m ² [med(min-maks)]	24.16 (20.32-32.87)	28.93 (21.64-52)	0.004
Diabetes Mellitus [n (%)]	7/27 (25.9)	15/26 (57.7)	0.019
NASH [n (%)]	2/27 (7.4)	8/26 (30.8)	0.039
Komorbid Hastalık Varlığı [n/N (%)]	15/27 (55.5)	25/26 (96.1)	0.001
Komorbid Hastalıklar [n/N (%)]			
Hipertansiyon	3/27 (11.1)	6/26 (23.1)	
Diabetes Mellitus	2/27 (7.4)	7/26 (26.9)	
Diabetes Mellitus + Hipertansiyon	3/27 (11.1)	5/26 (19.2)	
Diabetes Mellitus + Hipertansiyon + KKY	1/27 (3.7)	2/26 (7.7)	
Diabetes Mellitus + Hipertansiyon + Hiperlipidemi + Hipotiroidi	1/27 (3.7)	-	
Diabetes Mellitus + Sjögren Sendromu	-	1/26 (3.8)	
Hipertansiyon + KOAH + KKY + KBY	1/27 (3.7)	-	
Hipotiroidi	2/27 (7.4)	3/26 (11.5)	
KOAH	2/27 (7.4)	1/26 (3.8)	
Etiyoloji [n/N (%)]			
Kriptojenik Siroz	11/27 (40.7)	6/26 (23.1)	
Alkol	3/27 (11.1)	-	
Alkol + HCV	2/27 (7.4)	-	
HBV	4/27 (14.8)	-	
HBV + HDV	1/27 (3.7)	-	
HCV	1/27 (3.7)	1/26 (3.8)	
NASH	1/27 (3.7)	7/26 (26.9)	
Primer Biliyer Siroz	1/27 (3.7)	2/26 (7.7)	
Otoimmün Hepatit + Primer Biliyer Siroz	1/27 (3.7)	2/26 (7.7)	
Budd Chiari Sendromu	1/27 (3.7)	-	
Kardiyak Siroz	1/27 (3.7)	1/26 (3.8)	
Otoimmün Hepatit	-	5/26 (19.2)	
HBV + HCV	-	1/26 (3.8)	
Alkol + Budd Chiari Sendromu	-	1/26 (3.8)	
Hastalık Süresi, yıl [med(min-maks)]	5 (1-20)	7 (1-15)	0.458
Komplikasyonları [n/N (%)]			
Özofajial/Gastrik Varis	21/27 (77.8)	20/26 (76.9)	0.941
Asit	20/27 (74.1)	14/26 (53.8)	0.125
Sarılık	11/27 (40.7)	4/26 (15.4)	0.041
Hepatosellüler Karsinom	11/27 (40.7)	5/26 (19.2)	0.088
Portal Ven Trombozu	10/27 (37)	6/26 (23.1)	0.268
Hepatik Ensefalopati	10/27 (37)	4/26 (15.4)	0.074
Varis Kanaması	8/27 (29.6)	5/26 (19.2)	0.379
Spontan Bakteriyel Peritonit	6/27 (22.2)	5/26 (19.2)	0.788
Klinik Evre [n/N (%)]			
Kompanse Siroz	4/27 (14.8)	9/26 (34.6)	0.094
Dekompanse Siroz	23/27 (85.1)	17/26 (65.3)	
Transplantasyon [n/N (%)]	-	1/26 (3.8)	0.304
Mortalite [n/N (%)]	13/27 (48.1)	8/26 (30.8)	0.196

*n/N: pozitif hastalar/verisine ulaşılabilen hastalar

Tablo 7: Sarkopeni Saptanan ve Saptanmayan Olguların Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri [med(min-maks)]	Sarkopeni Saptanan (n=27)	Sarkopeni Saptanmayan (n=26)	P
Bilirubin, mg/dL	2.16 (0.47-21.69)	0.93 (0.49-23.2)	0.002
Kreatinin, mg/dL	0.85 (0.5-1.76)	0.67 (0.5-1.55)	0.069
Albumin, g/dL	2.91 (0.76-4.78)	3.67 (2.58-4.43)	0.014
Sodyum, mmol/L	135 (122-144)	138 (130-144)	0.010
INR	1.3 (1-2.6)	1.15 (1-2.2)	0.005
Nötrofil, 10³/uL	3.7 (0.9-18.6)	2.75 (0.9-6.7)	0.182
Lenfosit, 10³/uL	1.1 (0.3-3)	1.15 (0.4-3.8)	0.817
NLR	3.08 (0.36-21.6)	2.21 (1.21-6.5)	0.075
NLR [n/N (%)]			
<2.71	11 (40.74)	16 (61.53)	0.130
≥ 2.71	16 (59.25)	10 (38.46)	
MELD-Na [n/N (%)]	14 (8-39)	10.5 (7-27)	0.001
MELD-Na [n/N (%)]			
<15	14 (51.85)	21 (80.76)	0.022
≥ 15	13 (48.14)	5 (19.23)	
Child Pugh Skoru (Numerik) [n/N (%)]	8 (5-14)	6 (5-11)	0.007
Child Pugh Skoru [n/N (%)]			
A	8/27 (29.6)	16/26 (61.5)	0.026
B	10/27 (37)	8/26 (30.8)	
C	9/27 (33.3)	2/26 (7.7)	
SMI, cm²/ m²			
Genel	40.83 (31.01-51.80)	48.53 (38.80-94.43)	<0.05
Kadın	35.18 (31.04-37.81)	45.27 (38.80-94.43)	
Erkek	43.60 (31.33-51.80)	60.5 (52.95-74.01)	

*n/N: pozitif hastalar/verisine ulaşılabilen hastalar

3. Nötrofil-Lenfosit Oranına göre Olguların Karşılaştırılması

Çalışmamızda NLR için median değer olan 2.71 cut off değer olarak alındığında $NLR \geq 2.71$ olan hastalarda daha yüksek hepatik ensefalopati (%42.3'e %11.1, $p=0.010$), spontan bakteriyel peritonit (%34.6'a %7.4, $p=0.015$), mortalite (%69.2'e %11.1, $p=0.000$) (tablo 8) görülmüştür.

Laboratuvar parametreleri olarak $NLR \geq 2.71$ olan hastalarda daha yüksek INR (1.'e 1.1, $p=0.020$), MELD-Na skoru (13'e 11, $p=0.024$), Child-Pugh skoru (8'e 6, $p=0.003$); daha düşük albümin (2.92'e 3.73, $p=0.001$), sodyum (135'e 138, $p=0.037$), bilirubin (1.46'a 1.73, $p=0.030$) bulunmuştur. $NLR < 2.71$ olan hastalar Child Pugh A skoru, $NLR \geq 2.71$ olan hastalarda ise Child Pugh C skoru istatistiksel anlamlı yüksekti ($p=0.006$) (tablo 9).

Tablo 8: Nötrofil-Lenfosit Oranı <2.71 ve ≥ 2.71 Olan Olguların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Demografik ve Klinik Özellikler	NLR≥ 2.71 (n=26)	NLR <2.71 (n=27)	p
Yaş (ortanca/min-max)	63.5 (39-79)	65 (31-86)	0.676
Cinsiyet [n/N (%)]			0.075
Kadın	11/26 (42.3)	18/27 (66.7)	
Erkek	15/26(57.7)	9/27 (33.3)	
Vücut Kitle İndeksi (ortanca/min-max)	24.19 (20.76-52)	27.45 (20.32-41)	0.290
Komorbid Hastalık Varlığı [n/N (%)]	20/26 (76.9)	20/27 (84.1)	0.218
Komorbid Hastalıklar [n/N (%)]			
Hipertansiyon	5/26 (19.2)	4/27 (14.8)	
Diyabetes Mellitus	4/26 (15.4)	5/27 (18.5)	
Diyabetes Mellitus + Hipertansiyon	4/26 (15.4)	4/27 (14.8)	
Diyabetes Mellitus + Hipertansiyon + KKY	3/26 (11.5)	-	
Diyabetes Mellitus + Hipertansiyon	-	1/27 (3.7)	
+Hiperlipidemi + Hipotiroidi			
Diyabetes Mellitus + Sjögren Sendromu	1/26 (3.8)	-	
Hipertansiyon + KOAH + KKY + KBY	1/26 (3.8)	-	
Hipotiroidi	1/26 (3.8)	4/27 (14.8)	
KOAH	1/26 (3.8)	2/27 (7.4)	
Diyabetes Mellitus [n (%)]	12/26 (46.2)	10/27 (37)	0.501
NASH [n (%)]	3/26 (11.5)	7/27 (25.9)	0.162
Etiyoloji [n/N (%)]			
NASH	1/26 (3,8)	4/27 (14.8)	
Alkol	2/26 (7.7)	1/27 (3.7)	
Alkol + HCV	1/26 (3.8)	1/27 (3.7)	
Alkol + Budd Chiari Sendromu	-	1/27 (3.7)	
HBV	4/26 (15.4)	-	
HCV	2/26 (7.7)	-	
HBV + HCV	1/26 (3.8)	-	
HBV + HDV	-	1/27 (3.7)	
Otoimmün Hepatit	5/26 (19.2)	1/27 (3.7)	
Primer Biliyer Siroz	-	3/27 (11.1)	
Otoimmün Hepatit + Primer Biliyer Siroz	2/26 (7.7)	1/27 (3.7)	
Budd Chiari Sendromu	1/26 (3.8)	-	
Kardiyak Siroz	1/26 (3.8)	1/27 (3.7)	
Kriptojenik Siroz	6/26 (23.1)	14/27 (51.9)	
Komplikasyonları [n/N (%)]			
Sarılık	10/26 (38.5)	5/27 (18.5)	0.107
Hepatik Ensefalopati	11/26(42.3)	3/27 (11.1)	0.010
Asit	18/26 (69.2)	16/27(59.3)	0.449
Spontan Bakteriyel Peritonit	9/26 (34.6)	2/27 (7.4)	0.015
Özofajial/Gastrik Varis	22/26 (84.6)	19/27 (70.4)	0.215
Varis Kanaması	6/26 (23.1)	7/27 (25.9)	0.810
Portal Ven Trombozu	9/26 (34.6)	7/27 (25.9)	0.491
Hepatosellüler Karsinom	11/26(42.3)	5/27 (18.5)	0.059
Sarkopeni	16/26 (61.5)	11/27 (40.7)	0.130
Transplantasyon [n/N (%)]	-	1/27 (3.7)	0.509
Mortalite [n/N (%)]	18/26 (69.2)	3/27 (11.1)	0.000

*n/N: pozitif hastalar/verisine ulaşılabilen hastalar

Tablo No 9: Nötrofil-Lenfosit Oranı <2.71 ve ≥ 2.71 Olan Olguların Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri (ortanca/min-max)	NLR≥ 2.71 (n=26)	NLR <2.71 (n=27)	P
Bilirubin, mg/dL	1.46 (0.64-23.2)	1.73 (0.47-5.58)	0.030
Kreatinin, mg/dL	0.89 (0.51-0.85)	0.67 (0.5-1.53)	0.066
Albumin, g/dL	2.92 (0.76-4.78)	3.73 (2.23-4.51)	0.001
Sodyum, mmol/L	135 (122-143)	138 (127-144)	0.037
INR	1.3 (1-2.2)	1.1 (1-2.6)	0.020
Nötrofil, 10³/uL	3.55 (1.1- 18.6)	2.6 (0.9-8.1)	0.043
Lenfosit, 10³/uL	0.85 (0.3-2.3)	1.4 (0.5-3.8)	0.002
NLR	4.45 (2.71-21.6)	1.88 (0.36-2.7)	0.000
MELD-Na	13.5 (7-32)	11 (7-25)	0.024
MELD-Na <15 ≥ 15	14/26 (53.8) 12/26 (46.2)	21/27(77.8) 6/27 (22.2)	0.066
Child Pugh Skoru (Numerik)	8 (5-14)	6 (5-13)	0.003
Child Pugh Skoru [n/N (%)] A B C	8/26 (30.8) 8/26 (30.8) 10/26 (38.5)	16/27 (59.3) 10/27 (37) 1/27 (3,7)	0.006
SMI, cm²/ m² Genel	41.72	45.27	0.130

*n/N: pozitif hastalar/verisine ulaşılabilen hastalar

V. TARTIŞMA

Karaciğer sirozu; tüm kronik karaciğer hastalıklarının uzun klinik seyri sonucu parankim dokusunun kaybı ve bağ dokusunun artması ile karakterize, kronik ve ilerleyici bir hastalıktır (1) . Yetersiz beslenme, karaciğer hastalığına bağlı bozulmuş sindirim ve absorpsiyon ile değişen metabolizma sonucu siroz hastalarında uzun dönemde sıklıkla malnutrisyon ve hastalık ilişkili sekonder sarkopeni gelişir (10) . Sirozda sarkopeni prevalansı, karaciğer yetmezliğinin yol açtığı eşsiz metabolik düzensizlikler nedeniyle diğer gastrointestinal hastalıklardan çok daha yüksektir. Örneğin, sarkopeni görülme sıklığının iltibahi bağırsak hastalığında % 21 iken son yıllarda yapılan çalışmalarda karaciğer sirozunda %30-70 olduğu görülmüştür (11,219) . Karaciğer sirozlu hastalarda özefagus varis kanaması, hepatik ensefalopati gibi hayatı tehdit eden komplikasyonların ön planda olmasının yanısıra asit ve periferik ödem varlığı sarkopeninin gözden kaçmasına neden olabilmektedir. Karaciğer sirozunda sarkopeninin klinik önemi; prevelansının yüksek olmasından, diğer siroz komplikasyonlarını artırmasından, yaşam kalitesini ve sağ kalımı azaltmasından, transplantasyon sonrası prognozu kötü etkilemesinden kaynaklanmaktadır (12) . Siroz hastalarında sarkopeninin morbidite ve mortalite açısından prediktif önemi de bulunmaktadır (14) . Çalışmamızda sarkopeninin sıklığını saptamak, karaciğer sirozunun komplikasyonları ve prognozu ile arasındaki ilişkiyi göstermek hedeflenmiştir. Ayrıca literatürde karaciğer sirozlu hastalarda sarkopeni ile nötrofil-lenfosit oranı arasındaki ilişkiyi araştıran öncü çalışmalardan bir olmuştur.

İskelet kası kütlesini ölçmek için altın standart yöntemler olan bilgisayarlı tomografi veya MRG ile yapılan kesitsel görüntüleme çalışmaları sirotik hastaların objektif ve ayrıntılı beslenme / metabolik değerlendirilmesi, sarkopeninin tanımlanması açısından iyi bir kaynak oluşturmaktadır (220,221) . Objektif ve tekrarlanabilir olan L3 iskelet kas indeksi (L3-SMI), obezite ve dekompanse sirozlu hastalarda sıklıkla bulunan sıvı retansiyonundan etkilenmeden kas kitlesini değerlendirme imkanı sağlar. Sirozlu hastalarda iskelet kasındaki anormallikler, karaciğer hastalığının akut dönemdeki ağırlığından ziyade, genel fiziksel durumundaki kronik hasarlanmayı yansıtır (195) . Bizim çalışmamızda da abdomen BT L3-SMI değerlendirilerek karaciğer sirozlu hastalarda sarkopeninin oranı, klinik ve laboratuvar bulguları ile olan ilişkisi araştırılmıştır.

Karaciğer sirozlu hastalarda sarkopeni prevelansında tanı kriterlerinde, kullanılan tanı araçlarında, tanımlanan cut-off değerlerinde veya çalışılan popülasyonda farklılıklardan kaynaklanan çeşitlilik olmakla birlikte yüksek oranlar saptanmaktadır. BT görüntülemelerinde

saptanan düşük iskelet kası kütlesinin karaciğer nakil adayları üzerindeki etkisini inceleyen sistematik bir inceleme ve meta-analizde (19 çalışma, 3803 hasta) ; ortalama iskelet kası indeksinin 43.0 ile 54.3 cm² / m², sarkopeni prevalansının ise % 22.2 ile % 70 arasında değiştiği görülmüştür (222) . Karaciğer sirozu bulunan 678 hastanın kesitsel görüntülemelerinin analiz edildiği Montano-Loza ve arkadaşlarının çalışmasında 292 hastada (% 43) sarkopeni saptanmıştır (223) . Hanai ve arkadaşlarının rektospektif çalışmasında abdominal BT taramasındaki L3 SMI'ne göre karaciğer sirozu tanılı 130 hastanın 89'unda (% 68) sarkopeni varlığı tespit edilmiştir (224) . Çalışmamızda ise karaciğer sirozu tanılı 53 hasta sarkopeni tanısı açısından literatürde altın standart kabul edilen kesitsel görüntüleme yöntemi ile değerlendirilmiş, iskelet kası indeksi (L3-SMI, cm²/m²) medyan değerinin 43.70 (31.04-94.43) cm²/m² olduğu görülmüştür. Çalışma popülasyonumuzda 27 hastada (%50.9) sarkopeni varlığı tespit edilmiştir. Literatür ile uyumlu olarak karaciğer sirozu tanılı hastalarda sarkopeni prevalansının yüksek olduğu gösterilmiştir.

Kang ve arkadaşlarının karaciğer sirozu tanılı 452 hastanın dahil edildiği çalışmasında, sarkopeni saptanan 190 hastada (% 42) erkek cinsiyet oranı sarkopeni olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (% 93.7'ye karşı % 76.7, p <0.001) (225) . Hanai ve arkadaşlarının çalışmasında, iskelet kası indeksi erkeklerde kadınlardan daha yüksek olmasına rağmen, sarkopeni prevalansı erkek hastalarda kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (%81.6'ya karşı %50, p <0.001) (224) . Bizim çalışmamızda sarkopeni prevalansı kadın hastalarda %27.5, erkek hastalarda %79 bulunmuştur. Sarkopeni saptanan 27 hastanın 19'unun erkek (%70.4), 8'inin kadın (%29.6) olduğu görülmüştür. Erkeklerde kadınlardan daha fazla iskelet kası kitlesi bulunmasına rağmen (medyan SMI 43.60'a karşı 35.18 cm²/m²) sarkopeni saptanan grupta erkek hasta sayısı sarkopeni saptanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (%70.4'e karşı %19.2, p<0.05) . Enerji üretimi için kadınlarda ağırlıkla yağ depoları, erkeklerde ise iskelet kas depoları kullanılmaktadır (226) . Kadınlarda karaciğer hastalığının erken döneminde etkilenmeye başlayan ancak ileri evrelerinde bile varlığını sürdüren büyük bir yağ dokusu rezervi bulunmaktadır. Hastalığının ilerlemesiyle yağ rezervinde azalmaya kas kütlesinde kayıp eşlik etmektedir (227,228) . Sarkopenideki cinsiyet farkı bu duruma bağlı kaynaklanabilir. Ayrıca kadın ve erkek arasında iskelet kası döngüsüne katkısı bulunan cinsiyet hormonu farkı diğer bir faktör olabilir (11,229) . Önceki çalışmalarda erkeklerde sirozun ilk etkilerinden birinin kas kütlesi ve güç kaybı olduğu gösterilmiştir. Bu durum, karaciğer hastalığının ilerlemesiyle aşamalı olarak azalan testosteron düzeyleri ile açıklanabilir (227,228) .

Fozouni ve arkadaşlarının 291 karaciğer sirozlu hastanın dahil edildiği çalışmada, sarkopenisi olan hastalarda (100 hasta, % 36) olmayan hastalara göre daha düşük vücut kitle indeksi (VKİ) saptanmıştır (26'e karşı 28 kg/m², p=0.001) (230) . Hanai ve arkadaşlarının çalışmada hem erkek hem de kadın cinsiyette ortalama VKİ sarkopeni saptananlarda sarkopeni olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (sırasıyla p<0.001; p <0.01) (224) . Montano-Loza ve arkadaşlarının çalışmada ise sarkopeni bulunan siroz hastalarında VKİ daha düşük olmasına rağmen (26± 0.7 vs 29± 0,8 kg/m², p=0.003) , sadece bir hastanın zayıf (VKİ ≤ 18.5 kg/m²) olduğu görülmüştür (231) . Bizim çalışmamızda da vücut kitle indeksi sarkopeni saptanan hasta grubunda saptanmayan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük çıkmıştır (24.16'ya karşı 28.93 kg/m², p=0.004) . Sarkopenik hastalarda daha düşük vücut kitle indeksinin kas kütleindeki kaybın yansıması olduğu düşünülmüştür. Ayrıca sarkopeni bulunan hastalarımız arasında vücut kitle indeksine göre zayıf (≤ 18.5 kg/m²) kabul edilen hasta görülmemiştir (VKİ; minimum 20.32 kg/m²,maksimum 32.87 kg/m²) . Bu durum sarkopeniyi saptamak için kullandığımız ölçüm tekniğinin siroz hastalarında vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksini etkileyen sıvı retansiyonundan bağımsız olması ile açıklanabilir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak sarkopeninin sadece düşük kilolu hastalarda olmadığı, vücut kitle indeksine göre normal/kilolu/obez kabul edilen siroz hastalarında gizli kalabilen bir klinik bulgu olduğu gösterilmiştir.

Jeong ve arkadaşlarının çalışmada sarkopeninin, alkole bağlı karaciğer sirozu olanlarda diğer nedenlere bağlı siroz gelişen hastalara göre daha sık olduğu bulunmuştur (%78.1 alkol, %9.4 viral, %9.4 alkol+viral, %3.1 diğer nedenler; p <0.001) (232) . Kang ve arkadaşlarının çalışmada alkole bağlı siroz, sarkopenisi olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (% 80'e karşı % 61.5, p<0.001) (225) . Paternostro ile Hanai ve arkadaşlarının çalışmalarında ise siroz etiyojisi açısından sarkopeni olan ve olmayan grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (13,233) . Fozouni ve arkadaşlarının çalışmada da, sarkopeni olan ve olmayan hastalarda benzer karaciğer hastalığı etiyojileri görülmüştür (%59/%60 HCV, %9/%6 HBV, %10/%11 alkol, %10/%10 otoimmün ve kolestatik, %7/%9 NASH, %6/%4 diğer; p=0.93) (231) . Montano-Loza ve arkadaşlarının çalışmada sarkopeni olan hastaların karaciğer hastalığının etiyojisinde %36.5 HCV, %6 HBV, %29 alkol, %20 NASH ve kriptojenik, %8 otoimmün, %0.5 diğer nedenler olduğu görülmüştür (234) . Bizim çalışmamızda ise sarkopeni saptanan hastaların karaciğer sirozu etiyojisinde %40.7 kriptojenik, %22.2 viral (HBV %14.8, HCV %3.7, HBV+HDV %3.7) , %11.1 alkol, %7.4 alkol+viral (HCV) , %14.8 diğer (otoimmün, kolestatik, kardiyak, Budd-Chiari

sendromu) ,%3.7 NASH bulunmaktadır. Çalışma popülasyonumuzun küçüklüğü ve verilerin sayısal dağılımı analiz için uygun olmadığından etiyojoloji açısından istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Siroz hastalarında makrobesinlere ek olarak mikrobesein ve vitamin eksiklikleri de sıklıkla görülür. Tiyamin, folik asit, magnezyum ve çinko eksiklikleri siroz hastalarında (özellikle alkole bağılı olanlarda) yaygın gözlemlenir (204) . Kolestaz olan hastalarda, özellikle A ve D vitamini olmak üzere yağda eriyen vitamin eksikliğine sahip olma riski daha yüksektir. D vitamini eksikliği, özellikle hepatit C, kolestaz ve alkole bağılı ileri evre siroz hastalarında oldukça yaygındır. Mikrobesein eksiklikleri (çinko ve/veya magnezyum) tat duyusunda bozulma ile iştah kaybına ve besin maddesi alımında azalmaya; kolestaz ve azalmış safra üretimi ise yağda çözünen vitaminlerin (A,D,E,K) barsaktan emilememesine yol açmaktadır. Bu değişiklikler karaciğer sirozunda malnütrisyon ve sarkopeni gelişimine katkıda bulunmaktadır (235) . İskelet kas dokusunda azalma, yaşlanma ile ilişkili ve ortaya çıkmasında karaciğer hastalığının etiyojolojisinin etkisi olmakla beraber karaciğer nakil listesindeki siroz hastalarında sarkopeniyi değerlendiren çalışmaların çoğunda hastanın yaşı veya siroz etiyojolojisi ile bir ilişki bulunmamıştır (236–238) . Bazı çalışmalar alkole bağılı siroz hastalarında (özellikle aktif içiçilerde) sarkopeninin daha yüksek oranda olduğunu bildirirse de siroz etiyojolojisinin beslenme durumu dolayısıyla sarkopeni üzerinde daha az etkiye sahip olduğu düşünülmektedir.

Paternostro ve arkadaşlarının çalışmasında, sarkopeni saptananlarda saptamayan hastalara göre daha yüksek bilirubin düzeyi görülmüş (1.95'e 1.53 mg/dL, p=0.031) , asit ve hepatik ensefalopati açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0.189, p=0.609) (239) . Hara ve arkadaşlarının sirotik hastalardaki çalışmasında da, asiti olan (14/55, % 25) ile olmayan hastalar (26/106, % 25) arasında sarkopeni prevalansı açısından fark görülmemiştir (240) . Fozouni ve arkadaşlarının çalışmasında sarkopeni olan ve olmayan hastalarda benzer HCC oranları görülmüştür (230) . Bizim çalışmamızda ise sarkopeni saptanan hastalarda daha yüksek oranda hepatik ensefalopati (%37'e %15.4, p=0.074) , hepatosellüler karsinom (%40.7'e %19.2, p=0.088) , asit (%74.1'e %53.8, p=0.125) , spontan bakteriyel peritonit (%22.2'e%19.2, p=0.788) , özofagiyal ve/veya gastrik varis (%77.8'e %76.9, p=0.941) , varis kanaması (%29.6'a %19.2, p=0.379) , portal ven trombozu (%37'e %23.1, p=0.268) olmakla birlikte bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sarkopeni prevalansı ensefalopatisi olmayan hastalarda % 30, minimal değişim ensefalopatisi olanlarda % 49 ve aşikar ensefalopati olanlarda ise % 56 bulunmuştur (241) . Hiperamonyemi kas kaybına yol açmasına rağmen çalışmamızda düşük kas-kütlesi

olan ile kas kütlesi normal olan hastalar arasında hepatik ensefalopati (HE) prevalansı açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (200) . Bu durum hepatik ensefalopati varlığı veya yokluğunun, hastanın amonyak düzeyleri yerine klinik tablosuna göre tanımlanmasına bağlı olabilir. Ek olarak amonyak düzeyleri hepatik ensefalopati şiddeti ile ilişkili değildir (242,243) . Yakın zamanda bir çalışma kas kaybı ve minimal hepatik ensefalopati (MHE) son arasındaki bağlantı olduğunu göstermiştir (244) . Çalışmamızda minimal hepatik ensefalopati varlığı değerlendirilmediğinden dolayı hepatik ensefalopati ile kas kaybı arasında anlamlı ilişki saptanmamış olabilir.

Diyabetes mellitus ve NASH hepatosellüler karsinom gelişimi için risk faktörleri arasındadır (146) . Çalışmamızda sarkopeni olmayan hastalarda sarkopeni olan hastalara göre daha yüksek Diyabetes Mellitus (%57.7'e %25.9, p=0.019) ve NASH (%30.8'e %7.4, p=0.039) varlığı iki grup arasında hepatosellüler karsinom açısından anlam fark görülmemesinin nedeni olabilir. Diyabetik hastalarda immün sistem cevabı azalması, vasküler yetmezlik ve nöropati komplikasyonları sistemik ve bölgesel savunma mekanizmalarını bozarak mikroorganizmaların invazyonuna kolaylık sağlamaktadır (245) . Sarkopeni olmayan hastalarımızda sarkopeni olan hastalarımıza göre daha yüksek oranda Diyabetes Mellitus varlığı iki grup arasında spontan bakteriyel peritonit açısından anlamlı fark görülmemesine yol açmış olabilir.

Çalışmamızda sarılık açısından ise sarkopeni saptanan grup lehine istatistiksel anlamlı yükseklik görülmüştür (%40.7'e %15.4, p=0.041) . Sarılık hepatik disfonksiyonun en erken ve tek belirtisi olabilir (68) . Dekompansasyon oluştuğunda siroz sistemik hale gelmiş; asit, varis kanaması, hepatik ensefalopati ve ikter bulgularından biri veya daha fazlası ortaya çıkmıştır (3,4) . Sirozda asit, sarılık, ösafagus varisi kanaması ve hepatik ensefalopati gibi dekompanasyon bulguları geliştikten sonra sağ kalım azalmaktadır (164) . Sarkopeni ile sarılık arasındaki anlamlı ilişki sarkopeninin prognozu kötüleştirdiğinin dolaylı bir göstergesi olabilir.

Peritransplant dönemde iyi beslenenlere kıyasla sarkopenik hastalarda daha yüksek enfeksiyon oranları saptanmakta, mekanik ventilasyona bağlı kalma ile yoğun bakım ünitesi ve hastanede kalış süresinde uzama görülmektedir. Transplant öncesinde sarkopeni varlığı, transplant sonrası sağkalımda azalma ile ilişkili bulunmuştur (204) . Transplant sonrası dönemdeki sarkopeni varlığının altta yatan patogenezi ve rol alan mediyatörler henüz netleşmemiştir. Ancak bağışıklık sistemini baskılayan çeşitli maddelerin, özellikle kortikosteroidler ve mTOR inhibitörlerinin, iskelet kası üzerindeki olumsuz etkisi bilinmekte ve nakil sonrası sarkopenide kilit rol oynadığı düşünülmektedir (246,247) . Karaciğer nakli

sonrası hiperamonyemi ortadan kalksa da yol açtığı sinyal yanıtlarında ve bozulmuş protein sentezinde ne kadar düzelmeye olabileceği öngörülemezdir (200) . Prospektif bir çalışmada karaciğer transplant alıcılarında (% 100'ünün kalsinörin inhibitörleri, % 15'inin mTOR inhibitörleri ve % 21'inin kortikosteroid almaktayken) kontrol grubuna göre iskelet kasında miyostatin ekspresyonunun daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur (248) . Düzenleyici molekül ve mediyatörlerdeki epigenetik değişikliklerin karaciğer transplantasyonu sonrası uzun süreli ya da kalıcı sarkopeniye neden olabileceği düşünülmektedir (200) . Bizim çalışmamızda sarkopeni saptanmayan hasta grubunda 1 hastaya karaciğer transplantasyonu yapılmış olup sarkopeni saptanan hasta grubunda nakil olan hasta bulunmamaktaydı. Çalışma popülasyonumuzda olgu sayısının az olması nedeniyle sarkopeninin transplantasyon sonrası dönemdeki etkilerini değerlendirme imkanımız olamamıştır.

Kang ve arkadaşlarının çalışmasında, sarkopeni mortalite ile anlamlı derecede ilişkili görülmüştür ($p < 0.001$) . MELD skoru < 15 hesaplanan hastalarda sarkopeni olmayan grupta sarkopeni olan gruba göre kümülatif sağkalım olasılığı daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$) . MELD skoru ≥ 15 hesaplanan hastalarda ise sağ kalım açısından iki grup arasında anlamlı farklı çıkmamıştır ($p = 0.095$) . Sarkopeni saptanan düşük MELD skorlu hasta grubunda sağkalımın sarkopeni olmayan yüksek MELD skoru hasta grubuna benzer olduğu saptanmıştır ($p = 0.467$) (225) .

Jeong ve arkadaşlarının çalışmasında sarkopenisi olan hastaların % 34.4'ü ölmüştür. Çok değişkenli analizlerde sarkopeni varlığı ve iskelet kas dokusundaki yıllık değişim bağımsız olarak mortalite ile ilişkili bulunmuştur (232) . Paternostro ve arkadaşlarının çalışmasında ise takip sırasında hastaların % 27.5'i ölmüştür, ölüm oranının düşük kas kitlesi olanlarda istatistiksel anlamlı yüksek olduğu görülmüştür (% 66.7'ye karşı % 33.3, $p = 0.049$) (239) . Montano-Loza ve arkadaşların çalışmasında sepsis ilişkili ölüm sarkopenik hastalarda sarkopenik olmayan hastalara kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanırken (% 22'ye karşılık % 8, $p = 0.02$) , karaciğer yetmezliğine bağlı ölüm açısından fark görülmemiştir (236,237) . Meza-Junco ve arkadaşlarının çalışmasında ise sarkopenik hastalarda, sarkopenik olmayan hastalara kıyasla karaciğer yetmezliğine bağlı ölüm daha yüksek olma eğiliminde bulunmuştur (% 33'e karşılık % 15, $p = 0.08$) (227) . Çalışmamızda sarkopeni saptanan hastalarda daha yüksek oranda mortalite bulunmakla birlikte bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (%48.1'e %30.8, $p = 0.196$) . Çalışmamızda sarkopeni saptanmayan hasta grubunda komorbid hastalık varlığı sarkopeni saptanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek görülmüştür (%96.1'e %55.5, $p = 0.001$) . İki grup arasında mortalite açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmaması nedeni, sarkopeni saptanmayan grupta yüksek oranda

bulunan komorbid hastalıkların (özellikle en sık ölüm nedeni olan kardiyovasküler mortalitenin sık görüldüğü diyabetes mellitus, hipertansiyon, kalp yetmezliği ve kronik böbrek yetmezliği gibi) sağkalım üzerindeki olumsuz etkisi olabilir.

Klinik olarak çok sık kullanılan Child-Pugh evrelemesi hastanın prognozu ile korelasyon gösterir (168) . MELD skoru karaciğer sirozunun günümüzdeki tek kesin tedavisi olan karaciğer transplantasyonu için bekleme listesine alınan hastaların operasyon öncesindeki karaciğer rezervlerinin değerlendirilmesi ve operasyon açısından risk düzeylerinin saptanması için hesaplanan önemli bir parametredir (171,172) . Nakil listelerinde hastaların önceliğini belirlemede kullanılan bu skorlama sistemine serum sodyumu da dahil edilmiştir (174) . Paternostro ve arkadaşlarının çalışmasında düşük kas kütlesi olan hastalarda daha da yüksek MELD skoru (17'ye 14 puan; $p = 0.025$) , MELD skoru ≥ 16 hasta oranı (%73.2'e %26.8, $p=0.028$) görülmüştür (239) . Montano-Loza ve arkadaşlarının çalışmasında ise, sarkopenisi olan hastaların olmayan hastalara göre daha yüksek Child-Pugh skorları (A/B/C ; 37/149/106'ya 43/135/31, $p < 0.001$) ve MELD skoruna (15 ± 1 'e 13 ± 1 , $p = 0.006$) sahip olduğu bulunmuştur (223) . Bizim çalışmamızda sarkopeni saptanan hastaların saptanmayan hastalara göre daha yüksek MELD-NA skoru (14'e karşı 10.5, $p=0.001$) , Child Pugh skoru (8'e karşı 6, $p=0.007$) olduğu ortaya çıkmıştır. MELD-NA skoru ≥ 15 hasta sayısı (%48.14'e %19.23, $p=0.022$) ile Child-Pugh Skoru C olan hasta sayısı da sarkopeni saptanan grupta sarkopeni saptanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (%33.3'e %7.7, $p=0.026$) . Sirozlu hastaların vücut kompozisyonlarında hücre dışı sıvılarda artış, kas ve yağ dokusunda azalma ile karakterize önemli değişiklikler olmaktadır (221) . Karaciğer sirozunun ilk aşamasında vücut hücre kütlesi (esas olarak kastan oluşan metabolik olarak aktif bölüm) stabil kalırken enerji rezervuarı olan yağ depoları tükenmektedir (249) . Yapılan çalışmalara göre bir gece açlıktan sonra sirozlu hastaların enerji ihtiyacının % 80'ini, kontrol grubunun ise %35'ini yağlarından elde ettiği görülmüştür (250,251) . Açlığın erken dönemindeki paterne benzer şekilde yağ depoları tükenirken, yağ katabolizmasını kolaylaştıran adaptif mekanizmalar sayesinde vücut hücre kütlesi korunmaktadır (252,253) . Sirozun ileri aşamalarında ise hem vücut hücre kütlesinde (özellikle kaslar) hem de total vücut yağında kayıp görülmektedir. Bu durum uzamış besin yoksunluğunun yansımasıdır (249) . Bununla birlikte, hücre dışı sıvılarda artış kas ve yağ dokusu kayıplarını gizlediğinden, sirozda asit ve ödem nedeni ile vücut kompozisyonu değişikliklerinin klinik olarak tanımlanması zor olabilir (229,249) . Daha önceki çalışmalarda da vücut kompozisyonundaki değişikliklerin karaciğer hastalığı seyrinde ilerlediği ve Child-Pugh skoru ile korele olduğu gösterilmiştir (249) . Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak, şiddetli karaciğer

yetmezliğinin göstergeleri olan yüksek Child-Pugh ve MELD-NA skorları ile sarkopeni varlığının istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi gösterilmiştir.

Jeong ve arkadaşlarının çalışmasında, serum sodyumu sarkopenik siroz hastalarında anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p= 0.001$) (232) . Paternostro ve arkadaşlarının çalışmasında, sarkopenisi olan sirozlu hastalarda daha yüksek bilirubin düzeyi (1.95'e 1.53 mg/dL, $p=0.031$) görülmüştür (239) . Moctezuma-Velazquez ve arkadaşlarının 315 sirozlu hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada daha düşük serum sodyum; daha yüksek bilirubin ve INR değerleri sarkopeni ile ilişkilendirilmişti ($p<0.001,p=0.001,p=0.001$) (254) . Bizim çalışmamızda albümin (2.91'e 3.67 g/dL, $p=0.014$) ve serum sodyumu (135'e 138 mmol/L, $p=0.010$) sarkopeni saptanan grup lehine istatistiksel olarak anlamlı düşük; serum bilirubin düzeyi (2.16'ya 0.93 mg/dL, $p=0.002$) ile INR (1.3'e 1.15, $p=0.005$) ise anlamlı yüksek bulunmuştur. Hiponatremi, MELD skorundan bağımsız olarak kısa süreli mortaliteyi doğru bir şekilde tahmin ettirmektedir ve asit, hepatorenal sendrom ve karaciğer kaynaklı mortalite ile ilişkilidir (151,255,256) . Serum sodyum konsantrasyonu, MELD skoruna dahil edilerek oluşturulan MELD-Na skoru bekleme listesindeki hastaların kısa dönem mortalitesinin öngörülmesinde kullanılmaya başlanmıştır. Hastaların beslenme durumunun dolaylı bir göstergesi olan albümin de sirozda sağkalım ile bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir (257,258) . Serum albümin ve sodyum (Na) içeren beş değişkenli MELD skorunun (5vMELD), karaciğer nakli adayları arasında MELD ve MELD-Na ile karşılaştırıldığında kısa süreli mortaliteyi tahmin etmede daha iyi performans gösterdiği çalışmalar mevcuttur (259) . Child-Pugh skorunun hesaplanmasında total bilirubin seviyesi, albümin değeri ve INR yer almaktadır (30) . MELD skorunda ise hastanın INR, bilirubin değerleri kullanılmaktadır (85) . Siroz hastalarında hastalık ilerledikçe ortaya çıkan hepatik ensefalopati ile ilişkili mental durum bozukluğu, beyinde artmış triptofan düzeyi, çinko eksikliği ve diyetle tuz kısıtlaması ile ilişkili tat duyusu bozukluğu, hepatik ensefalopati nedeniyle aşırı protein kısıtlaması ve bulantı-kusma, diyare-konstipasyon gibi gastrointestinal semptomlara bağlı gelişen iştah kaybı; gecikmiş gastrik boşalım ve asite sekonder artmış intraabdominal basınç nedeniyle olan erken doyumluk gibi sebeplere bağlı oral alımda azalma meydana gelmektedir (196,197) . Beslenme durumunu tahmin etmek için protrombin zamanı, albümin, prealbumin, transferrin gibi standart laboratuvar testleri kullanılmıştır. Ancak beslenme durumu parametrelerindeki değişiklikler siroz bulguları ile karıştırılabileceğinden sirozlu hastalarda kullanımları sınırlıdır. Hepatik sentez fonksiyon bozukluğu nedeniyle de serum albümini, prealbumin ve transferrin seviyeleri azalırken protrombin süresi uzar ve sirozlu hastalarda beslenme durumunun hafife alınmasına yol açabilir (260) . Sarkopeni ve hipoalbuminemi

patogenezinde yer alan azalmış besin alımı, kronik inflamasyon, azalmış hepatik protein sentezi ve artan protein yıkımı benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda saptadığımız sarkopeni ile kötü prognozun göstergeleri olan hiponatremi, albümin, bilirubin, INR arasındaki anlamlı ilişki hastalık ilerledikçe beslenmenin bozulması ve katabolik süreç doğrultusunda iskelet kası aminoasitlerinin tüketilmeye başlanmasıyla sarkopeni geliştiğini desteklemektedir (198) .

İleri sirozlu hastalarda, bağışıklık hücrelerinde proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sinyal yollarındaki dengesizlik nedeniyle spontan artmış proinflamatuvar yanıt ortaya çıkmaktadır (261) . Kan tetkiklerinde görülen artmış nötrofil sayısı devam eden inflamasyonu yansıtırken düşük lenfosit sayısı yetersiz beslenmeyi ve inflamasyonu temsil eder (212,262) . Bu nedenle sirozlu hastalarda yüksek nötrofil-lenfosit oranı (NLR) görülebilmektedir. Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sarkopenik hastalarda NLR'nin sarkopenik olmayan bireylere göre çok daha yüksek olduğu saptanmış; yüksek NLR olarak gösterilen kronik inflamasyonun hastalarda bağımsız olarak artan sarkopeni riski ile ilişkili olduğunu bulunmuştur (213) . Çalışmamızda nötrofil –lenfosit oranı ve NLR ≥ 2.71 hasta sayısı sarkopeni saptanan hasta grubunda sarkopeni saptanmayan hasta grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.075$, $p=0.130$) . Metabolik sendrom, Diyabetes Mellitus, hipertansiyon, akut koroner sendrom, tiroid fonksiyon bozukluğu, malignite, lokal ve sistemik enfeksiyon, renal ve hepatik disfonksiyon gibi bir çok durumda NLR 'nin anlamlı bir şekilde yükseldiği çalışmalarda gösterilmiştir (214) . Sarkopeni olan ve olmayan hasta grubunda NLR açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamasının nedeni sarkopeni saptanmayan grupta özellikle NLR'ni yükselten Diyabetes Mellitus, hipertansiyon, kalp yetmezliği ve kronik böbrek yetmezliği, tiroid fonksiyon bozukluğu gibi komorbid hastalıkların yüksek oranda bulunmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Cai ve arkadaşlarının hastaneye başvuran dekompanse karaciğer siroz tanılı hastalarda yaptığı bir çalışmada hastane kökenli bakteriyel enfeksiyonu olan (en sık idrar yolu enfeksiyonu % 23.7, pnömoni % 19.5, SBP % 15.7) dekompanse sirozlu hastalarda ortalama NLR hastane kökenli bakteriyel enfeksiyonu olmayan hastaların NLR'sinden anlamlı olarak daha yüksek görülmüş (6.64 ± 6.33 ; 2.64 ± 1.87 , $p < 0.001$) . NLR $< 4,33$ olan hastalar, NLR $\geq 4,33$ olanlara kıyasla anlamlı derecede daha uzun sağkalım süresine sahip bulunmuştur ($p < 0.001$) (263) . Çalışmamızda da popülasyonumuzda NLR için median değer olan 2.71 cut off olarak alındığında NLR ≥ 2.71 olan hastalarda daha yüksek spontan bakteriyel peritonit (%34.6'a %7.4, $p=0.015$) olduğu bulunmuştur. Birçok çalışma, stabil sirozlularda dolaşan bakteri DNA'sının prevalansının yaklaşık % 40 olduğunu bildirmiştir (264) . Klinik bulgular

veya semptomlar olmadan düşük doz endotoksemi sistemik inflamatuvar yanıtla ilişkilidir ve kan nötrofil sayısında artış ile toplam lenfosit sayısında düşmeye neden olur (265). Child-Pugh evresi C ve asiti olan siroz hastalarında artmış bakteriyel translokasyon, kan dolaşımında bakteri DNA'sı ve lipopolisakkarit bağlayıcı proteinin (LBP) plazma seviyelerinde yükselme gösterilmiştir (266) . Siroz hastalarındaki bu bulgular inflamasyona ve enfeksiyona yatkınlığının göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Bıyık ve arkadaşlarının çalışmasında NLR 'nin Child-Pugh ve MELD skorları ile pozitif korelasyon gösterdiği ve karaciğer sirozu olan hastalarda skorlarından bağımsız olarak mortaliteyi öngörebildiği; daha da önemlisi düşük MELD ve / veya Child-Pugh skorları olan hastalarda da mortaliteyi tahmin edebileceği saptanmıştır (218) .

Leithead ve arkadaşlarının karaciğer nakil bekleme listesindeki 570 karaciğer sirozlu hastada yaptığı çalışmada medyan nötrofil-lenfosit oranı 2.9 (1.9-4.7) bulunmuştur. NLR serum bilirubin (p <0.001), INR (p <0.001) ve MELD skoru (p <0.001) ile pozitif; serum sodyum (p<0.001) ve serum albümin (p = 0.033) düzeyi ile negatif korelasyon göstermiştir. Asit şiddeti arttıkça NLR değeri yükselmektedir (p <0.001). Nötrofil-lenfosit oranı bağımsız olarak mortalite ile ilişkili bulunmuştur (p <0.001) (266) . Deng ve arkadaşlarının 589 karaciğer sirozlu hastada yaptığı çalışmasında NLR> 8.9 olan hasta grubunda daha düşük albümin ve serum sodyum; daha yüksek total bilirubin, PT □ INR, MELD skoru ve daha fazla Child-Pugh C hasta sayısı olduğu görülmüştür. NLR> 8.9 olmasının yaş, cinsiyet, Child-Pugh veya MELD skoruna bakılmaksızın 90 günlük mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (267) . Çalışmamızda da NLR≥ 2.71 olan hastalarda literatür ile benzer şekilde daha yüksek INR (1.'e 1.1, p=0.020), MELD-Na skoru (13'e 11, p=0.024) , Child-Pugh skoru (8'e 6, p=0.003) ; daha düşük albümin (2.92'e 3.73,p=0.001) , sodyum (135'e 138, p=0.037) saptanmıştır. Ayrıca NLR≥ 2.71 olan grupta Child Pugh skoru C olan hasta sayısı istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuş (p=0.006) ve daha yüksek mortalite (%69.2'e %11.1, p=0.000) görülmüştür. Subklinik inflamasyonun ileri karaciğer hastalığında patogenetik bir faktör olduğu hipotezini destekler biçimde karaciğer yetmezliğinin artan şiddeti ile artmış NLR'nin ilişkisi gösterilmiştir. Yüksek NLR'nin daha yüksek serum bilirubin seviyesi, INR ve MELD skorunun gösterdiği daha ciddi karaciğer yetmezliği ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. NLR karaciğer nakli için listelenen hastalarda yararlı bir prognostik gösterge olabilir.

Sarkopeninin belirlenmesi için günümüzde altın standart kabul edilen ve asit varlığından etkilenmeyen kesitsel görüntüleme kullanımı çalışmamızın güçlü yönüdür. Bununla birlikte analizimizin kısıtlılıkları; tek merkezli, retrospektif oluşu, hasta sayısının azlığı, sirozlu

hastalarda sarkopeni için önceden belirlenmiş standart değerler bulunmadığından kanserli birey popülasyonunda onaylanmış cut-off değerlerine dayanan bir tanımlama kullanmamızdır.

Çalışmamızda önemli bir klinik tablo olan sarkopeninin karaciğer sirozu tanısı bulunan hastalarda yüksek oranda bulunduğu ve vücut kitle indeksinden bağımsız olduğu gösterilmiştir. Özellikle erkek hastaların sarkopeni açısından risk altında olduğu görülmüştür. Dekompansasyon bulgusu olan sarılık ve mortalite prediktörleri olan yüksek Child–Pugh Skoru, yüksek MELD-Na skoru, hiponatremi, hipoalbuminemi ile ilişkisi bulunan sarkopeninin prognostik önemi ortaya konmuştur. Yüksek görülme sıklığı ve kötü prognostik etkisi nedeniyle özellikle erkek ve Child-Pugh skoru B-C, MELD-Na skoru>15 ileri evre olan hastalar olmak üzere karaciğer sirozu tanısı alan tüm hastalar sarkopeni varlığı açısından değerlendirilmedi. Ülkemizde sarkopeni konusunda daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

VII. KAYNAKLAR

1. Moctezuma-Velázquez C, García-Juárez I, Soto-Solís R, Hernández-Cortés J, Torre A. Nutritional assessment and treatment of patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2013;29(11–12):1279–85.
2. Otken A (Ed)Büyüköztürk K. iç Hastalıkları. iç Hastalıkları. nobel. 2007. 1077–1088 p.
3. D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44(1):217–31.
4. Merkel C, Bolognesi M, Angeli P, Noventa F, Caregaro L, Sacerdoti D, et al. Prognostic indicators of survival in patients with cirrhosis and esophageal varices, without previous bleeding. *Am J Gastroenterol*. 1989;84(7).
5. Goldberg E, Chopra S. Cirrhosis in adults: Etiologies, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate, Waltham, MA(Accessed March 19, 2017). 2015;
6. Minino AM, Heron MP, Murphy SL, Kochanek KD. Deaths: Final data for 2004. Centers for Disease Control. *Natl Vital Stat Reports*. 2007;55(19).
7. Susuzlu M. Karaciğer Sirozu Olan Hastalarda, Malnütrisyon, Vücut Bileşimi, Enerji ve Besin Öğeleri Alımının Değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2013.
8. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 2007;45(3):797–805.
9. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosisReport of the European Working Group on Sarcopenia in Older PeopleA. J. Cruz-Gentoft et al. *Age Ageing*. 2010;39(4):412–23.
10. Lautz HU, Selberg O, Körber J, Bürger M, Müller MJ. Protein-calorie malnutrition in liver cirrhosis. *Clin Investig*. 1992;70(6):478–86.
11. Alberino F, Gatta A, Amodio P, Merkel C, Di Pascoli L, Boffo G, et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2001;17(6):445–50.
12. Periyalwar P, Dasarathy S. Malnutrition in cirrhosis: contribution and consequences of sarcopenia on metabolic and clinical responses. *Clin Liver Dis*. 2012;16(1):95–131.
13. Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, Ohnishi S, Imai K, Suetsugu A, et al. Sarcopenia impairs prognosis of patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2015;31(1):193–9.
14. Tsien CD, McCullough AJ, Dasarathy S. Late evening snack: exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(3):430–41.
15. Ganong W. Ganong Medical Physiology. Vol. 22. 2002.
16. GUADALUPE Garcia-Tsao, GOLDMAN L and AIS. Goldman’s Cecil Medicine. In: Goldman L SA, editor. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2015.
17. Brenner DA RR. In: T.Yamada (ed.).Textbook of Gastroenterology Pathogenesis of

- hepatic fibrosis. In: Philadelphia: Lippincot Williams&Wilkins. 2003. p. 987.
18. Sherlock S DJ. In: Sherlock S, Dooley J (eds.). Diseases of the liver and biliary system. Vol. 10 th edit, New York:Blackwell Science. 1997. 371–3 p.
 19. Sherlock S DJ. James S. Diseases of the liver and biliary system. Blackwell Science. 2002. 706 p.
 20. Yılmaz Ş. Her Yönüyle Siroz. Pelikan Yayıncılık. 2012.
 21. Roguin A. Rene Theophile Hyacinthe Laënnec (1781–1826): the man behind the stethoscope. Clin Med Res. 2006;4(3):230–5.
 22. Hällén J, Norden J. Liver cirrhosis unsuspected during life: a series of 79 cases. J Chronic Dis. 1964;17(10):951–8.
 23. Leon DA, McCambridge J. Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. Lancet. 2006;367(9504):52–6.
 24. Mathers CD, Boerma T, Ma Fat D. Global and regional causes of death. Br Med Bull. 2009;92(1):7–32.
 25. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380(9859):2095–128.
 26. Ratziu V, Voiculescu M, Poynard T. Touching some firm ground in the epidemiology of NASH. J Hepatol. 2012;56(1):23–5.
 27. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. Drug Alcohol Rev. 2010;29(4):437–45.
 28. Hıfzısıhha TCSBRS, Müdürlüğü MBHM, Üniversitesi B. Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet-Etkililik Projesi, Hastalık Yüğü Final Raporu. Aralık; 2004.
 29. Zatoński WA, Sulkowska U, Mańczuk M, Rehm J, Boffetta P, Lowenfels AB, et al. Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe. Eur Addict Res. 2010;16(4):193–201.
 30. Özel M. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevleri. 2007. 489–500 p.
 31. Sonsuz A. Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri,. 2002;28(Karaciğer Sirozunun Etyolojisi ve Patogenezi):87–91.
 32. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. Lancet. 2008;371(9615):838–51.
 33. Memik F DE. Klinik Gastroenteroloji. Nobel & Güneş Tıp Kitabevleri. 2005;(Karaciğer sirozu):626–33.

34. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology*. 1999;29(3):664–9.
35. Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol*. 2010;53(1):179–90.
36. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015;148(3):547–55.
37. Çakaloglu Y. Hepatit B ulusal uzlaşma toplantı metinleri. 2005;99.
38. Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25(2):281–90.
39. Kumar V, Abbas AK FN. Robbins and Cotran Pathological Basis of Disease. Philadelphia US Elsevier Saunders. 2005;(877–927).
40. Burt AD. Macsween RNMPotl. Portmann B. Ferrell LD. Macsween’s Pathology of the Liver. ed. Vol. 6th editio, Edinburgh: Churchill Livingstone; 2012. 517–581 p.
41. Alison MR, Islam S, Lim S. Stem cells in liver regeneration, fibrosis and cancer: the good, the bad and the ugly. *J Pathol A J Pathol Soc Gt Britain Irel*. 2009;217(2):282–98.
42. Tözün N, Simsek H, Özkan H, Simsek İ GA. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. 1. Baskı. Medikal ve Nobel Tıp Kitap Evleri. Ankara; 2007.
43. Nath B, Szabo G. Hypoxia and hypoxia inducible factors: diverse roles in liver diseases. *Hepatology*. 2012;55(2):622–33.
44. Wanless IR. Huang W. Vascular Disorders. In: Burt A. Portmann B. Ferrell L. editors. Macsween’s Pathology of the Liver. Vol. 6th editio, Edinburg: Churchill-LivingstoneElsevier; 2012.
45. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1655–69.
46. Parsons CJ, Takashima M, Rippe RA. Molecular mechanisms of hepatic fibrogenesis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:S79–84.
47. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol*. 1978;31(5):395–414.
48. Özdemir S. Karaciğer Sirozunun Kliniği. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Hepato-Bilier Sist ve Pankreas Hast Sempozyum Dizisi. 2002;28(93–96).
49. Kleiman RE, Goulet O, Mieli-Vergani G, Sanderson IR, Sherman PM, Shneider BL.

- Walker's pediatric gastrointestinal disease: physiology, diagnosis, management. Hamilt BC Decker INC. 2008;2008:712–3.
50. Fauerholdt L, Schlichting P, Christensen E, Poulsen H, Tygstrup N, Juhl E, et al. Conversion of micronodular cirrhosis into macronodular cirrhosis. *Hepatology*. 1983;3(6):928–31.
 51. Van de Water J, Cooper A, Surh CD, Coppel R, Danner D, Ansari A, et al. Detection of autoantibodies to recombinant mitochondrial proteins in patients with primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med*. 1989;320(21):1377–80.
 52. Hardy S KR. Suchy FJ SR BW. *Liver Disease in Children* Cambridge. Cambridge Univ Press. 2007;3rd(Cirrhosis and Chronic Liver Failure):97–137.
 53. Ökten A. *Gastroenterohepatoloji*. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri. 2001. 450–452 p.
 54. Okudaira M, Atari E, Oubu M. Liver cirrhosis, its definition and classification--from a morbid anatomical point of view. *Nihon Rinsho*. 1994;52(1):5–10.
 55. Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the liver and biliary system*. 11th edn. 2002;
 56. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol*. 2007;47(4):598–607.
 57. Mehta SS, Fallon MB. Muscle cramps in liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(11):1385–91.
 58. Yalçın K AA. Karaciğer Safra yolu ve Pankreas Hastalıkları. In: *Güncel Tıbbi Tanı ve Tedavi*. çeviri Ed E, Kadiroğlu AK, Kara İH, Akademisyen Tıp Kitabevi. 2016;54th editi:682–3.
 59. Lochs H, Plauth M. Liver cirrhosis: rationale and modalities for nutritional support-the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition consensus and beyond. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 1999;2(4):345–9.
 60. Kalaitzakis E. Gastrointestinal dysfunction in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol WJG*. 2014;20(40):14686.
 61. Angeli P, Albino G, Carraro P, Pria MD, Merkel C, Caregaro L, et al. Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a causal relationship. *Hepatology*. 1996;23(2):264–73.
 62. Schiano TD BH. *Complication of chronic liver disease*. Friedman Gastroenterology. Vol. 2nd editio, New York: McGrawHill. 2003. 639–663 p.
 63. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndromes. *Gut*. 2000;46(1):1–4.
 64. Schiff ER, Maddrey WC, Sorrell MF. *Schiff's Diseases of the Liver*. John Wiley & Sons; 2011.
 65. Hsu EK MK. In: Suchy FJ, Sokol RJ, WF B, editors. *Liver Disease in Children Cirrhosis and chronic liver failure*. In: Cambridge: Cambridge University Press. 2014. p. 51–67.

66. Kelly DA, Kelly DA. Diseases of the liver and biliary system in children. Wiley Online Library; 2008.
67. Polio J, Groszmann RJ. Hemodynamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices: a pathophysiologic approach to treatment. In: Seminars in liver disease. © 1986 by Thieme Medical Publishers, Inc.; 1986. p. 318–31.
68. James E SW. Manifestations of Liver Disease. In: Robert K, Joseph G, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. Vol. 21th editi, Manifestations of Liver Disease. In: Robert K, Joseph G, editors. Nelson Textbook of Pediatrics Philadelphia:Elsevier. 2019.
69. Nash K GI. Açıklamalı Klinik Vakalar Hepatoloji. Wiley-Blackwell. 2015.
70. İliçin, Biberoglu, Süleymanlar Ü. İç Hastalıkları. Güneş Tıp Kitabevi. 2012. 1283–579 p.
71. Pirovino M, Linder R, Boss CH, Köchli HP, Mahler F. Cutaneous spider nevi in liver cirrhosis: capillary microscopical and hormonal investigations. Klin Wochenschr. 1988;66(7):298–302.
72. Hızal G GF. Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme. Özen H, Yüce A, Gürakan F, editörler. İstanbul: Akademi Yayıncılık. 2012. 325–338 p.
73. Dutta SK, Dukehart M, Narang A, Latham PS. Functional and structural changes in parotid glands of alcoholic cirrhotic patients. Gastroenterology. 1989;96(2):510–8.
74. Maheshwari A, Thuluvath PJ. Endocrine diseases and the liver. Clin Liver Dis. 2011;15(1):55–67.
75. Van Thiel DH, Gavalier JS, Schade RR. Liver disease and the hypothalamic pituitary gonadal axis. In: Seminars in liver disease. © 1985 by Thieme Medical Publishers, Inc.; 1985. p. 35–45.
76. ROSE LI, UNDERWOOD RH, NEWMARK SR, KISCH ES, WILLIAMS GH. Pathophysiology of spironolactone-induced gynecomastia. Ann Intern Med. 1977;87(4):398–403.
77. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. Vol. 2012. McGraw-hill New York; 2012.
78. Wolff K, Johnson RA, Saavedra AP, Roh EK. Fitzpatrick's color atlas and synopsis of clinical dermatology. McGraw-Hill,; 2017.
79. Epstein O, Dick R, Sherlock S. Prospective study of periostitis and finger clubbing in primary biliary cirrhosis and other forms of chronic liver disease. Gut. 1981;22(3):203–6.
80. Attali P, Ink O, Pelletier G, Vernier C, Jean F, Moulton L, et al. Dupuytren's contracture, alcohol consumption, and chronic liver disease. Arch Intern Med. 1987;147(6):1065–7.
81. Grace ND, Groszmann RJ, Garcia□Tsao G, Burroughs AK, Pagliaro L, Makuch RW,

- et al. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. *Hepatology*. 1998;28(3):868–80.
82. Hayashi H, Beppu T, Shirabe K, Maehara Y, Baba H. Management of thrombocytopenia due to liver cirrhosis: a review. *World J Gastroenterol WJG*. 2014;20(10):2595.
 83. Cordova J, Jericho H, Azzam RK. An overview of cirrhosis in children. *Pediatr Ann*. 2016;45(12):e427–32.
 84. Phillip SG, Runyon BA. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2014;60(3):643–53.
 85. Jefferson JA, Johnson RJ. Treatment of hepatitis C-associated glomerular disease. In: *Seminars in nephrology*. 2000. p. 286–92.
 86. Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(9):727–38.
 87. Williams ALB, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis relationship to cirrhosis. *Gastroenterology*. 1988;95(3):734–9.
 88. Krzeski P, Zych W, Kraszewska E, Milewski B, Butruk E, Habior A. Is serum bilirubin concentration the only valid prognostic marker in primary biliary cirrhosis? *Hepatology*. 1999;30(4):865–9.
 89. UYGUN A. Sirozun Laboratuvar Tanısı. *Turkiye Klin J Intern Med Sci*. 2007;3(16):28–33.
 90. Sherlock S. Chronic hepatitis and cirrhosis. *Hepatology*. 1984;4(S1):25S-28S.
 91. Porcel A, Díaz F, Rendón P, Macías M, Martín-Herrera L, Girón-González JA. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. *Arch Intern Med*. 2002;162(3):323–8.
 92. Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the liver and biliary system*. John Wiley & Sons; 2008.
 93. KAYHAN MA, KAYHAN B. Siroz Tanısında Görüntüleme Yöntemleri. *Turkiye Klin Gastroenterohepatol Top*. 2013;6(3):13–8.
 94. Çolakoğlu Y. İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Ulusal Hepatoloji Kongresi. 2005;95–7.
 95. Bolondi L, Mazziotti A, Arienti V, Casanova P, Gasbarrini G, Cavallari A, et al. Ultrasonographic study of portal venous system in portal hypertension and after portosystemic shunt operations. *Surgery*. 1984;95(3):261–9.
 96. Taouli B, Goh JSK, Lu Y, Qayyum A, Yeh BM, Merriman RB, et al. Growth rate of hepatocellular carcinoma: evaluation with serial computed tomography or magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr*. 2005;29(4):425–9.
 97. Zhou H, Chen T, Zhang X, Jing Z, Zeng N, Zhai Z. Patterns of portosystemic

- collaterals and diameters of portal venous system in cirrhotic patients with hepatitis B on magnetic resonance imaging: Association with Child-Pugh classifications. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015;39(3):351–8.
98. Finn JP, Kane RA, Edelman RR, Jenkins RL, Lewis WD, Muller M, et al. Imaging of the portal venous system in patients with cirrhosis: MR angiography vs duplex Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol*. 1993;161(5):989–94.
 99. Alahdab YÖ, Yılmaz Y. Transient Elastografi (Fibroscan®): Karaciğer Fibrozisinin Değerlendirilmesinde Yeni Ufuk. *Güncel Gastroenteroloji*. 2013;17:59–64.
 100. Micheal A H and JP. In: Bacon BR, Bisceglie AMD, O’GradyJ, Lake JR, eds. *Comprehensive Clinical Hepatology*. Vol. 1st editio, Elsevier Mosby; Printed in China. 2006. 191–202 p.
 101. McLaren MI, Fleming JS, Walmsley BH, Ackery DM, Taylor I, Karran SJ. Dynamic liver scanning in cirrhosis. *Br J Surg*. 1985;72(5):394–6.
 102. Afessa B, Kubilis PS. Upper gastrointestinal bleeding in patients with hepatic cirrhosis: clinical course and mortality prediction. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(2):484–9.
 103. Dolar E. Dolar E. ed. *Klinik Karaciğer Hastalıkları*. Bursa, Nobel Güneş Tıp Kitapevi. 2002. 343–361 p.
 104. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001;344(7):495–500.
 105. Wadhawan M, Dubey S, Sharma BC, Sarin SK. Hepatic venous pressure gradient in cirrhosis: correlation with the size of varices, bleeding, ascites, and child’s status. *Dig Dis Sci*. 2006;51(12):2264–9.
 106. Christensen E, Schlichting P, Andersen PK, Fauerholdt L, Schou G, Pedersen BV, et al. Updating prognosis and therapeutic effect evaluation in cirrhosis with Cox’s multiple regression model for time-dependent variables. *Scand J Gastroenterol*. 1986;21(2):163–74.
 107. KAYMAKOĞLU S. Portal Hipertansiyon: Tanım ve Sınıflandırma. *Turkiye Klin Gastroenterohepatol Top*. 2008;1(1):1–3.
 108. Groszmann RJ, Wongcharatrawee S. The hepatic venous pressure gradient: anything worth doing should be done right. *Hepatology*. 2004;39(2):280–3.
 109. Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1981;80(4):800–9.
 110. Laleman W, Van Landeghem L, Wilmer A, Fevery J, Nevens F. Portal hypertension: from pathophysiology to clinical practice. *Liver Int*. 2005;25(6):1079–90.
 111. García-Pagán J-C, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatol*. 2012;57(2):458–61.
 112. Lu W LS. Endoscopic ultrasonography: a new method for evaluation, diagnosis, and treatment of portal hypertension. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2017;25(411–414).

113. Berzigotti A, Seijo S, Reverter E, Bosch J, Bosch, Groszmann, et al. Assessing portal hypertension in liver diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;7(2):141–55.
114. Calés P, Zabotto B, Meskens C, Caucanas J-P, Vinel J-P, Desmorat H, et al. Gastroesophageal endoscopic features in cirrhosis: observer variability, interassociations, and relationship to hepatic dysfunction. *Gastroenterology.* 1990;98(1):156–62.
115. Lodder MC, Schildkamp RL, Bijlmer HA, Dankert J, Kuik DJ, Scholten R. Prognostic indicators of the outcome of meningococcal disease: a study of 562 patients. *J Med Microbiol.* 1996;45(1):16–20.
116. Hou M, Lin H, Liu T, Kuo BI, Lee F, Chang F, et al. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology.* 2004;39(3):746–53.
117. Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A. *Cerrahpaşa İç Hastalıkları. Vol. 1.baskı, İstanbul medikal yayıncılık.* 2005. 883–887 p.
118. Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology.* 2001;120(3):726–48.
119. Zein NN, Abdulkarim AS, Wiesner RH, Egan KS, Persing DH. Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease. *J Hepatol.* 2000;32(2):209–17.
120. D’Amico G, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology.* 2003;38(3):599–612.
121. GÖRAL V. Özofagus Varis Kanamalarında Primer Profilaksi. *Türkiye Klin Gastroenterohepatol Top.* 2008;1(1):47–50.
122. Buccino R V, Bogliolo G, Ferrara M, Pietropaolo V, Pecchioli L, Miscusi G, et al. Endoscopic approach to patients with portal hypertension: a complex diagnosis. *Surg Endosc.* 1990;4(2):76–9.
123. EKİZ F, BAŞAR Ö. Özofagus Varislerinin Tedavisi. *Türkiye Klin Gastroenterohepatol Top.* 2011;4(2):56–61.
124. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases the PPC of the AC of G. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology.* 2007;46(3):922–38.
125. Çakaloğlu Y. İstanbul Tıp Fak Ders Kitapları. İstanbul Nobel Tıp Kitapevleri. 2001;1. baskı(Asit: Tanı ayırıcı tanı ve klinik özellikler):345–68.
126. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology.* 2007;133(2):481–8.

127. Reif S. Portal hypertension and ascites *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Vol. 3rd ed. 2000. 233 p.
128. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology*. 2003;38(1):258–66.
129. Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut*. 2006;55(suppl 6):vi1–12.
130. Şentürk Ö AC. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. Vol. 1. baskı, Ankara: MN Medikal ve Nobel Tıp Kitap Evleri. 2007. 501–517 p.
131. Runyon BA, Committee APG. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology*. 2009;49(6):2087.
132. Ginés P, Arroyo V, Quintero E, Planas R, Bory F, Cabrera J, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites: results of a randomized study. *Gastroenterology*. 1987;93(2):234–41.
133. Schiano TD, Bodenheimer HC. *Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology*. 2nd editio. Friedman SL, McQuaid KR, Grenell JH., editor. New York: McGraw Hill company; 2003. 639–663 p.
134. Singal AK, Salameh H, Kamath PS. Prevalence and in-hospital mortality trends of infections among patients with cirrhosis: a nationwide study of hospitalised patients in the United States. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(1):105–12.
135. Such J, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis*. 1998;669–74.
136. Greg Fitz, N. Feldman M, Sleisenger MH, Scharschmidt BF Sleisenger Fordtran's *Gastrointest Liver Dis*. 1998;6th ed.(Systemic Complications of the Liver Disease):1334–54.
137. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014;383(9930):1749–61.
138. Peter J, Frey O, Stallmach A, Bruns T. Attenuated antigen-specific T cell responses in cirrhosis are accompanied by elevated serum interleukin-10 levels and down-regulation of HLA-DR on monocytes. *BMC Gastroenterol*. 2013;13(1):37.
139. Runyon BA. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 1986;91(6):1343–6.
140. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;133(3):818–24.
141. Butterworth RF. Complications of cirrhosis III. Hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2000;32:171–80.
142. Greg Fitz. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. In: Feldman M,

- Sleisenger MH SB, editor. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 334-54.
143. Tahan V AE. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. In: Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ GA, editor. 1st editio. Ankara: N Medikal ve Nobel Tıp Kitap Evleri; 2007. p. 523-6.
 144. Nolte W RG. Gastroenterology and Hepatology. In: G. P, editor. The McGraw-Hill Company; 1999. p. 549-58.
 145. Bustamante J, Rimola A, Ventura P-J, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1999;30(5):890-5.
 146. Bosch FX, Ribes J, Borràs J. Epidemiology of primary liver cancer. In: Seminars in liver disease. © 1999 by Thieme Medical Publishers, Inc.; 1999. p. 271-85.
 147. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J cancer.* 2001;94(2):153-6.
 148. Maringhini A, Cottone M, Sciarrino E, Marcenò MP, La Seta F, Fusco G, et al. Ultrasonography and alpha-fetoprotein in diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 1988;33(1):47-51.
 149. Peterson MS, Baron RL. Radiologic diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis.* 2001;5(1):123-44.
 150. Nadim MK, Durand F, Kellum JA, Levitsky J, O'Leary JG, Karvellas CJ, et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: a multidisciplinary perspective. *J Hepatol.* 2016;64(3):717-35.
 151. Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol.* 2003;38:69-89.
 152. Ginès A, Escorsell A, Ginès P, Saló J, Jiménez W, Inglada L, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology.* 1993;105(1):229-36.
 153. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med.* 1999;341:403-9.
 154. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Agustí A. Hepatopulmonary disorders: gas exchange and vascular manifestations in chronic liver disease. *Compr Physiol.* 2011;8(2):711-29.
 155. Sussman NL, Kochar R, Fallon MB. Pulmonary complications in cirrhosis. *Curr Opin Organ Transplant.* 2011;16(3):281-8.
 156. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: impact of liver transplantation. *Hepatology.* 2005;41(5):1122-9.

157. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrech D, Benhamou J-P. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology*. 1991;100(2):520–8.
158. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve PH, Fallon MB. Pulmonary–hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J*. 2004;24(5):861–80.
159. Ramsay MA, Simpson BR, Nguyen AT et al. Severe pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl Surg*. 1997;494.
160. Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, Dobrina A, Margiotta D, Van Tassel BW, et al. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(7):539–49.
161. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17□year cohort study of 214 patients. *Hepatology*. 2006;43(6):1303–10.
162. Benvegna L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut*. 2004;53(5):744–9.
163. Veldt BJ, Chen W, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C cirrhosis and diabetes mellitus. *Hepatology*. 2008;47(6):1856–62.
164. Lucey MR, Brown KA, Everson GT, Fung JJ, Gish R, Keefe EB, et al. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Transplantation*. 1998;66(7):956–62.
165. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997;112(2):463–72.
166. Child III CG, Turcotte J. *The Liver and Portal Hypertension*. Saunders, Philadelphia. 1964;(Surgery and portal hypertension):50.
167. Pugh R, 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.
168. Davern TJ SB. *Sleisenger and Fordtran’s Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Vol. 7th ed., Sleisenger and Fordtran’s *Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Philadelphia, Pa.: Saunders. 2002.
169. Papatheodoridis G V, Cholongitas E, Dimitriadou E, Touloumi G, Sevastianos V, Archimandritis AJ. MELD vs Child-Pugh and creatinine-modified Child-Pugh score for predicting survival in patients with decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol WJG*. 2005;11(20):3099.
170. Butt AK, Khan AA, Alam A, Shah SWH, Shafqat F, Naqvi AB. Predicting hospital

- mortality in cirrhotic patients: comparison of Child-Pugh and Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation (APACHE III) scoring systems. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(12):2469–75.
171. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KVN, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology.* 2005;41(2):353–8.
 172. Kremers WK, Van Ijperen M, Kim WR, Freeman RB, Harper AM, Kamath PS, et al. MELD score as a predictor of pretransplant and posttransplant survival in OPTN/UNOS status 1 patients. *Hepatology.* 2004;39(3):764–9.
 173. Sherck JP, Shatney CH. ICU scoring systems do not allow prediction of patient outcomes or comparison of ICU performance. *Crit Care Clin.* 1996;12(3):515–23.
 174. Salpeter SR, Luo EJ, Malter DS, Stuart B. Systematic review of noncancer presentations with a median survival of 6 months or less. *Am J Med.* 2012;125(5):512-e1.
 175. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med.* 2003;348(17):1625–38.
 176. El-serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;126(2):460–8.
 177. Nair S, Mason A, Eason J, Loss G, Perrillo RP. Is obesity an independent risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis? *Hepatology.* 2002;36(1):150–5.
 178. Roberts SE, Goldacre MJ, Yeates D. Trends in mortality after hospital admission for liver cirrhosis in an English population from 1968 to 1999. *Gut.* 2005;54(11):1615–21.
 179. Bosetti C, Levi F, Lucchini F, Zatonski WA, Negri E, La Vecchia C. Worldwide mortality from cirrhosis: an update to 2002. *J Hepatol.* 2007;46(5):827–39.
 180. Serin E, Boyacıoğlu S. Siroz Komplikasyonları ve Tedavisi. Vol. 1, Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan D *Gastroenteroloji.* 2002. 540–541 p.
 181. Hammel P, Couvelard A, O’Toole D, Ratouis A, Sauvanet A, Fléjou JF, et al. Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct. *N Engl J Med.* 2001;344(6):418–23.
 182. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16–31.
 183. Janssen I. The epidemiology of sarcopenia. *Clin Geriatr Med* [Internet]. 2011;27(3):355–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2011.03.004>
 184. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG)“cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and

- “nutrition in geriatrics.” *Clin Nutr.* 2010;29(2):154–9.
185. Boirie Y. Physiopathological mechanism of sarcopenia. *JNHA-The J Nutr Heal Aging.* 2009;13(8):717–23.
 186. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing.* 2014;43(6):748–59.
 187. Hsu C-S KJ-H. Sarcopenia and chronic liver diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;1229–44.
 188. Walrand S, Boirie Y. Optimizing protein intake in aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005;8(1):89–94.
 189. Peterson SJ, Mozer M. Differentiating Sarcopenia and Cachexia among Patients with Cancer. *Nutr Clin Pract.* 2017;32(1):30–9.
 190. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. Vol. 48, *Age and Ageing.* 2019.
 191. Morley JE. Treatment of sarcopenia: the road to the future. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(7):1196.
 192. Bassez G, Audureau E, Hogrel J-Y, Arrouasse R, Baghdoyan S, Bhugalloo H, et al. Improved mobility with metformin in patients with myotonic dystrophy type 1: a randomized controlled trial. *Brain.* 2018;141(10):2855–65.
 193. Wei Y, Chen Y, Qiu Y, Zhao H, Liu G, Zhang Y, et al. Prevention of muscle wasting by CRISPR/Cas9-mediated disruption of myostatin in vivo. *Mol Ther.* 2016;24(11):1889–91.
 194. Tompkins BA, DiFede DL, Khan A, Landin AM, Schulman IH, Pujol M V, et al. Allogeneic mesenchymal stem cells ameliorate aging frailty: a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journals Gerontol Ser A.* 2017;72(11):1513–22.
 195. Dasarathy S. Consilience in sarcopenia of cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2012;3(4):225–37.
 196. Dasarathy S, Muc S, Hisamuddin K, Edmison JM, Dodig M, McCullough AJ, et al. Altered expression of genes regulating skeletal muscle mass in the portacaval anastomosis rat. *Am J Physiol Liver Physiol.* 2007;292(4):G1105–13.
 197. Dasarathy S, Dodig M, Muc SM, Kalhan SC, McCullough AJ. Skeletal muscle atrophy is associated with an increased expression of myostatin and impaired satellite cell function in the portacaval anastomosis rat. *Am J Physiol Liver Physiol.* 2004;287(6):G1124–30.
 198. Tessari P. Protein metabolism in liver cirrhosis: from albumin to muscle myofibrils.

- Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2003;6(1):79–85.
199. Dasarathy S. Myostatin and beyond in cirrhosis: all roads lead to sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(6):864.
 200. Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016.
 201. Khoshnood A, Toosi MN, Faravash MJ, Esteghamati A, Froutan H, Ghofrani H, et al. A survey of correlation between insulin-like growth factor-I (igf-I) levels and severity of liver cirrhosis. *Hepat Mon*. 2013;13(2).
 202. Grossmann M, Hoermann R, Gani L, Chan I, Cheung A, Gow PJ, et al. Low testosterone levels as an independent predictor of mortality in men with chronic liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(2):323–8.
 203. Trépo E, Ouziel R, Pradat P, Momozawa Y, Quertinmont E, Gervy C, et al. Marked 25-hydroxyvitamin D deficiency is associated with poor prognosis in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2013;59(2):344–50.
 204. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: malnutrition/sarcopenia and frailty in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(1):64–77.
 205. Merli M, Giusto M, Giannelli V, Lucidi C, Riggio O. Nutritional Status and Liver Transplantation. *J Clin Exp Hepatol*. 2011;1(3):190–8.
 206. Stickel F, Inderbitzin D, Candinas D. Role of nutrition in liver transplantation for end-stage chronic liver disease. *Nutr Rev*. 2008;66(1):47–54.
 207. Prado CMM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2008;9(7):629–35.
 208. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, Stohlawetz P, Eichler H-G, Vondrovec B, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia: no acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(3):857–63.
 209. Blake-Mortimer JS, Sephton SE, Carlson RW, Stites D, Spiegel D. Cytotoxic T lymphocyte count and survival time in women with metastatic breast cancer. *Breast J*. 2004;10(3):195–9.
 210. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, Al-Mukhtar A, Prasad KR, Toogood GJ, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(1):55–60.
 211. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5–14.
 212. Fock RA, Blatt SL, Beutler B, Pereira J, Tsujita M, de Barros FEV, et al. Study of lymphocyte subpopulations in bone marrow in a model of protein–energy malnutrition. *Nutrition*. 2010;26(10):1021–8.

213. Öztürk ZA, Kul S, Türkbeyler İH, Sayiner ZA, Abiyev A. Is increased neutrophil lymphocyte ratio remarking the inflammation in sarcopenia? *Exp Gerontol.* 2018;110:223–9.
214. Núñez J, Núñez E, Bodí V, Sanchis J, Miñana G, Mainar L, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2008;101(6):747–52.
215. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, Ozcicek A, Akbas EM, Ozbicer A, et al. Platelet to lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil to lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int.* 2013;17(3):391–6.
216. Girón González JA, Martínez Sierra C, Rodríguez Ramos C, Macías MA, Rendón P, Díaz F, et al. Implication of inflammation-related cytokines in the natural history of liver cirrhosis. *Liver Int.* 2004;24(5):437–45.
217. Guralnik V, Schäffler A, Schölmerich J, Schlitt HJ, Müller-Wille R, Feuerbach S, et al. Partial splenic artery embolization for the treatment of a patient with hypersplenism due to liver cirrhosis. *Dtsch Med Wochenschr.* 2008;133(38):1893–6.
218. Biyik M, Ucar R, Solak Y, Gungor G, Polat I, Gaipov A, et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio independently predicts survival in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25(4):435–41.
219. Bryant R V, Ooi S, Schultz CG, Goess C, Grafton R, Hughes J, et al. Low muscle mass and sarcopenia: common and predictive of osteopenia in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(9):895–906.
220. Heymsfield SB. Development of imaging methods to assess adiposity and metabolism. *Int J Obes.* 2008;32(7):S76–82.
221. Montano-Loza AJ. Clinical relevance of sarcopenia in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(25):8061–71.
222. van Vugt JLA, Levolger S, de Bruin RWF, van Rosmalen J, Metselaar HJ, IJzermans JNM. Systematic Review and Meta-Analysis of the Impact of Computed Tomography-Assessed Skeletal Muscle Mass on Outcome in Patients Awaiting or Undergoing Liver Transplantation. *Am J Transplant.* 2016;16(8):2277–92.
223. Montano-Loza AJ, Angulo P, Meza-Junco J, Prado CMM, Sawyer MB, Beaumont C, et al. Sarcopenic obesity and myosteatorsis are associated with higher mortality in patients with cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7(2):126–35.
224. Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, Ohnishi S, Imai K, Suetsugu A, et al. Sarcopenia impairs prognosis of patients with liver cirrhosis. *Nutrition [Internet].* 2015;31(1):193–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2014.07.005>
225. Kang SH, Jeong WK, Baik SK, Cha SH, Kim MY. Impact of sarcopenia on prognostic value of cirrhosis: going beyond the hepatic venous pressure gradient and MELD score. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(5):860–70.
226. Riggio O, Angeloni S, Ciuffa L, Nicolini G, Attili A, Albanese C, et al. Malnutrition is

- not related to alterations in energy balance in patients with stable liver cirrhosis. *Clin Nutr.* 2003;22(6):553–9.
227. Meza-Junco J, Montano-Loza AJ, Baracos VE, Prado CMM, Bain VG, Beaumont C, et al. Sarcopenia as a prognostic index of nutritional status in concurrent cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47(10):861–70.
 228. Tandon P, Low G, Mourtzakis M, Zenith L, Myers RP, Abraldes JG, et al. A model to identify sarcopenia in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(10):1473–80.
 229. Peng S, Plank LD, McCall JL, Gillanders LK, McIlroy K, Gane EJ. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: A comprehensive study. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(5):1257–66.
 230. Fozouni L, Wang CW, Lai JC. Sex Differences in the Association Between Frailty and Sarcopenia in Patients With Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019;10(12):e00102.
 231. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CMM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, et al. Muscle Wasting Is Associated With Mortality in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2012;10(2):166-173.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2011.08.028>
 232. Jeong JY, Lim S, Sohn JH, Lee JG, Jun DW, Kim Y. Presence of sarcopenia and its rate of change are independently associated with long-term mortality in patients with liver cirrhosis. *J Korean Med Sci.* 2018;33(50):1–13.
 233. Paternostro R, Lampichler K, Bardach C, Asenbaum U, Landler C, Bauer D, et al. The value of different CT-based methods for diagnosing low muscle mass and predicting mortality in patients with cirrhosis. *Liver Int.* 2019;39(12):2374–85.
 234. Montano-Loza AJ, Angulo P, Meza-Junco J, Prado CMM, Sawyer MB, Beaumont C, et al. Sarcopenic obesity and myosteatoses are associated with higher mortality in patients with cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7(2):126–35.
 235. Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol* [Internet]. 2016;65(6):1232–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.040>
 236. Tandon P, Ney M, Irwin I, Ma MM, Gramlich L, Bain VG, et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transplant.* 2012;18(10):1209–16.
 237. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CMM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, et al. Muscle Wasting Is Associated With Mortality in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;
 238. Montano-Loza AJ, Duarte-Rojo A, Meza-Junco J, Baracos VE, Sawyer MB, Pang JXQ, et al. Inclusion of sarcopenia within MELD (MELD-Sarcopenia) and the prediction of mortality in patients with cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2015;6(7):e102.

239. Paternostro R, Lampichler K, Bardach C, Asenbaum U, Landler C, Mandorfer M, et al. The value of different CT-based methods for diagnosing sarcopenia and predicting mortality in patients with cirrhosis. In: 52 Jahrestagung & 30 Fortbildungskurs der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie & Hepatologie (ÖGGH) [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 5]. p. liv.14217. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/liv.14217>
240. Hara N, Iwasa M, Sugimoto R, Mifuji-Moroka R, Yoshikawa K, Terasaka E, et al. Sarcopenia and sarcopenic obesity are prognostic factors for overall survival in patients with cirrhosis. *Intern Med.* 2016;55(8):863–70.
241. Merli M, Giusto M, Lucidi C, Giannelli V, Pentassuglio I, Di Gregorio V, et al. Muscle depletion increases the risk of overt and minimal hepatic encephalopathy: Results of a prospective study. *Metab Brain Dis.* 2013;28(2):281–4.
242. Shawcross DL, Sharifi Y, Canavan JB, Yeoman AD, Abeles RD, Taylor NJ, et al. Infection and systemic inflammation, not ammonia, are associated with Grade 3/4 hepatic encephalopathy, but not mortality in cirrhosis. *J Hepatol.* 2011;54(4):640–9.
243. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Ferenci P, Mullen KD, Weissenborn K, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol.* 2014;61(3):642–59.
244. Nardelli S, Lattanzi B, Merli M, Farcomeni A, Gioia S, Ridola L, et al. Muscle alterations are associated with minimal and overt hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Hepatology.* 2019;70(5):1704–13.
245. ÖZÇELİK Ş, ÜKİNÇ K. Diabetes Mellitus ve Enfeksiyon. *Türkiye Klin Endokrinol Konular.* 2015;8(1):90–3.
246. Gupta A, Gupta Y. Glucocorticoid-induced myopathy: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(5):913.
247. Galindo M, Cabello A, Joven B, Alonso A, Carreira P, Porta J, et al. Mycophenolate mofetil induced myopathy in a patient with lupus nephritis. *J Rheumatol.* 2005;32(1):188–90.
248. Tsien C, Garber A, Narayanan A, Shah SN, Barnes D, Egtesad B, et al. Post-liver transplantation sarcopenia in cirrhosis: A prospective evaluation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(6):1250–7.
249. Ferreira Figueiredo FA, De Mello Perez R, Kondo M. Effect of liver cirrhosis on body composition: Evidence of significant depletion even in mild disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20(2):209–16.
250. Müller MJ, Lautz HU, Plogmann B, Bürger M, Körber J, Schmidt FW. Energy expenditure and substrate oxidation in patients with cirrhosis: the impact of cause, clinical staging and nutritional state. *Hepatology.* 1992;15(5):782–94.
251. Owen OE, Trapp VE, Reichard GA, Mozzoli MA, Moctezuma J, Paul P, et al. Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis. *J Clin Invest.*

- 1983;72(5):1821–32.
252. Cahill Jr GF. Starvation in man. *Clin Endocrinol Metab.* 1976;5(2):397.
253. Brennan MF. Uncomplicated starvation versus cancer cachexia. *Cancer Res.* 1977;37(7 Part 2):2359–64.
254. Moctezuma-Velazquez C, Ebadi M, Bhanji RA, Stirnimann G, Tandon P, Montano-Loza AJ. Limited performance of subjective global assessment compared to computed tomography-determined sarcopenia in predicting adverse clinical outcomes in patients with cirrhosis. *Clin Nutr [Internet].* 2019;38(6):2696–703. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.11.024>
255. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, Williams LM, Todd Stravitz R, Sanyal AJ, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology.* 2004;40(4):802–10.
256. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med.* 2008;359(10):1018–26.
257. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology.* 2006;130(6):1652–60.
258. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transplant.* 2005;11(3):336–43.
259. Myers RP, Shaheen AAM, Faris P, Aspinall AI, Burak KW. Revision of MELD to include serum albumin improves prediction of mortality on the liver transplant waiting list. *PLoS One.* 2013;8(1):e51926.
260. BUSSAGORN N. Impact of Liver Cirrhosis on Nutritional and Immunological Status. *J Med Assoc Thai.* 2001;84:982–8.
261. Thabut D, Massard J, Gangloff A, Carbonell N, Francoz C, Nguyen-Khac E, et al. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology.* 2007;46(6):1872–82.
262. Avanzas P, Quiles J, de Sá EL, Sánchez A, Rubio R, García E, et al. Neutrophil count and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2004;97(1):155–6.
263. Cai YJ, Dong JJ, Dong JZ, Yang NB, Song M, Wang YQ, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts hospital-acquired bacterial infections in decompensated cirrhosis. *Clin Chim Acta [Internet].* 2017;469:201–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2017.04.011>
264. Francés R, Benloch S, Zapater P, González JM, Lozano B, Muñoz C, et al. A sequential study of serum bacterial DNA in patients with advanced cirrhosis and

- ascites. *Hepatology*. 2004;39(2):484–91.
265. Krogh-Madsen R, Møller K, Dela F, Kronborg G, Jauffred S, Pedersen BK. Effect of hyperglycemia and hyperinsulinemia on the response of IL-6, TNF- α , and FFAs to low-dose endotoxemia in humans. *Am J Physiol Metab*. 2004;286(5):E766–72.
266. Leithead JA, Rajoriya N, Gunson BK, Ferguson JW. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Liver Int*. 2015;35(2):502–9.
267. Deng Y, Fan X, Ran Y, Xu X, Lin L, Cui B, et al. Prognostic impact of neutrophil-to-lymphocyte ratio in cirrhosis: A propensity score matching analysis with a prespecified cut-point. *Liver Int*. 2019;39(11):2153–63.

