



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ASİTİ OLAN SİROZ HASTALARINDA BESLENMEYE ORAL
DESTEK ÜRÜNLERİNİN EKLENMESİNİN ASİT PROTEİN VE
KOMPLEMAN İÇERİĞİNE ETKİSİ**

ZÜBEYİR YURTSEVER

UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DOKTOR ÖĞRETİM ÜYESİ MUKADDES TOZLU

2023-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ASİTİ OLAN SİROZ HASTALARINDA BESLENMEYE ORAL
DESTEK ÜRÜNLERİNİN EKLENMESİNİN ASİT PROTEİN VE
KOMPLEMAN İÇERİĞİNE ETKİSİ**

ZÜBEYİR YURTSEVER

UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DOKTOR ÖĞRETİM ÜYESİ MUKADDES TOZLU

2023-SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi

Program türü : Uzmanlık Tezi

Anabilim Dalı : İç Hastalıkları

Tez Sahibi : Zübeyir Yurtsever

Sınav Tarihi : **Saat:**

Tez Başlığı :Asiti Olan Siroz Hastalarında Beslenmeye Oral Destek Ürünlerinin Eklenmesinin Asit Protein Ve Kompleman İçeriğine Etkisi

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay sayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez ../../202.. tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

../../202..
Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

*Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 24/07/2021 tarihinde onay alarak hazırlanmıştır.

Tarih:

.../.../...

Adı-Soyadı

İmza

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimi aldığım 5 yıllık süre içinde bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım, çoğu zaman bir hocadan çok abimiz gibi hissettiren Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Selçuk Yaylacı'ya,

Tezimin son halini almasında bilgi ve tecrübeleriyle yardımcı olan tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Mukaddes Tozlu'ya,

Asistanlığa başladığım günden bu yana bilgi birikimleriyle bana yol gösteren ve ilk günden bugüne kadar geçen sürede üzerimde büyük emekleri olan Prof. Dr. Savaş Sipahi, Prof. Dr. Hakan Cinemre, Prof. Dr. Ali Tamer, Prof. Dr. Ceyhun Varım ve diğer tüm hocalarıma,

Tıpta Uzmanlık Sınavına hazırlandığım günden itibaren asistanlık sürem boyunca desteğiyle hep yanımda olan sevgili eşim Derya Naz Yurtsever'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Zübeyir Yurtsever

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.2.Karaciğerin Yapısı ve fonksiyonları.....	3
2.2.Karaciğer Sirozu.....	3
2.2.1.Tanımı.....	3
2.2.2.Epidemiyoloji.....	4
2.2.3.Etiyoloji	4
2.2.4.Patogenez.....	6
2.2.4.1.Fibrozis.....	6
2.2.4.2.Anjiyogenez	7
2.2.4.3.Endotel disfonksiyonu.....	8
2.2.5.Sirozun semptom ve bulguları	9
2.2.5.1.Semptomlar	9
2.2.5.2.Fizik muayene bulguları.....	10
2.2.5.3.Laboratuvar bulguları.....	12
2.2.5.4.Radyolojik bulgular.....	15
2.2.6.Tanı	16
2.2.7.Evreleme	16
2.2.8.Prognozun belirlenmesi	16
2.2.9.Komplikasyonlar.....	18
2.2.9.1.Asit	18
2.2.9.2.Spontan bakteriyel peritonit	20

2.2.9.3.Özofagus varis kanaması.....	22
2.2.9.4.Portal hipertansif gastropati	23
2.2.9.5.Splenomegali ve hipersplenizm	24
2.2.9.6.Hepatik ensefalopati.....	24
2.2.9.7.Hepatorenal sendrom	26
2.2.9.8.Hepatopulmoner sendrom	26
2.2.9.9.Portopulmoner hipertansiyon	27
2.2.9.10.Hepatik hidrotoraks	28
2.2.9.11.Sirotik kardyomiyopati	28
2.2.9.12.Hepatoselüler karsinom.....	29
2.2.10.Tedavi	30
2.3.Malnütrisyon	30
2.3.1.Siroz hastalarında malnütrisyon.....	33
2.4.Kompleman Sistemi	34
2.4.1.Asit sıvı kompleman proteinleri	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1. İstatistiksel Yöntem.....	39
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	68
6. KAYNAKLAR	75
7. EKLER.....	117
EK-1: Etik kurul kararı.....	117
ÖZGEÇMİŞ	118

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

AFP:	Alfa-fetoprotein
Alfa-SMA:	Alfa düz kas aktinini
ALP:	Alkalen fosfataz
ALT:	Alanin transaminaz
Ang:	Anjiyopoietin
aPTT:	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
AST:	Aspartat transaminaz
BT:	Bilgisayarlı tomografi
C3:	Kompleman 3
C4:	Kompleman 4
CCM:	Sirotik kardiyomiyopati
CRP:	C-reaktif protein
CTP:	Child-Turcotte-Pugh
eNOS:	Endotelyal nitrik oksit sentaz
ESM:	Ekstraselüler matriks
ESPEN:	Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği
GGT:	Gama glutamil transferaz
GİS:	Gastrointestinal sistem
HBV:	Hepatit B virüsü
HC:	Hepatosit
HCC:	Hepatoselüler karsinom
HCV:	Hepatit C virüsü
HE:	Hepatik ensefalopati
HG:	El kavrama testi
HH:	Hepatik hidrotoraks
HIF:	Hipoksi ile indüklenebilir faktör
HPS:	Hepatopulmoner sendrom
HRS:	Hepatorenal sendrom
HSC:	Karaciğer yıldızlı hücresi
IL:	İnterlökin

INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran
KB: Konjuge bilirubin
KC: Kupffer hücresi
KLF: Kruppel benzeri faktör
LSEC: Karaciğer sinüzoidal endotel hücreleri
LVP: Yüksek hacimli parasentez
MAC: Orta üst kol çevresi
MELD: Son dönem karaciğer hastalığı modeli
MMP: Metalloproteinazlar
MNA: Mini nütrisyonel değerlendirme
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
MUST: Malnütrisyon evrensel tarama aracı
NAYKH: Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı
NO: Nitrik oksit
NRS-2002: Beslenme risk skoru
PBK: Primer biliyer kolanjit
PDGF: Platelet kaynaklı büyüme faktörü
PHG: Portal hipertansif gastropati
PoPH: Portopulmoner hipertansiyon
PSK: Primer sklerozan kolanjit
PT: Protrombin zamanı
RFH-NPT: Royal Free Hospital beslenme önceliklendirme aracı
ROS: Reaktif oksijen türleri
SAAG: Serum-asit albümin gradyanı
SBP: Spontan bakteriyel preitonit
SGA: Subjektif global tarama
SST: Subskapular deri kıvrım kalınlığı
TGF: Transforme edici büyüme faktörü
TIMP: Metalloproteaz doku inhibitörü
Tie: Tirozin kinaz reseptörleri
TİPS: Transjuguler intrahepatik portosistemik şant
TNF: Tümör nekroz faktörü

TST: Triseps deri kıvrım kalınlığı

UKB: Konjuge olmamış bilirubin

USG: Ultrasonografi

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

VKİ: Vücut kitle indeksi



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1. Tedavi öncesi ve sonrası gruplar için kilo ve VKI değişimi	44
Şekil 4.2. Tedavi öncesi ve sonrası grup için karaciğer fonksiyonlarının değişimi	48
Şekil 4.3. Tedavi öncesi ve sonrası grup için böbrek fonksiyonları ve elektrolit değerlerinin değişimi.....	51
Şekil 4.4. Tedavi öncesi ve sonrası grup için akut faz reaktanlarının değişimi.....	53
Şekil 4.5. Tedavi öncesi ve sonrası grup için kan sayımı testlerinin değişimi	54
Şekil 4.6. Tedavi öncesi ve sonrası grup için nütrisyon değerlendirme skorlarının değişimi	56
Şekil 4.7. Tedavi öncesi ve sonrası grup için antropometrik ölçümlerin değişimi.....	58
Şekil 4.8. Tedavi öncesi ve sonrası grup için asit protein ve hücre sayımı değerlerinin değişimi	60
Şekil 4.9. Başlangıçta RFH-NPT'ye göre malnütrisyonu olan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası grup için asit protein değerlerinin değişimi	64
Şekil 4.10. 6 aylık takipte SBP gelişen ve gelişmeyen gruplarda tedavi öncesi ve sonrası grup için asit protein değerlerinin değişimi	67

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Karaciğer sirozunun nedenleri	5
Tablo 2.2. Sirozda sık görülen semptomlar	10
Tablo 2.3. Child-Turcotte-Pugh skoru	18
Tablo 2.4. Child-Turcotte-Pugh skorunun yorumlanması.....	18
Tablo 2.5. Spontan bakteriyel peritonit için antibiyotik profilaksisi önerilen gruplar	22
Tablo 2.6. Hepatik ensefalopatinin şiddetini değerlendirmek için West Haven kriterleri.....	25
Tablo 2.7. 2015 Uluslararası asit kulübü hepatorenal sendrom tanı kriterleri	27
Tablo 4.1. Demografik veriler, başlangıçta komplikasyon, komorbidite ve ilaç kullanımı durumları.....	40
Tablo 4.2. Laboratuvar değerlerine ait ortalama değer ve standart sapma.....	41
Tablo 4.3. Antropometrik ölçümler ve nütrisyon tarama araçlarına ait ortalama değer ve standart sapma	42
Tablo 4.4. Siroz etiyolojisi, asit, Child, MELD ve MELD-NA skorları, 6. Ay SBP gelişimi ve mortalite durumu ait veriler	43
Tablo 4.5. Demografik verilerin gruplar arasında karşılaştırılması	43
Tablo 4.6. Gruplar arasında başlangıçta komplikasyon, komorbidite ve ilaç kullanımı verilerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 4.7. Başlangıç prognoz skorlarının gruplar arasında karşılaştırılması	46
Tablo 4.8. Karaciğer fonksiyonlarının gruplar arasında karşılaştırılması	46
Tablo 4.9. Böbrek fonksiyonları ve elektrolit değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması	49
Tablo 4.10. Akut faz reaktanlarının gruplar arasında karşılaştırılması	52
Tablo 4.11. Kan sayımı testlerinin gruplar arasında karşılaştırılması	53
Tablo 4.12. Nütrisyon değerlendirme skorlarının gruplar arasında karşılaştırılması.....	55
Tablo 4.13. Antropometrik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılması	57
Tablo 4.14. Asit protein ve hücre sayımı değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması	59

Tablo 4.15. 6 aylık süreçte SBP geçirme ve mortalite oranlarının gruplar arasında karşılaştırılması	61
Tablo 4.16. Nütrisyon değerlendirme skorlarına göre başlangıç ve bitişte malnütrisyonu olan hastaların grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması	61
Tablo 4.17. Antropometrik ölçümlere göre başlangıç ve bitişte malnütrisyonu olan hastaların grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması	62
Tablo 4.18. Başlangıçta RFH-NPT'ye göre malnütrisyonu olan hastalarda asit protein değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.....	63
Tablo 4.19. Başlangıçta el kavrama testine göre malnütrisyonu olan hastalarda asit protein değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.....	65
Tablo 4.20. 6 aylık takipte SBP gelişen ve gelişmeyen gruplarda asit protein değerlerinin karşılaştırılması.....	66

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Siroz tanılı asit gelişmiş hastalarda beslenmeye oral beslenme takviyelerinin eklenmesinin asit protein ve kompleman düzeylerine ve spontan bakteriyel peritonit gelişimine etkisinin belirlenmesi amaçlandı.

YÖNTEM: Ocak-Ağustos 2022 ayları arasında Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran veya Gastroenteroloji servisinde yatışı olan siroz tanılı hastalar tarandı. Bu hastalardan nutrisyon polikliniğine yönlendirilen ve 30-35 kcal/kg/gün diyet veya 30-35 kcal/kg/gün diyet ve oral besin takviyesi başlanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların antropometrik ölçümleri; SGA, NRS-2002, RFH-NPT, MAC, TST, SST, HG testleri ve boy, ağırlık ve VKİ ölçümleri yapılarak kaydedildi. Parasentez yapılarak asit asit C3, C4, total protein ve albümin düzeyleri ölçüldü. Başlangıç ve 8. haftaki verileri analiz edildi.

BULGULAR: Hastaların 11'i (%47,8) erkek, 12'si (%52,2) kadın olmak üzere toplam 23 hasta dahil edildi. Hastaların yaşı $66,6 \pm 9,9$ 'du. Hastaların 6'sında (%26,1) orta ve 17'sinde (%73,9) ileri derece asit vardı. Enteral nutrisyon grubunda 12 (%52,2) hasta, standart diyet grubunda 11 (%47,8) hasta vardı 6 aylık süreçte 12 hastada SBP gelişti.

Enteral nutrisyon alan hastalarda tedavi sonunda NRS-2002, RFH-NPT, SGA puanlarında başlangıca göre anlamlı düşüş mevcuttu. HG, MAC, TST ve SST ölçümlerinde gruplar arasında ve grup içinde tedavi sonrası değerlerde tedavi öncesine göre anlamlı değişiklik gözlenmedi. Asit total protein, C3 ve C4 değerlerinde gruplar arasında grup içinde tedavi sonrası değerlerde tedavi öncesine göre anlamlı değişiklik gözlenmedi. Tedavi sonunda standart diyet grubunda asit albümin değeri başlangıca göre anlamlı düşüş ($p < 0,05$) gösterdi ve bu düşüş enteral nutrisyon grubundaki albümin değişimine göre de anlamlı farklılık ($p < 0,05$) göstermekteydi. SBP gelişimi açısından gruplar arasında fark yoktu.

SONUÇ: Sonuç olarak çalışmamızda enteral nutrisyon alan grupta asit kompleman düzeylerinde artış olmasına rağmen anlamlı fark oluşturacak bir artış izlenmemiştir. Enteral nutrisyonun SBP gelişimi açısından etkinliği gözlenmemiştir. Bu konuda yapılacak daha çok hasta ve daha uzun takip süresi olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Asit, kompleman, nutrisyon, siroz, spontan bakteriyel peritonit

ABSTRACT

The effect of adding oral nutritional supplements to the nutrition on ascites protein and complement content in cirrhosis patients with ascites

AIM: It was aimed to determine the effect of adding oral nutritional supplements to the diet of patients with cirrhosis and developed ascites, on acid protein and complement levels and the development of spontaneous bacterial peritonitis.

MATERIALS AND METHODS: Patients with cirrhosis who applied to Sakarya Training and Research Hospital Gastroenterology outpatient clinic between January and August 2022 or were hospitalized in the Gastroenterology service were screened. Among these patients, those who were referred to the nutrition outpatient clinic and who were started on a 30-35 kcal/kg/day diet or a 30-35 kcal/kg/day diet and oral nutritional supplement were included in the study. Anthropometric measurements of patients; SGA, NRS-2002, RFH-NPT, MAC, TST, SST, HG tests and height, weight and BMI measurements were performed and recorded. By performing paracentesis, acid acid C3, C4, total protein and albumin levels were measured. Baseline and 8th week data were analyzed.

RESULTS: Twenty-three patients, 12 (52.2%) female and 11 (47.8%) male, were included. The age of the patients was 66.6±9.9 years. 6 (26.1%) patients had moderate and 17 (73.9%) severe ascites. There were 12 (52.2%) patients in the enteral nutrition group and 11 (47.8%) patients in the standard diet group. SBP developed in 12 patients in a 6-month period.

There was a significant decrease in NRS-2002, RFH-NPT, SGA scores at the end of the treatment compared to the beginning in patients receiving enteral nutrition. There was no significant difference in HG, MAC, TST and SST measurements, between groups and within groups before and after treatment. There was no significant difference in acid total protein, C3 and C4 values between groups and within groups before and after treatment. At the end of the treatment, the acid albumin value in the standard diet group showed a significant decrease ($p<0.05$) compared to the baseline, and this decrease also showed a significant difference ($p<0.05$) compared to the albumin change in the enteral nutrition group. There was no significant difference between the groups in terms of SBP development.

CONCLUSION: As a result, in our study, there was an increase in acid complement levels in the enteral nutrition group, although that increase would make a significant difference was not observed. The effectiveness of enteral nutrition in terms of SBP development has not been observed. Studies with more patients and longer follow-up periods are needed on this subject.

Keywords: Ascites, cirrhosis, complement, nutrition, spontaneous bacterial peritonitis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer sirozu, son dönem karaciğer hastalığına ve portal hipertansiyona sebep olan kronik karaciğer hasarına yanıt olarak fibrozis, rejenerasyon, karaciğerin vasküler yapısının bozulması ve normal karaciğer yapısının anormal nodüllere dönüşmesi olarak tanımlanır (Hytioglou ve ark., 2012; Pinzani ve ark., 2011; Schuppan ve Afdhal, 2008). Karaciğer sirozu, önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. (Cheemerla ve Balakrishnan, 2021). Sirozun en sık nedenleri Amerika Birleşik Devletleri'nde alkol kötüye kullanımı, hepatit C virüsü (HCV) ve obezite ile birlikte alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı iken; Türkiyede hepatit B virüsü (HBV) ve kriptojenik sirozdur (Başyigit ve ark., 2015; Heidelbaugh ve Bruderly, 2006; Idilman ve ark., 2021).

Sirozun en sık görülen komplikasyonu çeşitli mekanizmalar ile periton boşluğunda sıvı birikmesi olarak tanımlanan asit olup, siroz hastalarında hastaneye yatışın en sık sebebidir (Menon ve Kamath, 2000; Nusrat ve ark., 2014). Siroz hastalarının yaklaşık %50'sinde tanıdan sonraki 10 yıl içinde asit gelişmekte olup, bu hastalarda 5 yıllık ölüm oranı ise %44'tür (Perez ve ark., 2021; Premkumar ve Anand, 2022).

Siroz hastalarında en sık görülen bakteriyel enfeksiyon olan spontan bakteriyel peritonit (SBP), herhangi bir abdominal enfeksiyon kaynağı olmaksızın gelişen asit enfeksiyonudur (Marciano ve ark., 2019; Mattos ve ark., 2020; Zhang ve ark., 2021). %70'in üste bir yıl içinde tekrarlar (Thiele ve ark., 2014). SBP için ölüm oranı %20-40 arasındadır (Duah ve Nkrumah, 2019; Shi ve ark., 2017).

Kişinin enerji ve/veya besin alımındaki eksiklikler, fazlalıklar veya dengesizlikler malnütrisyon olarak tanımlanmaktadır (Morley, 2018). Sirozda %20-50 oranında gelişen malnütrisyon artmış mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır (Calmet ve ark., 2019; Haj Ali ve ark., 2022). Malnütrisyon taramasında; beslenme risk skoru (NRS-2002), subjektif global tarama (SGA), Royal Free Hospital Beslenme Önceliklendirme Aracı (RFH-NPT) gibi tarama skorları ve vücut kitle indeksi (VKİ), triseps (TST) ve subskapular deri kıvrım kalınlığı (SST), orta üst kol çevresi

(MAC) gibi antropometrik ölçümler kullanılmaktadır (Phadke ve ark., 2020; Serón-Arbeloa ve ark., 2022; Traub ve ark., 2021).

Asit sıvısı kompleman proteinleri konsantrasyonu ve opsonizasyon aktiviteleri SBP'ye karşı önemli koruyucu faktörlerdir. Düşük asit sıvısı kompleman 3 (C3) ve kompleman 4 (C4) konsantrasyonu ve düşük opsonizasyon aktiviteleri olan hastaların SBP'e yatkın olduğu saptanmıştır (Björge ve ark., 2005; Kamal ve ark., 2012; Runyon ve ark., 1985; Yildirim ve ark., 2002).

Karaciğerde sentezlenen ve plazmada ve hücre yüzeylerinde inaktif öncüler olarak bulunan bir dizi proteinden oluşan kompleman sistemi; doğuştan bağışıklık sisteminin bir bileşeni olup doğuştan ve kazanılmış bağışıklık arasında bir köprü gibi işlev görmektedir. Kompleman sistemi, konak homeostazı, inflamasyon ve patojenlere karşı savunmada rol oynamaktadır (Nesargikar ve ark., 2012; Olcina ve ark., 2019). Düşük asit C3 ve C4 konsantrasyonları asit sıvısında düşük opsonizasyon aktivitesine neden olarak SBP oluşma ihtimalini arttırmaktadır (Björge ve ark., 2005; Kamal ve ark., 2012).

Bu tez çalışmasında asit gelişmiş olan siroz hastalarında beslenmeye oral beslenme takviyelerinin eklenmesinin asit protein ve kompleman düzeylerine ve spontan bakteriyel peritonit gelişimine etkisinin belirlenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.2.Karaciğerin Yapısı ve fonksiyonları

Karaciğer, ortalama vücut ağırlığının yaklaşık %2-3'ünü oluşturan vücudun en büyük organıdır (Abdel-Misih ve Bloomston, 2010). Ağırlığı yaklaşık olarak kadınlarda 1400 g ve erkeklerde 1800 g'dır (Sibulesky, 2013). Diyaframın sağ altında bulunur ve esas olarak sağ hipokondrium ve epigastrik bölgeyi kaplar (Chaudhari ve ark., 2017). Karaciğer; ön yüzde yer alan falsiform ligament tarafından sağ ve sol olmak üzere iki loba ayrılır (Lowe ve D'Angelica, 2016). Karaciğer Glisson kapsülü olarak bilinen fibröz bir zarla çevrilidir ve diyaframa bitişik olduğu çıplak bir alan dışında ön ve arkada visseral periton ile kaplıdır (Juza ve Pauli, 2014).

Karaciğer, hepatik arterden oksijen açısından zengin arteriyel kan ve portal venden besin açısından zengin kan ile ikili kan dolaşımına sahiptir (Mathew ve Venkatesh, 2018). Bu iki sistemden gelen kan karaciğer sinüzoidlerinde karışır. Sinüzoidler interlobuler venlere açılır ve daha sonra hepatik ven kanı toplar ve vena cava inferiora açılır (Lorente ve ark., 2020; Mitra ve Metcalf, 2009).

Karaciğerde; hepatositler (HC), karaciğer yıldızsı hücreleri (HSC), Kupffer hücreleri (KC) ve karaciğer sinüzoidal endotel hücreleri (LSEC) olmak üzere 4 ana hücre tipi vardır (Ding ve ark., 2016). HC'ler toplam hücre sayısının %60'ını ve toplam karaciğer hacminin %80'ini oluşturan karaciğerin temel yapısal hücreleridir (Vekemans ve Braet, 2005). HC'ler toksin metabolizması, safra üretimi, albümin, alfa fetoprotein, pıhtılaşma faktörleri gibi plazma proteinlerinin sentezi, glikojen depolanması ve glukoneogenez dahil glukoz metabolizması gibi karaciğerin ana fonksiyonlarında rol alır (Schulze ve ark., 2019; Trefts ve ark., 2017).

2.2.Karaciğer Sirozu

2.2.1.Tanımı

Karaciğer sirozu, tekrarlayan parankim hasarı ile karakterize tüm kronik karaciğer hastalıklarının klinik seyrinin sık görülen ortak bir sonucu olup doku fibrozisi,

rejenerasyon, karaciğerin vasküler yapısının bozulması ve normal karaciğer yapısının anormal nodüllere dönüşmesi ile karakterize bir süreçtir (Hytioglou ve ark., 2012; Pinzani ve ark., 2011; Schuppan ve Afdhal, 2008).

2.2.2.Epidemiyoloji

Karaciğer sirozu, önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olup 2016 yılında dünya genelinde ölümlerin %2,2'sinin nedenidir ve ölüm nedenleri arasında 11. sıradadır (Cheemerla ve Balakrishnan, 2021).

Mevcut, dünya çapında tahminler, 844 milyon insanın kronik karaciğer hastalığına sahip olduğunu ve yılda 2 milyon ölüme neden olduğunu göstermektedir (Marcellin ve Kutala, 2018). Avrupa ülkelerinde ortalama siroz prevalansı 833/100.000 (447-1100 arası)dir (Moon ve ark., 2020).

2.2.3.Etiyoloji

Siroz, toksik, enfeksiyöz, alerjik, otoimmün veya vasküler bir sürecin veya doğuştan gelen bir metabolizma bozukluğunun sonucu olarak ortaya çıkabilir (Wiegand ve Berg, 2013).

Karaciğer hastalıklarının etiyolojisi ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre değişiklik göstermektedir (Jain ve ark., 2021). Amerika Birleşik Devletleri'nde siroza yol açan en yaygın nedenler alkol kötüye kullanımı, HCV ve obezite ile birlikte alkol dışı yağlı karaciğer hastalığıdır (NAYKH) (Heidelbaugh ve Bruderly, 2006). Türkiye'de yapılan çalışmalara göre en sık nedenler HBV ve kriptojenik sirozdur (Başyigit ve ark., 2015; Idilman ve ark., 2021; Topdagi ve ark., 2014).

Siroz nedenlerinden tablo 2.1'de bahsedilmiştir.

Kriptojenik siroz, klinik, serolojik ve patolojik değerlendirmeler yapıp diğer nedenler dışlandıktan sonra altta yatan etiyolojisi belirlenemeyen sirozdur (Mercado-Irizarry ve Torres, 2016).

Tablo 2.1. Karaciğer sirozunun nedenleri (Davison, 2002; Douglass ve ark., 2020; Heidelberg ve Bruderly, 2006; Höner Zu Siederdisen ve Cornberg, 2016; Norcia ve ark., 2022; Wiegand ve Berg, 2013'ten değiştirilerek kullanılmıştır).

Alkolik karaciğer hastalığı	
Kronik viral Hepatitler	Hepatit B Virüsü (HBV)
	Hepatit C Virüsü (HCV)
	Hepatit D Virüsü (HDV)
Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH)	
Otoimmün Hastalıklar	Otoimmün Hepatit
	Primer Sklerozan Kolanjit (PSK)
	Primer Biliyer Kolanjit (PBK)
Kardiyovasküler Hastalıklar	Çölyak Hastalığı
	Budd-Chiari Sendromu
	Sağ kalp Yetmezliği
İlaç ve Toksinler	
Enfeksiyonlar	Bruselloz
	Şistozomiyazis
	Kist Hidatik Hastalığı
Kriptojenik	
Diğer nedenler	Hemakromatozis
	Wilson Hastalığı
	Alfa 1 Antitripsin Eksikliği
	Erişkin Tip İdiopatik Duktopeni
	Polikistik Karaciğer Hastalığı

2.2.4.Patogenez

Sirozun temel morfolojik özellikleri yaygın fibrozis, rejeneratif nodüller, değişen lobüler mimari ve karaciğerin portal ven ve hepatik arter (afferent damarları) ve hepatik ven (efferent damar) arasında intrahepatik vasküler şantların oluşmasını içerir (Baggenstoss, 1975; Desmet ve Roskams, 2004; Mamone ve ark., 2018).

Eşlik eden diğer özelliklerse sinüzoidlerin kapillerizasyonu ve perisinüzoidal fibrozis, vasküler tromboz ve portal ven ve hepatik venlerde obliteratif lezyonlar, lobüler parankimin yetersiz perfüzyonu ve bunun sonucunda doku hipoksisidir (Pinzani ve ark., 2011; Wanless ve ark., 1995; Wanless, 2020).

Karaciğer hasarına yanıt olarak inflamasyon, birçok kronik karaciğer hastalığında ortak bir başlatıcı ve hasardan fibrozis ve siroza ilerlemede önemli bir itici güçtür (Mejias ve ark., 2020).

2.2.4.1.Fibrozis

Sirozun öncüsü olarak fibrozis, tüm kronik karaciğer hastalıklarının siroza dönüşmesinde önemli bir patolojik süreçtir. Platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü (TGF) β , tümör nekroz faktörü (TNF) α ve interlekin (IL) 1 gibi enflamatuvar sitokinlere çok sayıda maruziyet, HSC'lerde aktivasyonu başlatarak karaciğer fibrozisinin başlaması ve ilerlemesine ve kollajen birikimine önemli bir katkı sağlar (Dewidar ve ark., 2019; El Awdan ve Asaad, 2021; Fabregat ve Caballero-Díaz, 2018; Tsuchida ve Friedman, 2017; Wang ve ark., 2022; Ying ve ark., 2017; Yuan ve ark., 2020; Zhou ve ark., 2014; Zisser ve ark., 2021).

Sağlıklı karaciğerde, HSC'ler, A vitamini depoladıkları Disse aralığında lokalize olurlar (Bobowski-Gerard ve ark., 2018). Ancak sürekli devam eden karaciğer hasarını takiben, HSC'ler miyofibroblastlara aktive olur, alfa düz kas aktinini (alfa-SMA) eksprese etmeye başlar (Dhar ve ark., 2020; Jiang ve Török, 2013; Lemoine ve ark., 2013).

Miyofibroblastlar fibrotik skar oluşumuna katkıda bulunan tip I ve III kollajen bazlı ekstraselüler matriksi (ESM) sentezler ve aşırı ESM birikimi HSC'ni aktive ederek

fibrozis oluşumuna yol açan pozitif bir geri besleme döngüsü oluşturur (Liu ve ark., 2013; Xu ve ark., 2014; Yavuz ve ark., 2020). Daha sonra hücre proliferasyonu ve fibrogenezin olduğu ve önemli bir inflamatuvar yanıtla birlikte bir devam aşaması başlar. Bu aşamada esas olarak HSC tarafından üretilen metalloproteinazların (MMP) etkisiyle ESM yıkımı meydana gelir, üretim ve yıkım arasında denge bozulduğundan normal doku fibrozis ile yer değiştirmeye başlar (Geervliet ve Bansal, 2020; Geong ve ark., 2019; Iimuro ve Brenner, 2008). HSC'nin aktivasyonunu takiben Disse aralığındaki tip IV kollojen, tip III ve I fibriler kolajen ile yer değiştirir (Parola ve Pinzani, 2019).

Miyofibroblastlar sadece hücre dışı matris bileşenlerini üretmekle kalmaz, aynı zamanda kolajenlerin ve MMPlar ve bunların ilgili doku inhibitörleri (TIMP) gibi diğer matris bileşenlerinin katabolizmasını düzenleyen profibrojenik sitokinler ve enzimler de üretir. (Gressner ve ark., 2007; Lachowski ve ark., 2019; Robert ve ark., 2016). Sağlıklı karaciğerde MMP ile TIMP arasındaki bir denge vardır (Roeb, 2018). Karaciğer fibrozisi MMP'ler ve TIMP'ler arasında dengenin bozulması ile ilişkilidir (Robert ve ark., 2016). TIMP-1, HSC'ler üzerinde anti-apoptotik etkilere sahip olduğundan, fibrojenik hücre sağkalımını teşvik ederek fibrogenezi indükler (Elpek, 2014; Fowell ve ark., 2011; Murphy ve ark., 2002; Thiele ve ark., 2017; Vera ve Nieto, 2006).

2.2.4.2. Anjiyogenez

Yeni kan damarlarının oluşumu, altta yatan etiyolojilerden bağımsız olarak, kronik karaciğer hastalıklarının patogenezinde anahtar bir mekanizmadır. Karaciğer fibrogenezi ve kronik karaciğer hastalığının ilerlemesi, doku fibrozisinin genişlemesine katkıda bulunan kalıcı patolojik anjiyogenez ile bağlantılıdır (Novo ve ark., 2014).

Fibrozis gelişimi, dokunun kan akışına ve oksijen ulaşımına karşı direncini artırarak hipoksiye neden olur (Amarapurkar ve ark., 2007). Anjiyogenez için ana uyarıcı hipoksi ve inflamasyondur. Hipoksi, hipoksi ile indüklenebilir faktörleri (HIF) aracılığıyla sinyal göndererek anjiyogenezi düzenler (Chaparro ve ark., 2007). Bunu; vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üretimini, HIF 1 alfa'yı içeren bir yol

aracılığıyla uyarak yapmaktadır. Aktive edilmiş HSC'ler anjiyogenezi düzenleyen moleküller olan VEGF ve Anjiopoetin-1'in kaynağıdır (Cai ve ark., 2021; Dhar ve ark., 2020; Oaf ve ark., 2017).

Aynı zamanda karaciğerdeki damarlar, VEGF, PDGF, kruppel benzeri faktör 2 (KLF), nitrik oksit (NO), endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) dahil olmak üzere karaciğerin benzersiz anjiyojenik faktörlerini üretme kabiliyetine sahip olan karaciğer sinüzoidal endotel hücreleri (LSEC) ile kaplıdır (Li, 2021; Wang ve Peng, 2021; Wilkinson ve ark., 2020). VEGF gibi proanjiyojenik sinyallere maruz kaldıktan sonra endotel hücreleri aktive olur, göç eder ve yeni damarlar oluşturur (Ramirez ve ark., 2019).

Hipoksi ile uyarılan anjiyogenezi, karaciğerin hipoksik alanlarını yeniden oksijenlendirmek amacıyla yeni damarlar oluşturmaya rağmen, bu damarlar yeterince olgulaşmadığı ve işlev yapmadığı için hipoksiyi düzeltememektedir (Bocca ve ark., 2015; Mejias ve ark., 2020). Bu damarlar daha sonra perisitlerle kaplanır, endotel hücreleri kaynaklı PDGF yeni damarların stabilizasyonu ve olgunlaşmasını sağlar (Ramirez ve ark., 2019). Tirozin kinaz reseptörleri (Tie) ve bunların anjiyopoietin (Ang) ligandları anjiyogenezin geç fazında anahtar rol oynar ve yeni oluşan vasküler yapıların olgunlaşmasından sorumludur. Ang/Tie sisteminin aktivitesi, yeni damarların stabilizasyonunu sağlar (Garbuzenko ve ark., 2016).

2.2.4.3.Endotel disfonksiyonu

Normal koşullarda, endotel, intravasküler basınçtaki eşlik eden artışı önlemek veya azaltmak için kan hacmindeki, kan basıncındaki veya vazokonstriktör ajanlardaki artışlara yanıt olarak vazodilatör faktörler üretebilir. Sirozda karaciğerin vasküler yapılarında endotel disfonksiyonu gelişmektedir (Bosch ve ark., 2010; Møller ve ark., 2014; Puoti, 2012). Endotel disfonksiyonu, vazokonstriktör ve vazodilatör faktörler, büyümeyi uyaran ve inhibe eden faktörler, pro-aterojenik ve anti-aterojenik faktörler, prokoagulan ve anti-koagulan faktörler arasındaki denge kaybına neden olan normal endotel fonksiyonlarının bozulması olarak tanımlanabilir (Esper ve ark., 2006; Iwakiri ve Groszmann, 2007).

İntra ve ekstrahepatik endotel disfonksiyonu, portal hipertansiyona neden olan ve onu kötüleştiren anahtar bir faktördür. İntrahepatik mikro dolaşımda, hipoaktif endotel hücreleri, esas olarak NO üretimini azaltarak intrahepatik direncin artmasına sebep olarak portal hipertansiyonu başlatır (Gunarathne ve ark., 2020; Iwakiri, 2012; Thabut ve Shah, 2010). Normal karaciğerde sinüzoidal endotel diğer endotel yapılarından farklı olarak pencereler içemektedir (Iwakiri ve ark., 2014). LSEC'leri diğer organlardaki endotel hücrelerden ayıran benzersiz bir özellik, makromoleküllerin sinüzoid lümeni ve Disse boşluğu arasında etkin hareketine izin veren bir bazal membranın olmamasıdır. LSEC'lerde fenestra kaybı ve bazal membran oluşması “kapillarizasyon” olarak adlandırılır ve kronik karaciğer hastalığında görülmektedir (Baiocchi ve ark., 2019; DeLeve, 2015; Iwakiri ve Trebicka, 2021; Xu ve ark., 2003). Hasara yanıt olarak sinüzoidlerin kapillarizasyonu, daha az NO üretimi ile ilişkilidir (Gana ve ark., 2016). Azalan NO biyoyararlanımı, endotel disfonksiyonuna neden olur ve esas olarak reaktif oksijen türleri ile (ROS) kimyasal reaksiyona bağlı olarak NO üretiminin azalması veya artan NO yıkımından kaynaklanır, bunun dışında oksidatif stres ve inflamasyonda NO biyoyararlanımının azalmasına neden olur (Gracia-Sancho ve ark., 2008; Vairappan, 2015).

2.2.5.Sirozun semptom ve bulguları

2.2.5.1.Semptomlar

Siroz genellikle sessiz bir hastalıktır ve birçok hastada dekompanseasyon gerçekleşene kadar asemptomatik kalır (Heidelbaugh ve Bruderly, 2006). Sirozlu hastalarda gastrointestinal sistem (GİS) semptomları yaygındır ve en yaygın görülen GİS semptomları, abdominal şişkinlik, karın ağrısı, ishal ve kabızlıktır (Kalaitzakis, 2014).

Sirozda sık görülen semptomlardan tablo 2.2’de bahsedilmiştir.

Tablo 2.2. Sirozda sık görülen semptomlar (Burra ve ark., 2010; Kalaitzakis, 2014; Mehta ve Fallon, 2013'ten değiştirilerek kullanılmıştır).

Yorgunluk, halsizlik

Kilo kaybı, iştahsızlık

Kaşıntı, sarılık

Libido azalması, erkeklerde jinekomasti, kadınlarda menstrual siklusa düzensizlik

Spontan kanamalar

GİS semptomları (Bulantı, kabızlık, ishal, abdominal şişkinlik, karın ağrısı)

Kas krampları

2.2.5.2.Fizik muayene bulguları

Sarılık; yükselen serum bilirubininin cilt, sklera mukozalarda sarı renk değişikliğine yol açması olup serum bilirubin düzeyi 3 mg/dl'yi aştığında klinik olarak belirgin hale gelir (Markovic ve ark., 2022).

Spider anjiyomlar, merkezi bir arteriyol ve çevresinde bir örümceğin bacaklarına benzeyen çok sayıda küçük damarlardan oluşan arteriol ve kapillerden oluşan lezyonlarıdır. Santral arteriyol üzerindeki baskı, tüm lezyonun merkezden dışa doğru dolan beyazlaşmasına neden olur (Sharma ve Sharma, 2014; Udell ve ark., 2012). Sirozlu hastaların üçte biri kadarında bulunur ve artan lezyon sayısı, karaciğer hastalığının şiddeti ve özofagus ve mide varislerinin varlığı ile ilişkilidir (Ali, 2022). Genellikle vena kava superiora drene olan yüz, boyun, gövdenin üst kısmı ve kollarda görülür (Khasnis ve Gokula, 2002). Alkolik karaciğer hastalığında daha sık görülmektedir (Li ve ark., 1999). Hamilelik sırasında veya oral kontraseptif kullanan kadınlarda çoklu spider anjiyomlar görülebilmektedir (Gu ve ark., 2020). Hamilelik veya hiperöstrojenemi ile ilişkili olarak ortaya çıkabilen bu lezyonların, VEGF ve fibroblast büyüme faktöründeki artışın veya östrojen/testosteron oranının değişmesinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir ve en yaygın olarak superior vena kava bölgesinde görülür (Sharma ve Sharma, 2014).

Palmar eritem; avuç içlerinin tenar ve hipotenar alanlarını tutan simetrik, ağrısız, kaşıntısız, hafif sıcak, pullanmayan kızarıklık şeklindeki bulgudur (Serrao ve ark.,

2007). Patogenez tam olarak anlaşılmamasına rağmen, anjiyojenik faktörlerin bozulmuş yıkımı veya artan üretimi veya östrojen hormonun vaskülarizasyonu indüklemesiyle oluşabilmektedir (Maekawa, 2017). Bu bulgu siroza özgü değildir, hamilelik gibi diğer östrojen artışı olan durumlarda da görülebilir (Wieland, 2016).

Lökonişi; tırnak plağının beyaz renk değişikliğidir (Tüzün, 2009). İlerlemiş sirozu olan hastalarda tırnak plağının proksimal üçte ikisinin buzlu cam opasitesinde beyaz renge dönüştüğü Terry tırnakları gelişebilir (Witkowska ve ark., 2017).

Çomak parmak; tırnak plağı ile proksimal tırnak kıvrımı arasındaki açının (normal değeri 160 derece) 180 dereceden fazla olmasıdır (Rutherford, 2013). Siroz dışında özellikle kalp ve akciğer hastalıkları başta olmak üzere pek çok hastalıkta görülebilmektedir (Stone, 1985).

Dupuytren kontraktürü; palmar fasyanın ilerleyici dijital fleksiyon deformitesine neden olabilen kolajen nodülleri ve kordların gelişimi ile karakterize fibroproliferatif bir hastalıktır (Werker ve ark., 2012). Her iki el de eşit sıklıkta, genellikle iki taraflı tutulur ve genelde bir el diğerine göre daha şiddetli tutulur (Hart ve Hooper, 2005).

Jinekomasti; glandüler dokunun proliferasyonu ve lokal yağ birikimine bağlı olarak erkek meme dokusunun büyümesi ile karakterize bir durumdur (Barros ve Sampaio, 2012). Siroz hastalarında östrojen metabolizmasındaki değişiklikler ve bunun sonucunda kanda östrojen artışı, patogeneze rol oynamaktadır (Chopra, 1973). Sirozda sodyum ve sıvı tutulmasını azaltmak için kullanılan aldosteron antagonisti olan spironolakton, androjen reseptörlerinde antagonist etki ederek jinekomasti gelişimine katkıda bulunur (Sehgal ve ark., 2020; Sinclair ve ark., 2015).

Flapping tremor; eklem pozisyon duyusunun beyin sapına normal iletiminin bozulmasından kaynaklanabilen, elin seyrek istemsiz fleksiyon-ekstansiyon hareketlerinden oluşur (Jones ve Weissenborn, 1997). Klasik muayene yöntemi, hastanın kolları öne uzanmış, parmaklar ayrılmış olarak hastanın elinin dorsifleksiyona getirilmesi sonrasında, bileğin hızlı, istemsiz fleksiyon-ekstansiyon hareketinden oluşur. Hepatik ensefalopatinin (HE) en yaygın semptomudur ancak

tipik değildir, üremi gibi diğer ensefalopatilerde de görülebilir (Agarwal ve Baid, 2016; Gokula ve Khasnis, 2003).

Keyser-Fleischer halkası; korneanın Descemet membranında bakır birikmesiyle oluşan Wilson hastalığının patognomonik bir bulgusudur (Arora ve ark., 2020). Çoğunlukla kahverengi veya yeşilimsi sarı renkte görülür (Chhikara ve ark., 2021). Patognomonik olmasına rağmen diğer karaciğer hastalıklarında da görülebilmektedir (Williams ve ark., 2003).

Kanama ve ekimoz; siroz, genellikle kolay kanamaya neden olan trombositopeni ve hipoprotrombinemi dahil olmak üzere koagülopatilerle ilişkilidir (Sugiyama ve ark., 2009). Kronik karaciğer hastalığında trombositopeninin nedenleri, portal hipertansiyon ile ilişkili splenomegali sonucu dalakta artan trombosit sekestrasyonu, karaciğer tarafından azaltılmış trombopoetin üretimidir (Afdhal ve ark., 2008; Hayashi ve ark., 2014; Lismann ve Leebeek, 2007; Moore, 2019). Ayrıca karaciğer, faktör VIII dışında tüm pıhtılaşma faktörlerini sentezlediğinden kronik karaciğer hastalığında pıhtılaşma faktörlerinin azalmış sentezinin sonucu olarak aktive parsiyel tromboplastin zamanında (aPTT) ve protrombin zamanı (PT) uzama görülür (Labidi ve ark., 2019; Muciño-Bermejo ve ark., 2013; Northup ve Caldwell, 2013).

Kaput medusa ve karın duvarında kollateraller; portal hipertansiyon sonucunda umbilikal ve paraumbilikal venlerin rekanalize olarak portosistemik şant oluşturması sonucunda karın duvarında dilate kıvrımlı venöz yapılar izlenmektedir (Sharma ve Raina, 2015; Soni ve ark., 2021). Bu kolletral venöz yapılar Yunan mitolojisindeki saç yerine yılanlar bulunan Medusa'nın başına benzetildiği için kaput medusa olarak adlandırılmaktadır (Hari Kumar ve Rastogi, 2011; Melas ve ark., 2019).

2.2.5.3.Laboratuvar bulguları

Erken kompanse sirozda laboratuvar bulguları normal olabilir. Tesadüfen yükselmiş karaciğer enzimleri veya görüntülemelerde hepatik hastalık kanıtı, kronik karaciğer hasarına ilişkin ilk şüpheyi oluşturabilir. Sirozu düşündüren bulgular arasında düşük albümin (3,5 g/dL'den az), trombositopeni (trombosit sayısı 160000/ μ L), aspartat transaminaz (AST)/alanin transaminaz (ALT) oranı 1'den büyük olması, yüksek

bilirubin ve uzamış PT, yüksek uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) bulunmaktadır (Gupta ve Walker, 2021; Macpherson ve ark., 2020; Sharma, 2022; Whitfield ve ark., 2018).

AST/ALT oranı alkolik karaciğer hastalığında genellikle >2 , kronik hepatitli ve kronik kolestatik sendromlu hastalarda <1 'dir ancak alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı olanlarda >1 olması siroz varlığını düşündürmelidir (Hall ve Cash, 2012; Limdi ve Hyde, 2003; Williams ve Hoofnagle, 1988).

Sirozda alkalin fosfat (ALP) ve gama glutamil transferaz (GGT)'nin yükselmesi PBK ve PSK'i düşündürürken transaminazlar ile birlikte GGT yüksekliği alkolik karaciğer hastalığını düşündürür (Deneau ve ark., 2018; Kim ve Jeong, 2011; Salaspuro, 1987).

Konjuge olmamış bilirubin (UKB); hemoglobin, miyoglobin gibi hem içeren proteinlerdeki hem grubunun hem oksijenaz ve biliverdin redüktaz enzimleriyle ardışık reaksiyonları sonucunda oluşan ana ürünüdür (Méndez-Sánchez ve ark., 2016; Ruiz ve ark., 2021). UKB fizyolojik pH'da suda çözünemediği için albümine ve yüksek yoğunluklu lipoproteine bağlanarak karaciğere taşınır ve üridindifosfoglukoronat glukuronosil transferaz enzimiyle glukronik asit ile konjuge edilerek suda çözünebilir konjuge bilirubine (KB) dönüşür (Kamisako ve ark., 2000; Sticova ve Jirsa, 2013; Vitek ve Ostrow, 2009). Hepatositlerde oluşan KB safraya atılır ve safra asitleri, kolesterol ve fosfolipidler ile birlikte miseller oluşturarak bağırsağa geçer (Feverly, 2008). Şiddetli karaciğer hastalığı olanlarda serum bilirubin yüksekliği ekstrahepatik ve/veya intrahepatik safra kanalı tıkanıklığı, hepatosit dejenerasyonu ve hepatolentiküler dejenerasyona bağlı hemoliz nedeniyle oluşan yükseklik olmak üzere 3 ayrı mekanizmayla oluşabilmektedir (Li ve ark., 2021; Zieve, 1965). Sirozda bilirubin yüksekliği olması artmış mortalite ile ilişkilidir (López-Velázquez ve ark., 2013; Qiao ve ark., 2021).

Albüminin vücutta plazma onkotik basıncının sağlanması, suda çözünemeyen maddelerin taşınması, antioksidasyon ve immünomodülasyon gibi etkileri vardır (Garcia-Martinez ve ark., 2013; Tajiri ve ark., 2019). Sirozlu hastalarda hepatoselüler albümin sentezinde azalma, su ve tuz tutulması ve asit sıvısına geçen albüminin

nedeniyle albümin seviyeleri düşmektedir (Carvalho ve Verdelho Machado, 2018). Hipoalbuminemi, kronik karaciğer hastalığında karakteristik bir bulgudur (Arroyo ve Fernandez, 2011). Albümin düzeylerinde önemli bir azalma, karaciğer yetmezliğinin ilerlemesini hızlandırır, bağışıklığı azaltır, enfeksiyon, asit ve hipovolemi ihtimalini arttırır, sonuç olarak kötü prognoz ve kötü sağkalıma neden olmaktadır (Wong ve ark., 2021).

Protein C ve protein S, pıhtılaşma faktörü II, VII, IX ve X karaciğerde K vitaminine bağlı ve faktör V K vitaminden bağımsız olarak sentezlediğinden bu faktörlerin seviyesi kronik karaciğer hastalığında azalmaktadır (Kaul ve Munoz, 2000; Kujovich, 2015; Pradhan-Sundd ve ark., 2021). Bu faktörlerin sentezinin azalması PT ve INR yükselmesine neden olur (Islam ve ark., 2022). Ancak hem PT hem de INR düzeyleri sadece prokoagülan faktörlerin aktivitesinin ölçümüne dayanmakta antikogülan faktörlerin aktivitesini yansıtmamaktadır bu yüzden kronik karaciğer hastalığında kanama riskini güvenilir bir şekilde göstermemektedir (Kujovich, 2015; Saner ve Kirchner, 2016).

Sirozlu hastalarda hematolojik parametrelerde anormallikler yaygın görülür ve kanama ve enfeksiyon dahil olmak üzere artan komplikasyon riski ile bağlantılıdır (Qamar ve Grace, 2009). Portal hipertansiyona bağlı konjestif splenomegali nedeniyle gelişen sekestrasyon ve karaciğerde trombopoetin üretiminin azalmasına bağlı trombositopeni gelişmektedir (Moore, 2019; Peck-Radosavljevic, 2000). Kronik gastrointestinal kanamaya bağlı demir eksikliği, alkol kullanımına bağlı B12 ve folat eksikliği, alkolün kemik iliği üzerine direkt toksik etkisi siroz hastalarında aneminin başlıca nedenlerini oluşturmaktadır (Gkamprela ve ark., 2017; Manrai ve ark., 2022; Peck-Radosavljevic, 2001). Lökositopeni, özellikle nötropeni, ileri kronik karaciğer hastalığında lökositlerin dalakta sekestrasyonu sonucunda görülmektedir (Minemura ve ark., 2009).

Anti-nükleer antikorlar, anti-düz kas antikorları, anti-mitokondriyal antikorlar, Anti karaciğer-böbrek mikrozomal antikorlar otoimmün etiyolojiler düşünülmüyorsa bakılması gereken testlerdir (Bogdanos ve ark., 2008; Vergani ve Mieli-Vergani, 2014). HCV ve HBV enfeksiyonları için serolojik testler ve gereken hastalarda HCV-RNA ve HBV-DNA bakılmalıdır (Gupta ve ark., 2014; Krajden ve ark., 2005;

Wilkins ve ark., 2010). 24 saatlik idrar bakır, serum seruloplazmin düzeyi, serum demir ve ferritin düzeyleri, transferrin saturasyonu, total demir bağlama kapasitesi etiyolojilere yönelik istenebilecek diğer testlerdir (Adams, 2015; Crownover ve Covey, 2013; Ferenci ve ark., 2003; Mak ve Lam, 2008).

2.2.5.4.Radyolojik bulgular

Ultrasonografi (USG) portal hipertansiyon ve siroz kuşkusu olan kişilerde yapılması gereken ilk görüntüleme yöntemidir (Procopet ve Berzigotti, 2017). USG bulguları arasında karaciğer yüzeyinde nodüler görünüm, karaciğer kenarında küntleşme, karaciğer ekojenitesinde heterojenite, karaciğerin sol ve kaudat loblarında genişleme, hepatomegali ve asit yer almaktadır (Cho ve ark., 2020; Maàji ve ark., 2013).

Bilgisayarlı tomografi (BT), karaciğerdeki morfolojik değişiklikleri değerlendirmek için hassas bir tanı aracıdır, ancak radyasyon, kontrast madde alerjisi ve iyotlu kontrast madde kullanımına bağlı nefropati gelişmesi gibi dezavantajları vardır (Earls, 2000; Yeom ve ark., 2015). BT portosistemik kollateraller veya hepatoselüler karsinom (HCC) gibi karaciğer sirozu komplikasyonlarının değerlendirilmesinde faydalıdır (Huber ve ark., 2014). BT'nin avantajı, HCC'ü hızla saptama ve kontrast madde enjeksiyonunu takiben evreleme yapabilmesidir (Huber ve ark., 2015).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) karaciğerin çok fazlı dinamik görüntülenmesine olanak sağlamaktadır (Watanabe ve ark., 2015). MRG'nin iyonize radyasyon kullanmaması, biliyer ağın ayrıntılı görüntülenebilmesi, küçük boyutlu HCC'ü saptamada BT'ye göre daha üstün olması gibi avantajları varken, daha uzun görüntüleme süresi ve metal implantları, klostrofobisi veya kalp pili olan hastalarda yapılamaması dezavantajları vardır (Ramalho ve ark., 2017; Wang ve ark., 2019).

Elastografi, USG veya MRG kullanılarak karaciğer dokusunun sertliğini tahmin eder ve bu sayede fibrozis düzeyini belirlemek için kullanılabilir (Aloise ve Izquierdo, 2021).

2.2.6.Tanı

Karaciğer biyopsisi siroz tanısında ve fibrozisin skorlanmasında altın standart yöntemdir, ancak invaziv bir işlemdir (Borroni ve ark., 2006). Karaciğer biyopsisi ile aynı zaman da hastalık evrelemesi de yapılabilmektedir (Larrey ve ark., 2017). Siroz tanısı için yapılan karaciğer biyopsisinde ortalama %24 yanlış negatif sonuç gözlenebilmektedir (Aubé ve ark., 2017). Karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda nadiren ölümcül kanama riski vardır (Zein ve ark., 2003). Biyopsi örneklerinde fibrozisin derecesini belirlemek için Scheuer, Batts-Ludwig, Ishak ve Metavir, skorlama sistemleri bulunmaktadır. Ishak ve Metavir en sık kullanılanlarıdır (Sharma ve ark., 2014).

Fibroscan ile elastografi noninvaziv bir yöntem olup fibrozis ve sirozu öngörmede yüksek derecede doğruluk ve tekrarlanabilirliğe sahiptir (Wong ve ark., 2010).

2.2.7.Evreleme

Karaciğer sirozu kompanse ve dekompanse olmak üzere 2 evreye ayrılır (Arroyo ve ark., 2016; Hernaez ve ark., 2017).

Kompanse sirozda, karaciğer hala fonksiyonları yeterince yapabilmektedir ve bu sebeple genellikle semptom görülmez (Muir, 2015).

Dekompanse siroz, portal hipertansiyonun veya karaciğer yetmezliğinin klinik olarak belirgin komplikasyonlarının gelişmesi olarak tanımlanmaktadır (Garcia-Tsao ve ark., 2010).

Sirozda mortalitenin ana belirleyicisi dekompanseasyonun gelişmesidir ve hastalarda ölümlerin neredeyse tamamı dekompanseasyon gelişmesinden sonra görülür (Abraldes ve Garcia-Tsao, 2019). Medyan sağkalım süresi kompanse siroz için 12 yıldan fazlayken, dekompanse siroz için 2 yılın altındadır (Zipprich ve ark., 2012).

2.2.8.Prognozun belirlenmesi

Sirozda en sık kullanılan prognostik skorlar, 1973'te Pugh'un Child-Turcotte skorunu değiştirmesiyle geliştirilen Child-Turcotte-Pugh (CTP) skoru ve son dönem

Karaciğer Hastalığı Modeli (MELD) skorudur (D'Amico ve ark., 2006; Radisavljevic ve ark., 2017).

CTP skorunda kullanılan parametreler asit ve hepatik ensefalopati şiddeti, serum bilirubin, protrombin zamanı ve serum albümin düzeyleridir (Kim ve ark., 2019). Her değişken için 1-3 arasında puan verilmekte olup, toplam puan 5-15 arasında değişmektedir ve hastalar toplam puana göre A, B ve C olmak üzere 3 kategoriye ayrılmaktadır (Piotrowski ve ark., 2018; Ruf ve ark., 2022). CTP skoru, karaciğer fonksiyon bozukluğunun şiddetinin değerlendirilmesi için kullanılmaktadır (Peng ve ark., 2016).

CTP skorundan tablo 2.3'te ve CTP skorunun yorumlanmasında tablo 2.4'te bahsedilmiştir.

MELD skoru başlangıçta, transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TİPS) yapılan portal hipertansiyon komplikasyonları olan hastalarda üç aylık sağkalım oranını tahmin etmek için oluşturulmuştur (Aiello ve ark., 2017; Botta ve ark., 2003). Günümüzde karaciğer nakli bekleme listesindeki hastalarda kısa vadeli mortaliteyi tahmin etmek ve karaciğer nakli için alıcı önceliğini belirlemek amacıyla kullanılmaktadır (Aiello ve ark., 2017; Roth ve ark., 2017; Sealock ve ark., 2022). MELD skoru, serum bilirubin, serum kreatinin ve INR kullanılarak aşağıdaki formül ile hesaplanmaktadır (Singal ve Kamath, 2013).

MELD skoru = $3.78 \times \ln(\text{serum bilirubin [mg/dL]}) + 11.2 \times \ln(\text{INR}) + 9.57 \times \ln(\text{serum kreatinin [mg/dL]}) + 6.43$ (Acharya ve ark., 2020).

Son bir hafta içinde 2 veya daha fazla diyaliz yapılan veya sürekli veno-venöz hemodiyaliz uygulanan hastalarda MELD skorunun hesaplanması için kreatin 4,0 mg/dl olarak hesaplanmalıdır (Hunold ve ark., 2021; Kamath ve ark., 2007). 3 aylık mortalite, MELD skoru <9 olan hastalarda %1,9 iken MELD skoru ≥ 40 olan hastalarda %71'dir (Cholongitas ve ark., 2006; Wiesner ve ark., 2003).

Tablo 2.3. Child-Turcotte-Pugh skoru (Hemida ve ark., 2016'dan değiştirilerek kullanılmıştır).

PARAMETRE	1	2	3
Bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albümin (g/dl)	<3,5	2,8-3,5	<2,8
INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Asit	Yok	Hafif- Orta	Şiddetli
Ensefalopati	Yok	Grade 1-2	Grade 3-4

Tablo 2.4. Child-Turcotte-Pugh skorunun yorumlanması (Huo ve ark., 2006'dan değiştirilerek kullanılmıştır).

Sınıflama	Puan
Child A	5-6
Child B	7-9
Child C	10-15

2.2.9.Komplikasyonlar

2.2.9.1.Asit

Asit sirozun en sık görülen ve hastaneye yatışa en sık neden olan komplikasyondur (Nusrat ve ark., 2014). Portal hipertansiyon nedeniyle fazla sıvının periton boşluğuna geçişi ile böbreklerden tuz ve su tutulur (Menon ve Kamath, 2000). Portal hipertansiyon, hepatik sinüzoidler içinde hidrostatik basıncın artmasına yol açarak sıvının periton boşluğuna geçmesine neden olur (Pedersen ve ark., 2015). Portal hipertansiyon nedeniyle NO gibi vazodilatör ajanların salınımının artması sonucunda splanknik ve sistemik vazodilatasyon oluşur, sistemik hipotansiyon gelişir ve efektif arteriyel kan hacmi azalır (Kashani ve ark., 2008; Salerno ve ark., 2010). Tüm bunların sonucunda böbrek kan akımı azalır ve sistemik hipotansiyona yanıt olarak sempatik sinir sistemi, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivitesi ve antidiüretik hormon salınımı artar (Leiva ve ark., 2007; Pedersen ve ark., 2015). Bunun sonucunda böbrek tübüllerinden sodyum ve su geri emiliminin artar ve kan hacminde artış gelişir. Artan hidrostatik basınç ve kapiller geçirgenlik ve

hipoalbuminemiye bağlı olarak azalan plazma onkotik basıncı sonucu asit oluşur (Arroyo, 2002; Moore ve Van Thiel, 2013; Mustapha, 2020).

Tanıdan sonraki 10 yıl içinde hastaların yaklaşık %50'sinde asit gelişmektedir (Perez ve ark., 2021). Asitli hastalarda 1 yıllık ölüm oranı yaklaşık %15, 5 yıllık ölüm oranı ise %44'tür (Premkumar ve Anand, 2022).

Asitin uygun şekilde değerlendirilmesi, parasentez yoluyla elde edilen asit sıvısında lökosit ve polimorf nüveli lökosit sayımı, toplam protein ve albumin düzeyi, serum-asit albumin gradyanı hesaplanması (SAAG) ve hasta başı asit kültürü alınmasını içermelidir (Biecker, 2011; Heidelbaugh ve Sherbondy, 2006; Moore ve Van Thiel, 2013). SAAG, aynı gün serum albumini ve asit albumininin ölçülmesi ve asit değerinin serum değerinden çıkarılmasıyla hesaplanır ve 1,1 g/dL'ye eşit veya daha büyük bir değer, yaklaşık %97 doğrulukla portal hipertansiyon için tanısaldır (Fowler, 2013; Richert ve ark., 2009). Asit sıvısı protein konsantrasyonu SBP gelişimi için önemli bir faktördür, asit sıvısı toplam protein konsantrasyonu <1 g/dL olan hastalarda SBP gelişme riski 10 kat artmıştır (Arroyo, 2002; Huang ve ark., 2022; Mustafa ve ark., 2009; Runyon, 1986; Tarn ve Lapworth, 2010). Abdominal ultrason, asit değerlendirilmesinde altın standart olup fizik muayenede tespit edilmeyen 100 ml kadar düşük miktardaki periton sıvısını güvenilir bir şekilde tespit edebilir (Kuiper ve ark., 2007; Oey ve ark., 2016; Rudralingam ve ark., 2017).

Asit tedavisinin temel basamağı, negatif sodyum dengesinin sağlanmasıdır (Kashani ve ark., 2008). Özellikle diüretiklere cevap vermeyen veya çok az cevap veren şiddetli sodyum retansiyonu olan asitli hastalarda düşük sodyumlu diyet (88 mmol sodyum/gün, 2 g tuz/güne eşdeğer) asitin tedavisi kolaylaştırmaktadır (Gallo ve ark., 2020; Ginès ve ark., 2004). Diüretik tedavisinde esas amaç, natriürezisi ve dolayısıyla negatif sodyum dengesini sağlamaktır (Zaccherini ve ark., 2021). Diüretik tedavisine spironolakton gibi bir aldosteron antagonisti ile başlamak gereklidir, çünkü tek başına bir loop diüretikinin kullanılması durumunda yüksek aldosteron seviyelerinin etkisiyle sodyum distal tübülde emilecektir (Pedersen ve ark., 2015; Wong, 2012). Spironolakton için başlangıç dozu genellikle 100 mg/gün olup, serum elektrolitleri ve vücut ağırlığı izlenerek her 3-5 günde bir 100 mg artırılarak günde 400 mg'a kadar yükseltilebilir. Bu tedavi ile asit kontrol altına alınamazsa tedaviye bir loop diüretik

olan furosemid eklenmelidir, 40 mg/gün dozuyla başlanır, en çok 160 mg/gün doza kadar çıkılabilir (Bashyam ve ark., 2015; Bendtsen ve ark., 2012; Ismail ve Cabrera, 2013; Kawaratani ve ark., 2017; Rosner ve ark., 2006). Diüretikler elektrolit dengesizliklerine neden olabilir; furosemid hipokalemiye, spironolakton potasyum tutucu etkisinden dolayı hiperkalemiye ve her ikisi de hiponatremiye neden olabilir (Biecker, 2011; Ginès ve ark., 2004).

Diüretik tedavisinin amacı, hastada hem asit hem de ödem varsa günde 1 kg, sadece asit varsa günde 0,5 kg'ı geçmemek üzere kademeli kilo kaybıdır (Mustapha, 2020; Pose ve Cardenas, 2017).

Refrakter asit, maksimum diüretik dozlarına (günde 400 mg spironolakton ve 160 mg furosemid) cevap vermeyen veya hastaların diüretik tedavisine bağlı komplikasyonlar geliştirmesi nedeniyle etkili bir diüretik dozunun kullanımını engelleyen asit olarak tanımlanır (Adebayo ve ark., 2019; Fukui ve ark., 2018). Dirençli asiti olan hastaların ortalama sağkalımı yaklaşık 6 aydır. Bu nedenle, refrakter asit tek başına karaciğer transplantasyonu için bir endikasyondur (La Mura ve Salerno, 2016; Lv ve ark., 2020; Macken ve ark., 2018). Dirençli asit için birinci basamak tedavi yüksek hacimli paracentezdir (LVP) (>5 L asitin doğrudan aspirasyonu). Diüretiklerle karşılaştırıldığında, LVP masif asidi hızla kontrol edebilir, hastanede kalış süresini kısaltabilir, yaşam kalitesini artırır ve varis kanaması riskini azaltır ancak ölüm oranı üzerinde hiçbir etkisi yoktur (Bhagal ve Sanyal, 2013; Salerno ve ark., 2010; Singhal ve ark., 2012; Zhao ve ark., 2018). Diğer tedavi seçenekleri arasında peritoneovenöz şant ve TİPS yer almaktadır (Fortune ve Cardenas, 2017). TİPS, portal ve hepatik ven arasında yapay bir şant oluşturarak portal hipertansiyonun düzelmesini sağlamaktadır (Kasztelan-Szczerbinska ve Cichoz-Lach, 2019).

2.2.9.2.Spontan bakteriyel peritonit

Bakteriyel enfeksiyonlar sirozlu hastalarda çok yaygın komplikasyonlardır ve SBP sirozlu hastalarda en sık görülen bakteriyel enfeksiyondur (Marciano ve ark., 2019; Mattos ve ark., 2020). SBP; siroz hastalarında herhangi bir intraabdominal enfeksiyon kaynağı olmadan gelişen asit enfeksiyonudur (Kasztelan-Szczerbinska ve

ark., 2011; Zhang ve Jazwinski Faust, 2021). Gelişmesinde ana mekanizma artmış ince bağırsak geçirgenliği, bozulmuş intestinal motilite sonucu bakteriyel aşırı çoğalma ve siroza bağlı azalmış immün yanıt sonucu asit sıvısında bakteri çoğalmasındır (Ribeiro ve ark., 2008; Wehmeyer ve ark., 2014).

Hastanede yatanlarda %10-30'unda ve ayaktan sirozlularda %1-4'ünde SBP görülmekte olup hastane içi mortalite %20-40 arasında değişmektedir (Duah ve Nkrumah, 2019; Shi ve ark., 2017). Bir yıl içindeki tekrarlama oranı >%70'dir (Thiele ve ark., 2014). SBP için bilinen risk faktörleri üst GİS kanaması, düşük asit protein konsantrasyonu (<1,5 g/dL) ve daha önce SPB öyküsü olmasıdır (Abu-Freha ve ark., 2021; Daidano ve ark., 2021).

SBP'li hastalar genellikle ateş, titreme, karın ağrısı, mental durumdaki değişiklikler, gastrointestinal kanama, mide bulantısı veya kusma ile başvurur, %30 kadar hasta asemptomatik olabilmektedir (Alaniz ve Regal, 2009; Tu ve ark., 2020). SBP tanısı, asit sıvısında polimorfonükleer lökosit sayısının $\geq 250/\text{mm}^3$ olması ve pozitif asit sıvısı kültür sonucu ile konulur ancak tanı için kültür sonuçlarının beklenmesi tedaviyi geciktirir ve %40-60 oranında asit sıvısı kültür negatifliği görülebilmektedir (Desai ve ark., 2012; Ngo ve Gantioque, 2017; Tay ve ark., 2021). Bu yüzden SBP tanısı konulduktan sonra kültür sonucu beklenmeden ampirik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır (Ramadan ve ark., 2021).

En sık görülen bakteriler *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus* türleri, *Streptococcus* türleri ve *Staphylococcus aureus*'tur (Rostkowska ve ark., 2018; Shizuma, 2014). Ampirik tedavide üçüncü kuşak sefalosporinler tercih edilen ajanlardır ve izole edilen etkenlerin %95'ini kapsamaktadır (Barreales ve Fernández, 2011; da Rocha Ribeiro ve ark., 2016). Günde üç kez 2 gr (6 gr/gün) sefotaksim, önerilen standart tedavi rejimidir (Dever ve Sheikh, 2015; Salerno ve La Mura, 2015).

SBP için antibiyotik profilaksisi önerilen gruplardan tablo 2.5'te bahsedilmiştir.

Tablo 2.5. Spontan bakteriyel peritonit için antibiyotik profilaksisi önerilen gruplar (da Rocha Ribeiro ve ark., 2016; Dhanani ve ark., 2022; Facciorusso ve ark., 2019'dan değiştirilerek kullanılmıştır).

Primer profilaksi	Asit sıvısı toplam proteini 1,5 g/dL'den az olan ve aşağıdakilerden en az biri bulunan hastalar 1-Bozulmuş böbrek fonksiyonu a-1.2 mg/dL'ye eşit veya daha yüksek serum kreatinini veya b-25 mg/dL'ye eşit veya daha yüksek kan üre nitrojeni veya c-130 mEq/L'ye eşit veya daha düşük serum sodyumu 2-Karaciğer yetmezliği a-9 puan veya daha üstü Child-Turcotte-Pugh skoru olanlar veya b-3 mg/dL'ye eşit veya daha yüksek total bilirubini olanlar Gastrointestinal kanama geçiren hastalar
Sekonder profilaksi	>1 SBP atağı geçirenler

2.2.9.3.Özofagus varis kanaması

Varisler ve varis kanaması, doğrudan portal hipertansiyondan kaynaklanan siroz komplikasyonlarıdır (Garcia-Tsao ve ark., 2007). Özofagus varisleri kompanse sirozlu hastaların %50-60'ında ve dekompanse sirozlu hastaların %85'inde mevcuttur (Diaz-Soto ve Garcia-Tsao, 2022). Siroz tanısı konulduğunda özofagus varisi olmayan hastalarda varis gelişme insidansı yıllık %5-10 arasındadır (Gulamhusein ve Kamath, 2017). Özofagus varislerin tanısında esas yöntem gastroskopedir (Pfisterer ve ark., 2021).

Akut varis kanaması, siroz hastalarında üst GİS kanamalarının ana nedeni ve sirozda ana ölüm nedenlerinden biridir (Mallet ve ark., 2017). Büyük varislerde kanama riski artar ve ilk varis kanaması ile ilişkili ölüm oranı %20-35 arasındadır ve ilk kanamada sağ kalanların %60 'ında 1 yıl içerisinde tekrar kanama gözlenmektedir (Gunda ve ark., 2019; Toshikuni ve ark., 2016).

Yüksek ölüm oranları nedeniyle özofagus varisleri olan hastalarda ilk varis kanamasının önlenmesi amacıyla birincil profilaksi uygulanmaktadır (Baenas ve ark., 2011; Triantos ve Kalafateli, 2014). Tedavi seçenekleri olarak selektif olmayan beta blokörler ve endoskopik band ligasyonu uygulanmaktadır (Robertson ve Hayes, 2018). Propranolol ve nadolol en sık kullanılan selektif olmayan beta blokörlerdir (Simonetto ve Shah, 2012).

Akut varis kanamasının yönetimi, yeterli sıvı resüsitasyonu, hava yolu koruması ve profilaktik antibiyotikler gibi genel bakımdan ve vazoaktif ilaçlar, endoskopik tedavi veya cerrahi şantlar gibi spesifik tedavilerden oluşur (Chang ve ark., 2013; Coelho ve ark., 2014).

Hemoglobin düzeyi 7 ile 9 g/dL arasında tutulacak şekilde kan transfüzyonu yapılmalıdır (Angeli ve ark., 2018). Sistolik kan basıncı >90-100 mm-Hg, kalp hızı <100/dakika olacak şekilde sıvı resüsitasyonu planlanmalıdır (Kim, 2014). İlk müdahaleden sonra, kanama nedenini değerlendirmek ve endoskopik tedavi uygulamak için 12 saat içinde özofagogastroduodenoskopi yapılmalıdır (Zia ve ark., 2021).

Vazoaktif ilaçlar (tercihen somatostatin veya terlipressin) varis kanamasından şüphelenildiği anda (ideal olarak hastaneye sevk sırasında) başlanmalı ve sonrasında 2-5 gün devam edilmelidir (Augustin ve ark., 2010).

2.2.9.4. Portal hipertansif gastropati

Portal hipertansif gastropati (PHG) portal hipertansiyonun bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar (Wong, 2007). Siroza bağlı portal hipertansiyonu olan hastaların %65'inde görülür, ancak sirotik olmayan portal hipertansiyon durumunda da ortaya çıkabilir (Burak ve ark., 2001). Lezyonlar, eritem, kırmızı lekeler veya gastrik mukozanın yaygın kanaması dahil olmak üzere mozaik bir patern şeklinde ortaya çıkabilir (Casas ve ark., 2018). PHG nadiren şiddetli, akut kanamaya yol açar, daha sıklıkla anemiye neden olan ve çoklu kan transfüzyonu ihtiyacı oluşturan kronik kan kaybına neden olur (Perini ve ark., 2009; Thuluvath ve Yoo, 2002). PHG tanısı özofagogastroduodenoskopi ile konulmaktadır (Tiwari ve ark., 2019).

2.2.9.5.Splenomegali ve hipersplenizm

Splenomegali, siroz hastalarında sık görülen bir bulgudur (Orlando ve ark., 2011). Splenomegali olan birçok hastada dalakla ilgili hiçbir semptom görülmez, semptom varsa genellikle hipersplenizm ile ilgilidir (McCormick ve Murphy, 2000). Hipersplenizm, periferik kanda sitopeni, splenomegali, normal veya hiperselüler kemik iliği ve splenektomi sonrası periferik kan tablosunun normale dönmesi ile karakterizedir (Man Shrestha, 2021).

2.2.9.6.Hepatik ensefalopati

HE ileri karaciğer yetmezliği olan hastalarda görülen, geri dönüşümlü beyin fonksiyonu bozukluğudur (Ferenci, 2017). Geniş bir kognitif bozukluk ve nöromusküler disfonksiyon yelpazesi ile kendini gösteren çok faktörlü nöropsikiyatrik bir durumdur (Swaminathan ve ark., 2018). Somnolans, konfüzyon, asteriks, ekstrapiramidal hipertoni, konvülsiyonlar ve koma gibi semptomlar görülebilmektedir (Bismuth ve ark., 2011). HE, inflamasyon, oksidatif stres, bozulmuş kan-beyin bariyeri geçirgenliği, nörotoksinler, beynin bozulmuş enerji metabolizması gibi farklı patofizyolojik mekanizmaların bir kombinasyonu ile oluşur ve patofizyolojik açıdan amonyak merkezi rol oynamaktadır (Hadjihambi ve ark., 2018; Rose ve ark., 2020). Sirozlu hastaların %40 kadarında HE gelişebilmektedir (López-Franco ve ark., 2021). HE gelişimi, MELD skorundan bağımsız olarak sirozlu hastalarda azalmış sağkalım ile ilişkilidir (Fallahzadeh ve Rahimi, 2022).

HE; özellikle benzodiazepinler ve diğer sedatifler, antidepresanlar ve antipsikotikler gibi merkezi sinir sistemi üzerinde etkisi olan belirli ilaçların kullanımı, dehidratasyon, kabızlık, GİS kanama, aşırı alkol alımı, sepsisemi, böbrek bozuklukları ve cerrahi tarafından tetiklenebilir (Ferenci, 2017; Frontera, 2014; Häussinger ve ark., 2021; Sharma ve ark., 2022).

HE'nin şiddetini tanımlamak için en sık kullanılan klinik sınıflandırma West Haven kriterleridir (Kappus ve Bajaj, 2012; Weissenborn, 2019).

West Haven kriterlerinden tablo 2.6'da bahsedilmiştir.

Tablo 2.6. Hepatik ensefalopatinin şiddetini değerlendirmek için West Haven kriterleri (Vilstrup ve ark., 2014'ten değiştirilerek kullanılmıştır).

EVRE	ÖZELİKLER
Normal	Ensefalopati bulgusu yok, HE öyküsü yok
Minimal	Gizli Mental değişikliğe dair klinik kanıt olmaksızın, psikomotor hız ve yürütme işlevleri veya nörofizyolojik değişiklikleri değerlendiren testlerde değişiklikler
Evre 1	Öfori, anksiyete, kısalmış dikkat süresi, toplama ve çıkarma işlemlerinde bozulma, normal uyku düzenin bozulması
Evre 2	Aşikâr Letarji veya apati, zaman oryantasyonunda bozulma, belirgin kişilik değişikliği, konuşma bozukluğu, asteriks
Evre 3	Somnolanstan stupora kadar değişen bilinç durumu ancak uyarana yanıt mevcut, konfüzyon, ağır oryantasyon bozukluğu, tuhaf davranışlar
Evre 4	Koma

HE için birinci basamak tedavi günde üç ila dört bağırsak hareketi sağlayacak şekilde laktuloz veya laktitol tedavisidir (Liu ve ark., 2017). Laktuloz ve laktitol, amonyağın membran geçirgenliği daha az olan amonyuma dönüşmesine yol açan, emilemeyen iki disakkarittir (Toris ve ark., 2011). Bunun sonucunda daha az amonyak kolon tarafından emilir (Hasan ve Wu, 2021). Rifaksimin, HE gelişimini önlemek ve tedavi etmek için kullanılan en yaygın oral antibiyotiktir (Hudson ve Schuchmann, 2019). Rifaksimin, bağırsak mikrobiyotik dengesizliğini düzeltmeye katkıda bulunur ve ince bağırsakta aşırı bakteri çoğalmasında önemli bir terapötik ajandır. Rifaksimin emilmeyen disakkaritlere eklendiğinde yeni ensefalopati epizodunu önleyerek ikincil korunmada oldukça etkilidir (García-Martínez ve ark., 2022; Ojetti ve ark., 2009). L-ornitin L-aspartat, glutamin sentetaz ve üre döngüsü enzim sistemi ile etkileşime girerek amonyak seviyelerini düşürmektedir (Kerbert ve ark., 2018).

2.2.9.7.Hepatorenal sendrom

Hepatorenal sendrom (HRS), ilerlemiş kronik karaciğer hastalığı, karaciğer yetmezliği ve portal hipertansiyonu olan hastalarda tanımlanabilir herhangi bir böbrek patolojisi olmaksızın fonksiyonel böbrek yetmezliği gelişmesidir (Cárdenas ve Arroyo, 2003; Chaney, 2021). Kötü prognozlu yaşamı tehdit eden bir durumdur (Ng ve ark., 2007). Asitli siroz hastalarında da HRS prevalansı 1 yılda %18 ve 5 yılda %39 dur (Lata, 2012).

HRS için en sık tetikleyiciler, bakteriyel enfeksiyonlar, GİS kanama, yeterli albümin uygulaması olmadan büyük hacimli parasentez ve yoğun diüretik kullanımıdır (Facciorusso, 2019).

Uluslararası asit kulübü HRS tanı kriterlerinden tablo 2.7’de bahsedilmiştir.

HRS için karaciğer nakli etkili tek tedavidir, farmakolojik tedavi hastanın prognozunu iyileştirmek için nakil öncesi bir köprü görevi görmektedir (Baraldi ve ark., 2015; Dundar ve Yılmazlar, 2015). Etkin dolaşım hacim kaybını önlemek için albümin ve vazokonstriktör tedavisine başlanmalıdır (Gupta ve ark., 2021). HRS için kullanılan vazokonstriktörler, terlipressin gibi vazopressin analoglarını, noradrenalin ve midodrin gibi alfa-adrenerjik agonistleri ve içerir (Solà ve ark., 2013). Terlipressin, splanknik damarların daralmasına neden olarak, dolaşımdaki etkin kan hacmini, dolayısıyla böbrek perfüzyonu ve glomerüler filtrasyonu artırır (Bera ve Wong, 2022; Tariq ve Singal, 2020).

2.2.9.8.Hepatopulmoner sendrom

Hepatopulmoner sendrom (HPS), portal hipertansiyon olsun veya olmasın karaciğer hastalığı durumunda pulmoner vasküler dilatasyona bağlı hipoksemi olarak tanımlanır (Iyer ve ark., 2013). HPS'nin varlığı veya şiddeti, altta yatan karaciğer hastalığının ciddiyeti ile paralellik göstermez (Raevens ve ark., 2022). HPS, sirozlu hastaların %5-32'sinde görülür ve HPS'nin varlığı, sağkalımı belirgin şekilde azaltır (Zhang ve Fallon, 2012). Kontrast ekokardiyografi, HPS için altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir (Grilo-Bensusan ve Pascasio-Acevedo, 2016). Günümüzde, karaciğer nakli HPS için tek etkili tedavidir (Ho, 2008).

Tablo 2.7. 2015 Uluslararası asit kulübü hepatorenal sendrom tanı kriterleri (Acevedo ve Cramp, 2017; Bodh ve ark., 2020; Cheung ve Chok, 2017'den değiştirilerek kullanılmıştır).

Asiti olan siroz olması

Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı (KDIGO) kriterlerine göre Akut böbrek hasarı tanısı;

Serum kreatininde 48 saat içinde başlangıca göre $>0,3$ mg/dl'lik bir artış veya 3 ay içinde başlangıca göre $\geq 50\%$ 'lik bir artış

En az 2 gün diüretiklerin kesilmesinden ve 1g/kg albümin ile hacim genişletilmesinden sonra serum kreatinin düzeyinde iyileşme olmaması

Şok olmaması

Nefrotoksik ilaçların kullanılmaması veya yakın zamanda kullanılmamış olması

Makroskopik yapısal böbrek hasarı belirtisi olmaması (renal ultrasonografide normal bulgular, proteinüri > 500 mg/gün olmaması ve mikrohematüri olmaması)

2.2.9.9.Portopulmoner hipertansiyon

Portopulmoner hipertansiyon (PoPH), kronik karaciğer hastalığı olsun veya olmasın, portal hipertansiyon ile ilişkili olan pulmoner arteriyel hipertansiyondur (Saleemi, 2010). PoPH splanknik dolaşımda üretilen vazoaktif maddeler olan serotonin ve endotelinin hepatik klirensinin bozulması sonucunda portosistemik kollateraller yoluyla pulmoner dolaşıma ulaşmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Aldenkort ve ark., 2014; Thomas ve ark., 2020). PoPH'nin ciddiyeti ile karaciğer hastalığının şiddeti arasında bağlantı yoktur (Porres-Aguilar ve ark., 2012). PoPH, dekompanse karaciğer hastalığı olan hastaların %2-6'sında görülür ve prognoz üzerinde belirgin bir etkisi vardır (Bartolome, 2014). Beş yıllık ölüm oranı %60'ın üzerindedir (Hayashi ve ark., 2022; Jose ve ark., 2022). Hastaları taramak için tercih edilen yöntem transtorasik ekokardiyografidir ancak sağ kalp kateterizasyonu tanıda altın standart yöntemdir (Gupta ve ark., 2022; Savale ve Manes, 2019). Tedavide endotelin reseptör antagonistleri, prostasiklin analogları ve fosfodiesteraz 5 inhibitörleri kullanılmaktadır (Mancuso ve ark., 2013). Bu ilaçlar vazodilatör etkileri ile pulmoner vasküler direnci azaltarak etki gösterirler (Giusca ve ark., 2011).

2.2.9.10.Hepatik hidrotoraks

Hepatik hidrotoraks (HH), kardiyopulmoner ve plevral hastalıkları olmayan dekompanse karaciğer sirozu olan hastalarda plevral boşlukta aşırı (> 500 mL) sıvı birikimidir (Garbuzenko ve Arefyev, 2017; Kiafar ve Gilani, 2008; Roussos ve ark., 2007). Sirotik hastalarda tahmini %5-10 prevalansı ile portal hipertansiyonun seyrek görülen bir komplikasyonudur (Lv ve ark., 2018). Patofizyolojisinin plevral boşluk içindeki negatif basınç nedeniyle, diyaframdaki bir defekttten asit sıvısının plevral boşluğa doğrudan hareketinin olduğu düşünülmektedir (Selvan ve ark., 2021). HH sağ tarafta daha sıktır (Ma ve ark., 2022). Radyografik görüntülemelerde plevral efüzyon ile başvuran sirozlu hastalarda diğer potansiyel plevral efüzyon etiyolojileri dışlanarak tanı konulur (Banini ve ark., 2020). Başlangıç tedavisi sıvı ve sodyum kısıtlaması ve diüretiklerdir (Barreales ve ark., 2005). Refrakter HH olan hastalarda tekrarlanan torasentezler, TİPS uygulanabilir, karaciğer nakli veya TİPS için uygun olmayan refrakter hepatik hidrotoraksı olan hastalara plöredez yapılabilir (Angeli ve ark., 2018). HH için tek etkili tedavi karaciğer naklidir (Chakroun-Walha ve ark., 2020; Nam ve ark., 2021; Yutaka ve ark., 2013).

2.2.9.11.Sirotik kardiomyopati

Sirotik kardiomyopati (CCM), bilinen kardiyak hastalığı olmayan sirotik hastalarda görülen stres uyaranlarına kontraktıl yanıtta bozulma ve/veya bozulmuş diyastolik gevşeme ve elektrofizyolojik anormallikler (özellikle QT interval uzaması) ile karakterize kronik bir kardiyak disfonksiyondur (Chayanupatkul ve Liangpunsakul, 2014; Kalluru ve ark., 2022; Ruiz-del-Árbol ve Serradilla, 2015). Bu kardiyak değişiklikler, etiyolojiden bağımsız olarak, sirozlu hastaların %40-50'sinde görülmektedir (Wiese ve ark., 2014). Sirotik kardiomyopati için kabul edilmiş bir farmakolojik tedavi mevcut değildir (Zardi ve ark., 2010). Karaciğer nakli, CCM için tek etkili tedavidir (Carvalho ve ark., 2019; Leal-Alvarado ve ark., 2020; Yoon ve ark., 2020).

2.2.9.12.Hepatoselüler karsinom

HCC, en yaygın birincil karaciğer malignitesidir (Balogh ve ark., 2016). HCC dünya çapında en sık görülen beşinci kanserdir ve kansere bağlı ölüm sebepleri arasında üçüncü sıradadır (Khemlina ve ark., 2017; McEvoy ve ark., 2013). HCC'nin tedavisiz 5 yıllık sağkalım oranı <%5'dir (Motola-Kuba ve ark., 2006). Tüm vakaların %80-85'i siroza bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (Del Pilar López Panqueva, 2015; Suresh ve ark., 2020). HCC, sirozlu hastalarda önemli bir ölüm nedenidir ve yıllık HCC insidansı %1-6'dır (Llovet ve ark., 2021). Erkeklerde HCC insidansı kadınlardan dört kat daha fazladır (Ramakrishna ve ark., 2013). HCC için risk faktörleri arasında kronik HBV ve HCV enfeksiyonları, aşırı alkol alımı, fungal aflatoksin B1 ile enfekte gıda maddelerinin tüketimi, NAYKH, alfa-1-antitripsin eksikliği, diyabet, obezite, tütün kullanımı, kalıtsal hemokromatozis, tip I glikojenez, Wilson hastalığı bulunmaktadır (Alqahtani ve ark., 2019; Chedid ve ark., 2017; Villanueva, 2019). Kronik HBV ve HCV enfeksiyonları dünya çapında HCC vakalarının %80'inden fazlasının nedenidir (Ismail ve Cabrera, 2013).

HCC tek bir kitle, multinodüler, karaciğere dağılmış birçok tümör veya yaygın olarak büyüyen bir lezyon olarak ortaya çıkabilir (Röcken ve Carl-McGrath, 2001). HCC için yüksek riskli bireylerin taraması, USG ile birlikte serum belirteci alfa-fetoprotein (AFP) kullanılarak gerçekleştirilir (Bialecki ve Di Bisceglie, 2005; Henedige ve Venkatesh, 2013). Karaciğer sirozu olan hastalarda HCC'nin invazif olmayan teşhisi, BT veya MRG'de HCC radyolojik özelliklerinin saptanması ile konulur (Befeler ve Di Bisceglie, 2002; Hernandez-Gea ve ark., 2013; Trojan ve ark., 2016).

Karaciğer rezeksiyonu soliter tümörü olan ve karaciğer fonksiyonu iyi korunmuş hastalarda birinci basamak tedavidir (Pinter ve ark., 2016). Karaciğer nakli hem tümörün hem de altta yatan sirozun tedavisi olduğundan, sirozla ilişkili hepatoselüler karsinomu olan hastalar için önerilen tedavi yöntemidir (Azzam, 2015). Tek nodül ve çapı <5 cm olan tümörler veya her birinin çapı <3 cm olan 3'ten fazla olmayan nodülü olan hastalarda, nüksüz bir sağkalım oranı daha yüksek olduğu için bu hastalar nakil için adaydır (Crissien ve Frenette, 2014; Mak ve ark., 2018). Cerrahi rezeksiyon veya transplant için aday olmayan hastalarda erken evre HCCde ablatif tedavilerin kullanımı önerilmektedir (Inchingolo ve ark., 2019). En yaygın kullanılan

ablatif teknik radyofrekans ablasyondur (Lee ve ark., 2021). Transarteriyel kemoembolizasyon ise orta evre hastalıkta kullanılır (Dendy ve ark., 2019).

2.2.10.Tedavi

Tedavinin amacı kompanse sirozda fibrozisin ilerlemesini yavaşlatmak, durdurmak ve dekompanse sirozda hastalığın ilerlemesini ve ölümü önlemek ve ilişkili komplikasyonları tedavi etmektir (Fallowfield ve ark., 2021; Mandorfer ve Simbrunner, 2021; Shetty ve ark., 2019).

Karaciğer hastalığı olan tüm hastalar için alkolden kaçınma, kilonun korunması ve beslenme, enfeksiyonların önlenmesi ve gerekiyorsa HBV, influenza ve streptococcus pneumonia aşılamalarının yapılması ve gereksiz cerrahi işlemlerden kaçınma önerilmelidir (Shetty ve ark., 2019; Smith ve ark., 2019). Siroz tanısı konulduktan sonra özefagus varisi taraması için özofagogastroduodenoskopi yapılmalıdır (Garcia-Tsao ve ark., 2009).

Bugüne kadar, karaciğer nakli siroz için en etkili tedavi olarak kabul edilmektedir (Terai ve ark., 2021). Karaciğer nakli, dekompanse sirozu olan hastalar için tercih edilen tedavidir ve bu tür hastalar bir nakil merkezine sevk edilmelidir (Harrison, 2015).

Komplikasyonlara ilişkin tedaviler ilgili komplikasyonun başlığı altında anlatılmaktadır.

2.3.Malnütrisyon

Malnütrisyon, besin alımında yetersizlik veya düzensiz beslenmenin yol açtığı, vücut kompozisyonunun (yağsız kitlede azalma) ve vücut hücre kitlesinin bozulması sonucu ortaya çıkan fiziksel ve zihinsel fonksiyonların azalması ve hastalığın klinik sonucunun kötüleşmesi şeklinde tanımlanabilmektedir (Cederholm ve ark., 2017; Morley, 2018). Malnütrisyon nedenleri arasında diyet ile azalmış alım, makro ve/veya mikro besinlerin emiliminin azalması, artan kayıplar ve artan enerji ihtiyacı vardır (Saunders ve Smith, 2010). Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği (ESPEN) malnütrisyon tanısı için 18,5 kg/m²den daha düşük VKİ veya istemsiz kilo

kaybı ve azalmış VKİ birlikteliği veya cinsiyete bağlı yağsız VKİ'nde azalma kriterlerinde birinin sağlanması ile konulmasını önermektedir (Cederholm ve ark., 2017).

Malnütrisyon taraması için NRS-2002, malnütrisyon evrensel tarama aracı (MUST), mini nütrisyonel değerlendirme (MNA), SGA gibi tarama skorları kullanılmaktadır (Serón-Arbeloa ve ark., 2022).

NRS-2002 hastanede yatan hastalarda yetersiz beslenmenin varlığını ve yetersiz beslenme gelişme riskini tespit etmeyi amaçlamaktadır (Kondrup ve ark., 2003). Risk taşıyan hastaları belirlemek için beslenme durumu ve hastalık şiddeti olmak üzere iki kriteri bulunan bir araç olarak tasarlanmıştır (Kroc ve ark., 2021). Hastaların beslenme durumu; kilo kaybı, VKİ, genel durum veya gıda alımına dayalı olarak değerlendirmekte olup, hastalık şiddeti ise beslenme desteği ile günlük kalori ve protein gereksinimlerinin karşılanmasına yanıt olarak belirli tanılara sahip hastaların sonuçlarının ne kadar iyileştiği temelinde oluşturulmuştur (Hersberger ve ark., 2020; Sahli ve ark., 2021). Her iki kriter için 1 ile 3 arasında puanlama yapılır, 70 yaşından büyük hastalar için 1 puan eklenir (Sun ve ark., 2015). ESPEN kılavuzuna göre, NRS-2002 puanı 3 ve üstünde olan hastalar yetersiz beslenen hasta olarak tanımlanmaktadır (Chen ve ark., 2022).

SGA, hastanın anamnezine ve fizik muayenesine dayanan bir beslenme değerlendirme aracıdır. Hastanın anamnezi, son altı ay içindeki kilo kaybı, son 2 hafta boyunca besin alımındaki değişiklikler, son 2 hafta içindeki gastrointestinal semptomlar, fonksiyonel kapasite ve altta yatan hastalığın metabolik ihtiyacından oluşmaktadır. Hastanın fizik muayenesinde ise deri altı yağ kaybı, kas erimesi ve ayak bileği/sakral ödem varlığından oluşmaktadır (da Silva Fink ve ark., 2015; Mahdavi ve ark., 2010; Mahmoudinezhad ve ark., 2021). Gastrointestinal semptomlar arasında anoreksi, mide bulantısı, kusma ve ishal bulunmaktadır (Makhija ve Baker, 2008). SGA'ya göre hastalar öznel olarak iyi beslenmiş hafif, orta veya ağır derecede yetersiz beslenmiş olarak sınıflandırılmaktadır (Duerksen ve ark., 2021).

Malnütrisyonun değerlendirilmesi için kullanılan laboratuvar testleri arasında serum albümin, serum prealbümin, transferrin, retinol bağlayıcı protein, c reaktif protein (CRP) düzeyleri kullanılmaktadır (Keller, 2019). Ancak bu laboratuvar testleri inflamasyon gibi başka durumlardan etkilenebilecekleri için tek başına kullanılmaları önerilmemektedir (Bharadwaj ve ark., 2016). Malnütrisyon değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan antropometrik ölçümler arasında VKİ, MAC, TST ve SST ölçümleri bulunur (Bhattacharya ve ark., 2019; Phadke ve ark., 2020).

MAC, ekipman gereksiniminin az olması ve zayıflığı tespit etmek için kabul edilebilir hassasiyet ve özgüllüğü olması nedeniyle uzun süredir antropometrik ölçüm için kullanılmaktadır (Das ve ark., 2020). MAC, skapula'nın akromiyon ve dirsekte olekranon arasındaki orta nokta belirlenerek gerilemeyen mezura ile ölçülmektedir (Kiran ve ark., 2022; Nowak-Szczepanska ve ark., 2019). MAC, boy ölçümü yapılamıyorsa veya doğru ağırlık ölçümü vücutta sıvı tutulmasından etkileniyor ise VKİ yerine kullanılabilir (Dereje ve ark., 2022). Çalışmalar, MAC ile VKİ arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir (Benítez Brito ve ark., 2016; Collins, 1996). Çalışmalar VKİ <18.5 kg/m²'nin MAC için <24.5 cm'ye eşdeğer olduğunu göstermiştir (Musa ve ark., 2022; Sultana ve ark., 2015; Thorup ve ark., 2020).

Deri kıvrım kalınlığı ölçümleri, non-invaziv olduğundan vücut yağ durumunu değerlendirmek için yaygın olarak kullanılır, ancak kesin ölçüm elde etmek için deneyim gereklidir (Ramírez-Vélez ve ark., 2016). Derinin kalınlığını ölçmek için bir deri kıvrımı kaliperi kullanılır. Deri kıvrımı kaliperi mm cinsinden deri kıvrımı kalınlığını ölçer (Zin ve ark., 2014). SST skapula alt ucundan ve TST orta üst kol çevresinin orta ucundan ölçülür (Ojo ve Adetola, 2017). TST'nin erkeklerde 12,5 mm, kadınlarda 16,5 mm'nin altında olması yetersiz beslenmeyi göstermektedir (Onimawo ve ark., 2004). Düşük TST değeri, sirozlu hastalarda mortalite için bağımsız risk faktörüdür (Zelber-Sag ve ark., 2019).

Sarkopeni, iskelet kası kütlelerinin, kuvvetinin ve fonksiyonunun progresif kaybı ile karakterize edilen ve bunun sonucunda olumsuz sonuçlar doğuran bir sendromdur (Cruz-Jentoft ve ark., 2010). Malnütrisyon, sarkopeni için de risk faktörü olduğundan beslenme durumunun yanı sıra fonksiyonel durumun göstergesi olarak kas

fonksiyonunun ölçümü de yapılmalıdır (Norman ve ark., 2011; Santilli ve ark., 2014; Verstraeten ve ark., 2021). ESPEN kas kütlelerinin x-ışını absorpsiyometrisi, biyoelektrik empedans analizi veya BT taraması ile değerlendirilmesini önermektedir. Azalmış kas kütlesi, apendiküler iskelet kası kütle indeksi erkeklerde $<7,26 \text{ kg/m}^2$ ve kadınlarda $<5,5 \text{ kg/m}^2$ ile gösterilebilir (Cederholm ve ark., 2017; Cruz-Jentoft ve ark., 2010). Bir el dinamometresi ile el kavrama testi (HG) kas gücünü ölçerek sarkopeniyi belirlemek için kullanımı kolay, invaziv olmayan, ucuz bir yöntemdir (Akbar ve Setiati, 2018; Kaegi-Braun ve ark., 2021). ESPEN tarafından sarkopeni tanısı için önerilen HG değerleri kadınlarda $<20 \text{ kg}$ ve erkeklerde $<30 \text{ kg}$ 'dır (Cederholm ve ark., 2017; Cruz-Jentoft ve ark., 2010).

2.3.1.Siroz hastalarında malnütrisyon

Malnütrisyon, sirozda sık görülen bir bulgudur ve özofagus varisleri, HE, HRS, refrakter asit, enfeksiyonlar, bozulmuş karaciğer fonksiyonu ve rejenerasyon kapasitesi gibi komplikasyonlar ile ilişkilidir (Calmet ve ark., 2019; Plauth, 2019; Silva ve ark., 2015). Malnütrisyon sirozu olan hastalarda %20-50 oranında görülebilmektedir (Haj Ali ve ark., 2022). Azalan enerji ve protein alımı, inflamasyon, malabsorbsiyon, değişen besin metabolizması, hormonal bozukluklar, hipermetabolizma malnütrisyon gelişmesine katkıda bulunabilmektedir (Traub ve ark., 2021). Malnütrisyon siroz hastalarında transplantasyon öncesi ve sonrası mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır (Eslamparast ve ark., 2019). Bir beslenme risk değerlendirmesine göre beslenmenin desteklenmesi, sirotik hastalarda komplikasyonları önlemekte ve yaşam kalitesini ve hayatta kalma oranlarını arttırmaktadır (Iwasa ve ark., 2013). Sirozda malnütrisyon, iskelet kası ve yağ dokusu kütlesi kaybından oluşur ancak sarkopeni ön plandadır (McClain, 2016). Sarkopeni, karaciğer hastalığının şiddetinden bağımsız olarak mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır (Zelber-Sag ve ark., 2019).

Malnütrisyonlu hastalarda HE daha sık görülür ve malnütrisyon HE gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür (Periyalwar ve Dasarathy, 2012).

Siroz hastalarında sıvı tutulumu gibi özel durumları hesaba katmak için özel olarak geliştirilmiş tarama aracı olan RFH–NPT kullanımı önerilmektedir (Traub ve ark.,

2021; Wu ve ark., 2020). RFH-NPT, hastaların beslenme geçmişini (istemsiz kilo kaybı, beslenme durumu, VKİ) ve mevcut karaciğer hastalığı komplikasyonlarını (akut hepatit, asit, sıvı yüklenmesi) dikkate alarak malnütrisyon riskini değerlendirmektedir. (Amodio ve ark., 2013; Borhofen ve ark., 2016). 0 puan alan hastalar düşük riskli, 1 puan alanlar orta riskli ve 2-7 puan arasında alanlar yüksek riskli olarak sınıflandırılır (Wu ve ark., 2020).

Diyet düzenlemelerinin sirozda prognoz üzerine olumlu etkisi mevcuttur hatta akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda bile morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır. Özellikle diyetisyen danışmanlığıyla yapılan beslenme tedavisinin, yaşam kalitesini ve hayatta kalma oranını arttırdığı gösterilmiştir (Huisman ve ark., 2011; Traub ve ark., 2021).

ESPEN malnütrisyonu olan siroz hastalarında günlük 30–35 kcal/kg ve günlük 1.2–1.5 g/kg protein alımını önermektedir (Plauth ve ark., 2019). Ancak ileri kronik karaciğer hastalığı olan malnütrisyonlu hastalarda yeterli kalori ve protein alımını sağlamak zor olduğundan oral besin takviyesi kullanımı önerilmektedir (Merli, 2020).

Oral besin takviyeleri, sirozda beslenme hedeflerine ulaşılmasına yardımcı olmaktadır. Oral besin takviyeleri ile kas kütlesi ve vücut kitle indeksi gibi antropometrik parametrelerde ve ayrıca serum proteinlerinde iyileşme elde edilmektedir (Cunha ve ark., 2004; Traub ve ark., 2021). Ayrıca yetersiz beslenmiş siroz hastalarının yaşam kalitesinde ve fonksiyonel durumunda iyileşme sağlamaktadır (Maharshi ve ark., 2016; Norman ve ark., 2008). Oral beslenme takviyeleri aynı zamanda mikrobeseinler ve vitaminler de içermektedir, bazı çalışmalarda mikrobesein takviyesinin olumlu etkisini gösterse de mikrobesein takviyesi için yeterli kanıt yoktur (Bjelakovic ve ark., 2010; Traub ve ark., 2021).

2.4.Kompleman Sistemi

Kompleman sistemi, konak homeostazı, inflamasyon ve patojenlere karşı savunmada rol oynayan doğuştan bağışıklık sisteminin önemli bir bölümünü oluşturan, çözünür

proteinler, membranda eksprese edilen reseptörler ve düzenleyicilerden oluşan bir kaskaddır (Merle ve ark., 2015; Olcina ve ark., 2019).

Kompleman proteinleri patojenleri opsonize etmek ve bağışıklık hücrelerinin enfeksiyonla savaşmasına ve homeostazı sürdürmesine yardımcı olan bir dizi inflamatuvar yanıtı indüklemek için bir kaskad olarak çalışır (Merle ve ark., 2015; O'Brien ve ark., 2021; Ricklin ve ark., 2010). Kompleman proteinleri kanda ve vücut sıvılarında inaktif öncüler olarak bulunurlar, ancak bakteri hücreleriyle temas ettiklerinde hızla aktive olurlar (Heesterbeek ve ark., 2018). Kompleman aktivasyonu klasik yol, alternatif yol ve lektin yolu olmak üzere üç farklı şekilde oluşur (Sarma ve Ward, 2011). Klasik yolda, yabancı maddeler antikorlar tarafından tanınır, birinci bileşen C1q bağlanır ve kompleman kaskadının aktivasyonu başlatır (Meri, 2016). Lektin yoluyla aktivasyonda, mannoz bağlayıcı lektin, fikolinler ve kollektinler tarafından patojenlerin yüzeyindeki veya apoptotik veya nekrotik hücrelerdeki karbonhidrat motiflerinin tanınması sonucu serin proteazlar ile kompleman kaskadı aktive edilir (Armento ve ark., 2021; Mathern ve Heeger, 2015). Alternatif yol belirli bir patojen tarafından aktive edilmez, bunun yerine C3'ün B faktörünü bağlayan C3b'ye kendiliğinden hidrolizi ile aktive edilir (Dunkelberger ve Song, 2010; Qiao ve ark., 2010; Warwick ve ark., 2021). Kendiliğinden aktive olan C3, özellikle düzenleyici proteinlerden yoksun yüzeylerde alternatif yolu başlatır (Moulton ve ark., 2008). Alternatif yol, klasik veya lektin yolları tarafından üretilen C3b tarafından da aktive edilebilir (Ling ve Murali, 2019). Üç yolun da aktivasyonu, sırasıyla C3 ve C5 moleküllerini parçalayan C3 ve C5 dönüştürücüler olarak adlandırılan proteaz kompleksleri aracılığıyla ortak bir terminal yol ile sonuçlanır (Coty ve ark., 2017; Shih ve Murali, 2015). Sonuç olarak bu terminal yol; hücre parçalanmasını sağlayan C5b-9 diğer adıyla membran atak kompleksi oluşumu, lökosit aktivasyonunu sağlayan anafilatoksinler olarak adlandırılan C3a ve C5a oluşumu, opsonin olarak adlandırılan C3b ve C4b oluşumu ile sonuçlanır (Malekshahi ve ark., 2020; Ostrycharz ve Hukowska-Szematowicz, 2022).

2.4.1. Asit sıvı kompleman proteinleri

Sirotik hastalarda, düşük total protein, C3 ve C4 seviyeleri ile ilişkili olarak asit sıvısının opsonizasyon aktivitesinde bir eksiklik mevcuttur (Mesquita ve ark.,

1997). Asit sıvısı kompleman proteinleri konsantrasyonu ve opsonizasyon aktiviteleri SBP'ye karşı önemli koruyucu faktörlerdir. Düşük asit sıvısı C3 ve C4 konsantrasyonu ve düşük opsonizasyon aktiviteleri olan hastaların SBP'e yatkın olduğu saptanmıştır (Björge ve ark., 2005; Kamal ve ark., 2012; Runyon ve ark., 1985; Yildirim ve ark., 2002). Asit sıvısında düşük C3 seviyeleri karaciğer fonksiyonundan bağımsız tüm nedenlere bağlı ölüm veya karaciğer transplantasyonu için risk faktörü olduğu saptanmıştır (Glargaard ve ark., 2018). Asit sıvısında C3 konsantrasyonu <13 mg/dl olan hastalar asit enfeksiyona için daha risklidir (Mustafa ve ark., 2007).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Ocak-Ağustos 2022 ayları arasında Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran veya Gastroenteroloji servisinde yatışı olan siroz tanılı hastalar hastane otomasyon sistemi üzerinden tarandı. Siroz tanısı ve asidi olan ve parasentez ile asit sıvı C3, C4, total protein ve albümin değerlerine bakılan hastalar çalışmaya alınmak üzere değerlendirildi. Bu hastalardan nutrisyon polikliniğine yönlendirilen ve 30-35 kcal/kg/gün diyet veya 30-35 kcal/kg/gün diyet ve oral besin takviyesi başlanan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Dahil edilme kriterleri olarak; 18 yaş üzeri, bilgilendirilmiş gönüllü onay formu vermeye istekli, siroz tanısı ve asidi olan, ilk tedavisi yapılmış ve oral beslenmeye başlanmış olması kullanıldı.

Dahil edilmeme kriterleri olarak; hamile ve emziren kadınlar, aktif alkol kullanımı olan hastalar ve hepatoselüler karsinomu veya başka bir malign hastalığı olanlar kullanıldı.

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara ilk önce demografik özelliklerinin, siroz hastalığı ile ilgili bilgilerinin (etiyojoloji, hastalık evrelemesi, komplikasyon, ilaçlar, asit evrelemesi), eşlik eden hastalıklar sorgulandığı hasta bilgi kartı dolduruldu. Hastaların antropometrik ölçümleri; MAC, TST, SST, HG testleri ve boy, ağırlık ve VKİ ölçümleri yapıldı. Oral beslenme desteği ve/veya diyet başlanması öncesinde asit C3, C4, total protein, albümin bakıldı. Siroz şiddetinin belirlenmesi için CTP ve MELD skorları uygulandı. Malnütrisyon değerlendirilmesi için oral beslenme desteği ve/veya diyet başlanmadan önce yapılan SGA, NRS-2002, RFH-NPT değerleri kaydedildi. Başlangıçta bakılan total protein, albümin, total ve direkt bilirubin, üre, kreatinin, PT, INR, ALT, AST, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, tam kan sayımı, CRP, prokalsitonin, fibrinojeni içeren venöz kan tetkikleri ve C3, C4, albümin ve total protein, hücre sayımı değerlerinden oluşan asit tetkikleri otomasyon sistemi üzerinden bulunarak kaydedildi.

Hastalara ulaşılarak 8. haftada kontrole çağrıldı. Kontrolde SGA, NRS-2002, RFH-NPT, antropometrik ölçümler, venöz kan ve asit tetkikleri tekrarlandı. Hastaların

diyet uyumunu değerlendirmek için üç günlük besin tüketim kaydı istendi.

Diyetisyen yardımıyla ortalama kalori alımları hesaplandı. Sadece standart diyet alan hastalarla standart diyete ek olarak oral nütrisyon alan (1000kcal/gün) hastaların sonuçları karşılaştırıldı.

Venöz kan tetkikleri ve asit total protein ve albümin lmleri Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında otomatik cihazlar kullanılarak yapıldı.

Asit C3, C4 lmleri Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında Siemens marka BN II system cihazı kullanılarak nefelometrik olarak yapıldı.

Boy ve kilo lmleri Inbody 770 vücut analiz cihazı ile yapıldı. VKİ her hasta için kg cinsinde ağırlığın; metre cinsinden boyun karesine(m²) bölünmesiyle hesaplandı. HG lm Jamar diğital el dinamometresi ile yapıldı. Her iki el için üçer kere ölçüm yapıldı. Baskın elin ölçümünün ortalaması kullanıldı. TST ve SST; Holtain Skinfold Caliper ile milimetre olarak ölçüldü. Tüm lmler çalışmada kullanılan aletlerde tecrübeli tek bir kişi tarafından yapıldı.

SGA linde beslenme durumu değerlendirmek amacıyla 5 soru sorularak alınan cevaplara ve fizik muayene bulgularına göre hastalar malnütrisyon yok, hafif derecede malnütrisyon, orta derecede malnütrisyon ve ağır malnütrisyon olarak sınıflandırıldı.

NRS-2002 lği başlangıç ve son tarama adımlarını içermekte olup, son tarama adımında her ikisi de 1 ve 3 arasında puan alabilen beslenme skoru ve hastalık şiddet skoru bulunmaktadır. Hasta ≥ 70 yaş ise toplam puana 1 puan eklenerek yaşa uyarlanmış toplam puan hesaplandı. Toplam puan 1 ve 7 arasındadır. ≥ 3 puan alanlar malnütrisyonu olan hasta olarak kabul edildi.

RFH-NPT'de sirozun etiyolojisi, asit durumu, beslenme durumu, beden kitle indeksi açısından çeşitli sorular sorularak 0 ve 7 puan arasında puanlandı. 2 puan ve üstü alan hastalar malnütrisyonu olan hasta olarak kabul edildi.

6. ay sonunda otomasyon sistemi üzerinde ve/veya hastalara telefon ile ulaşılarak SBP geçirip geçirmediği bilgisi öğrenildi.

3.1. İstatistiksel Yöntem

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, Mann-Whitney u test kullanıldı. Bağımlı nicel verilerin analizinde eşleştirilmiş örneklem t test, Wilcoxon testi kullanıldı. Bağımlı nitel verilerin analizinde MC Nemar testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı $66,6 \pm 9,9$ 'du. 11 erkek (%47,8) ve 12 kadın (%52,2) hasta vardı. Hastaların ortalama boyu $165,5 \pm 9,2$ cm, ortalama kilosu $73,5 \pm 13,5$ kg, medyan VKI $27,2 \pm 5,4$ kg/m²'ydi.

Hastaların 15'inde (%65,2) özofagus varisi, 7'sinde (%30,4) ensefalopati, 8'inde (%34,8) SBP, 5'inde (%21,7) özofagus varis kanaması, 3'ünde (%13,0) HRS öyküsü vardı. Hastaların 11'inde (%47,8) diyabet, 9'unda (%39,1) hipertansiyon, 4'ünde (%17,4) kalp yetmezliği, 4'ünde (%17,4) atriyal fibrilasyon, 4'ünde (%17,4) iskemik kalp hastalığı öyküsü vardı.

Hastaların 17'si (%73,9) spironolakton, 16'sı (%69,6) furosemid, 19'u (%82,6) beta blokör, 3'ü (%13,0) antiviral tedavi amacıyla tenofovir disoproksil fumarat, 4'ü (%17,4) rifaksimin, 3'ü (%13,0) ursodeoksikolik asit, 4'ü (%17,4) antihipertansif tedavi, 5'i (%21,7) oral antidiyabetik tedavi, 8'i (%34,8) insülin, 2'si (%8,7) asetilsalisilik asit tedavisi kullanmaktaydı.

Hastaların demografik verileri, komplikasyon, komorbidite ve ilaç kullanımına dair veriler tablo 4.1'de bahsedilmiştir.

Tablo 4.1. Demografik veriler, başlangıçta komplikasyon, komorbidite ve ilaç kullanımı durumları

		Ort.±ss/n-%		
Yaş		66,6	±	9,9
Cinsiyet	Kadın	12		52,2%
	Erkek	11		47,8%
Boy (cm)		165,5	±	9,2
Kilo (kg)		73,5	±	13,5
VKI (kg/m ²)		27,2	±	5,4
<i>Geçirilmiş Komplikasyon</i>				
Özofagus varisi		15		65,2%
Ensefalopati		7		30,4%
SBP		8		34,8%
Özofagus varis kanaması		5		21,7%
HRS		3		13,0%
<i>Komorbid Hastalık</i>				
Diabet		11		47,8%

Tablo 4.1. Demografik veriler, başlangıçta komplikasyon, komorbidite ve ilaç kullanımı durumları (devam)

Kalp yetmezliği	4	17,4%
Atrial fibrilasyon	4	17,4%
Hipertansiyon	9	39,1%
Koroner arter hastalığı	4	17,4%
<i>İlaç Kullanımı</i>		
Furosemid	16	69,6%
Spironolakton	17	73,9%
Beta Blokör	19	82,6%
Antiviral	3	13,0%
Rifaksimin	4	17,4%
Ursodeoksikolik Asit	3	13,0%
Antihipertansif Tedavi	4	17,4%
Oral Antidiyabetik	5	21,7%
İnsülin	8	34,8%
Asetilsalisik asit	2	8,7%

Laboratuvar değerlerine ait ortalama değer ve standart sapma tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2. Laboratuvar değerlerine ait ortalama değer ve standart sapma

	Ort.±ss/n-%		
Hemoglobin (g/dL)	11,0	±	1,6
Hematokrit (%)	33,6	±	4,1
WBC (1000/mm ³)	6,3	±	2,7
Trombosit (1000/mm ³)	143,0	±	70,7
AST (U/L)	46,8	±	25,5
ALT (U/L)	35,1	±	47,7
Total Protein (g/dL)	6,4	±	1,0
Albümin (g/dL)	2,7	±	0,5
Total Bilirubin (mg/dL)	2,2	±	3,2
Direkt Bilirubin (mg/dL)	0,80	±	1,76
INR	1,36	±	0,27
Kreatin (mg/dL)	1,01	±	0,54
Üre (mg/dL)	44,3	±	20,0
Sodyum (mmol/L)	135,7	±	5,5
Potasyum (mmol/L)	4,2	±	0,7
Kalsiyum (mg/dL)	8,42	±	0,72
Fosfor (mg/dL)	3,08	±	0,67
Fibrinojen (g/L)	2,34	±	1,08
Prokalsitonin (ng/dL)	0,19	±	0,17
CRP (mg/L)	23,1	±	20,9
Asit Total Protein (g/dL)	1,89	±	0,93
Asit Albümin (g/dL)	1,00	±	0,66

Tablo 4.2. Laboratuvar değerlerine ait ortalama değer ve standart sapma (devam)

Asit C3 (mg/dL)	26,6	±	18,0
Asit C4 (mg/dL)	5,7	±	4,4
Asit WBC (mg/dL)	0,40	±	0,56
Asit NEU (mg/dL)	0,19	±	0,54

Antropometrik ölçümler ve nütrisyon tarama araçlarına ait ortalama değer ve standart sapma tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3. Antropometrik ölçümler ve nütrisyon tarama araçlarına ait ortalama değer ve standart sapma

	Ort.±ss/n-%		
NRS-2002	3,43	±	0,79
RFH-NPT	3,96	±	2,06
SGA	1,65	±	0,88
Hand Grip (kg)	18,0	±	5,9
MAC (cm)	26,9	±	4,2
TST (mm)	13,3	±	7,3
SST (mm)	15,6	±	7,1

Hastaların siroz nedenleri olarak 7'sinde (%30,4) nonalkolik steatohepatit, 6'sında (%26,1) kriptojenik, 3'ünde (%13) HBV, 3'ünde (%13) HCV, 2'sinde (%8,6) kalp yetmezliği, 1'inde (%4,3) alkol ve 1'inde (%4,3) Caroli sendromu bulunmaktaydı.

Hastaların 6'sında (%26,1) orta ve 17'sinde (%73,9) ileri derece asit vardı. Hastaların 11'inde (%47,8) 6 aylık süre içerisinde SBP gelişmişti. Takip süresince hastaların 11'i (%47,8) eksitus oldu.

Hastaların Child skoru $9,1 \pm 1,4$, MELD skoru $13,5 \pm 4,2$ ve MELD-NA skoru $16,6 \pm 5,3$ 'tü.

Hastaların siroz etiyolojisi, asit, Child, MELD ve MELD-NA skorları, 6 aylık takipte SBP gelişme ve mortalite durumlarına ve ilişkin veriler tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.4. Siroz etiyojisi, asit, Child, MELD ve MELD-NA skorları, 6. Ay SBP gelişimi ve mortalite durumu ait veriler

		Ort.±ss/n-%	
<i>Siroz Etiyoloji</i>			
Alkol		1	4,3%
Caroli Sendromu		1	4,3%
HBV		3	13,0%
HCV		3	13,0%
Kalp Yetmezliği		2	8,6%
Kriptojenik		6	26,1%
NASH		7	30,4%
Child		9,1	± 1,4
MELD		13,5	± 4,2
MELD-NA		16,6	± 5,3
6.Ay SBP durumu	Var	11	47,8%
Mortalite	(+)	11	47,8%

Enteral nütrisyon (EN) ve standart diyet (SD) grupları arasında başlangıçta hataların boy, kilo VKİ, yaş ve cinsiyet anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$).

EN ve SD grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası hastaların kilosu ve VKİ anlamlı farklılık ($p >0,05$) göstermemiştir. EN grubunda tedavi sonrası hastaların kilosu ve VKİ tedavi öncesine göre anlamlı değişim ($p >0,05$) göstermemiştir. SD grubunda tedavi sonrası hastaların kilosu ve VKİ tedavi öncesine göre anlamlı düşüş ($p <0,05$) göstermiştir. SD grubunda tedavi sonrası kilo ve VKİ düşüşü EN grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p <0,05$).

Gruplar arasında demografik verilerin karşılaştırılması ve grup içi tedavi öncesi ve sonrası kilo ve VKİ değişimleri verileri tablo 4.5 ve şekil 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.5. Demografik verilerin gruplar arasında karşılaştırılması

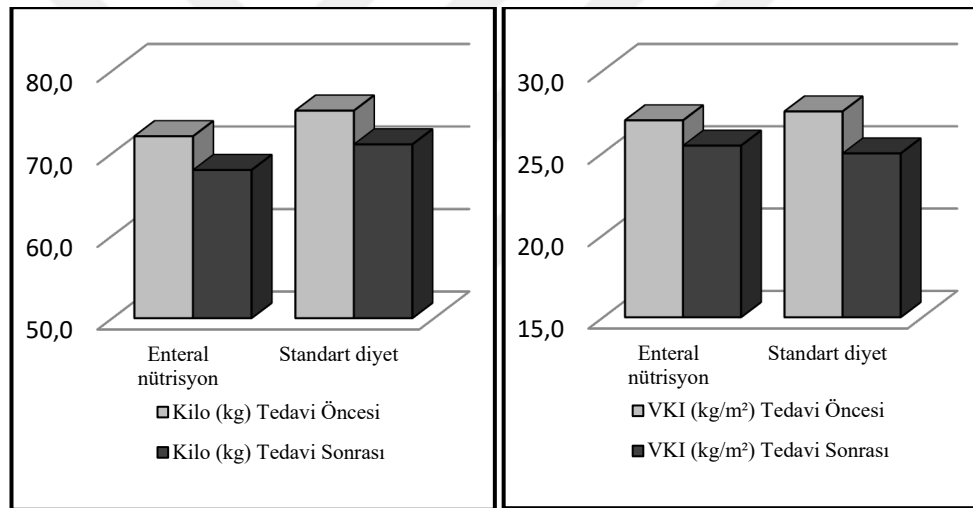
		Nütrisyon Durumu						
		Enteral Nütrisyon			Standart Diyet			p
		Ort.±ss/n-%			Ort.±ss/n-%			
Yaş		66,0	±	7,9	67,2	±	12,1	0,782 t
Cinsiyet	Kadın	7		58,3%	5		45,5%	0,537 x ²
	Erkek	5		41,7%	6		54,5%	
Boy (cm)		163,9	±	9,4	167,2	±	9,0	0,439 m

Tablo 4.5. Demografik verilerin gruplar arasında karşılaştırılması (devam)

Kilo (kg)							
Tedavi Öncesi	72,0	±	13,8	75,1	±	13,6	0,594 t
Tedavi Sonrası	67,9	±	8,4	71,1	±	15,3	0,606 t
TÖ/TS Değişim	0,1	±	5,1	-4,6	±	5,8	0,041 t
Grup İçi Değişim p	0,934		E	0,049		E	
VKI (kg/m²)							
Tedavi Öncesi	27,0	±	5,8	27,5	±	5,3	0,818 t
Tedavi Sonrası	25,4	±	3,7	25,0	±	4,8	0,821 t
TÖ/TS Değişim	0,1	±	1,9	-1,7	±	2,0	0,040 t
Grup İçi Değişim p	0,824		E	0,048		E	

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test

^E Eşleştirilmiş örneklem t test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

**Şekil 4.1.** Tedavi öncesi ve sonrası gruplar içi kilo ve VKI değişimi

EN ve SD grupları arasında başlangıçta özofagus varisi, ensefalopati, SBP, özofagus varis kanaması, HRS, diyabet, hipertansiyon, kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı açısından anlamlı farklılık ($p > 0,05$) gözlenmemiştir. EN ve SD grupları arasında furosemid, spironolakton, Beta blokör, antiviral tedavi, rifaksimin, ursodeoksikolik asit, antihipertansif tedavi, oral antidiyabetik, insülin, asetilsalisik asit kullanımı anlamlı farklılık ($p > 0,05$) göstermemiştir. SD grubunda atriyal fibrilasyon oranı EN grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,05$).

Gruplar arasında başlangıçta geçirilmiş komplikasyon, komorbidite ve ilaç kullanımı verilerin karşılaştırılması tablo 4.6’da verilmiştir.

Tablo 4.6. Gruplar arasında başlangıçta komplikasyon, komorbidite ve ilaç kullanımı verilerinin karşılaştırması

	Nütrisyon Durumu				p	
	Enteral Nütrisyon		Standart Diyet			
	n	%	n	%		
Geçirilmiş Komplikasyon						
Özofagus Varisi	10	83,3%	5	45,5%	0,057	X ²
Ensefalopati	4	33,3%	3	27,3%	0,752	X ²
SBP	4	33,3%	4	36,4%	0,879	X ²
Özofagus Varisi Kanaması	3	25,0%	2	18,2%	0,692	X ²
HRS	1	8,3%	2	18,2%	0,590	X ²
Komorbidite						
Diyabet	6	50,0%	5	45,5%	0,827	X ²
Hipertansiyon	5	41,7%	4	36,4%	0,795	X ²
Kalp Yetmezliği	1	8,3%	3	27,3%	0,231	X ²
Atriyal Fibrilasyon	0	0,0%	4	36,4%	0,037	X ²
İskemik Kalp Hastalığı	1	8,3%	3	27,3%	0,317	X ²
İlaç Kullanımı						
Furosemid	9	75,0%	7	63,6%	0,554	X ²
Spironolakton	7	58,3%	10	90,9%	0,076	X ²
Beta Blokör	11	91,7%	8	72,7%	0,317	X ²
Antiviral	0	0,0%	3	27,3%	0,093	X ²
Rifaksimin	1	8,3%	3	27,3%	0,317	X ²
Ursodeoksikolik Asit	3	25,0%	0	0,0%	0,217	X ²
Antihipertansif Tedavi	2	16,7%	2	18,2%	1,000	X ²
Oral Antidiyabetik	1	8,3%	4	36,4%	0,104	X ²
İnsülin	5	41,7%	3	27,3%	0,469	X ²
Asetilsalisik Asit	1	8,3%	1	9,1%	1,000	X ²

X² Ki-kare test (Fischer test)

EN ve SD grupları arasında başlangıçta Child skoru, MELD skoru, MELD-NA Skoru anlamlı farklılık (p >0,05) göstermemiştir.

Gruplar arasında prognostik skorların karşılaştırılması tablo 4.7’de verilmiştir.

EN ve SD grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası Total bilirubin, Direkt bilirubin, AST, ALT Total Protein, Albümin ve INR değerleri anlamlı farklılık (p >0,05) göstermemiştir. EN grubunda tedavi sonrası Total bilirubin, Direkt bilirubin, AST, ALT, Total Protein, Albümin ve INR değerleri tedavi öncesine göre anlamlı değişim (p >0,05) göstermemiştir. SD grubunda tedavi sonrası Total Protein,

Albümin, Total bilirubin, Direkt bilirubin, AST, ALT ve INR değerleri tedavi öncesine göre anlamlı değişim ($p > 0,05$) göstermemiştir. EN ve SD grupları arasında tedavi sonrası Total Protein, Albümin, Total bilirubin, Direkt bilirubin, AST, ALT ve INR değişimleri anlamlı farklılık ($p > 0,05$) göstermemiştir.

Gruplar arasında karaciğer fonksiyonlarının karşılaştırılması ve grup içi tedavi öncesi ve sonrası değişimleri tablo 4.8 ve şekil 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.7. Başlangıç prognoz skorlarının gruplar arasında karşılaştırması

	Nütrisyon Durumu						p	
	Enteral Nütrisyon			Standart Diyet				
	Ort.±ss/n-%			Ort.±ss/n-%				
Child	9,3	±	1,2	8,8	±	1,7	0,405	t
Meld	13,0	±	4,6	14,0	±	3,9	0,588	t
Meld-NA	15,5	±	5,5	17,8	±	5,0	0,315	t

^t Bağımsız örneklem t test

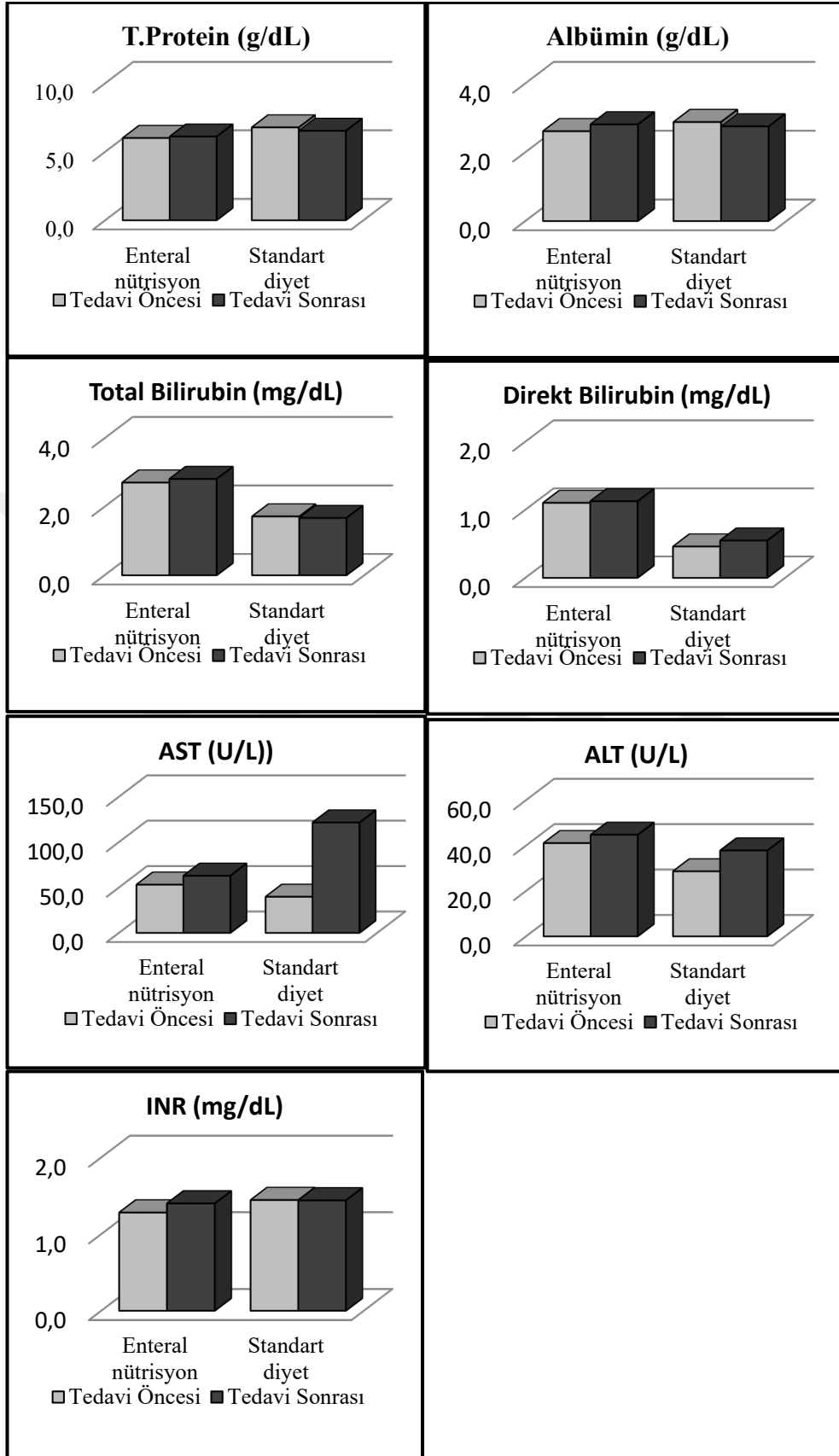
Tablo 4.8. Karaciğer fonksiyonlarının gruplar arasında karşılaştırılması

	Nütrisyon Durumu						p	
	Enteral Nütrisyon			Standart Diyet				
	Ort.±ss/n-%			Ort.±ss/n-%				
<i>Total Protein (g/dL)</i>								
Tedavi Öncesi	6,0	±	1,1	6,8	±	0,7	0,052	t
Tedavi Sonrası	6,1	±	0,8	6,5	±	1,4	0,378	t
TÖ/TS Değişim	0,1	±	0,9	-0,3	±	1,2	0,431	t
Grup İçi Değişim p	0,714	E		0,492	E			
<i>Albümin (g/dL)</i>								
Tedavi Öncesi	2,6	±	0,4	2,9	±	0,6	0,252	t
Tedavi Sonrası	2,8	±	0,6	2,8	±	0,8	0,846	t
TÖ/TS Değişim	0,2	±	0,6	-0,1	±	0,5	0,193	t
Grup İçi Değişim p	0,284	E		0,455	E			
<i>Total Bilirubin (mg/dL)</i>								
Tedavi Öncesi	2,7	±	4,4	1,7	±	0,6	0,281	m
Tedavi Sonrası	2,8	±	5,0	1,7	±	0,6	0,310	m
TÖ/TS Değişim	0,1	±	1,4	0,0	±	0,8	0,389	m
Grup İçi Değişim p	0,209	W		0,790	W			

Tablo 4.8. Karaciğer fonksiyonlarının gruplar arasında karşılaştırılması (devam)

<i>Direkt Bilirubin (mg/dL)</i>								
Tedavi Öncesi	1,1	±	2,4	0,5	±	0,2	0,207	m
Tedavi Sonrası	1,1	±	2,5	0,5	±	0,3	0,281	m
TÖ/TS Değişim	2,4	±	52,1	8,8	±	35,8	0,538	m
Grup İçi Değişim p	0,158		w	0,386		w		
<i>AST (U/L)</i>								
Tedavi Öncesi	53,2	±	30,3	39,8	±	17,9	0,324	m
Tedavi Sonrası	63,0	±	81,4	121,6	±	245,9	0,340	m
TÖ/TS Değişim	9,8	±	65,6	81,8	±	240,8	0,405	m
Grup İçi Değişim p	0,790		w	0,083		w		
<i>ALT (U/L)</i>								
Tedavi Öncesi	41,1	±	62,2	28,6	±	25,7	0,853	m
Tedavi Sonrası	44,8	±	52,1	37,8	±	33,1	0,951	m
TÖ/TS Değişim	3,7	±	70,9	9,2	±	40,8	0,975	m
Grup İçi Değişim p	0,209		w	0,168		w		
<i>INR (mg/dL)</i>								
Tedavi Öncesi	1,3	±	0,2	1,4	±	0,3	0,281	m
Tedavi Sonrası	1,4	±	0,4	1,4	±	0,4	0,598	m
TÖ/TS Değişim	0,1	±	0,5	0,0	±	0,4	0,322	m
Grup İçi Değişim p	0,432		w	0,386		w		

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test^E Eşleştirilmiş örneklem t test / ^w Wilcoxon test



Şekil 4.2. Tedavi öncesi ve sonrası grup içi karaciğer fonksiyonlarının değişimi

EN ve SD grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası Üre, Kreatinin, Sodyum, Potasyum, Kalsiyum değerleri anlamlı farklılık ($p > 0,05$) göstermemiştir. SD grubunda tedavi öncesi Fosfor değeri EN grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0,05$). EN ve SD grupları arasında tedavi sonrası Fosfor değeri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. EN ve SD grubunda tedavi sonrası Sodyum, Potasyum, Kreatinin, Kalsiyum ve Fosfor değerleri tedavi öncesine göre anlamlı değişim ($p > 0,05$) göstermemiştir. EN grubunda tedavi sonrası üre değeri tedavi öncesine göre anlamlı artış ($p < 0,05$) göstermiştir. SD grubunda tedavi sonrası üre değeri tedavi öncesine göre anlamlı ($p < 0,05$) artış göstermiştir. EN ve SD grupları arasında tedavi sonrası Sodyum, Üre, Kreatinin, Potasyum, Kalsiyum ve Fosfor değişimi anlamlı farklılık ($p > 0,05$) göstermemiştir.

Gruplar arasında böbrek fonksiyonları ve elektrolit değerlerinin karşılaştırılması ve grup içi tedavi öncesi ve sonrası değişimleri tablo 4.9 ve şekil 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.9. Böbrek fonksiyonları ve elektrolit değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

	Nütrisyon Durumu			Standart Diyet			p
	Enteral Nütrisyon						
	Ort.±ss/n-%			Ort.±ss/n-%			
<i>Kreatinin (mg/dL)</i>							
Tedavi Öncesi	0,9	±	0,5	1,1	±	0,6	0,242 m
Tedavi Sonrası	1,1	±	0,7	1,5	±	1,0	0,442 m
TÖ/TS Değişim	0,2	±	0,4	0,4	±	0,6	0,518 m
Grup İçi Değişim p	0,182		w	0,062		w	
<i>ÜRE (mg/dL)</i>							
Tedavi Öncesi	40,5	±	19,9	48,5	±	20,3	0,353 t
Tedavi Sonrası	61,4	±	37,3	73,2	±	51,7	0,535 t
TÖ/TS Değişim	20,9	±	28,4	24,7	±	40,3	0,795 t
Grup İçi Değişim p	0,027		E	0,049		E	
<i>Sodyum (mmol/L)</i>							
Tedavi Öncesi	137,6	±	4,5	133,7	±	6,0	0,094 t

Tablo 4.9. Böbrek fonksiyonları ve elektrolit değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması (devam)

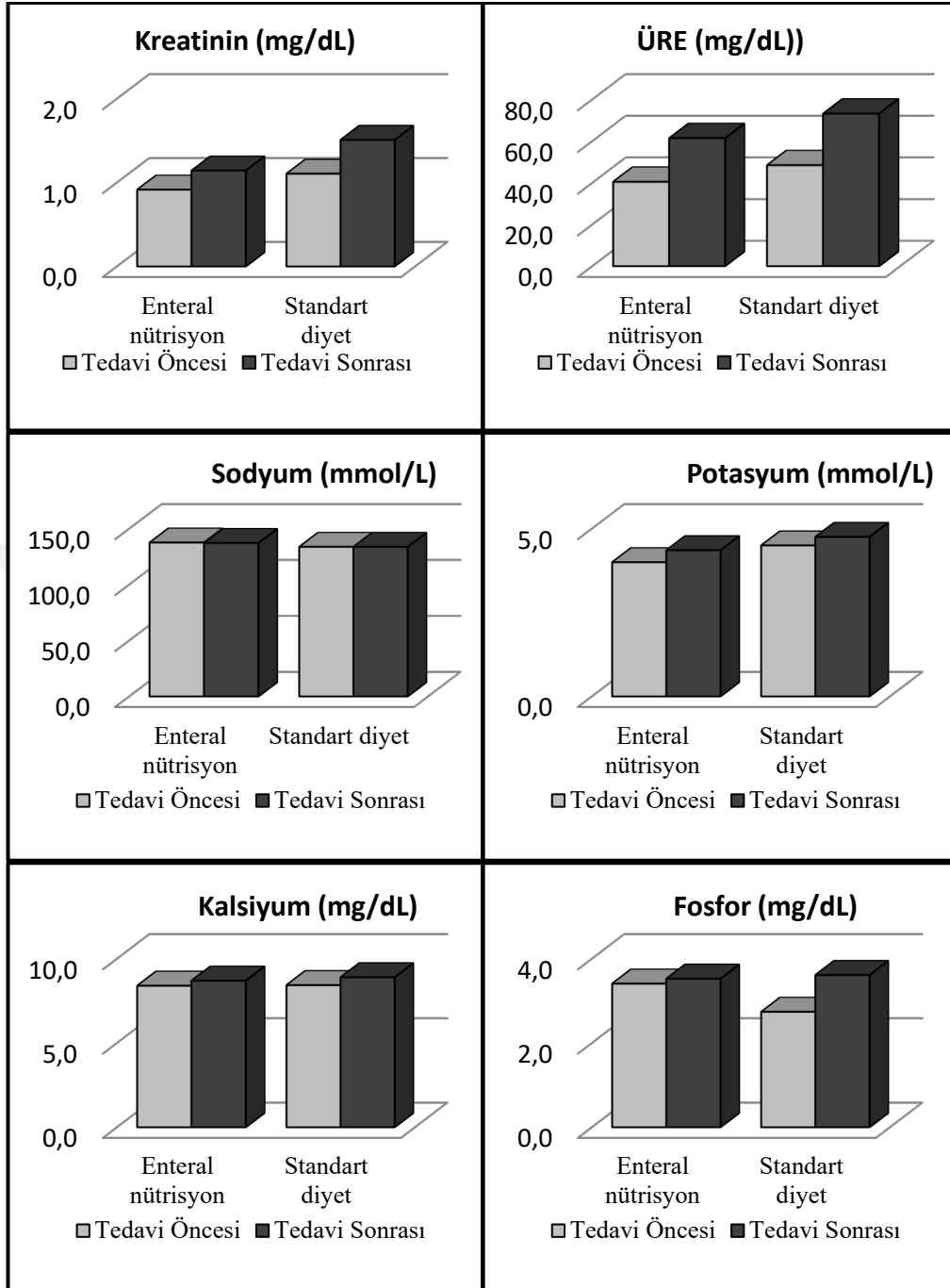
Tedavi Sonrası	137,2	±	3,2	133,7	±	6,3	0,108	t
TÖ/TS Değişim	-0,4	±	3,9	0,0	±	6,5	0,852	t
Grup İçi Değişim p	0,716		E	1,000		E		
<i>Potasyum (mmol/L)</i>								
Tedavi Öncesi	4,0	±	0,6	4,5	±	0,7	0,094	t
Tedavi Sonrası	4,4	±	0,7	4,8	±	0,7	0,180	t
TÖ/TS Değişim	0,4	±	0,8	0,3	±	0,9	0,771	t
Grup İçi Değişim p	0,129		E	0,387		E		
<i>Kalsiyum(mg/dL)</i>								
Tedavi Öncesi	8,4	±	0,4	8,4	±	1,0	0,643	m
Tedavi Sonrası	8,7	±	0,4	8,9	±	0,9	0,828	m
TÖ/TS Değişim	0,3	±	0,5	0,5	±	1,0	0,951	m
Grup İçi Değişim p	0,070		w	0,212		w		
<i>Fosfor (mg/dL)</i>								
Tedavi Öncesi	3,4	±	0,6	2,7	±	0,6	0,030	m
Tedavi Sonrası	3,5	±	0,9	3,6	±	2,6	0,238	m
TÖ/TS Değişim	0,1	±	0,8	0,9	±	2,5	0,859	m
Grup İçi Değişim p	0,514		w	0,528		w		

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test

^E Eşleştirilmiş örneklem t test / ^w Wilcoxon test

EN ve SD grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası Fibrinojen, Prokalsitonin ve CRP değerleri anlamlı farklılık ($p > 0,05$) göstermemiştir. EN ve SD gruplarında tedavi sonrası Fibrinojen, Prokalsitonin ve CRP değerleri tedavi öncesine göre anlamlı değişim ($p > 0,05$) göstermemiştir. EN ve SD grupları arasında tedavi sonrası Fibrinojen değişimi anlamlı farklılık ($p < 0,05$) göstermiştir. EN ve SD grupları arasında tedavi sonrası Prokalsitonin ve CRP değişimi anlamlı farklılık ($p > 0,05$) göstermemiştir.

Gruplar arasında akut faz reaktanlarının karşılaştırılması ve grup içi tedavi öncesi ve sonrası değişimleri tablo 4.10 ve şekil 4.4'te verilmiştir.



Şekil 4.3. Tedavi öncesi ve sonrası grup içi böbrek fonksiyonları ve elektrolit değerlerinin değişimi

Tablo 4.10. Akut faz reaktanlarının gruplar arasında karşılaştırılması

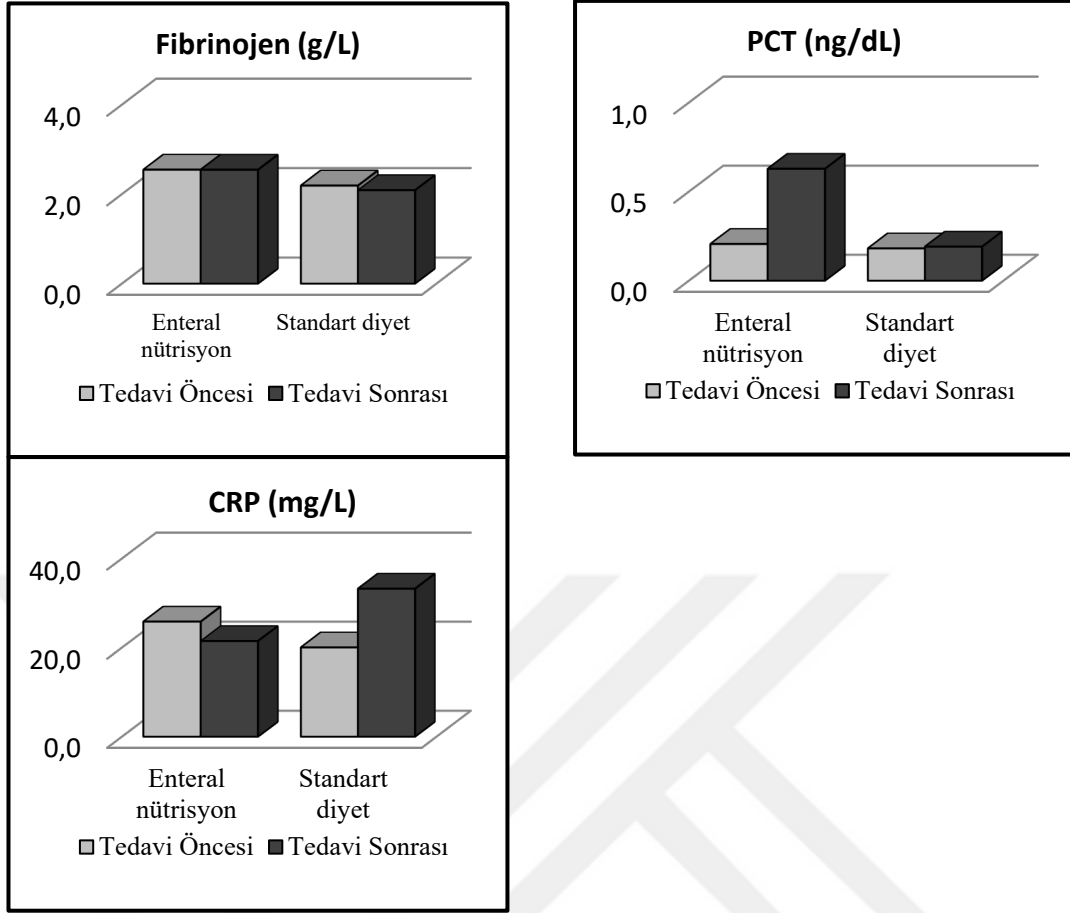
	Nütrisyon Durumu						p	
	Enteral Nütrisyon			Standart Diyet				
	Ort.±ss/n-%			Ort.±ss/n-%				
<i>Fibrinojen (g/L)</i>								
Tedavi Öncesi	2,5	±	1,3	2,2	±	1,0	0,563	t
Tedavi Sonrası	2,5	±	1,2	2,1	±	0,9	0,369	t
TÖ/TS Değişim	1,0	±	0,8	-0,2	±	0,8	0,043	t
Grup İçi Değişim p	0,087		E	0,585		E		
<i>Prokalsitonin (ng/dL)</i>								
Tedavi Öncesi	0,2	±	0,1	0,2	±	0,2	0,317	m
Tedavi Sonrası	0,6	±	1,3	0,2	±	0,2	0,413	m
TÖ/TS Değişim	0,7	±	1,5	0,0	±	0,3	0,251	m
Grup İçi Değişim p	0,345		w	0,500		w		
<i>CRP (mg/L)</i>								
Tedavi Öncesi	25,8	±	23,7	20,0	±	17,9	0,667	m
Tedavi Sonrası	21,5	±	20,4	33,2	±	48,5	0,818	m
TÖ/TS Değişim	-6,4	±	15,3	13,2	±	48,3	0,224	m
Grup İçi Değişim p	0,182		w	0,722		w		

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test

^E Eşleştirilmiş örneklem t test / ^w Wilcoxon test

EN ve SD grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası Trombosit, Hemoglobin, Hematokrit ve Lökosit değeri anlamlı farklılık ($p > 0,05$) göstermemiştir. EN ve SD gruplarında tedavi sonrası Trombosit, Hemoglobin, Hematokrit ve Lökosit değeri tedavi öncesine göre anlamlı değişim ($p > 0,05$) göstermemiştir. EN ve SD grupları arasında tedavi sonrası Trombosit, Hemoglobin, Hematokrit ve Lökosit değişimi anlamlı farklılık ($p > 0,05$) göstermemiştir.

Gruplar arasında kan sayımı testlerinin karşılaştırılması ve grup içi tedavi öncesi ve sonrası değişimleri tablo 4.11 ve şekil 4.5'te verilmiştir.



Şekil 4.4. Tedavi öncesi ve sonrası grup içi akut faz reaktanlarının değişimi

Tablo 4.11. Kan sayımı testlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

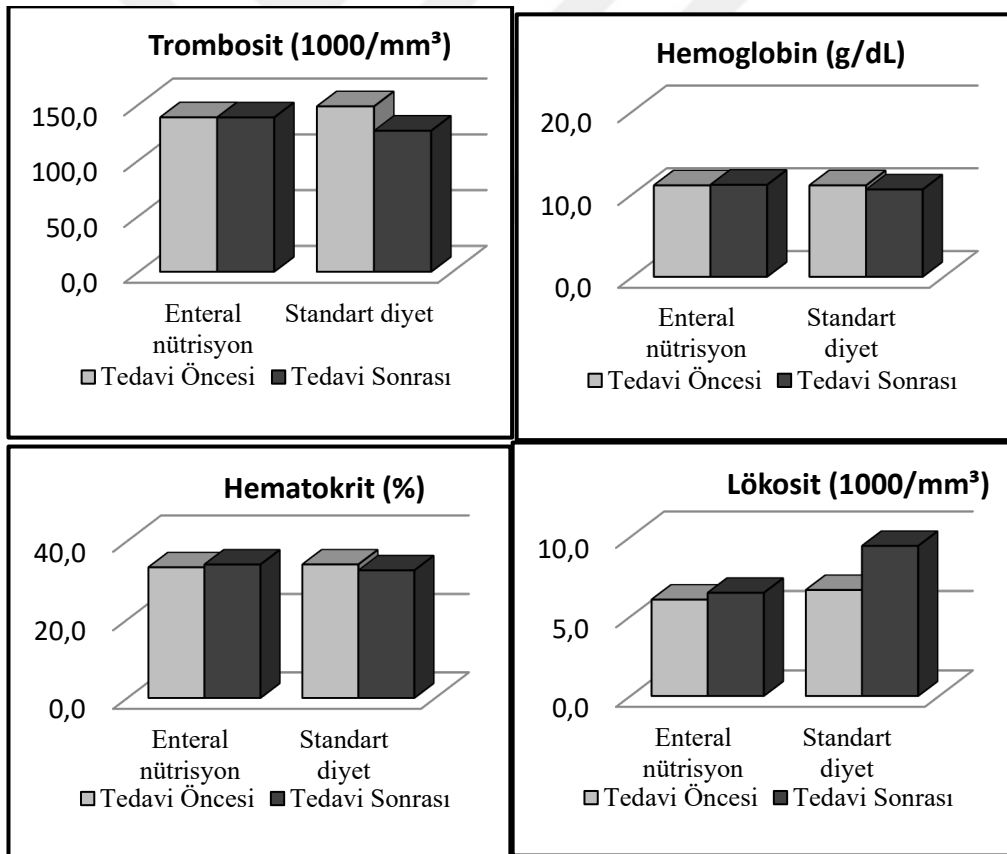
	Nütrisyon Durumu						p	
	Enteral Nütrisyon			Standart Diyet				
	Ort.±ss/n-%			Ort.±ss/n-%				
<i>Trombosit (1000/mm³)</i>								
Tedavi Öncesi	138,3	±	82,1	148,2	±	59,5	0,538	m
Tedavi Sonrası	138,2	±	96,8	126,4	±	37,1	0,538	m
TÖ/TS Değişim	-0,1	±	34,8	-21,8	±	64,9	0,538	m
Grup İçi Değişim p	0,875		w	0,374		w		
<i>Hemoglobin (g/dL)</i>								
Tedavi Öncesi	11,0	±	1,5	11,0	±	1,9	0,996	t
Tedavi Sonrası	11,1	±	1,9	10,5	±	1,9	0,485	t
TÖ/TS Değişim	0,1	±	2,0	-0,5	±	2,0	0,514	t

Tablo 4.11. Kan sayımı testlerinin gruplar arasında karşılaştırılması (devam)

Grup İçi Değişim p	0,912	E	0,437	E
Hematokrit (%)				
Tedavi Öncesi	33,3	± 4,0	34,0	± 4,4
Tedavi Sonrası	34,0	± 5,4	32,5	± 5,5
TÖ/TS Değişim	0,7	± 5,8	-1,5	± 6,1
Grup İçi Değişim p	0,681		0,432	
Lökosit (1000/mm³)				
Tedavi Öncesi	6,1	± 2,5	6,7	± 3,1
Tedavi Sonrası	6,5	± 2,4	9,4	± 7,0
TÖ/TS Değişim	0,4	± 1,8	2,8	± 7,0
Grup İçi Değişim p	0,477	w	0,424	w

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test

^E Eşleştirilmiş örneklem t test / ^w Wilcoxon test

**Şekil 4.5.** Tedavi öncesi ve sonrası grup içi kan sayımı testlerinin değişimi

EN ve SD grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası NRS-2002, RFH-NPT ve SGA değerleri anlamlı farklılık ($p > 0,05$) göstermemiştir. EN grubunda tedavi sonrası NRS-2002, RFH-NPT ve SGA değerleri tedavi öncesine göre anlamlı düşüş ($p < 0,05$) göstermiştir. SD grubunda tedavi sonrası NRS-2002, RFH-NPT ve SGA değerleri tedavi öncesine göre anlamlı değişim ($p > 0,05$) göstermemiştir. EN ve SD grupları arasında tedavi sonrası NRS-2002, RFH-NPT ve SGA değişimi anlamlı farklılık ($p > 0,05$) göstermemiştir.

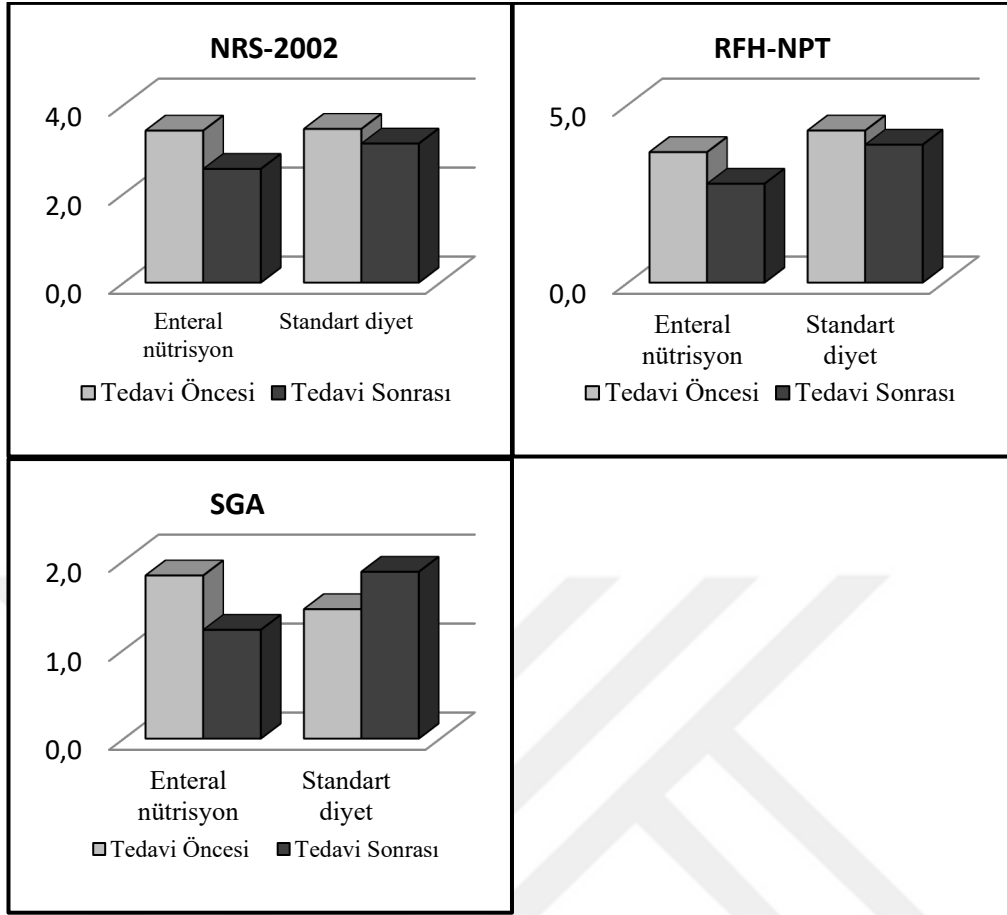
Gruplar arasında nutrisyon değerlendirme skorlarının karşılaştırılması ve grup içi tedavi öncesi ve sonrası değişimleri tablo 4.12 ve şekil 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.12. Nutrisyon değerlendirme skorlarının gruplar arasında karşılaştırılması

	Nütrisyon Durumu						p	
	Enteral Nütrisyon			Standart Diyet				
	Ort.±ss/n-%			Ort.±ss/n-%				
NRS-2002								
Tedavi Öncesi	3,4	±	0,9	3,5	±	0,7	0,947	m
Tedavi Sonrası	2,6	±	0,7	3,1	±	1,4	0,312	m
TÖ/TS Değişim	-0,8	±	0,8	-0,4	±	0,9	0,353	m
Grup İçi Değişim p	0,038		w	0,257		w		
RFH-NPT								
Tedavi Öncesi	3,7	±	2,1	4,3	±	2,1	0,493	t
Tedavi Sonrası	2,8	±	1,9	3,9	±	2,5	0,314	t
TÖ/TS Değişim	-0,8	±	0,8	-0,8	±	1,8	0,968	t
Grup İçi Değişim p	0,023		E	0,265		E		
SGA								
Tedavi Öncesi	1,8	±	0,8	1,5	±	0,9	0,299	m
Tedavi Sonrası	1,2	±	0,8	1,9	±	1,0	0,116	m
TÖ/TS Değişim	-0,6	±	0,7	0,4	±	1,2	0,065	m
Grup İçi Değişim p	0,049		w	0,414		w		

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test

^E Eşleştirilmiş örneklem t test / ^w Wilcoxon test



Şekil 4.6. Tedavi  ncesi ve sonrası grup içi n trisy n değerlendirme skorlarının değişimi

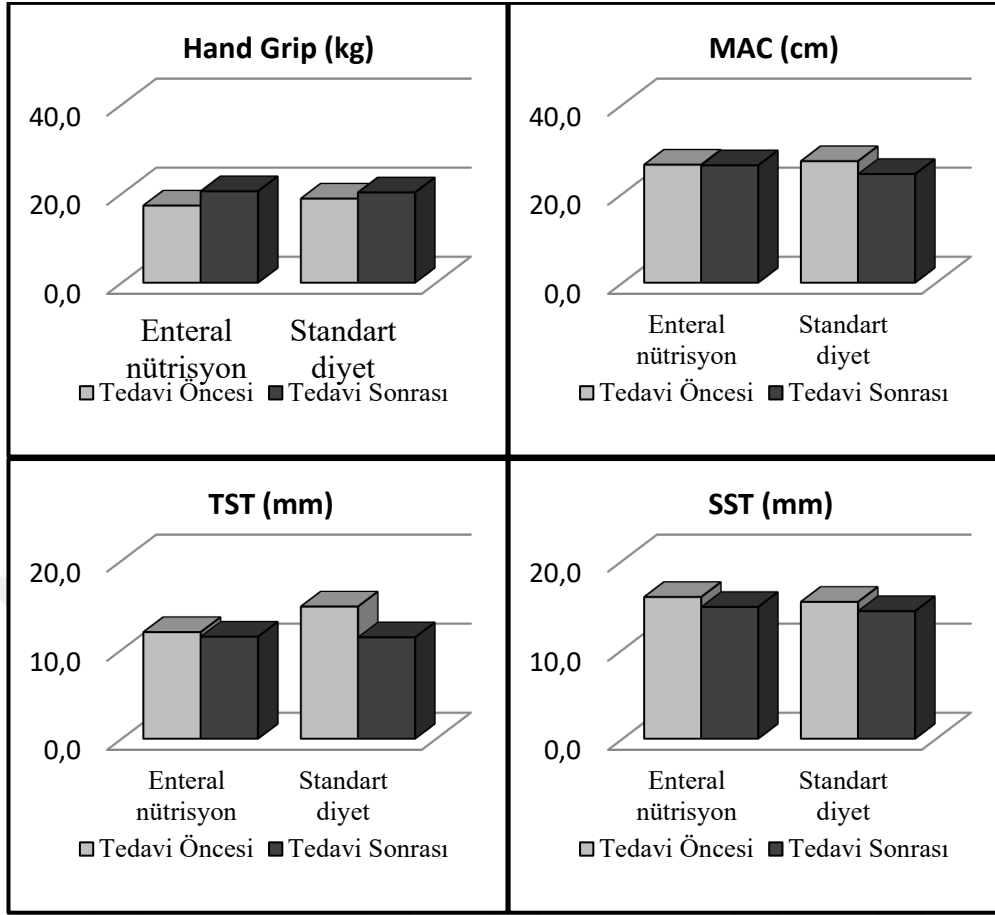
EN ve SD grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası HG, MAC, TST ve SST değerleri anlamlı farklılık ($p > 0,05$) göstermemiştir. EN grubunda tedavi sonrası MAC, TST ve SST değerleri tedavi öncesine göre anlamlı değişim ($p > 0,05$) göstermemiştir. EN grubunda tedavi sonrası HG değeri tedavi öncesine göre anlamlı artış ($p < 0,05$) göstermiştir. SD grubunda tedavi sonrası HG, MAC, TST ve SST değerleri tedavi öncesine göre anlamlı değişim ($p > 0,05$) göstermemiştir. EN ve SD grupları arasında tedavi sonrası HG, MAC, TST ve SST değişimi anlamlı farklılık ($p > 0,05$) göstermemiştir.

Gruplar arasında antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması ve grup içi tedavi öncesi ve sonrası değişimleri tablo 4.13 ve  ekil 4.7’de verilmiştir.

Tablo 4.13. Antropometrik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılması

	Nütrisyon Durumu						p	
	Enteral Nütrisyon			Standart Diyet				
	Ort.±ss/n-%			Ort.±ss/n-%				
<i>HG (kg)</i>								
Tedavi Öncesi	17,3	±	4,2	18,9	±	7,4	0,424	m
Tedavi Sonrası	20,5	±	6,1	20,3	±	9,7	0,885	m
TÖ/TS Değişim	2,1	±	3,3	-1,1	±	8,6	0,123	m
Grup İçi Değişim p	0,021		w	0,575		w		
<i>MAC (cm)</i>								
Tedavi Öncesi	26,5	±	4,1	27,3	±	4,5	0,663	t
Tedavi Sonrası	26,3	±	3,6	24,4	±	6,2	0,432	t
TÖ/TS Değişim	0,3	±	1,6	-2,3	±	4,2	0,109	t
Grup İçi Değişim p	0,591		E	0,170		E		
<i>TST (mm)</i>								
Tedavi Öncesi	12,0	±	7,1	14,8	±	7,6	0,267	m
Tedavi Sonrası	11,4	±	4,3	11,4	±	3,9	0,499	m
TÖ/TS Değişim	0,6	±	2,6	-1,1	±	3,6	0,334	m
Grup İçi Değişim p	0,340		w	0,400		w		
<i>SST (mm)</i>								
Tedavi Öncesi	15,9	±	8,5	15,4	±	5,7	0,859	t
Tedavi Sonrası	14,8	±	7,6	14,3	±	5,1	0,886	t
TÖ/TS Değişim	0,0	±	1,4	-0,6	±	1,9	0,492	t
Grup İçi Değişim p	0,963		E	0,447		E		

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test^E Eşleştirilmiş örneklem t test / ^w Wilcoxon test



Şekil 4.7. Tedavi  ncesi ve sonrası grup içi antropometrik ölçümlerin değişimi

EN ve SD grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası Asit Total Protein, Albümin, C3, C4, Lökosit ve Nötrofil değerleri anlamlı farklılık ($p > 0,05$) göstermemiştir. EN ve SD gruplarında tedavi sonrası Asit Total Protein, C3, C4, Lökosit ve Nötrofil değerleri tedavi öncesine göre anlamlı değişim ($p > 0,05$) göstermemiştir. EN grubunda tedavi sonrası Asit Albümin değeri tedavi öncesine göre anlamlı değişim ($p > 0,05$) göstermemiştir. SD grubunda tedavi sonrası Asit Albümin değeri tedavi öncesine göre anlamlı d     ($p < 0,05$) göstermiştir. EN ve SD grupları arasında tedavi sonrası Asit Total Protein, C3, C4, Lökosit ve Nötrofil değişimi anlamlı farklılık ($p > 0,05$) göstermemiştir. SD grubunda tedavi sonrası Asit Albümin d     EN grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,05$).

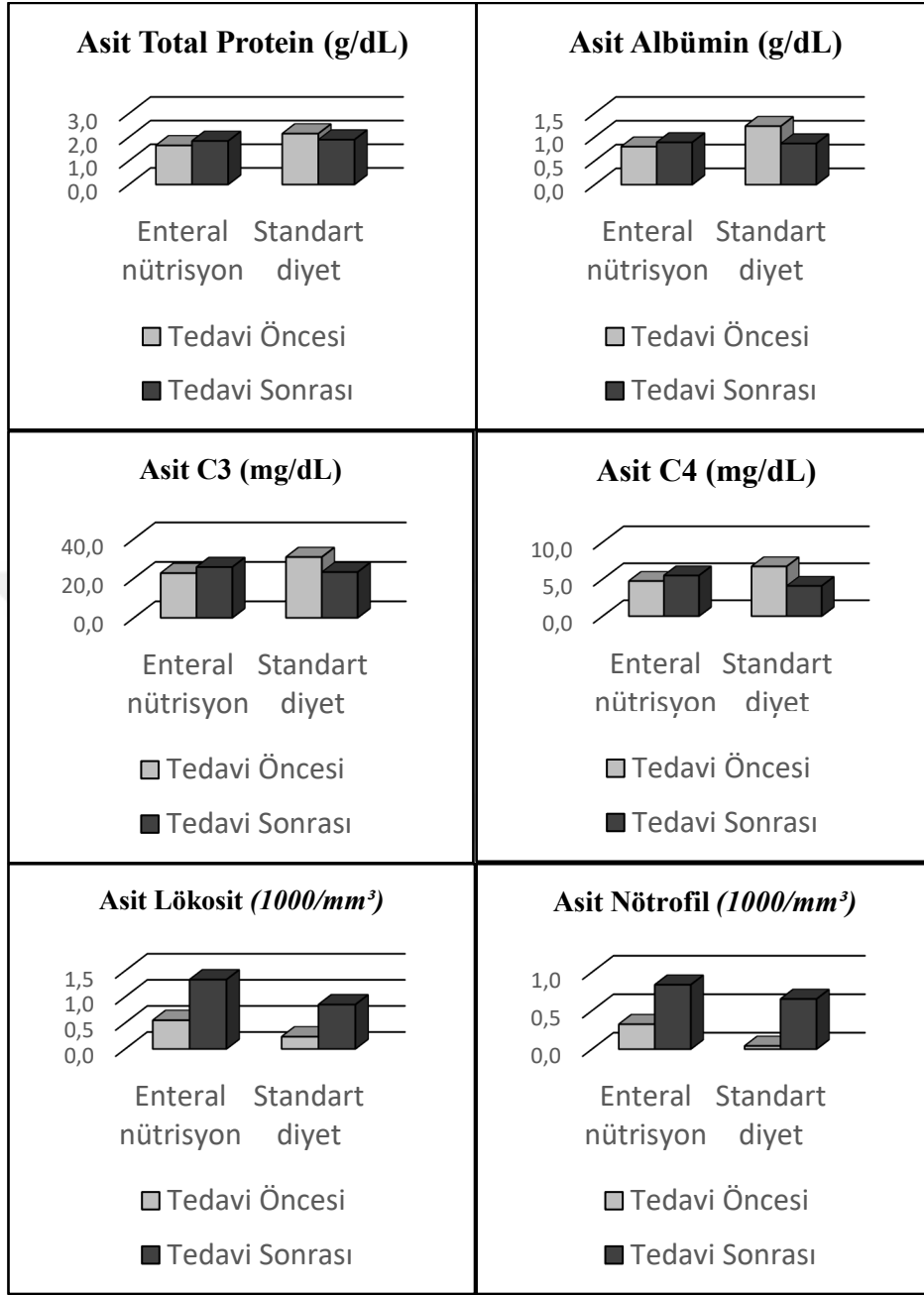
Gruplar arasında asit protein ve hücre sayımı değerlerinin karşılaştırılması ve grup içi tedavi öncesi ve sonrası değişimleri tablo 4.14 ve  ekil 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.14. Asit protein ve hücre sayımı değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

	Nütrisyon Durumu						p	
	Enteral Nütrisyon			Standart Diyet				
	Ort.±ss/n-%			Ort.±ss/n-%				
Asit Total Protein (g/dL)								
Tedavi Öncesi	1,7	±	0,8	2,2	±	1,0	0,204	t
Tedavi Sonrası	1,8	±	0,7	1,9	±	1,1	0,880	t
TÖ/TS Değişim	0,2	±	0,7	-0,3	±	0,5	0,113	t
Grup İçi Değişim p	0,396		E	0,131		E		
Asit Albümin (g/dL)								
Tedavi Öncesi	0,8	±	0,5	1,2	±	0,7	0,131	m
Tedavi Sonrası	0,9	±	0,4	0,9	±	0,6	0,441	m
TÖ/TS Değişim	0,1	±	0,3	-0,4	±	0,7	0,049	m
Grup İçi Değişim p	0,610		w	0,046		w		
Asit C3 (mg/dL)								
Tedavi Öncesi	22,7	±	18,2	30,8	±	17,6	0,175	m
Tedavi Sonrası	25,8	±	16,6	23,2	±	12,6	0,423	m
TÖ/TS Değişim	3,1	±	9,6	-7,6	±	12,4	0,084	m
Grup İçi Değişim p	0,325		w	0,083		w		
Asit C4 (mg/dL)								
Tedavi Öncesi	4,8	±	3,3	6,7	±	5,2	0,289	m
Tedavi Sonrası	5,5	±	3,1	4,1	±	2,9	0,171	m
TÖ/TS Değişim	0,8	±	1,6	-2,6	±	6,0	0,056	m
Grup İçi Değişim p	0,142		w	0,121		w		
Asit Lökosit (1000/mm³)								
Tedavi Öncesi	0,6	±	0,7	0,2	±	0,1	0,773	m
Tedavi Sonrası	1,3	±	2,1	0,9	±	1,8	0,302	m
TÖ/TS Değişim	-0,1	±	0,8	0,3	±	1,4	0,450	m
Grup İçi Değişim p	0,463		w	0,600		w		
Asit Nötrofil (1000/mm³)								
Tedavi Öncesi	0,3	±	0,7	0,0	±	0,0	0,440	m
Tedavi Sonrası	0,8	±	1,7	0,7	±	1,5	0,196	m
TÖ/TS Değişim	-0,1	±	0,7	0,6	±	1,6	0,631	m
Grup İçi Değişim p	0,917		w	0,500		w		

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test

^E Eşleştirilmiş örneklem t test / ^w Wilcoxon test



Şekil 4.8. Tedavi öncesi ve sonrası grup içi asit protein ve hücre sayımı değerlerinin değişimi

EN ve SD grupları arasında 6 aylık süreçte SBP geçirme ve mortalite oranı anlamlı farklılık ($p > 0,05$) göstermemiştir.

Gruplar arasında 6 aylık süreçte SBP geçirme ve mortalite oranlarının karşılaştırılması tablo 4.15'te verilmiştir.

Tablo 4.15. 6 aylık süreçte SBP geçirme ve mortalite oranlarının gruplar arasında karşılaştırılması

			Nütrisyon Durumu				p	
			Enteral Nütrisyon		Standart Diyet			
			n	%	n	%		
6 Aylık Süreçte SBP Öyküsü	Yok	7	58,3%	5	45,5%	0,537	x ²	
	Var	5	41,7%	6	54,5%			
Mortalite	(-)	7	58,3%	5	45,5%	0,537	x ²	
	(+)	5	41,7%	6	54,5%			

χ^2 Ki-kare test (Fischer test)

EN ve SD grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası SGA, NRS 2002 ve RFH-NPT'ye göre malnütrisyonu olan hasta sayısı anlamlı farklılık ($p > 0,05$) göstermemiştir. EN ve SD grubunda tedavi sonrası SGA, NRS 2002 ve RFH-NPT'ye göre malnütrisyonu olan hasta sayısı tedavi öncesine göre anlamlı değişim ($p > 0,05$) göstermemiştir. EN ve SD grupları arasında tedavi sonrası SGA, NRS 2002 ve RFH-NPT'ye göre malnütrisyonu olan hasta sayısı değişimi anlamlı farklılık ($p > 0,05$) göstermemiştir.

Gruplar arasında nütrisyon değerlendirme araçlarına göre malnütrisyon oranlarının karşılaştırılması verileri tablo 4.16'de verilmiştir.

Tablo 4.16. Nütrisyon değerlendirme skorlarına göre başlangıç ve bitişte malnütrisyonu olan hastaların grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

		Nütrisyon Durumu				p	
		Enteral Nütrisyon		Standart Diyet			
		n	%	n	%		
NRS 2022	Tedavi Öncesi	10	83,33	11	100,00	0,166	m
	Tedavi Sonrası	7	58,33	8	72,72	0,479	m
	TÖ/TS Değişim	-3		-3		0,893	m
	Grup İçi Değişim p	0,250	n	0,250	n		
RFH-NPT	Tedavi Öncesi	10	83,33	9	81,81	0,862	m
	Tedavi Sonrası	9	75,00	9	81,81	0,499	m
	TÖ/TS Değişim	-1		0		0,296	m
	Grup İçi Değişim p	1,000	n	1,000	n		

Tablo 4.16. Nütrisyon değerlendirme skorlarına göre başlangıç ve bitişte malnütrisyonu olan hastaların grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması (devam)

SGA	Tedavi Öncesi	9	75,00	6	54,54	0,467	^m
	Tedavi Sonrası	5	41,16	9	81,81	0,824	^m
	TÖ/TS Değişim	-4		3		0,479	^m
	Grup İçi Değişim p	0,125	ⁿ	0,250	ⁿ		

ⁿ McNemar Test / ^m Mann-whitney u test

EN ve SD grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası HG, MAC ve TST'ye göre malnütrisyonu olan hasta sayısı anlamlı farklılık ($p > 0,05$) göstermemiştir. EN ve SD grubunda tedavi sonrası HG, MAC ve TST'ye göre malnütrisyonu olan hasta sayısı tedavi öncesine göre anlamlı değişim ($p > 0,05$) göstermemiştir. EN ve SD grupları arasında tedavi sonrası HG, MAC ve TST'ye göre malnütrisyonu olan hasta sayısı değişimi anlamlı farklılık ($p > 0,05$) göstermemiştir.

Gruplar arasında antropometrik ölçümlere göre malnütrisyon oranlarının karşılaştırılması verileri tablo 4.17'de verilmiştir.

Tablo 4.17. Antropometrik ölçümlere göre başlangıç ve bitişte malnütrisyonu olan hastaların grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

		Nütrisyon Durumu				p	
		Enteral Nütrisyon		Standart Diyet			
		n	%	n	%		
HG	Tedavi Öncesi	9	100	7	87,50	0,289	m
	Tedavi Sonrası	7	77,77	6	75,00	0,896	m
	TÖ/TS Değişim	-2		-1		0,696	m
	Grup İçi Değişim p	0,500	n	1,000	n		
MAC	Tedavi Öncesi	3	33,33	3	37,50	0,862	m
	Tedavi Sonrası	3	33,33	4	50,00	0,499	m
	TÖ/TS Değişim	0		1		0,296	m
	Grup İçi Değişim p	1,000	n	1,000	n		
TST	Tedavi Öncesi	8	88,88	6	75,00	0,467	m
	Tedavi Sonrası	5	55,55	4	50,00	0,824	m
	TÖ/TS Değişim	-3		-2		0,479	m
	Grup İçi Değişim p	0,250	n	1,000	n		

ⁿ McNemar Test / ^m Mann-whitney u test

Başlangıçta RFH-NPT, SGA ve NRS-2002'ye göre malnütrisyonu olan hastalarda EN ve SD grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası asit total protein, asit

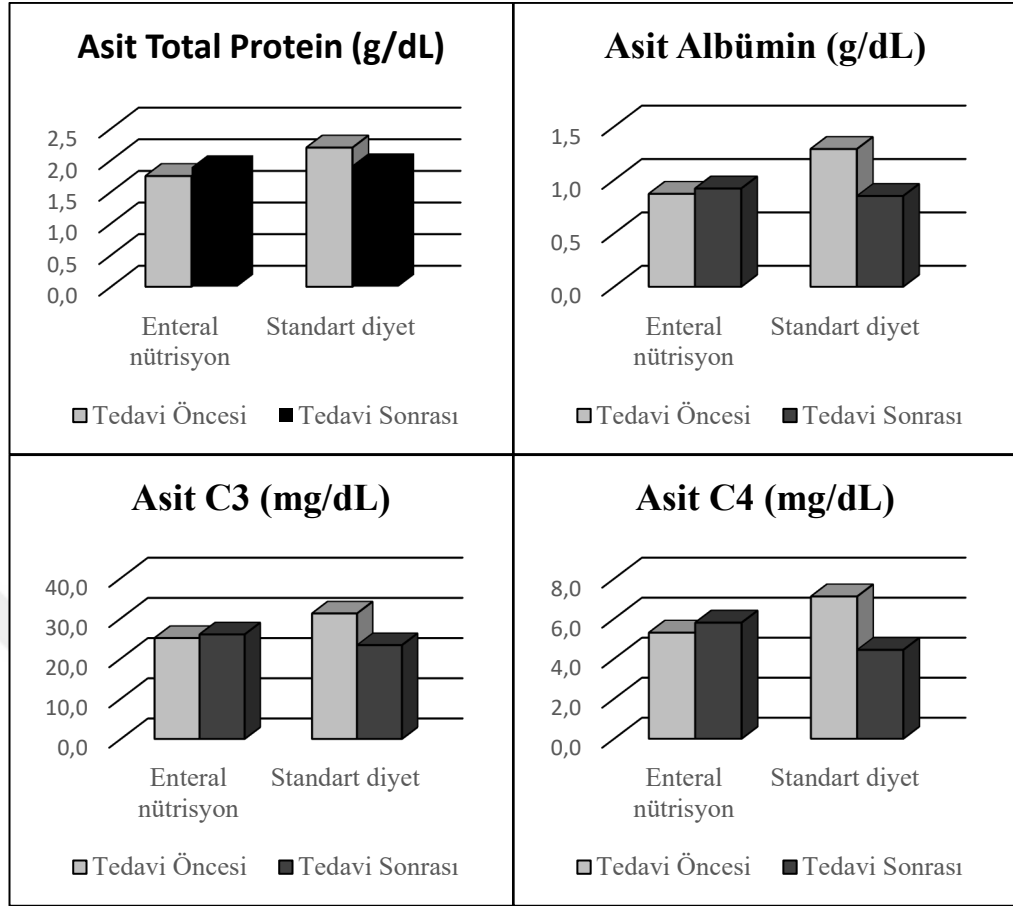
albümin, asit C3 ve C4 değerleri anlamlı farklılık ($p > 0,05$) göstermemiştir. EN ve SD grubunda tedavi sonrası asit total protein, asit albümin, asit C3 ve C4 değerleri tedavi öncesine göre anlamlı değişim ($p > 0,05$) göstermemiştir. EN ve SD grupları arasında tedavi sonrası asit total protein, asit albümin, asit C3 ve C4 değişimleri anlamlı farklılık ($p > 0,05$) göstermemiştir.

Başlangıçta RFH-NPT'ye göre malnütrisyonu olan hastaların asit protein değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması ve grup içi tedavi öncesi ve sonrası değişimleri tablo 4.18 ve şekil 4.9'da verilmiştir.

Tablo 4.18. Başlangıçta RFH-NPT'ye göre malnütrisyonu olan hastalarda asit protein değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

	Nütrisyon Durumu						p	
	Enteral Nütrisyon			Standart Diyet				
	Ort.±ss/n-%			Ort.±ss/n-%				
Asit Total Protein (g/dL)								
Tedavi Öncesi	1,75	±	0,77	2,20	±	1,05	0,304	t
Tedavi Sonrası	1,89	±	0,72	1,92	±	1,08	0,934	t
TÖ/TS Değişim	0,14	±	0,74	-0,27	±	0,57	0,183	t
Grup İçi Değişim p	0,557		E	0,184		E		
Asit Albümin (g/dL)								
Tedavi Öncesi	0,87	±	0,51	1,29	±	0,76	0,181	t
Tedavi Sonrası	0,92	±	0,43	0,85	±	0,60	0,777	t
TÖ/TS Değişim	0,05	±	0,33	-0,44	±	0,75	0,970	t
Grup İçi Değişim p	0,611		E	0,118		E		
Asit C3 (mg/dL)								
Tedavi Öncesi	25,10	±	19,08	31,22	±	18,82	0,492	t
Tedavi Sonrası	26,00	±	18,19	23,33	±	11,74	0,707	t
TÖ/TS Değişim	0,90	±	8,22	-7,88	±	13,64	0,118	t
Grup İçi Değişim p	0,737		E	0,121		E		
Asit C4 (mg/dL)								
Tedavi Öncesi	5,30	±	3,40	7,11	±	5,66	0,420	t
Tedavi Sonrası	5,80	±	3,19	4,44	±	3,12	0,363	t
TÖ/TS Değişim	0,50	±	1,35	-2,66	±	6,61	0,194	t
Grup İçi Değişim p	0,273		E	0,261		E		

^t Bağımsız örneklem t test / ^E Eşleştirilmiş örneklem t test



Şekil 4.9. Başlangıçta RFH-NPT'ye göre malnütrisyonu olan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası grup içi asit protein değerlerinin değişimi

Başlangıçta TST, MAC ve HG'ye göre malnütrisyonu olan hastalarda EN ve SD grupları arasında tedavi öncesi, asit total protein, asit C3 ve C4 değerleri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. EN grubunda tedavi öncesi asit albümin değeri SD grubuna göre anlamlı olarak düşüktü. EN ve SD grupları arasında tedavi sonrası, asit total protein, asit albümin, asit C3 ve C4 değerleri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. EN ve SD grupları arasında tedavi sonrası asit total protein ve C4 değişimleri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. SD grubunda tedavi sonrası asit albümin ve asit C3 değişimlerdeki azalış EN grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak fazlaydı.

Başlangıçta HG'ye göre malnütrisyonu olan hastaların asit protein değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması tablo 4.19'te verilmiştir.

Tablo 4.19. Başlangıçta el kavrama testine göre malnütrisyonu olan hastalarda asit protein değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

	Nütrisyon Durumu						p	
	Enteral Nütrisyon			Standart Diyet				
	Ort.±ss/n-%			Ort.±ss/n-%				
Asit Total Protein (g/dL)								
Tedavi Öncesi	1,62	±	0,75	2,42	±	0,94	0,570	t
Tedavi Sonrası	1,84	±	0,67	2,10	±	1,06	0,525	t
TÖ/TS Değişim	0,21	±	0,72	-0,31	±	0,54	0,072	t
Grup İçi Değişim p	0,331		E	0,122		E		
Asit Albümin (g/dL)								
Tedavi Öncesi	0,78	±	0,50	1,41	±	0,70	0,040	t
Tedavi Sonrası	0,88	±	0,40	0,97	±	0,61	0,732	t
TÖ/TS Değişim	0,09	±	0,32	-0,44	±	0,75	0,039	t
Grup İçi Değişim p	0,320		E	0,120		E		
Asit C3 (mg/dL)								
Tedavi Öncesi	22,67	±	18,23	33,67	±	18,31	0,190	t
Tedavi Sonrası	25,75	±	16,58	25,89	±	12,20	0,983	t
TÖ/TS Değişim	3,08	±	9,64	-7,77	±	13,69	0,046	t
Grup İçi Değişim p	0,292		E	0,127		E		
Asit C4 (mg/dL)								
Tedavi Öncesi	4,75	±	3,33	6,67	±	5,83	0,394	t
Tedavi Sonrası	5,50	±	3,09	4,56	±	3,04	0,494	t
TÖ/TS Değişim	0,75	±	1,60	-2,11	±	6,60	0,326	t
Grup İçi Değişim p	0,133		E	0,366		E		

^t Bağımsız örneklem t test / ^E Eşleştirilmiş örneklem t test

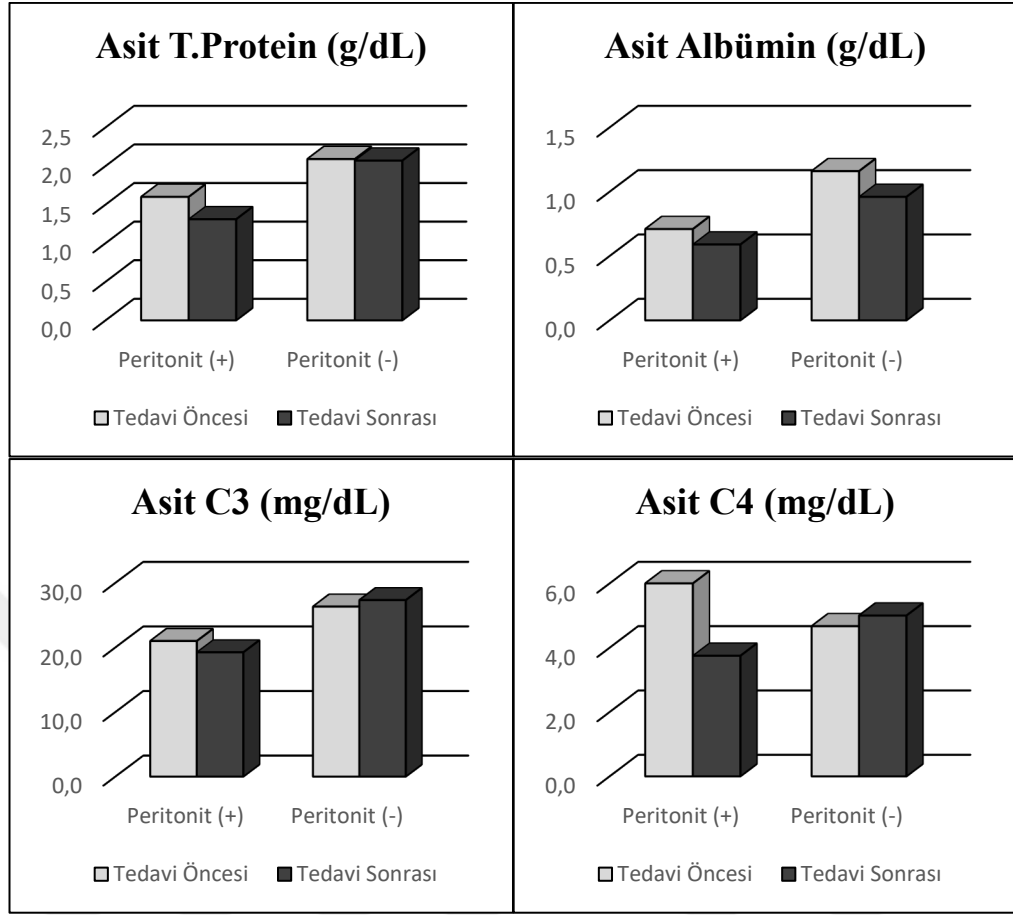
6 aylık takipte SBP geçiren ve geçirmeyen hasta grupları arasında tedavi öncesi, tedavi sonrası asit total protein, asit albümin, asit C3 ve C4 değerleri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. 6 aylık takipte SBP geçiren ve geçirmeyen hasta grupları arasında tedavi sonrası asit total protein, asit albümin, asit C3 ve C4 değerleri tedavi öncesine göre anlamlı ($p > 0,05$) değişim göstermemiştir.

6 aylık takipte SBP geçiren ve geçirmeyen hasta gruplarının asit protein değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması ve grup içi tedavi öncesi ve sonrası değişimleri tablo 4.20 ve şekil 4.10'te verilmiştir.

Tablo 4.20. 6 aylık takipte SBP gelişen ve gelişmeyen gruplarda asit protein değerlerinin karşılaştırılması

	Nütrisyon Durumu							p
	SBP (+)			SBP (-)				
	Ort.±ss/n-%			Ort.±ss/n-%				
<i>Asit Total Protein (g/dL)</i>								
Tedavi Öncesi	1,60	±	0,84	2,09	±	0,99	0,370	t
Tedavi Sonrası	1,31	±	0,54	2,07	±	0,78	0,065	t
TÖ/TS Değişim	-0,29	±	0,70	-0,01	±	0,55	0,520	t
Grup İçi Değişim p	0,474		E	0,915		E		
<i>Asit Albümin (g/dL)</i>								
Tedavi Öncesi	0,71	±	0,40	1,16	±	0,74	0,155	t
Tedavi Sonrası	0,59	±	0,29	0,96	±	0,49	0,096	t
TÖ/TS Değişim	-0,12	±	0,27	-0,19	±	0,73	0,775	t
Grup İçi Değişim p	0,437		E	0,373		E		
<i>Asit C3 (mg/dL)</i>								
Tedavi Öncesi	21,00	±	8,52	26,33	±	17,66	0,439	t
Tedavi Sonrası	19,25	±	8,34	27,33	±	9,19	0,156	t
TÖ/TS Değişim	-1,75	±	10,24	1,00	±	12,60	0,676	t
Grup İçi Değişim p	0,755		E	0,789		E		
<i>Asit C4 (mg/dL)</i>								
Tedavi Öncesi	6,00	±	1,41	4,67	±	3,05	0,421	t
Tedavi Sonrası	3,75	±	1,70	5,00	±	2,48	0,296	t
TÖ/TS Değişim	-2,25	±	2,21	0,33	±	1,49	0,096	t
Grup İçi Değişim p	0,135		E	0,457		E		

^t Bağımsız örneklem t test / ^E Eşleştirilmiş örneklem t test



Şekil 4.10. 6 aylık takipte SBP gelişen ve gelişmeyen gruplarda tedavi öncesi ve sonrası grup içi asit protein değerlerinin değişimi

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Malnütrisyon sirozda %20-50 arasında gözlenen sık bir komplikasyon olup diğer siroz komplikasyonlarının kötüleşmesi ile ilişkilidir (Calmet ve ark., 2019; Haj Ali ve ark., 2022). Siroz hastalarında malnütrisyonun bağımsız olarak mortalite ve morbidite artışına neden olan sarkopeni öne çıkmaktadır (Merli ve ark., 2019; McClain, 2016). ESPEN tarafından sirozlu hastalarda malnütrisyonun taraması için RFH-NPT ve sarkopeni taraması için HG testinin kullanımı önerilmektedir (Cruz-Jentoft ve ark., 2010; Wu ve ark., 2020). ESPEN siroz hastalarında malnütrisyon tedavisi için kalori alımının 30-35 kcal/kg/gün olmasını ve yeterli kalori alamayan hastalarda oral besin takviyelerini önermektedir (Plauth ve ark. 2019).

Daha önce yapılan ve 450 hastanın 180 gün takip edildiği bir çalışmada HG ve MAC testleri oral besin takviyesi tedavisine uyum gösteren hastalarda anlamlı şekilde düzelme gösterirken, oral besin takviyesi tedavisini bırak grupta düzelme gözlenmemiştir (Skladany ve ark., 2020). Önceden yapılan ve 99 hastanın 1 yıllık süre ile takip edildiği bir çalışmada ise oral besin takviyesi alan ve almayan gruplar arasında MAC ve TST ölçümlerinde anlamlı bir fark tespit edilememiştir (Dupont ve ark., 2012) Norman ve ark. tarafından, malign olmayan GİS hastalığı olan SGA'ya göre malnütrisyon tanısı konulmuş 80 hastayla yapılan bir çalışmada hastalar EN ve SD gruplarına randomize edilerek ve üç ay takip edilmiş, HG testi EN grubunda SD grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak artış göstermekteydi (Norman ve ark., 2008). Javaid ve ark. tarafından SGA'ya göre malnütrisyon açısından değerlendirilen 83 siroz hastasının tamamının oral beslenme desteği aldığı çalışmada başlangıç ve tedavi sonrası antropometrik değerleri karşılaştırılmıştır. MAC değeri için tedavi sonrası değer başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı artış göstermekteyken, HG ve TST değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (Javaid ve ark., 2022). Bizim çalışmamızda malnütrisyon tanısı için NRS-2002, SGA, RFH-NPT tarama araçlarını ve MAC, TST, HG testlerini kullandık. Bu testler ve tarama araçlarına göre malnutrisyonu olan hasta sayıları açısından SD ve EN grupları arasında başlangıç ve bitişte anlamlı fark tespit edilmedi. Gruplar arasında HG, MAC, TST testlerinde başlangıç, bitiş ve tedavi sonrasında değişim açısından

anlamli fark tespit edilmedi, ancak EN grubunda HG testinde tedavi sonrası değer başlangıca göre anlamli olarak artış gösterdi. Gruplar arasında NRS-2002, SGA ve RFH-NPT için başlangıç, bitiş ve tedavi sonrası değişim açısından anlamli fark gözlenmedi ancak EN grubunda her üç ölçekte tedavi sonrası değer başlangıca göre anlamli olarak azalma gösterdi.

Farklı hasta gruplarıyla yapılan çalışmalarda da oral beslenme takviyesinin HG zerine etkisi incelenmiş ve bu çalışmalarda da oral beslenme takviyesi alanlarda HG değerlerinde artış tespit edilmiştir. Matheson ve ark. tarafından SGA'ya göre malnütrisyon tanısı konulan 324 kardiyovasküler veya akciğer hastalığı olan hastanın randomize olarak EN ve SD gruplarına ayrıldığı çalışmada 90 günlük takip sonucunda HG testinde başlangıca göre SD grubu ile karşılaştırıldığında EN grubunda istatistiksel anlamli artış bulunmuştu (Matheson ve ark., 2020). Xie ve ark. tarafından MNA'ya göre malnütrisyon değerlendirmesi yapılan 201 yaşlı hastanın randomize şekilde EN ve SD gruplarına ayrıldığı çalışmada SD grubu ile karşılaştırıldığında EN grubunda HG testi sonuçlarında başlangıca göre tedavi sonrasında istatistiksel anlamli artış tespit edilmişti, ancak lökosit, hemoglobin, trombosit, ALT, total bilirubin, kreatinin ve üre açısından anlamli farklılık tespit edilmemişti (Xie ve ark., 2023).

Yapılan çalışmalarda malnütrisyon açısından farklı sonuçlar bulunduğu göz önüne alındığında bu konuda daha geniş ve kontrollü randomize çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Sirotik hastalar, düşük asit total protein, C3 ve C4 seviyeleri nedeniyle asit sıvısının opsonizasyon aktivitesi azaldığı için SBP açısından daha riskli olmaktadır (Björge ve ark., 2005; Kamal ve ark., 2012; Yildirim ve ark., 2002).

Mesquita ve ark. tarafından SBP gelişen ve gelişmeyen 30 siroz hastasıyla yapılan bir çalışmada SBP gelişen grupta asit C3 ve C4 değerleri gelişmeyen gruba göre anlamli olarak daha düşük bulunmuştur (Mesquita ve ark., 1997). Glargaard ve ark. tarafından 34 siroz hastasıyla yapılan bir çalışmada takiplerinde SBP gelişen hastaların başlangıçta bakılan C3 ve C4 değerleri SBP gelişmeyen gruba göre anlamli olarak daha düşük bulunmuştur (Glargaard ve ark., 2018). Mustafa ve ark.

tarafından 30 siroz hastasıyla yapılan bir başka çalışmada yine SBP gelişen grupta gelişmeyen gruba göre asit C3 ve total protein değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Mustafa ve ark., 2007). Runyon tarafında 20 SBP, 93 portal hipertansiyona bağlı asit ve 26 diğer nedenlere bağlı asit hastası ile yapılan bir çalışmada hastaların asit C3 ve C4 değerleri karşılaştırılmıştı. SBP gelişen hastalarda asit C3 ve C4 değerleri hem portal hipertansiyona bağlı asiti olan hastalardan hem de diğer nedenlere bağlı asiti olan hastalardan istatistiksel anlamlı olarak düşüktü (Runyon, 1998). Homann ve ark. tarafından yapılan 46 kompanse alkolik sirozlu, 31 dekompanse alkolik sirozlu hasta ve kontrol grubu olarak 15 sağlıklı kişinin alındığı ortalama 19 aylık takip süresi olan çalışmada hastaların serum C3 ve C4 düzeyleri ve bu değerlerin enfeksiyon ve mortaliteye etkileri karşılaştırılmıştı. C3 ve C4 konsantrasyonları dekompanse sirotik hastalarda kontrollerle ve kompanse sirozlu hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü. Düşük C3 düzeylerinin artmış enfeksiyon riski ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştu. Özellikle takip süresince herhangi bir enfeksiyon atağı geçiren hastalarda C3 düzeyi enfeksiyon atağı geçirmeyen sirozlu hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak düşüktü (Homann ve ark., 1997). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla uyumlu olarak SBP geçiren grupta asit total protein, C3 ve C4 değerleri SBP geçirmeyen gruba göre daha düşük düzeyde olmasına rağmen istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda asit total protein, C3 ve C4 değeri başlangıç, bitiş, tedavi sonrası değişim açısından EN ve SD grupları arasında anlamlı fark gözlenmedi. Asit albümin değeri başlangıç, bitiş değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi ancak SD grubunda tedavi sonrası düşüş EN grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu, ayrıca tedavi sonrası asit albümin değeri SD grubunda başlangıç değerine göre anlamlı olarak düşük bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamasına rağmen tedavi sonrası asit total protein, C3 ve C4 değerleri EN grubunda başlangıca göre artış göstermekteyken, SD grubunda hepsinde düşüş gözlemlendi.

Daha sonra NRS-2002, RFH-NPT, SGA, HG, MAC ve TST'ye göre malnütrisyonu olan hastalarda ayrı ayrı yapılan değerlendirmelerde asit protein ve kompleman

değerleri açısından yine istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ancak yine bu analizlerin tamamında tedavi sonrası değerler EN grubunda artış gösterirken SD grubunda düşüş gösterdi.

Asit total protein, albümin, C3 ve C4 değerlerinin EN grubunda tedavi sonrasında başlangıca göre artış gösterirken SD grubunda düşüş olmasına rağmen anlamlı fark çıkmamasının nedeni çalışmamızın küçük hasta grubu ile takip süresinin göreceli olarak kısa olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Yine de bu konuda daha uzun süreyle daha çok hastanın takip edileceği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda 6 aylık süre içerisinde SBP gelişimi açısından bakıldığından iki grup arasında fark tespit edilmedi.

6 aylık süre içerisinde SBP gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında asit total protein, albümin, C3 ve C4 değerleri karşılaştırıldı. Başlangıç, bitiş, tedavi sonrası değişim açısından değerlendirildiğinde, SBP gelişen grupta tedavi sonrası C3 ve C4 değerleri başlangıca göre düşüş gösterirken SBP gelişmeyen grupta artış göstermekteydi, ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi. Bu farkın anlamlılık göstermemesi yine kısıtlı hasta sayısı ile ilişkili olabilir.

Önceki çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda oral besin takviyelerinin asit total protein, albümin, C3 ve C4 değerlerine etkisi ve bunun sonucunda SBP gelişimine etki edip etmeyeceği araştırıldı. Hem nütrisyonun asit protein değerlerine etkisini hem de asit protein değerlerinin SBP gelişme riskine etkisini araştırdık.

Karaciğer sirozu, önemli bir mortalite nedeni olup yılda 2 milyon ölüme neden olmaktadır (Cheemerla ve Balakrishnan, 2021; Marcellin ve Kutala, 2018). Malnütrisyon siroz hastalarında mortaliteyi arttırmaktayken bu hastalarda diyet düzenlemesi yapılması mortaliteyi azaltmaktadır (Maharshi ve ark., 2015; Traub ve ark., 2021).

Çalışmamızda mortalite açısından EN ve SD grupları arasında anlamlı fark tespit edemedik. Daha önce Dupont ve ark. tarafından yapılan 99 siroz hastasının 1 yıl takip edildiği bir çalışmada oral beslenme takviyesi verilen grup ile standart diyet verilen grup arasında takip sürecinde gelişen mortalite açısından anlamlı fark

bulunamamıştı (Dupont ve ark., 2012). Cornu ve ark. tarafından 82 hastayla yapılan başka bir çalışmada standart diyet grubuyla karşılaştırıldığında 750 kcal ek oral beslenme takviyesi verilen grupta mortalite istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmayacak şekilde daha az izlenmişti (Le Cornu ve ark., 2000). Campillo ve ark. tarafından 396 siroz hastasıyla yapılan bir çalışmada EN grubunda ölüm oranları SD grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak fazlaydı. Ancak bu çalışmada EN grubundaki hastalar SD grubundaki hastalara göre daha yaşlı, daha ileri hastalığa sahip ve malnütrisyon oranları daha yüksekti (Campillo ve ark., 2003). Bizim çalışmamızda dahil yapılan bu çalışmalar küçük hasta grupları ile yapılmış olup oral nütrisyon takviyesinin siroz hastalarında mortaliteye etkisini araştırarak daha büyük popülasyonlarla yapılacak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda EN ve SD grupları arasında ALT, AST, total protein, albümin, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, CRP, prokalsitonin ve hemogram sonuçlarında başlangıç, bitiş ve tedavi sonrası değişim açısından anlamlı fark elde edilmedi. Fibrinojen değeri tedavi sonrası değişimde SD grubunda anlamlı olarak daha düşük bulundu. Üre değeri ise her iki grupta da başlangıca göre tedavi sonrasında anlamlı şekilde artış gösterdi ancak bu artış gruplar arasında fark göstermedi.

Cabre ve ark. tarafından yapılmış bir çalışmada enteral nütrisyon takviyesi verilen hastalarda başlangıca göre tedavi sonrasında albümin düzeyinde anlamlı artış gözlenirken, kontrol grubunda anlamlı fark izlenmemişti (Cabre ve ark., 1990). Dag ve ark. tarafından yapılmış bir çalışmada oral beslenme takviyesi verilen hastalarda tedavi sonrasında başlangıca göre albümin değerinde anlamlı artış ve INR değerinde anlamlı azalma gözlenmişken; total protein, ALT, AST, hemoglobin ve trombosit değerlerinde anlamlı fark izlenmemişti (Dağ ve ark., 2020). Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada standart diyet alan bir kontrol grubu yoktu. Skladany ve ark. tarafından yapılmış bir çalışmada oral beslenme takviyesi başlanan ve başlanmayan grupların her ikisinde CRP değerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiş; oral beslenme takviyesi başlanan grupta albümin değerinde anlamlı düşüş bulunmuş ancak başlanmayan grupta albümin değerinde anlamlı değişiklik gözlenmemişti (Skladany ve ark., 2020). Huimin ve ark. tarafından yapılan yapılmış 83 siroz hastası

ve 143 kronik hepatitli hastayı içeren çalışmada hastalar malnütrisyon için SGA ile değerlendirilmiş. Sirozlu hastalar standart diyet grubu ve standart diyetle ek enteral ve parenteral beslenme desteğini birlikte alacak şekilde iki gruba ayrılmış. 6 haftalık takip süresi sonunda beslenme desteği alan grupta albümin ve total protein standart diyet grubuna göre anlamlı artış gösterirken, AST ve total bilirubin düzeylerinde anlamlı farklılık izlenmemiş (Huimin ve ark., 2006). Kearns ve ark. tarafından yapılan 31 alkolik karaciğer hastalığı olan hastanın SD ve EN gruplarına ayrıldığı 4 haftalık takip süresi olan randomize kontrollü çalışmada albümin, ALT, AST, GGT, ALP değerlerinde iki grupta da artış izlenmesine rağmen gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Her iki grupta da bilirubin düzeylerinde azalma izlendi ve EN grubunda azalma SD grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşüktü (Kearns ve ark., 1992). Norman ve ark. tarafından yapılan çalışmada CRP değeri her iki grupta istatistiksel anlamlı olarak azalmıştı, ancak gruplar arasında anlamlı fark yoktu ve albümin, hemoglobin, trombosit ve lökosit değerleri sadece EN grubunda SD grubuna göre artış gösterdi ama bu istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştı (Norman ve ark., 2008). İbrahim ve Houseni tarafından karaciğer rezeksiyonu geçiren siroz hastalarında yapılan bir çalışmada oral beslenme takviyesi alan ve almayan gruplar arasında üre değeri açısından anlamlı fark gözlenmemiştir (İbrahim ve Houseni, 2021).

Koretz ve ark. tarafından yapılan sirozlu hastalarda oral beslenme takviyesi çalışmalarının sonuçlarının değerlendirildiği bir meta analizde takviye kullanan ve kullanmayan hastaların verileri karşılaştırıldığında, oral besin takviyesi kullanımının mortalite, serum bilirubin düzeyleri, triseps deri kıvrım kalınlığı ve orta kol çevresi de dahil antropometrik ölçümler ve SBP dahil enfeksiyonlar üzerine etkisi olmadığını göstermekteydi. Sadece serum albümin düzeyinde kontrol gruplarında oral beslenme takviyesi alan grupla karşılaştırıldığında anlamlı bir artış olduğu ortaya konulmuştu (Koretz ve ark., 2012).

Sonuç olarak, bizim çalışmamızın en büyük kısıtlılıkları hasta sayısının düşük olması ve takip süresinin bazı çalışmalara göre relatif kısa olmasıydı. İki grup arasında asit protein ve kompleman düzeyleri, biyokimyasal parametreler, hemogram ve akut faz reaktanları düzeyleri ve antropometrik ölçümlerde anlamlı fark bulamamamızın

nedeninin bu kısıtlılıklara baēlı olarak geliřtiēini dūřünmekteyiz. Malnūtrisyon ve SBP sirozda sık gōrūlen komplikasyonlardır. Őzellikle malnūtrisyon aēısından hastaların daha yakından takip edilmesi ve malnūtrisyon geliřen hastaların bir diyetisyen ya da beslenme ekibi tarafından dūzenli takip edilerek diyet ve beslenme takviyesi tedavilerinin dūzenlenmesini ōermekteyiz. Bizim ēalıřmamızda asit kompleman dūzeylerinin SBP geliřimine anlamlı etkisi bulunmasa da yapılan diēer ēalıřmalarda dūřuk kompleman dūzeylerinin SBP aēısından riski arttırdıēı bulunmuřtur. Bu yūzden asidi olan yūksek riskli hastalarda asit sıvısı kompleman dūzeyleri ile ilgili daha yūksek hasta sayısı ile randomize kontrolū ēalıřmalara ihtiyaē vardır. Tūm bu nedenler dikkate alındıēında siroz hastalarında malnūtrisyon ve SBP konularında daha geniř hasta gruplarıyla ēok merkezli randomize kontrollū ēalıřmalar yapılmasını ōermekteyiz.

6. KAYNAKLAR

- Abdel-Misih, S. R. Z., & Bloomston, M. (2010). Liver anatomy. *The Surgical Clinics of North America*, 90(4), 643-653.
- Abraldes, J. G., & Garcia-Tsao, G. (2019). Simple Clinical Tools to Predict Decompensation in Patients With Compensated Cirrhosis: An Unmet Need. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(11), 2179-2181.
- Abu-Freha, N., Michael, T., Poupko, L., Estis-Deaton, A., Aasla, M., Abu-Freha, O., Etzion, O., & Nesher, L. (2021). Spontaneous Bacterial Peritonitis among Cirrhotic Patients: Prevalence, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Journal of Clinical Medicine Research*, 11(1), 1-9.
- Acevedo, J. G., & Cramp, M. E. (2017). Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and therapy. *World Journal of Hepatology*, 9(6), 293-299.
- Acharya, G., Kaushik, R. M., Gupta, R., & Kaushik, R. (2020). Child-Turcotte-Pugh Score, MELD Score and MELD-Na Score as Predictors of Short-Term Mortality among Patients with End-Stage Liver Disease in Northern India. *Inflammatory Intestinal Diseases*, 5(1), 1-10.
- Adams, P. C. (2015). Epidemiology and diagnostic testing for hemochromatosis and iron overload. *International Journal of Laboratory Hematology*, 37 Suppl 1, S25-S30.
- Adebayo, D., Neong, S. F., & Wong, F. (2019). Refractory Ascites in Liver Cirrhosis. *The American Journal of Gastroenterology*, 114(1), 40-47.
- Afdhal, N., McHutchison, J., Brown, R., Jacobson, I., Manns, M., Poordad, F., Weksler, B., & Esteban, R. (2008). Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *Journal of Hepatology*, 48(6), 1000-1007.
- Agarwal, R., & Baid, R. (2016). Asterixis. *Journal of Postgraduate Medicine*, 62(2), 115-117.
- Aiello, F. I., Bajo, M., Marti, F., Gadano, A., & Musso, C. G. (2017). Model for End-stage Liver Disease (MELD) score and liver transplant: benefits and concerns. *AME Medical Journal*, 2(11), 168-170.
- Akbar, F., & Setiati, S. (2018). Correlation between hand grip strength and nutritional status in elderly patients. *Journal of Physics*, 1073(4), 1-8.
- Alaniz, C., & Regal, R. E. (2009). Spontaneous bacterial peritonitis: a review of treatment options. *P & T: A Peer-Reviewed Journal for Formulary Management*, 34(4), 204-21

Aldenkortt, F., Aldenkortt, M., Caviezel, L., Waeber, J. L., Weber, A., & Schiffer, E. (2014). Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, 20(25), 8072-8081.

Ali, M. A. (2022). Spider nevi secondary to alcoholic chronic liver disease. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 89(6), 301-302.

Aloise, D. M., & Izquierdo, G. (2021). Uncertainty of Liver Cirrhosis Diagnosis and Use of Elastography. *Cureus*, 13(9), 1-10.

Alqahtani, A., Khan, Z., Alloghbi, A., Said Ahmed, T. S., Ashraf, M., & Hammouda, D. M. (2019). Hepatocellular Carcinoma: Molecular Mechanisms and Targeted Therapies. *Medicina*, 55(9), 1-22.

Amarapurkar, A. D., Amarapurkar, D. N., Vibhav, S., & Patel, N. D. (2007). Angiogenesis in chronic liver disease. *Annals of Hepatology*, 6(3), 170-173.

Amodio, P., Bemeur, C., Butterworth, R., Cordoba, J., Kato, A., Montagnese, S., Uribe, M., Vilstrup, H., & Morgan, M. Y. (2013). The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International society for hepatic encephalopathy and nitrogen metabolism consensus. *Hepatology*, 58(1), 325-336.

Angeli, P., Bernardi, M., Villanueva, C., Francoz, C., Mookerjee, R. P., Trebicka, J., Krag, A., Laleman, W., & Gines, P. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 69(2), 406-460.

Armento, A., Ueffing, M., & Clark, S. J. (2021). The complement system in age-related macular degeneration. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 78(10), 4487-4505.

Arora, N., Bhat, P., Goel, R., Pannu, A. K., Malhotra, P., & Suri, V. (2020) Kayser–Fleischer ring. *QJM: An International Journal of Medicine*, 113(5), 361-361.

Arroyo, V. (2002). Pathophysiology, diagnosis and treatment of ascites in cirrhosis. *Annals of Hepatology*, 1(2), 72-79.

Arroyo, V., & Fernandez, J. (2011). Pathophysiological basis of albumin use in cirrhosis. *Annals of Hepatology*, 10 Suppl 1, S6-S14.

Arroyo, V., Moreau, R., Kamath, P. S., Jalan, R., Ginès, P., Nevens, F., Fernández, J., To, U., García-Tsao, G., & Schnabl, B. (2016). Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nature Reviews. Disease Primers*, 2(1), 1-18.

Aubé, C., Bazeries, P., Lebigot, J., Cartier, V., & Boursier, J. (2017). Liver fibrosis, cirrhosis, and cirrhosis-related nodules: Imaging diagnosis and surveillance. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 98(6), 455-468.

Augustin, S., González, A., & Genescà, J. (2010). Acute esophageal variceal bleeding: Current strategies and new perspectives. *World Journal of Hepatology*, 2(7), 261-274.

Azzam A. Z. (2015). Liver transplantation as a management of hepatocellular carcinoma. *World Journal of Hepatology*, 7(10), 1347–1354.

Baenas, M. Y., Thalheimer, U., Germani, G., & Burroughs, A. K. (2011). Primary prophylaxis of variceal bleeding. *Gastroenterology & Hepatology*, 7(8), 560-562.

Baggenstoss, A. H. (1975). Morphological features: their usefulness in the diagnosis, prognosis, and management of cirrhosis. *Clinics in Gastroenterology*, 4(2), 227-246.

Baiocchi, A., Del Nonno, F., Taibi, C., Visco-Comandini, U., D'Offizi, G., Piacentini, M., & Falasca, L. (2019). Liver sinusoidal endothelial cells (LSECs) modifications in patients with chronic hepatitis C. *Scientific Reports*, 9(1), 1-10.

Balogh, J., Victor, D., 3rd, Asham, E. H., Burroughs, S. G., Boktour, M., Saharia, A., Li, X., Ghobrial, R. M., & Monsour, H. P., Jr. (2016). Hepatocellular carcinoma: a review. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, 3, 41-53.

Banini, B. A., Alwatari, Y., Stovall, M., Ogden, N., Gershman, E., Shah, R. D., Strife, B. J., Shojaee, S., & Sterling, R. K. (2020). Multidisciplinary Management of Hepatic Hydrothorax in 2020: An Evidence-Based Review and Guidance. *Hepatology*, 72(5), 1851-1863.

Baraldi, O., Valentini, C., Donati, G., Comai, G., Cuna, V., Capelli, I., Angelini, M. L., Moretti, M. I., Angeletti, A., Piscaglia, F., & La Manna, G. (2015). Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and treatment. *World Journal of Nephrology*, 4(5), 511-520.

Barreales, M., & Fernández, I. (2011). Spontaneous bacterial peritonitis. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas: Organo Oficial de La Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*, 103(5), 255-263.

Barreales, M., Sáenz-López, S., Igarzabal, A., Muñoz-Yagüe, T., Casis, B., Alonso-Navas, F., & Solís-Herruzo, J. A. (2005). Refractory hepatic hydrothorax: successful treatment with octreotide. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*, 97(11), 830-835.

Barros, A. C. S. D. de, & Sampaio, M. de C. M. (2012). Gynecomastia: physiopathology, evaluation and treatment. *Sao Paulo Medical Journal*, 130(3), 187-197.

Bartolome, S. D. (2014). Portopulmonary hypertension: Diagnosis, clinical features, and medical therapy. *Clinics in Liver Disease*, 4(2), 42-45.

Bashyam, M., Lepore, M., & Harbord, M. (2015). Management of cirrhotic ascites. *British Journal of Hospital Medicine*, 76(2), 28-32.

Başıyigit, S., Asiltürk, Z., Sapmaz, F., Kefeli, A., Yeniova, A. Ö., Uzman, M., & Nazligul, Y. (2015). Hepatitis B virus is still the most common etiologic factor of liver cirrhosis: Results from a single center in Turkey. *Dicle Medical Journal*, 42(4), 416-421.

Befeler, A. S., & Di Bisceglie, A. M. (2002). Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment. *Gastroenterology*, 122(6), 1609-1619.

Bendtsen, F., Grønbaek, H., Hansen, J. B., Aagaard, N. K., Schmidt, L., & Møller, S. (2012). Treatment of ascites and spontaneous bacterial peritonitis - part I. *Danish Medical Journal*, 59(1), 1-7.

Benítez Brito, N., Suárez Llanos, J. P., Fuentes Ferrer, M., Oliva García, J. G., Delgado Brito, I., Pereyra-García Castro, F., Caracena Castellanos, N., Acevedo Rodríguez, C. X., & Palacio Abizanda, E. (2016). Relationship between Mid-Upper Arm Circumference and Body Mass Index in Inpatients. *PloS One*, 11(8), 1-10.

Bera, C., & Wong, F. (2022). Management of hepatorenal syndrome in liver cirrhosis: a recent update. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 15(1), 1-19.

Bharadwaj, S., Ginoya, S., Tandon, P., Gohel, T. D., Guirguis, J., Vallabh, H., Jevenn, A., & Hanounch, I. (2016). Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment. *The Gastroenterology Report*, 4(4), 272-280.

Bhattacharya, A., Pal, B., Mukherjee, S., & Roy, S. K. (2019). Assessment of nutritional status using anthropometric variables by multivariate analysis. *BMC Public Health*, 19(1), 1-9.

Bhogal, H., & Sanyal, A. J. (2013). Treatment of refractory ascites. *Clinics in Liver Disease*, 2(3), 140-142.

Bialecki, E. S., & Di Bisceglie, A. M. (2005). Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 7(1), 26-34.

Biecker, E. (2011). Diagnosis and therapy of ascites in liver cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, 17(10), 1237-1248.

Bismuth, M., Funakoshi, N., Cadranel, J.-F., & Blanc, P. (2011). Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to therapeutic management. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 23(1), 8-22.

Bjelakovic, G., Glud, L. L., Nikolova, D., Bjelakovic, M., Nagorni, A., & Glud, C. (2010). Meta-analysis: antioxidant supplements for liver diseases. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 32(3), 356-367.

Bjørge, L., Hakulinen, J., Vintermyr, O. K., Jarva, H., Jensen, T. S., Iversen, O. E., & Meri, S. (2005). Ascitic complement system in ovarian cancer. *British Journal of Cancer*, 92(5), 895-905.

Bobowski-Gerard, M., Zummo, F. P., Staels, B., Lefebvre, P., & Eeckhoutte, J. (2018). Retinoids Issued from Hepatic Stellate Cell Lipid Droplet Loss as Potential Signaling Molecules Orchestrating a Multicellular Liver Injury Response. *Cells*, 7(9), 1-7.

Bocca, C., Novo, E., Miglietta, A., & Parola, M. (2015). Angiogenesis and Fibrogenesis in Chronic Liver Diseases. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 1(5), 477-488.

Bodh, V., Sharma, B., & Sharma, R. (2020). Hepatorenal syndrome: A review into changing definition, diagnostic criteria, pathophysiology, and management. *Chrismed Journal of Health and Research*, 7(2), 83-89.

Bogdanos, D.-P., Invernizzi, P., Mackay, I.-R., & Vergani, D. (2008). Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges. *World Journal of Gastroenterology*, 14(21), 3374-3387.

Borhofen, S. M., Gerner, C., Lehmann, J., Fimmers, R., Görtzen, J., Hey, B., Geiser, F., Strassburg, C. P., & Trebicka, J. (2016). The Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool Is an Independent Predictor of Deterioration of Liver Function and Survival in Cirrhosis. *Digestive Diseases and Sciences*, 61(6), 1735-1743.

Borroni, G., Ceriani, R., Cazzaniga, M., Tommasini, M., Roncalli, M., Maltempo, C., Fellingine, C., & Salerno, F. (2006). Comparison of simple tests for the non-invasive diagnosis of clinically silent cirrhosis in chronic hepatitis C. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 24(5), 797-804.

Bosch, J., Abraldes, J. G., Fernández, M., & García-Pagán, J. C. (2010). Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: new targets in the treatment of portal hypertension. *Journal of Hepatology*, 53(3), 558-567.

Botta, F., Giannini, E., Romagnoli, P., Fasoli, A., Malfatti, F., Chiarbonello, B., Testa, E., Risso, D., Colla, G., & Testa, R. (2003). MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. *Gut*, 52(1), 134-139.

Burak, K. W., Lee, S. S., & Beck, P. L. (2001). Portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia (GAVE) syndrome. *Gut*, 49(6), 866-872.

Burra, P., Germani, G., Masier, A., De Martin, E., Gambato, M., Salonia, A., Bo, P., Vitale, A., Cillo, U., Russo, F. P., & Senzolo, M. (2010). Sexual dysfunction in chronic liver disease: is liver transplantation an effective cure? *Transplantation*, 89(12), 1425-1429.

- Cabre, E., Gonzalez-Huix, F., Abad-Lacruz, A., Esteve, M., Acero, D., Fernandez-Bañares, F., Xiol, X., & Gassull, M. A. (1990). Effect of total enteral nutrition on the short-term outcome of severely malnourished cirrhotics. *Gastroenterology*, 98(3), 715-720.
- Cai, J., Hu, M., Chen, Z., & Ling, Z. (2021). The roles and mechanisms of hypoxia in liver fibrosis. *Journal of Translational Medicine*, 19(1), 1-13.
- Calmet, F., Martin, P., & Pearlman, M. (2019). Nutrition in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology & Hepatology*, 15(5), 248-254.
- Campillo, B., Richardet, J. P., Scherman, E., & Bories, P. N. (2003). Evaluation of Nutritional Practice in Hospitalized Cirrhotic Patients: Results of a Prospective Study. *Nutrition*, 19(6), 515-521.
- Cárdenas, A., & Arroyo, V. (2003). Hepatorenal syndrome. *Annals of Hepatology*, 2(1), 23-29.
- Carvalho, J. R., & Verdelho Machado, M. (2018). New Insights About Albumin and Liver Disease. *Annals of Hepatology*, 17(4), 547-560.
- Carvalho, M. V. H., Kroll, P. C., Kroll, R. T. M., & Carvalho, V. N. (2019). Cirrhotic cardiomyopathy: the liver affects the heart. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 52(2), 1-9.
- Casas, M., Vergara, M., Brullet, E., Junquera, F., Martínez-Bauer, E., Miquel, M., Sánchez-Delgado, J., Dalmau, B., Campo, R., & Calvet, X. (2018). Inter and intra-observer concordance for the diagnosis of portal hypertension gastropathy. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*, 110(3), 166-171.
- Cederholm, T., Barazzoni, R., Austin, P., Ballmer, P., Biolo, G., Bischoff, S. C., Compher, C., Correia, I., Higashiguchi, T., Holst, M., Jensen, G. L., Malone, A., Muscaritoli, M., Nyulasi, I., Pirlich, M., Rothenberg, E., Schindler, K., Schneider, S. M., de van der Schueren, M. A. E., Singer, P. (2017). ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clinical Nutrition*, 36(1), 49-64.
- Chakroun-Walha, O., Jmal, M., Dammak, M., & Rekik, N. (2020). Successful treatment of hepatic hydrothorax: A case report. *Journal of Acute Disease*, 9(3), 126-128.
- Chaney, A. (2021). A Review for the Practicing Clinician: Hepatorenal Syndrome, a Form of Acute Kidney Injury, in Patients with Cirrhosis. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 14(1), 385-396.
- Chang, C.-J., Hou, M.-C., Liao, W.-C., Chen, P.-H., Lin, H.-C., Lee, F.-Y., & Lee, S.-D. (2013). Management of acute gastric varices bleeding. *Journal of the Chinese Medical Association*, 76(10), 539-546.

Chaparro, M., Sanz-Cameno, P., Trapero-Marugan, M., Garcia-Buey, L., & Moreno-Otero, R. (2007). Mechanisms of angiogenesis in chronic inflammatory liver disease. *Annals of Hepatology*, 6(4), 208-213.

Chaudhari, H. J., Ravat, M. K., Vaniya, V. H., & Bhedi, A. N. (2017). Morphological Study of Human Liver and Its Surgical Importance. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11(6), 09-12.

Chayanupatkul, M., & Liangpunsakul, S. (2014). Cirrhotic cardiomyopathy: review of pathophysiology and treatment. *Hepatology International*, 8(3), 308-315.

Chedid, M. F., Kruehl, C. R. P., Pinto, M. A., Grezzana-Filho, T. J. M., Leipnitz, I., Kruehl, C. D. P., Scaffaro, L. A., & Chedid, A. D. (2017). Hepatocellular carcinoma: Diagnosis and operative management. *Brazilian Archives of Digestive Surgery*, 30(4), 272-278.

Cheemerla, S., & Balakrishnan, M. (2021). Global Epidemiology of Chronic Liver Disease. *Clinics in Liver Disease*, 17(5), 365-370.

Chen, X., Li, D., Liu, Y., Zhu, L., Jia, Y., & Gao, Y. (2022). Nutritional risk screening 2002 scale and subsequent risk of stroke-associated infection in ischemic stroke: The REMISE study. *Frontiers in Nutrition*, 9(1), 1-9.

Cheung, C. Y., & Chok, K. S. H. (2017). Updates on hepatorenal syndrome and strategies bridging to liver transplantation. *Hepatoma research*, 3(4), 67-72.

Chhikara, C., Pai, H. V., & Pai, C. G. (2021). Kayser-Fleischer-like rings in patients with hepatic disease. *Indian Journal of Ophthalmology*, 69(5), 1084-1087.

Cholongitas, E., Marelli, L., Shusang, V., Senzolo, M., Rolles, K., Patch, D., & Burroughs, A. K. (2006). A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver Transplantation*, 12(7), 1049-1061

Chopra, I. J. (1973). Estrogen-Androgen Imbalance in Hepatic Cirrhosis. *Annals of Internal Medicine*, 79(2), 198-203.

Cho, Y. S., Jeong, W. K., & Kim, Y. (2020). Ultrasonographic morphological diagnosis of chronic liver disease: 2-dimensional shear wave elastography as an add-on test. *Ultrasonography*, 39(3), 272-280.

Coelho, F. F., Perini, M. V., Kruger, J. A. P., Fonseca, G. M., Araújo, R. L. C. de, Makdissi, F. F., Lupinacci, R. M., & Herman, P. (2014). Management of variceal hemorrhage: current concepts. *Brazilian Archives of Digestive Surgery*, 27(2), 138-144.

Collins, S. (1996). Using middle upper arm circumference to assess severe adult malnutrition during famine. *The Journal of the American Medical Association*, 276(5), 391-395.

Coty, J.-B., Eleamen Oliveira, E., & Vauthier, C. (2017). Tuning complement activation and pathway through controlled molecular architecture of dextran chains in nanoparticle corona. *International Journal of Pharmaceutics*, 532(2), 769-778.

Crissien, A. M., & Frenette, C. (2014). Current management of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology & Hepatology*, 10(3), 153-161.

Crownover, B. K., & Covey, C. J. (2013). Hereditary hemochromatosis. *American Family Physician*, 87(3), 183-190.

Cruz-Jentoft, A. J., Baeyens, J. P., Bauer, J. M., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., Martin, F. C., Michel, J.-P., Rolland, Y., Schneider, S. M., Topinková, E., Vandewoude, M., & Zamboni, M. (2010). Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*, 39(4), 412-423.

Cunha, L., Happi Nono, M., Guibert, A. L., Nidegger, D., Beau, P., & Beauchant, M. (2004). Effects of prolonged oral nutritional support in malnourished cirrhotic patients: results of a pilot study. *Gastroenterologie Clinique et Biologique*, 28(1), 36-39.

Dağ, Z., Köseoğlu, H., & Kekilli, M. (2020). The use of prealbumin as a predictor of malnutrition in cirrhotic patients and the effect of nutritional support in patients with low prealbumin levels. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50(2), 398-404.

Daidano, J. K., Shahzad, A., Tunio, S. A. P., Jamali, A. A., Ahmer, A., & Rind, M. S. (2021). Frequency of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhosis of Liver in Department of Medicine at People Medical College Hospital Nawabshah Pakistan. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 33(19), 56-60.

D'Amico, G., Garcia-Tsao, G., & Pagliaro, L. (2006). Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology*, 44(1), 217-231.

da Rocha Ribeiro, T. C., de Oliveira, J. M., de Lima Pace, F. H., de Souza, J. F., Gaburri, P. D., Chebli, L. A., Barbosa, K. V. B., Castro, A. C. S., & Chebli, J. M. F. (2016). Spontaneous Bacterial Peritonitis: Is it Still a Life-Threatening Issue in Cirrhosis? *Journal of Gastroenterology and Hepatology Research*, 5(4), 2102-2111.

Das, A., Saimala, G., Reddy, N., Mishra, P., Giri, R., Kumar, A., Raj, A., Kumar, G., Chaturvedi, S., Babu, S., Srikantiah, S., & Mahapatra, T. (2020). Mid-upper arm circumference as a substitute of the body mass index for assessment of nutritional status among adult and adolescent females. *Public Health*, 179(1), 68-75.

da Silva Fink, J., Daniel de Mello, P., & Daniel de Mello, E. (2015). Subjective global assessment of nutritional status – A systematic review of the literature. *Clinical Nutrition*, 34(5), 785-792.

Davison, S. (2002). Coeliac disease and liver dysfunction. *Archives of Disease in Childhood*, 87(4), 293-296.

DeLeve, L. D. (2015). Liver sinusoidal endothelial cells in hepatic fibrosis. *Hepatology*, 61(5), 1740-1746.

Del Pilar López Panqueva, R. (2015). Malignant Hepatic Neoplasms: Part 1 Hepatocellular carcinoma: the roles of liver biopsies and immunohistochemical studies and other important issues. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 30(2), 222-232.

Dendy, M. S., Ludwig, J. M., Stein, S. M., & Kim, H. S. (2019). Locoregional Therapy, Immunotherapy and the Combination in Hepatocellular Carcinoma: Future Directions. *Liver Cancer*, 8(5), 326-340.

Deneau, M. R., Mack, C., Abdou, R., Amin, M., Amir, A., Auth, M., Bazerbachi, F., Marie Broderick, A., Chan, A., DiGuglielmo, M., El-Matary, W., El-Youssef, M., Ferrari, F., Furuya, K. N., Gottrand, F., Gupta, N., Homan, M., Jensen, M. K., Kamath, B. M., Miloh, T. (2018). Gamma Glutamyltransferase Reduction Is Associated With Favorable Outcomes in Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology Communications*, 2(11), 1369-1378.

Dereje, R., Girma, A., Molla, A., & Simieneh, A. (2022). Mid upper arm circumference as screening tool of overweight or obesity among adult employees of Mizan Tepi University, Southwest Ethiopia. *Heliyon*, 8(10), 1-6.

Desai, A. P., Reau, N., Reddy, K. G., Te, H. S., Mohanty, S., Satoskar, R., Devoss, A., & Jensen, D. (2012). Persistent spontaneous bacterial peritonitis: a common complication in patients with spontaneous bacterial peritonitis and a high score in the model for end-stage liver disease. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 5(5), 275-283.

Desmet, V. J., & Roskams, T. (2004). Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth. *Journal of Hepatology*, 40(5), 860-867.

Detsky, A. S., McLaughlin, J. R., Baker, J. P., Johnston, N., Whittaker, S., Mendelson, R. A., & Jeejeebhoy, K. N. (1987). What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 11(1), 8-13.

Dever, J. B., & Sheikh, M. Y. (2015). Review article: spontaneous bacterial peritonitis--bacteriology, diagnosis, treatment, risk factors and prevention. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 41(11), 1116-1131.

Dewidar, B., Meyer, C., Dooley, S., & Meindl-Beinker, A. N. (2019). TGF- β in Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrogenesis-Updated 2019. *Cells*, 8(11), 1-35.

Dhanani, M., Krishnamoorthy, A., Ciolino, J. D., Gupta, K., & Strymish, J. M. (2022). Prophylaxis against spontaneous bacterial peritonitis: Too much or too little? *Antimicrobial Stewardship & Healthcare Epidemiology*, 2(1), 1-3.

Dhar, D., Baglieri, J., Kisseleva, T., & Brenner, D. A. (2020). Mechanisms of liver fibrosis and its role in liver cancer. *Experimental Biology and Medicine*, 245(2), 96-108.

Diaz-Soto, M. P., & Garcia-Tsao, G. (2022). Management of varices and variceal hemorrhage in liver cirrhosis: a recent update. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 15(1), 1-12.

Ding, C., Li, Y., Guo, F., Jiang, Y., Ying, W., Li, D., Yang, D., Xia, X., Liu, W., Zhao, Y., He, Y., Li, X., Sun, W., Liu, Q., Song, L., Zhen, B., Zhang, P., Qian, X., Qin, J., & He, F. (2016). A Cell-type-resolved Liver Proteome. *Molecular & Cellular Proteomics*, 15(10), 3190-3202.

Douglass, K. M., Willner, I. R., Glenn, D. J., & Jones, R. M. (2020). Idiopathic Adulthood Ductopenia Causing Cirrhosis. *ACG Case Reports Journal*, 7(3), 1-3.

Duah, A., & Nkrumah, K. N. (2019). Prevalence and predictors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites admitted at medical block in Korle-Bu Teaching Hospital, Ghana. *The Pan African Medical Journal*, 33(1), 1-9.

Duerksen, D. R., Laporte, M., & Jeejeebhoy, K. (2021). Evaluation of Nutrition Status Using the Subjective Global Assessment: Malnutrition, Cachexia, and Sarcopenia. *Nutrition in Clinical Practice*, 36(5), 942-956.

Dundar, H. Z., & Yilmazlar, T. (2015). Management of hepatorenal syndrome. *World Journal of Nephrology*, 4(2), 277-286.

Dunkelberger, J. R., & Song, W.-C. (2010). Complement and its role in innate and adaptive immune responses. *Cell Research*, 20(1), 34-50.

Dupont, B., Dao, T., Joubert, C., Dupont-Lucas, C., Gloro, R., Nguyen-Khac, E., Beaujard, E., Mathurin, P., Vastel, E., Musikas, M., Ollivier, I., & Piquet, M.-A. (2012). Randomised clinical trial: enteral nutrition does not improve the long-term outcome of alcoholic cirrhotic patients with jaundice. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 35(10), 1166-1174.

Earls, J. P. (2000). Comparison studies of CT and MRI in patients with hepatic metastases. *Oncology*, 14(6), 21-28.

El Awdan, S. A., & F. Asaad, G. (2021). Liver fibrosis: Underlying mechanisms and innovative therapeutic approach. A review article. *Biomedical & Pharmacology Journal*, 14(4), 1841-1862.

Elpek, G. Ö. (2014). Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update. *World Journal of Gastroenterology*, 20(23), 7260-7276.

Eslamparast, T., Vandermeer, B., Raman, M., Gramlich, L., Den Heyer, V., Belland, D., Ma, M., & Tandon, P. (2019). Are Predictive Energy Expenditure Equations Accurate in Cirrhosis. *Nutrients*, 11(2), 1-18.

Esper, R. J., Nordaby, R. A., Vilariño, J. O., Paragano, A., Cacharrón, J. L., & Machado, R. A. (2006). Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovascular Diabetology*, 5(1), 1-18.

Fabregat, I., & Caballero-Díaz, D. (2018). Transforming Growth Factor- β -Induced Cell Plasticity in Liver Fibrosis and Hepatocarcinogenesis. *Frontiers in Oncology*, 8(1), 1-18.

Facciorusso, A. (2019). Hepatorenal Syndrome Type 1: Current Challenges And Future Prospects. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 15(1), 1383-1391.

Facciorusso, A., Antonino, M., Orsitto, E., & Sacco, R. (2019). Primary and secondary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: current state of the art. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 13(8), 751-759.

Fallahzadeh, M. A., & Rahimi, R. S. (2022). Hepatic Encephalopathy: Current and Emerging Treatment Modalities. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 20(8), 9-19.

Fallowfield, J. A., Jimenez-Ramos, M., & Robertson, A. (2021). Emerging synthetic drugs for the treatment of liver cirrhosis. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 26(2), 149-163.

Ferenci, P. (2017). Hepatic encephalopathy. *The Gastroenterology Report*, 5(2), 138-147.

Ferenci, P., Caca, K., Loudianos, G., Mieli-Vergani, G., Tanner, S., Sternlieb, I., Schilsky, M., Cox, D., & Berr, F. (2003). Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver International*, 23(3), 139-142.

Fevery, J. (2008). Bilirubin in clinical practice: a review. *Liver International*, 28(5), 592-605.

Fortune, B., & Cardenas, A. (2017). Ascites, refractory ascites and hyponatremia in cirrhosis. *The Gastroenterology Report*, 5(2), 104-112.

Fowell, A. J., Collins, J. E., Duncombe, D. R., Pickering, J. A., Rosenberg, W. M. C., & Benyon, R. C. (2011). Silencing tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) with short interfering RNA reveals a role for TIMP-1 in hepatic stellate cell proliferation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 407(2), 277-282.

Fowler, C. (2013). Management of patients with complications of cirrhosis. *The Nurse Practitioner*, 38(4), 14-21.

Frontera, J. A. (2014). Management of hepatic encephalopathy. *Current Treatment Options in Neurology*, 16(6), 1-37.

Fukui, H., Kawaratani, H., Kaji, K., Takaya, H., & Yoshiji, H. (2018). Management of refractory cirrhotic ascites: challenges and solutions. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*, 10(1), 55-71.

Gallo, A., Dedionigi, C., Civitelli, C., Panzeri, A., Corradi, C., & Squizzato, A. (2020). Optimal Management of Cirrhotic Ascites: A Review for Internal Medicine Physicians. *Journal of Translational Internal Medicine*, 8(4), 220-236.

Gana, J. C., Serrano, C. A., & Ling, S. C. (2016). Angiogenesis and portal-systemic collaterals in portal hypertension. *Annals of Hepatology*, 15(3), 303-313.

Garbuzenko, D. V., & Arefyev, N. O. (2017). Hepatic hydrothorax: An update and review of the literature. *World Journal of Hepatology*, 9(31), 1197-1204.

Garbuzenko, D. V., Arefyev, N. O., & Belov, D. V. (2016). Mechanisms of adaptation of the hepatic vasculature to the deteriorating conditions of blood circulation in liver cirrhosis. *World Journal of Hepatology*, 8(16), 665-672.

Garcia-Martinez, R., Caraceni, P., Bernardi, M., Gines, P., Arroyo, V., & Jalan, R. (2013). Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology*, 58(5), 1836-1846.

García-Martínez, R., Diaz-Ruiz, R., & Poncela, M. (2022). Management of Hepatic Encephalopathy Associated with Advanced Liver Disease. *Clinical Drug Investigation*, 42 Suppl 1, S5-S13.

Garcia-Tsao, G., Friedman, S., Iredale, J., & Pinzani, M. (2010). Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology*, 51(4), 1445-1449.

Garcia-Tsao, G., Lim, J. K., & Members of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program. (2009). Management and treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program. *The American Journal of Gastroenterology*, 104(7), 1802-1829.

Garcia-Tsao, G., Sanyal, A. J., Grace, N. D., Carey, W., Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, & Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. (2007). Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*, 46(3), 922-938.

Geervliet, E., & Bansal, R. (2020). Matrix Metalloproteinases as Potential Biomarkers and Therapeutic Targets in Liver Diseases. *Cells*, 9(5), 1-20.

Ginès, P., Cárdenas, A., Arroyo, V., & Rodés, J. (2004). Management of cirrhosis and ascites. *The New England Journal of Medicine*, 350(16), 1646-1654.

Giusca, S., Jinga, M., Jurcut, C., Jurcut, R., Serban, M., & Gingham, C. (2011). Portopulmonary hypertension: From diagnosis to treatment. *European Journal of Internal Medicine*, 22(5), 441-447.

Gkamprela, E., Deutsch, M., & Pectasides, D. (2017). Iron deficiency anemia in chronic liver disease: etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *Annales de Gastroenterologie et D'hepatologie*, 30(4), 405-413.

Glargaard, S., Boysen, T., Pilely, K., Garred, P., & Ytting, H. (2018). Prognostic value of lectin pathway molecules and complement proteins in ascitic fluid and blood in patients with liver cirrhosis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 53(1), 64-69.

Gokula, R. M., & Khasnis, A. (2003). Asterixis. *Journal of Postgraduate Medicine*, 49(3), 272-275.

Gracia-Sancho, J., Laviña, B., Rodríguez-Vilarrupla, A., García-Calderó, H., Fernández, M., Bosch, J., & García-Pagán, J.-C. (2008). Increased oxidative stress in cirrhotic rat livers: A potential mechanism contributing to reduced nitric oxide bioavailability. *Hepatology*, 47(4), 1248-1256.

Gressner, O. A., Weiskirchen, R., & Gressner, A. M. (2007). Biomarkers of liver fibrosis: clinical translation of molecular pathogenesis or based on liver-dependent malfunction tests. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 381(2), 107-113.

Grilo-Bensusan, I., & Pascasio-Acevedo, J. M. (2016). Hepatopulmonary syndrome: What we know and what we would like to know. *World Journal of Gastroenterology*, 22(25), 5728-5741.

Gulamhusein, A. F., Kamath, P. S. (2017) The epidemiology and pathogenesis of gastrointestinal varices. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*, 19(2), 62-68.

Gunarathne, L. S., Rajapaksha, H., Shackel, N., Angus, P. W., & Herath, C. B. (2020). Cirrhotic portal hypertension: From pathophysiology to novel therapeutics. *World Journal of Gastroenterology*, 26(40), 6111-6140.

- Gunda, D. W., Kilonzo, S. B., Mamballah, Z., Manyiri, P. M., Majinge, D. C., Jaka, H., Kidenya, B. R., & Mazigo, H. D. (2019). The magnitude and correlates of esophageal Varices among newly diagnosed cirrhotic patients undergoing screening fibre optic endoscope before incident bleeding in North-Western Tanzania; a cross-sectional study. *BMC Gastroenterology*, 19(1), 1-9.
- Gupta, A., Pradhan, A., Mehrotra, S., Misra, R., Usman, K., Kumar, A., & Pandey, S. (2022). Prevalence and clinical features of portopulmonary hypertension in patients with hepatic cirrhosis: An echocardiographic study. *Cureus*, 14(5), 1-9.
- Gupta, E., Bajpai, M., & Choudhary, A. (2014). Hepatitis C virus: Screening, diagnosis, and interpretation of laboratory assays. *Asian Journal of Transfusion Science*, 8(1), 19-25.
- Gupta, K., Bhurwal, A., Law, C., Ventre, S., Minacapelli, C. D., Kabaria, S., Li, Y., Tait, C., Catalano, C., & Rustgi, V. K. (2021). Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, 27(26), 3984-4003.
- Gupta, S., & Walker, S. (2021). Testing for cirrhosis. *Australian Prescriber*, 44(6), 197-199.
- Gu, Y., Li, K., Wu, X., & Zhang, J. Z. (2020). Multiple spider angiomas in a patient with chronic hepatic graft-versus-host disease. *Chinese Medical Journal*, 136(6), 749-750.
- Hadjihambi, A., Arias, N., Sheikh, M., & Jalan, R. (2018). Hepatic encephalopathy: a critical current review. *Hepatology International*, 12 Suppl 1, S135-S147.
- Haj Ali, S., Abu Sneineh, A., & Hasweh, R. (2022). Nutritional assessment in patients with liver cirrhosis. *World Journal of Hepatology*, 14(9), 1694-1703.
- Hall, P., & Cash, J. (2012). What is the real function of the liver “function” tests? *The Ulster Medical Journal*, 81(1), 30-36.
- Hari Kumar, K. V. S., & Rastogi, S. K. (2011). Caput medusae in alcoholic liver disease. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 14(4), 508-509.
- Harrison, P. M. (2015). Management of patients with decompensated cirrhosis. *Clinical Medicine*, 15(2), 201-203.
- Hart, M. G., & Hooper, G. (2005). Clinical associations of Dupuytren’s disease. *Postgraduate Medical Journal*, 81(957), 425-428.
- Hasan, L. Z., & Wu, G. Y. (2021). Novel Agents in the Management of Hepatic Encephalopathy: A Review. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 9(5), 749-759.

Häussinger, D., Butz, M., Schnitzler, A., & Görg, B. (2021). Pathomechanisms in hepatic encephalopathy. *Biological Chemistry*, 402(9), 1087-1102.

Hayashi, H., Beppu, T., Shirabe, K., Maehara, Y., & Baba, H. (2014). Management of thrombocytopenia due to liver cirrhosis: a review. *World Journal of Gastroenterology*, 20(10), 2595-2605.

Hayashi, R., Kogiso, T., Kikuchi, N., Yamamoto, K., Nakamura, S., Egawa, H., Hagiwara, N., & Tokushige, K. (2022). Portopulmonary hypertension and the risk of high right ventricular systolic pressure in liver transplant candidates. *PloS one*, 17(4), 1-13.

Heesterbeek, D. A. C., Angelier, M. L., Harrison, R. A., & Rooijackers, S. H. M. (2018). Complement and Bacterial Infections: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Applications. *Journal of Innate Immunity*, 10(6), 455-464.

Heidelbaugh, J. J., & Bruderly, M. (2006). Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *American Family Physician*, 74(5), 756-762.

Heidelbaugh, J. J., & Sherbondy, M. (2006). Cirrhosis and chronic liver failure: part II. Complications and treatment. *American Family Physician*, 74(5), 767-776.

Hemida, K., Al Swaff, R. E., Shabana, S. S., Said, H., & Ali-Eldin, F. (2016). Prediction of Post-operative Mortality in Patients with HCV-related Cirrhosis Undergoing Non-Hepatic Surgeries. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 10(10), 18-21.

Hennedige, T., & Venkatesh, S. K. (2013). Imaging of hepatocellular carcinoma: diagnosis, staging and treatment monitoring. *Cancer Imaging*, 12(1), 530-547.

Hernaez, R., Solà, E., Moreau, R., & Ginès, P. (2017). Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut*, 66(3), 541-553.

Hernandez-Gea, V., Turon, F., Berzigotti, A., & Villanueva, A. (2013). Management of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: focus on portal hypertension. *World Journal of Gastroenterology*, 19(8), 1193-1199.

Hersberger, L., Bargetzi, L., Bargetzi, A., Tribolet, P., Fehr, R., Baechli, V., Geiser, M., Deiss, M., Gomes, F., Kutz, A., Kägi-Braun, N., Hoess, C., Pavlicek, V., Schmid, S., Bilz, S., Sigrist, S., Brändle, M., Benz, C., Henzen, C., Schuetz, P. (2020). Nutritional risk screening (NRS 2002) is a strong and modifiable predictor risk score for short-term and long-term clinical outcomes: secondary analysis of a prospective randomised trial. *Clinical Nutrition*, 39(9), 2720-2729.

Ho V. (2008). Current concepts in the management of hepatopulmonary syndrome. *Vascular health and risk management*, 4(5), 1035–1041.

Homann, C., Varming, K., Hogasen, K., Mollnes T. E., Graudal, N., Thomsen A. C., & Garred, P. (1997). Acquired C3 deficiency in patients with alcoholic cirrhosis predisposes to infection and increased mortality. *Gut*, 40(1), 544-549.

Höner Zu Siederdissen, C., & Cornberg, M. (2016). Management of HBV and HBV/HDV-Associated Liver Cirrhosis. *Visceral Medicine*, 32(2), 86-94.

Huang, C.-H., Lee, C.-H., & Chang, C. (2022). Spontaneous Bacterial Peritonitis in Decompensated Liver Cirrhosis—A Literature Review. *Livers*, 2(3), 214-232.

Huber, A., Ebner, L., Heverhagen, J. T., & Christe, A. (2015). State-of-the-art imaging of liver fibrosis and cirrhosis: A comprehensive review of current applications and future perspectives. *European Journal of Radiology Open*, 2(1), 90-100.

Huber, A., Ebner, L., Montani, M., Semmo, N., Roy Choudhury, K., Heverhagen, J., & Christe, A. (2014). Computed tomography findings in liver fibrosis and cirrhosis. *Swiss Medical Weekly*, 144(1), 1-12.

Hudson, M., & Schuchmann, M. (2019). Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and/or rifaximin: a review of the evidence. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 31(4), 434-450.

Huimin, Q., Hongtao, L., Mingyou, X., Chunming, W., Goujun, L., & Jianxin, Q. (2006). Nutritional Support Treatment for Severe Chronic Hepatitis and Posthepatic Cirrhosis. *Journal of Huazhong University of Science and Technology*, 26(2), 217-220.

Huisman, E. J., Trip, E. J., Siersema, P. D., van Hoek, B., & van Erpecum, K. J. (2011). Protein energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 23(11), 982-989.

Hunold, P., Berg, T., Seehofer, D., Sucher, R., Herber, A., Isermann, B., Thiery, J., & Kaiser, T. (2021). Experiences from six years of quality assured Model of End Stage Liver Disease (MELD) diagnostics. *PloS One*, 16(8), 1-10.

Huo, T. I., Lin, H. C., Wu, J. C., Lee, F.-Y., Hou, M.-C., Lee, P.-C., Chang, F.-Y., & Lee, S.-D. (2006). Proposal of a modified Child-Turcotte-Pugh scoring system and comparison with the model for end-stage liver disease for outcome prediction in patients with cirrhosis. *Liver Transplantation*, 12(1), 65-71.

Hytioglou, P., Snover, D. C., Alves, V., Balabaud, C., Bhathal, P. S., Bioulac-Sage, P., Crawford, J. M., Dhillon, A. P., Ferrell, L., Guido, M., Nakanuma, Y., Paradis, V., Quaglia, A., Theise, N. D., Thung, S. N., Tsui, W. M. S., & van Leeuwen, D. J. (2012). Beyond “cirrhosis”: a proposal from the International Liver Pathology Study Group. *American Journal of Clinical Pathology*, 137(1), 5-9.

Ibrahim, E. S., & Houseni, M. (2021). Oral nutritional supplements (ONSs) for cirrhotic patients undergoing liver resection assessed by ultrasound measurement of rectus femoris and anterior tibialis muscles thickness. Randomized clinical trial. *Saudi Journal of Anaesthesia*, 15(2), 116-122.

Idilman, R., Aydogan, M., Oruncu, M. B., Kartal, A., Elhan, A. H., Ellik, Z., Gumussoy, M., Er, R., Ozercan, M., Duman, S., Toruner, M., Cinar, K., Soykan, I., Beyler, A. R., & Ozkan, H. (2021). Natural History of Cirrhosis: Changing Trends in Etiology Over the Years. *Digestive Diseases*, 39(4), 358-365.

Imuro, Y., & Brenner, D. A. (2008). Matrix metalloproteinase gene delivery for liver fibrosis. *Pharmaceutical Research*, 25(2), 249-258.

Inchingolo, R., Posa, A., Mariappan, M., & Spiliopoulos, S. (2019). Locoregional treatments for hepatocellular carcinoma: Current evidence and future directions. *World Journal of Gastroenterology*, 25(32), 4614-4628.

Islam, R., Kundu, S., Jha, S. B., Rivera, A. P., Flores Monar, G. V., Islam, H., Puttagunta, S. M., & Sange, I. (2022). Cirrhosis and Coagulopathy: Mechanisms of Hemostasis Changes in Liver Failure and Their Management. *Cureus*, 14(4), 1-12.

Ismail, B. E. S., & Cabrera, R. (2013). Management of liver cirrhosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Chinese Clinical Oncology*, 2(4), 1-19.

Iwakiri, Y. (2012). Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension. *Liver International*, 32(2), 199-213.

Iwakiri, Y., & Groszmann, R. J. (2007). Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 46(5), 927-934.

Iwakiri, Y., Shah, V., & Rockey, D. C. (2014). Vascular pathobiology in chronic liver disease and cirrhosis – Current status and future directions. *Journal of Hepatology*, 61(4), 912-924

Iwakiri, Y., & Trebicka, J. (2021). Portal hypertension in cirrhosis: Pathophysiological mechanisms and therapy. *JHEP Reports: Innovation in Hepatology*, 3(4), 1-14.

Iwasa, M., Iwata, K., Hara, N., Hattori, A., Ishidome, M., Sekoguchi-Fujikawa, N., Mifuji-Moroka, R., Sugimoto, R., Fujita, N., Kobayashi, Y., & Takei, Y. (2013). Nutrition therapy using a multidisciplinary team improves survival rates in patients with liver cirrhosis. *Nutrition*, 29(12), 1418-1421.

Iyer, V. N., Swanson, K. L., Cartin-Ceba, R., Dierkhising, R. A., Rosen, C. B., Heimbach, J. K., Wiesner, R. H., & Krowka, M. J. (2013). Hepatopulmonary syndrome: favorable outcomes in the MELD exception era. *Hepatology*, 57(6), 2427-2435.

Jain, P., Shasthry, S. M., Choudhury, A. K., Maiwall, R., Kumar, G., Bharadwaj, A., Arora, V., Vijayaraghavan, R., Jindal, A., Sharma, M. K., Bhatia, V., & Sarin, S. K. (2021). Alcohol associated liver cirrhotics have higher mortality after index hospitalization: Long-term data of 5,138 patients. *Clinical and Molecular Hepatology*, 27(1), 175-185.

Javaid, N., Khan, Z., Ali, M. A., & Tahir, S. K. (2022). Evaluating The Impact Of Early Nutritional Assessment and Intervention In Hospitalized Liver Cirrhosis Patients. *Arquivos De Gastroenterologia*, 59(1), 22-28.

Jiang, J. X., & Török, N. J. (2013). Liver Injury and the Activation of the Hepatic Myofibroblasts. *Current Pathobiology Reports*, 1(3), 215-223.

Jones, E. A., & Weissenborn, K. (1997). Neurology and the liver. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 63(3), 279-293.

Jose, A., Kay, D., & Elwing, J. M. (2022). Treatment of Portopulmonary Hypertension (PoPH): A review. *Journal of Liver Transplantation*, 6(1), 1-6.

Juza, R. M., & Pauli, E. M. (2014). Clinical and surgical anatomy of the liver: a review for clinicians. *Clinical Anatomy*, 27(5), 764-769.

Kaegi-Braun, N., Tribolet, P., Baumgartner, A., Fehr, R., Baechli, V., Geiser, M., Deiss, M., Gomes, F., Kutz, A., Hoess, C., Pavlicek, V., Schmid, S., Bilz, S., Sigrist, S., Brändle, M., Benz, C., Henzen, C., Thomann, R., Rutishauser, J., Schuetz, P. (2021). Value of handgrip strength to predict clinical outcomes and therapeutic response in malnourished medical inpatients: Secondary analysis of a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 114(2), 731-740.

Kalaitzakis, E. (2014). Gastrointestinal dysfunction in liver cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, 20(40), 14686-14695.

Kalluru, R., Gadde, S., Chikatimalla, R., Dasaradhan, T., Koneti, J., & Cherukuri, S. P. (2022). Cirrhotic Cardiomyopathy: The Interplay Between Liver and Heart. *Cureus*, 14(8), 1-14.

Kamal, A. T., Osman, E. N., & Shahin, R. Y. (2012). Role of ascitic fluid C3 in spontaneous bacterial peritonitis. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 13(1), 81-85.

Kamath, P. S., & Kim, W. R. (2007). The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*, 45(3), 797-805.

Kamisako, T., Kobayashi, Y., Takeuchi, K., Ishihara, T., Higuchi, K., Tanaka, Y., Gabazza, E. C., & Adachi, Y. (2000). Recent advances in bilirubin metabolism research: the molecular mechanism of hepatocyte bilirubin transport and its clinical relevance. *Journal of Gastroenterology*, 35(9), 659-664.

- Kappus, M. R., & Bajaj, J. S. (2012). Covert hepatic encephalopathy: not as minimal as you might think. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 10(11), 1208-1219.
- Kashani, A., Landaverde, C., Medici, V., & Rossaro, L. (2008). Fluid retention in cirrhosis: pathophysiology and management. *Monthly Journal of the Association of Physicians*, 101(2), 71-85.
- Kasztelan-Szczerbinska, B., & Cichoz-Lach, H. (2019). Refractory ascites—the contemporary view on pathogenesis and therapy. *PeerJ*, 7(1), 1-22.
- Kasztelan-Szczerbinska, B., Słomka, M., Celinski, K., Serwacki, M., Szczerbinski, M., & Cichoz-Lach, H. (2011). Prevalence of spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic inpatients with decompensated liver cirrhosis - a pilot study. *Advances in Medical Sciences*, 56(1), 13-17.
- Kaul, V., V., & Munoz, S. J. (2000). Coagulopathy of Liver Disease. *Current Treatment Options in Gastroenterology*, 3(6), 433-438.
- Kawaratani, H., Fukui, H., & Yoshiji, H. (2017). Treatment for cirrhotic ascites. *Hepatology Research*, 47(2), 166-177.
- Kearns, P. J., Young, H., Garcia, G., Blaschke, T., O'Hanlon, G., Rinki, M., Sucher, K., & Gregory, P. (1992). Accelerated Improvement of Alcoholic Liver Disease With Enteral Nutrition. *Gastroenterology*, 102(1), 200-205.
- Keller, U. (2019). Nutritional Laboratory Markers in Malnutrition. *Journal of Clinical Medicine Research*, 8(6), 2-11.
- Kerbert, A. J., Engelmann, C., & Jalan, R. (2018). Neurocritical Care Management of Hepatic Encephalopathy and Coma in Liver Failure. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 39(5), 523-537.
- Khasnis, A., & Gokula, R. M. (2002). Spider nevus. *Journal of Postgraduate Medicine*, 48(4), 307-309.
- Khemlina, G., Ikeda, S., & Kurzrock, R. (2017). The biology of Hepatocellular carcinoma: implications for genomic and immune therapies. *Molecular Cancer*, 16(1), 1-10.
- Kiafar, C., & Gilani, N. (2008). Hepatic hydrothorax: Current concepts of pathophysiology and treatment options: Concise Review. *Annals of Hepatology*, 7(4), 313-320.
- Kim, K. A., & Jeong, S. H. (2011). The diagnosis and treatment of primary biliary cirrhosis. *The Korean Journal of Hepatology*, 17(3), 173-179.
- Kim, Y. D. (2014). Management of acute variceal bleeding. *Clinical Endoscopy*, 47(4), 308-314.

- Kim, Y., Kim, K., & Jang, I. (2019). Analysis of mortality prognostic factors using model for end-stage liver disease with incorporation of serum-sodium classification for liver cirrhosis complications: A retrospective cohort study. *Medicine*, 98(45), 1-8.
- Kiran, R., Harshitha, & Bhargava, M. (2022). Mid-upper arm circumference and neck circumference to screen for overweight-obesity in young adults in South India. *Heliyon*, 8(12), 1-7.
- Kondrup, J., Allison, S. P., Elia, M., Vellas, B., & Plauth, M. (2003). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clinical Nutrition*, 22(4), 415-421.
- Koretz, R. L., Avenell, A., Lipman, T. O. (2012). Nutritional support for liver disease (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012(5), 1465-1858.
- Krajden, M., McNabb, G., & Petric, M. (2005). The laboratory diagnosis of hepatitis B virus. *The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology*, 16(2), 65-72.
- Kroc, Ł., Fife, E., Piechocka-Wochniak, E., Sołtysik, B., & Kostka, T. (2021). Comparison of Nutrition Risk Screening 2002 and Subjective Global Assessment Form as Short Nutrition Assessment Tools in Older Hospitalized Adults. *Nutrients*, 13(1), 1-10.
- Kuiper, J. J., van Buuren, H. R., & de Man, R. A. (2007). Ascites in cirrhosis: a review of management and complications. *The Netherlands Journal of Medicine*, 65(8), 283-288.
- Kujovich, J. L. (2015). Coagulopathy in liver disease: a balancing act. *Hematology*, 20(1), 243-249.
- Labidi, A., Baccouche, H., Fekih, M., Mahjoub, S., BenMustapha, N., Serghini, M., BenRomdhane, N., & Boubaker, J. (2019). The relationship between coagulation disorders and the risk of bleeding in cirrhotic patients. *Annals of Hepatology*, 18(4), 627-632.
- Lachowski, D., Cortes, E., Rice, A., Pinato, D., Rombouts, K., & Del Rio Hernandez, A. (2019). Matrix stiffness modulates the activity of MMP-9 and TIMP-1 in hepatic stellate cells to perpetuate fibrosis. *Scientific Reports*, 9(1), 1-9.
- La Mura, V., & Salerno, F. (2016). Therapy of the refractory ascites: Total paracentesis vs. TIPS. *Gastroenterologia Y Hepatologia*, 39(7), 477-480.
- Larrey, D., Meunier, L., & Ursic-Bedoya, J. (2017). Liver Biopsy in Chronic Liver Diseases: Is There a Favorable Benefit: Risk Balance? *Annals of Hepatology*, 16(4), 487-489.
- Lata, J. (2012). Hepatorenal syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, 18(36), 4978-4984.

- Leal-Alvarado, T. M., Escalante-Sandoval, I., Gálvez-Romero, J. L., Ávila-López, P., Flores-Castillo, J. L., & Galván-Ramírez, M. (2020). Physiopathological and diagnostic aspects of cirrhotic cardiomyopathy. *Archivos de Cardiología de Mexico*, 90(2), 154-162.
- Le Cornu, K. A., McKiernan, F. J., Kapadia, S. A., & Neuberger, J. M. (2000). A prospective randomized study of preoperative nutritional supplementation in patients awaiting elective orthotopic liver transplantation. *Transplantation*, 69(7), 1364-1369.
- Lee, J. J. X., Tai, D. W.-M., & Choo, S. P. (2021). Locoregional therapy in hepatocellular carcinoma: when to start and when to stop and when to revisit. *ESMO Open*, 6(3), 1-5.
- Leiva, J. G., Salgado, J. M., Estradas, J., Torre, A., & Uribe, M. (2007). Pathophysiology of ascites and dilutional hyponatremia: contemporary use of aquaretic agents. *Annals of Hepatology*, 6(4), 214-221.
- Lemoine, S., Cadoret, A., El Mourabit, H., Thabut, D., & Housset, C. (2013). Origins and functions of liver myofibroblasts. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1832(7), 948-954.
- Li, C. P., Lee, F. Y., Hwang, S. J., Chang, F. Y., Lin, H. C., Lu, R. H., Hou, M. C., Chu, C. J., Chan, C. C., Luo, J. C., & Lee, S. D. (1999). Role of substance P in the pathogenesis of spider angiomas in patients with nonalcoholic liver cirrhosis. *The American Journal of Gastroenterology*, 94(2), 502-507.
- Li, H. (2021). Angiogenesis in the progression from liver fibrosis to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 15(3), 217-233.
- Limdi, J. K., & Hyde, G. M. (2003). Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgraduate Medical Journal*, 79(932), 307-312.
- Ling, M., & Murali, M. (2019). Analysis of the Complement System in the Clinical Immunology Laboratory. *Clinics in Laboratory Medicine*, 39(4), 579-590.
- Lisman, T., & Leebeek, F. W. G. (2007). Hemostatic alterations in liver disease: a review on pathophysiology, clinical consequences, and treatment. *Digestive Surgery*, 24(4), 250-258.
- Liu, A., Yoo, E. R., Siddique, O., Perumpail, R. B., Cholanteril, G., & Ahmed, A. (2017). Hepatic encephalopathy: what the multidisciplinary team can do. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 10(1), 113-119.
- Liu, X., Xu, J., Brenner, D. A., & Kisseleva, T. (2013). Reversibility of Liver Fibrosis and Inactivation of Fibrogenic Myofibroblasts. *Current Pathobiology Reports*, 1(3), 209-214.

Li, Y., Liu, H., Chen, K., Wu, X., Wu, J., Yang, Z., Yao, L., Wen, G., Zhang, C., Chen, X., Chen, X., Tang, D., Wang, X., & Liu, J. (2021). Pathological Significance and Prognostic Roles of Indirect Bilirubin/Albumin Ratio in Hepatic Encephalopathy. *Frontiers of Medicine*, 8(1), 1-12.

Llovet, J. M., Kelley, R. K., Villanueva, A., Singal, A. G., Pikarsky, E., Roayaie, S., Lencioni, R., Koike, K., Zucman-Rossi, J., & Finn, R. S. (2021). Hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews. Disease Primers*, 7(1), 1-28.

López-Franco, Ó., Morin, J.-P., Cortés-Sol, A., Molina-Jiménez, T., Del Moral, D. I., Flores-Muñoz, M., Roldán-Roldán, G., Juárez-Portilla, C., & Zepeda, R. C. (2021). Cognitive Impairment After Resolution of Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Neuroscience*, 15(1), 1-11.

López-Velázquez, J. A., Chávez-Tapia, N. C., Ponciano-Rodríguez, G., Sánchez-Valle, V., Caldwell, S. H., Uribe, M., & Méndez-Sánchez, N. (2013). Bilirubin alone as a biomarker for short-term mortality in acute-on-chronic liver failure: an important prognostic indicator. *Annals of Hepatology*, 13(1), 98-104.

Lorente, S., Hautefeuille, M., & Sanchez-Cedillo, A. (2020). The liver, a functionalized vascular structure. *Scientific Reports*, 10(1), 1-10.

Lowe, M. C., & D'Angelica, M. I. (2016). Anatomy of Hepatic Resectional Surgery. *The Surgical Clinics of North America*, 96(2), 183-195.

Lv, X.-Y., Ding, H.-G., Zheng, J.-F., Fan, C.-L., & Li, L. (2020). Rifaximin improves survival in cirrhotic patients with refractory ascites: A real-world study. *World Journal of Gastroenterology*, 26(2), 199-218.

Lv, Y., Han, G., & Fan, D. (2018). Hepatic hydrothorax. *Annals of Hepatology*, 17(1), 33-46.

Maàji, S. M., Yakubu, A., & Odunko, D. D. (2013). Pattern of abnormal ultrasonographic findings in patients with clinical suspicion of chronic liver disease in Sokoto and its environs. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 3(3), 202-206.

Ma, B., Shang, T., Huang, J., Tu, Z., Wang, Y., Han, Y., Wen, X., & Jin, Q. (2022). Analysis of clinical features and prognostic factors in patients with hepatic hydrothorax: a single-center study from China. *BMC Gastroenterology*, 22(1), 1-10.

Macken, L., Mason, L., Evans, C., Gage, H., Jordan, J., Austin, M., Parnell, N., Cooper, M., Steer, S., Boles, J., Bremner, S., Lambert, D., Crook, D., Earl, G., Timeyin, J., & Verma, S. (2018). Palliative long-term abdominal drains versus repeated drainage in individuals with untreatable ascites due to advanced cirrhosis: study protocol for a feasibility randomised controlled trial. *Trials*, 19(1), 1-15.

Macpherson, I., Nobes, J. H., Dow, E., Furrie, E., Miller, M. H., Robinson, E. M., & Dillon, J. F. (2020). Intelligent Liver Function Testing: Working Smarter to Improve

Patient Outcomes in Liver Disease. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, 5(5), 1090-1100.

Maekawa, M. (2017). Palmar erythema as a sign of cancer. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 84(9), 666-667.

Maharshi, S., Sharma, B. C., Sachdeva, S., Srivastava, S., & Sharma, P. (2016). Efficacy of Nutritional Therapy for Patients With Cirrhosis and Minimal Hepatic Encephalopathy in a Randomized Trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 14(3), 454-460.

Maharshi, S., Sharma, B. C., & Srivastava, S. (2015). Malnutrition in cirrhosis increases morbidity and mortality. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 30(10), 1507-1513.

Mahdavi, A. M., Ostadrahimi, A., & Safaiyan, A. (2010). Subjective global assessment of nutritional status in children. *Maternal & Child Nutrition*, 6(4), 374-381.

Mahmoudinezhad, M., Khalili, M., Rezaeemanesh, N., Farhoudi, M., & Eskandarieh, S. (2021). Subjective global assessment of malnutrition and dysphagia effect on the clinical and Para-clinical outcomes in elderly ischemic stroke patients: a community-based study. *BMC Neurology*, 21(1), 1-8.

Mak, C. M., & Lam, C.-W. (2008). Diagnosis of Wilson's disease: a comprehensive review. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 45(3), 263-290.

Makhija, S., & Baker, J. (2008). The Subjective Global Assessment: a review of its use in clinical practice. *Nutrition in Clinical Practice*, 23(4), 405-409.

Mak, L.Y., Cruz-Ramón, V., Chinchilla-López, P., Torres, H. A., LoConte, N. K., Rice, J. P., Foxhall, L. E., Sturgis, E. M., Merrill, J. K., Bailey, H. H., Méndez-Sánchez, N., Yuen, M. F., & Hwang, J. P. (2018). Global Epidemiology, Prevention, and Management of Hepatocellular Carcinoma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting*, 38(1), 262-279.

Malekshahi, Z., Schiela, B., Bernklau, S., Banki, Z., Würzner, R., & Stoiber, H. (2020). Interference of the Zika Virus E-Protein With the Membrane Attack Complex of the Complement System. *Frontiers in Immunology*, 11(1), 1-7.

Mallet, M., Rudler, M., & Thabut, D. (2017). Variceal bleeding in cirrhotic patients. *The Gastroenterology Report*, 5(3), 185-192.

Mamone, G., Cortis, K., Sarah, A., Caruso, S., & Miraglia, R. (2018). Hepatic morphology abnormalities: beyond cirrhosis. *Abdominal Radiology*, 43(7), 1612-1626.

- Mancuso, L., Scordato, F., Pieri, M., Valerio, E., & Mancuso, A. (2013). Management of portopulmonary hypertension: new perspectives. *World Journal of Gastroenterology*, 19(45), 8252-8257.
- Mandorfer, M., & Simbrunner, B. (2021). Prevention of First Decompensation in Advanced Chronic Liver Disease. *Clinics in Liver Disease*, 25(2), 291-310.
- Manrai, M., Dawra, S., Kapoor, R., Srivastava, S., & Singh, A. (2022). Anemia in cirrhosis: An underestimated entity. *World Journal of Clinical Cases*, 10(3), 777-789.
- Man Shrestha, S. (2021). Splenomegaly and hypersplenism in hepatic vena cava syndrome. *Hepatology Forum*, 2(2), 69-75.
- Marcellin, P., & Kutala, B. K. (2018). Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening. *Liver International*, 38 Suppl 1, S2-S6.
- Marciano, S., Díaz, J. M., Dirchwolf, M., & Gadano, A. (2019). Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: incidence, outcomes, and treatment strategies. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*, 11(1), 13-22.
- Mathern, D. R., & Heeger, P. S. (2015). Molecules Great and Small: The Complement System. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10(9), 1636-1650.
- Matheson, E. M., Nelson, J. L., Baggs, G. E., Luo, M., & Deutz, N. E. (2021). Specialized oral nutritional supplement (ONS) improves handgrip strength in hospitalized, malnourished older patients with cardiovascular and pulmonary disease: A randomized clinical trial. *Clinical Nutrition*, 40(3), 844-849.
- Mathew, R. P., & Venkatesh, S. K. (2018). Liver vascular anatomy: a refresher. *Abdominal Radiology*, 43(8), 1886-1895.
- Mattos, A. A., Wiltgen, D., Jotz, R. F., Dornelles, C. M. R., Fernandes, M. V., & Mattos, Z. (2020). Spontaneous bacterial peritonitis and extraperitoneal infections in patients with cirrhosis. *Annals of Hepatology*, 19(5), 451-457.
- McClain, C. J. (2016). Nutrition in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology & Hepatology*, 12(8), 507-510.
- McCormick, P. A., & Murphy, K. M. (2000). Splenomegaly, hypersplenism and coagulation abnormalities in liver disease. *Bailliere's Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*, 14(6), 1009-1031.
- McEvoy, S. H., McCarthy, C. J., Lavelle, L. P., Moran, D. E., Cantwell, C. P., Skehan, S. J., Gibney, R. G., & Malone, D. E. (2013). Hepatocellular carcinoma: illustrated guide to systematic radiologic diagnosis and staging according to

guidelines of the American Association for the Study of Liver Diseases. *Radiographics*, 33(6), 1653-1668.

Mehta, S. S., & Fallon, M. B. (2013). Muscle cramps in liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 11(11), 1385-1391.

Mejias, M., Balvey, A., & Fernandez, M. (2020). Crosstalk Between Angiogenesis and Fibrogenesis in Liver Disease. *Current Tissue Microenvironment Reports*, 1(3), 121-129.

Melas, N., Haji Younes, A., & Magnusson, P. (2019). A case of fatal cutaneous caput medusae hemorrhage. *Clinical Case Reports*, 7(3), 452-455.

Menon, K. V., & Kamath, P. S. (2000). Managing the complications of cirrhosis. *Mayo Clinic Proceedings*. Mayo Clinic, 75(5), 501-509.

Mercado-Irizarry, A., & Torres, E. A. (2016). Cryptogenic cirrhosis: Current knowledge and future directions. *Clinics in Liver Disease*, 7(4), 69-72.

Meri, S. (2016). Self-nonself discrimination by the complement system. *FEBS Letters*, 590(15), 2418-2434.

Merle, N. S., Church, S. E., Fremeaux-Bacchi, V., & Roumenina, L. T. (2015). Complement System Part I - Molecular Mechanisms of Activation and Regulation. *Frontiers in Immunology*, 6(1), 1-30.

Merle, N. S., Noe, R., Halbwachs-Mecarelli, L., Fremeaux-Bacchi, V., & Roumenina, L. T. (2015). Complement System Part II: Role in Immunity. *Frontiers in Immunology*, 6(1), 1-26.

Merli, M. (2020). Nutrition in cirrhosis: Dos and Don'ts. *Journal of Hepatology*, 73(6), 1563-1565.

Merli, M., Berzigotti, A., Zelber-Sagi, S., Dasarathy, S., Montagnese, S., Genton, L., Plauth, M. & Parés, A. (2019). EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *Journal of Hepatology*, 70(1), 172-193.

Mesquita, R. C., Leite-Mor, M. M., & Parise, E. R. (1997). Fibronectin in the ascitic fluid of cirrhotic patients: correlation with biochemical risk factors for the development of spontaneous bacterial peritonitis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 30(7), 843-847.

Minemura, M., Tajiri, K., & Shimizu, Y. (2009). Systemic abnormalities in liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 15(24), 2960-2974.

Mitra, V., & Metcalf, J. (2009). Functional anatomy and blood supply of the liver. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 10(7), 332-333.

Møller, S., Henriksen, J. H., & Bendtsen, F. (2014). Extrahepatic complications to cirrhosis and portal hypertension: haemodynamic and homeostatic aspects. *World Journal of Gastroenterology*, 20(42), 15499-15517.

Moon, A. M., Singal, A. G., & Tapper, E. B. (2020). Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18(12), 2650-2666.

Moore, A. H. (2019). Thrombocytopenia in Cirrhosis: A Review of Pathophysiology and Management Options. *Clinics in Liver Disease*, 14(5), 183-186.

Moore, C. M., & Van Thiel, D. H. (2013). Cirrhotic ascites review: Pathophysiology, diagnosis and management. *World Journal of Hepatology*, 5(5), 251-263.

Morley, J. E. (2018). Editorial: Defining Undernutrition (Malnutrition) in Older Persons. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 22(3), 308-310.

Motola-Kuba, D., Zamora-Valdés, D., Uribe, M., & Méndez-Sánchez, N. (2006). Hepatocellular carcinoma. An overview. *Annals of Hepatology*, 5(1), 16-24.

Moulton, E. A., Atkinson, J. P., & Buller, R. M. L. (2008). Surviving mousepox infection requires the complement system. *PLoS Pathogens*, 4(12), 1-14.

Muciño-Bermejo, J., Carrillo-Esper, R., Uribe, M., & Méndez-Sánchez, N. (2013). Coagulation abnormalities in the cirrhotic patient. *Annals of Hepatology*, 12(5), 713-724.

Muir, A. J. (2015). Understanding the Complexities of Cirrhosis. *Clinical Therapeutics*, 37(8), 1822-1836.

Murphy, F. R., Issa, R., Zhou, X., Ratnarajah, S., Arthur, M. J. P., Benyon, C., Iredale, J. P., & Nagase, H. (2002). Inhibition of Apoptosis of Activated Hepatic Stellate Cells by Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 Is Mediated via Effects on Matrix Metalloproteinase Inhibition. *The Journal of Biological Chemistry*, 277(13), 11069-11076.

Musa, I. R., Omar, S. M., & Adam, I. (2022). Mid-upper arm circumference as a substitute for body mass index in the assessment of nutritional status among adults in eastern Sudan. *BMC Public Health*, 22(1), 1-8.

Mustafa, M. G., Al Mamun, M. A., & Alam, A. K. M. K. (2009). Study on ascitic fluid protein level in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Bangladesh Medical Research Council Bulletin*, 35(2), 41-43.

Mustafa, G., Khan, M., Alam, K., Rahman, S., Ahmad, N., Alam, S., & Ahmed, S. (2007). Study on ascitic fluid complement 3 level in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis and without spontaneous bacterial peritonitis. *The Internet Journal of Gastroenterology*, 6(1), 1905-1907.

Mustapha, S. (2020). Cirrhotic ascites: A review of pathophysiology and management. *Nigerian journal of gastroenterology and hepatology*, 12(1), 3-12.

Nam, T. K., Low, Q. J., & Gew, L. T. (2021). Recurrent Right Sided Pleural Effusion in a Cirrhotic Patient. *Annals of Clinical Case Reports*, 6(1), 1-2.

Nesargikar, P. N., Spiller, B., & Chavez, R. (2012). The complement system: history, pathways, cascade and inhibitors. *European Journal of Microbiology & Immunology*, 2(2), 103-111.

Ng, C. K. F., Chan, M. H. M., Tai, M. H. L., & Lam, C. W. K. (2007). Hepatorenal syndrome. *The Clinical Biochemist*, 28(1), 11-17.

Ngo, H., & Gantioque, R. (2017). Predictors of spontaneous bacterial peritonitis (SBP) in liver cirrhosis: Current knowledge and future frontiers. *Open Journal of Gastroenterology*, 07(12), 297-307.

Norcia, L. F., Watanabe, E. M., Hamamoto Filho, P. T., Hasimoto, C. N., Pelafsky, L., de Oliveira, W. K., & Sassaki, L. Y. (2022). Polycystic Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*, 14(1), 135-161.

Norman, K., Kirchner, H., Freudenreich, M., Ockenga, J., Lochs, H., & Pirlich, M. (2008). Three month intervention with protein and energy rich supplements improve muscle function and quality of life in malnourished patients with non-neoplastic gastrointestinal disease--a randomized controlled trial. *Clinical Nutrition*, 27(1), 48-56.

Norman, K., Stobäus, N., Gonzalez, M. C., Schulzke, J.-D., & Pirlich, M. (2011). Hand grip strength: outcome predictor and marker of nutritional status. *Clinical Nutrition*, 30(2), 135-142.

Northup, P. G., & Caldwell, S. H. (2013). Coagulation in liver disease: a guide for the clinician. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 11(9), 1064-1074.

Novo, E., Cannito, S., Paternostro, C., Bocca, C., Miglietta, A., & Parola, M. (2014). Cellular and molecular mechanisms in liver fibrogenesis. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 548(1), 20-37.

Nowak-Szczepanska, N., Gomula, A., & Koziel, S. (2019). Mid-upper arm circumference and body mass index as different screening tools of nutritional and weight status in Polish schoolchildren across socio-political changes. *Scientific Reports*, 9(1), 12399.

Nusrat, S., Khan, M. S., Fazili, J., & Madhoun, M. F. (2014). Cirrhosis and its complications: evidence based treatment. *World Journal of Gastroenterology*, 20(18), 5442-5460.

Oaf, O., Boghdadi, I., Koraha, T. M., & Dala, A. (2017). Angiogenesis in liver cirrhosis. *Menoufia Medical Journal*, 30(1), 1-5.

O'Brien, R. M., Cannon, A., Reynolds, J. V., Lysaght, J., & Lynam-Lennon, N. (2021). Complement in Tumourigenesis and the Response to Cancer Therapy. *Cancers*, 13(6), 1-32.

Oey, R. C., van Buuren, H. R., & de Man, R. A. (2016). The diagnostic work-up in patients with ascites: current guidelines and future prospects. *The Netherlands Journal of Medicine*, 74(8), 330-335.

Ojetti, V., Lauritano, E. C., Barbaro, F., Migneco, A., Ainora, M. E., Fontana, L., Gabrielli, M., & Gasbarrini, A. (2009). Rifaximin pharmacology and clinical implications. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 5(6), 675-682.

Ojo, G., & Adetola, O. (2017). The relationship between skinfold thickness and body Mass Index in estimating body fat percentage on Bowen university students. *International Biological and Biomedical Journal*, 3(3), 138-144.

Olcina, M. M., Kim, R. K., Melemenidis, S., Graves, E. E., & Giaccia, A. J. (2019). The tumour microenvironment links complement system dysregulation and hypoxic signalling. *The British Journal of Radiology*, 92(1), 1-11.

Onimawo, I. A., Echendu, C. A., & Njoku, U. M. (2004). Body Composition and Nutrient Intake of Hypertensive Elders and Middle-Aged Men and Women in Nigeria. *Journal of nutrition for the elderly*, 24(2), 55-67.

Orlando, R., Lirussi, F., Basso, S. M. M., & Lumachi, F. (2011). Splenomegaly as risk factor of liver cirrhosis. A retrospective cohort study of 2,525 patients who underwent laparoscopy. *In Vivo*, 25(6), 1009-1012.

Ostrycharz, E., & Hukowska-Szematowicz, B. (2022). New Insights into the Role of the Complement System in Human Viral Diseases. *Biomolecules*, 12(2), 1-30.

Parola, M., & Pinzani, M. (2019). Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Molecular Aspects of Medicine*, 65(1), 37-55.

Pavlovic Markovic, A., Stojkovic Lalosevic, M., Mijac, D. D., Milovanovic, T., Dragasevic, S., Sokic Milutinovic, A., & Krstic, M. N. (2022). Jaundice as a Diagnostic and Therapeutic Problem: A General Practitioner's Approach. *Digestive diseases*, 40(3), 362-369.

Peck-Radosavljevic, M. (2000). Thrombocytopenia in liver disease. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 14 Suppl 4, S60-S66.

Peck-Radosavljevic, M. (2001). Hypersplenism. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 13(4), 317-323.

Pedersen, J. S., Bendtsen, F., & Møller, S. (2015). Management of cirrhotic ascites. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 6(3), 124-137.

Peng, Y., Qi, X., & Guo, X. (2016). Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine*, 95(8), 1-29.

Perez, I. C., Bolte, F. J., Bigelow, W., Dickson, Z., & Shah, N. L. (2021). Step by Step: Managing the Complications of Cirrhosis. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*, 13(1), 45-57.

Perini, R. F., Camara, P. R. S., & Ferraz, J. G. P. (2009). Pathogenesis of portal hypertensive gastropathy: translating basic research into clinical practice. *Nature Clinical Practice. Gastroenterology & Hepatology*, 6(3), 150-158.

Periyalwar, P., & Dasarathy, S. (2012). Malnutrition in cirrhosis: contribution and consequences of sarcopenia on metabolic and clinical responses. *Clinics in Liver Disease*, 16(1), 95-131.

Pfisterer, N., Unger, L. W., & Reiberger, T. (2021). Clinical algorithms for the prevention of variceal bleeding and rebleeding in patients with liver cirrhosis. *World Journal of Hepatology*, 13(7), 731-746.

Phadke, M., Nair, R., Menon, P., & Singal, V. (2020). Evolution of Anthropometry in Malnutrition. *International Journal of Nutrition*, 4(4), 25-35.

Pinter, M., Trauner, M., Peck-Radosavljevic, M., & Sieghart, W. (2016). Cancer and liver cirrhosis: implications on prognosis and management. *ESMO Open*, 1(2), 1-16.

Pinzani, M., Rosselli, M., & Zuckermann, M. (2011). Liver cirrhosis. *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*, 25(2), 281-290.

Piotrowski, D., Sączewska-Piotrowska, A., Jaroszewicz, J., & Boroń-Kaczmarek, A. (2018). Predictive power of Model for End-Stage Liver Disease and Child-Turcotte-Pugh score for mortality in cirrhotic patients. *Clinical and Experimental Hepatology*, 4(4), 240-246.

Plauth, M. (2019). Nutritional Intervention in Chronic Liver Failure. *Visceral Medicine*, 35(5), 292-298.

Plauth, M., Bernal, W., Dasarathy, S., Merli, M., Plank, L. D., Schütz, T., & Bischoff, S. C. (2019). ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clinical Nutrition*, 38(2), 485-521.

Porres-Aguilar, M., Altamirano, J. T., Torre-Delgadillo, A., Charlton, M. R., & Duarte-Rojo, A. (2012). Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome: a clinician-oriented overview. *European Respiratory Review*, 21(125), 223-233.

Pose, E., & Cardenas, A. (2017). Translating Our Current Understanding of Ascites Management into New Therapies for Patients with Cirrhosis and Fluid Retention. *Digestive Diseases*, 35(4), 402-410.

Pradhan-Sundd, T., Gudapati, S., Kaminski, T. W., & Ragni, M. V. (2021). Exploring the Complex Role of Coagulation Factor VIII in Chronic Liver Disease. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 12(3), 1061-1072.

Premkumar, M., & Anand, A. C. (2022). Overview of Complications in Cirrhosis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 12(4), 1150-1174.

Procopet, B., & Berzigotti, A. (2017). Diagnosis of cirrhosis and portal hypertension: imaging, non-invasive markers of fibrosis and liver biopsy. *The Gastroenterology Report*, 5(2), 79-89.

Puoti, C. (2012). The use of vasoconstrictors in patients with liver cirrhosis: how, when, why. *Clinical Management Issues*, 6(3), 105-115.

Puri, P., Dhiman, R. K., Taneja, S., Tandon, P., Merli, M., Anand, A. C., Arora, A., Acharya, S. K., Benjamin, J., Chawla, Y. K., Dadhich, S., Duseja, A., Eapan, C. E., Goel, A., Kalra, N., Kapoor, D., Kumar, A., Madan, K., Nagral, A., Wadhawan, M. (2021). Nutrition in Chronic Liver Disease: Consensus Statement of the Indian National Association for Study of the Liver. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 11(1), 97-143.

Qamar, A. A., & Grace, N. D. (2009). Abnormal hematological indices in cirrhosis. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 23(6), 441-445.

Qiao, F., Atkinson, C., Kindy, M. S., Shunmugavel, A., Morgan, B. P., Song, H., & Tomlinson, S. (2010). The alternative and terminal pathways of complement mediate post-traumatic spinal cord inflammation and injury. *The American Journal of Pathology*, 177(6), 3061-3070.

Qiao, L., Tan, W., Wang, X., Zheng, X., Huang, Y., Li, B., Meng, Z., Gao, Y., Qian, Z., Liu, F., Lu, X., Shang, J., Liu, J., Yan, H., Gu, W., Zhang, Y., Xiang, X., Hou, Y., Zhang, Q., Li, H. (2021). Different Effects of Total Bilirubin on 90-Day Mortality in Hospitalized Patients With Cirrhosis and Advanced Fibrosis: A Quantitative Analysis. *Frontiers of Medicine*, 8(1), 1-14.

Radisavljevic, M. M., Bjelakovic, G. B., Nagorni, A. V., Stojanovic, M. P., Radojkovic, M. D., Jovic, J. Z., Ignjatovic, A. M., Radisavljevic, M. M., & Simonovic, M. M. (2017). Predictors of Mortality in Long-Term Follow-Up of Patients with Terminal Alcoholic Cirrhosis: Is It Time to Accept Remodeled Scores. *Medical Principles and Practice*, 26(2), 169-175.

Raevens, S., Boret, M., & Fallon, M. B. (2022). Hepatopulmonary syndrome. *JHEP Reports: Innovation in Hepatology*, 4(9), 1-8.

Ramadan, H. K. A., Kamel, S. I., Rashed, H.-A. G., Georgy, A. A., & Ahmed, A. O. (2021). Antibiotic susceptibility of asymptomatic spontaneous bacterial peritonitis in decompensated liver cirrhosis: A prospective study. *Journal of Current Medical Research and Practice*, 6(3), 291-297.

Ramakrishna, G., Rastogi, A., Trehanpati, N., Sen, B., Khosla, R., & Sarin, S. K. (2013). From cirrhosis to hepatocellular carcinoma: new molecular insights on inflammation and cellular senescence. *Liver Cancer*, 2(4), 367-383.

Ramalho, M., Matos, A. P., AlObaidy, M., Velloni, F., Altun, E., & Semelka, R. C. (2017). Magnetic resonance imaging of the cirrhotic liver: diagnosis of hepatocellular carcinoma and evaluation of response to treatment - Part 1. *Radiologia Brasileira*, 50(1), 38-47.

Ramirez, M. & Fernandez, M. (2019). Pathological angiogenesis: The new culprit behind chronic liver disease. *OBM Hepatology and Gastroenterology*, 3(3), 1-15.

Ramírez-Vélez, R., López-Cifuentes, M. F., Correa-Bautista, J. E., González-Ruiz, K., González-Jiménez, E., Córdoba-Rodríguez, D. P., Vivas, A., Triana-Reina, H. R., & Schmidt-RioValle, J. (2016). Triceps and Subscapular Skinfold Thickness Percentiles and Cut-Offs for Overweight and Obesity in a Population-Based Sample of Schoolchildren and Adolescents in Bogota, Colombia. *Nutrients*, 8(10), 1-16.

Ribeiro, T. C., Chebli, J. M., Kondo, M., Gaburri, P. D., Chebli, L. A., & Feldner, A. C. A. (2008). Spontaneous bacterial peritonitis: How to deal with this life-threatening cirrhosis complication? *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 4(5), 919-925.

Richert, A., Raines, D., & Lopez, F. A. (2009). New onset ascites secondary to cirrhosis. *The Journal of the Louisiana State Medical Society*, 161(1), 9-13.

Ricklin, D., Hajishengallis, G., Yang, K., & Lambris, J. D. (2010). Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nature Immunology*, 11(9), 785-797.

Robert, S., Gicquel, T., Bodin, A., Lagente, V., & Boichot, E. (2016). Characterization of the MMP/TIMP Imbalance and Collagen Production Induced by IL-1 β or TNF- α Release from Human Hepatic Stellate Cells. *PloS One*, 11(4), 1-14.

Robert, S., Gicquel, T., Victoni, T., Valença, S., Barreto, E., Bailly-Maître, B., Boichot, E., & Lagente, V. (2016). Involvement of matrix metalloproteinases (MMPs) and inflammasome pathway in molecular mechanisms of fibrosis. *Bioscience Reports*, 36(4), 1-11.

Robertson, M., & Hayes, P. (2018). Primary prophylaxis of variceal bleeding. *Hepatology International*, 12(1), 1-5.

Röcken, C., & Carl-McGrath, S. (2001). Pathology and pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Digestive Diseases*, 19(4), 269-278.

Roeb, E. (2018). Matrix metalloproteinases and liver fibrosis (translational aspects). *Matrix Biology: Journal of the International Society for Matrix Biology*, 68(1), 463-473.

Rose, C. F., Amodio, P., Bajaj, J. S., Dhiman, R. K., Montagnese, S., Taylor-Robinson, S. D., Vilstrup, H., & Jalan, R. (2020). Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *Journal of Hepatology*, 73(6), 1526-1547.

Rosner, M. H., Gupta, R., Ellison, D., & Okusa, M. D. (2006). Management of cirrhotic ascites: Physiological basis of diuretic action. *European Journal of Internal Medicine*, 17(1), 8-19

Rostkowska, K. A., Szymanek-Pasternak, A., & Simon, K. A. (2018). Spontaneous bacterial peritonitis - therapeutic challenges in the era of increasing drug resistance of bacteria. *Clinical and Experimental Hepatology*, 4(4), 224-231.

Roth, J. A., Chrobak, C., Schädelin, S., & Hug, B. L. (2017). MELD score as a predictor of mortality, length of hospital stay, and disease burden: A single-center retrospective study in 39,323 inpatients. *Medicine*, 96(24), 1-4.

Roussos, A., Philippou, N., Mantzaris, G. J., & Gourgouliannis, K. I. (2007). Hepatic hydrothorax: pathophysiology diagnosis and management. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 22(9), 1388-1393.

Rudralingam, V., Footitt, C., & Layton, B. (2017). Ascites matters. *Ultrasound*, 25(2), 69-79.

Ruf, A., Dirchwolf, M., & Freeman, R. B. (2022). From Child-Pugh to MELD score and beyond: Taking a walk down memory lane. *Annals of Hepatology*, 27(1), 1-4.

Ruiz, A. R. G., Crespo, J., Martínez, R. M. L., Iruzubieta, P., Mercadal, G. C., Garcés, M. L., Lavin, B., & Ruiz, M. M. (2021). Measurement and clinical usefulness of bilirubin in liver disease. *Advances in Laboratory Medicine*, 2(3), 352-361.

Ruiz-del-Árbol, L., & Serradilla, R. (2015). Cirrhotic cardiomyopathy. *World Journal of Gastroenterology*, 21(41), 11502-11521.

Runyon, B. A. (1986). Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*, 91(6), 1343-1346.

Runyon, B. A. (1998). Patients with Deficient Ascitic Fluid Opsonic Activity Are Predisposed to Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Hepatology*, 8(3), 632-635.

Runyon, B. A., Morrissey, R. L., Hoefs, J. C., & Wyle, F. A. (1985). Opsonic activity of human ascitic fluid: a potentially important protective mechanism against spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*, 5(4), 634-637.

Rutherford, J. D. (2013). Digital clubbing. *Circulation*, 127(19), 1997-1999.

Sahli, L., Hagenbuch, N., Ballmer, P. E., Rühlin, M., & Imoberdorf, R. (2021). NRS-2002 components, nutritional score and severity of disease score, and their association with hospital length of stay and mortality. *Swiss Medical Weekly*, 151(27), 1-6.

Salaspuro, M. (1987). Use of enzymes for the diagnosis of alcohol-related organ damage. *Enzyme*, 37(1-2), 87-107.

Saleemi, S. (2010). Portopulmonary hypertension. *Annals of Thoracic Medicine*, 5(1), 5-9.

Salerno, F., Guevara, M., Bernardi, M., Moreau, R., Wong, F., Angeli, P., Garcia-Tsao, G., & Lee, S. S. (2010). Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis. *Liver International*, 30(7), 937-947.

Salerno, F., & La Mura, V. (2015). Treatment of Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Digestive Diseases*, 33(4), 582-585.

Saner, F. H., & Kirchner, C. (2016). Monitoring and Treatment of Coagulation Disorders in End-Stage Liver Disease. *Visceral Medicine*, 32(4), 241-248.

Santilli, V., Bernetti, A., Mangone, M., & Paoloni, M. (2014). Clinical definition of sarcopenia. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, 11(3), 177-180.

Sarma, J. V., & Ward, P. A. (2011). The complement system. *Cell and Tissue Research*, 343(1), 227-235.

Saunders, J., & Smith, T. (2010). Malnutrition: causes and consequences. *Clinical Medicine*, 10(6), 624-627.

Savale, L., & Manes, A. (2019). Pulmonary arterial hypertension populations of special interest: portopulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *European Heart Journal Supplements*, 21(11), 37-45.

Schulze, R. J., Schott, M. B., Casey, C. A., Tuma, P. L., & McNiven, M. A. (2019). The cell biology of the hepatocyte: A membrane trafficking machine. *The Journal of Cell Biology*, 218(7), 2096-2112.

Schuppan, D., & Afdhal, N. H. (2008). Liver cirrhosis. *The Lancet*, 371(9615), 838-851.

Sealock, J. M., Ziogas, I. A., Zhao, Z., Ye, F., Alexopoulos, S. P., Matsuoka, L., Chen, G., & Davis, L. K. (2022). Proposing a Sex-Adjusted Sodium-Adjusted MELD Score for Liver Transplant Allocation. *JAMA Surgery*, 157(7), 618-626.

Sehgal, R., Singh, H., & Singh, I. P. (2020). Comparative study of spironolactone and eplerenone in management of ascites in patients of cirrhosis of liver. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 32(4), 535-539.

Selvan, M., Collins, H., Griffiths, W., Gelson, W., & Herre, J. (2021). Case report: Indwelling pleural catheter based management of refractory hepatic hydrothorax as a bridge to liver transplantation. *Frontiers of Medicine*, 8(1), 1-6.

Serón-Arbeloa, C., Labarta-Monzón, L., Puzo-Foncillas, J., Mallor-Bonet, T., Lafita-López, A., Bueno-Vidales, N., & Montoro-Huguet, M. (2022). Malnutrition Screening and Assessment. *Nutrients*, 14(12), 1-30.

Serrao, R., Zirwas, M., & English, J. C. (2007). Palmar erythema. *American Journal of Clinical Dermatology*, 8(6), 347-356.

Sharma, A., & Sharma, V. (2014). Giant spider angiomas. *Oxford Medical Case Reports*, 2014(3), 55-55.

Sharma, B., & Raina, S. (2015). Caput medusae. *The Indian Journal of Medical Research*, 141(4), 494-494.

Sharma, K., Akre, S., Chakole, S., & Wanjari, M. B. (2022). Hepatic encephalopathy and treatment modalities: A review article. *Cureus*, 14(8), 1-6 .

Sharma, P. (2022). Value of Liver Function Tests in Cirrhosis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 12(3), 948-964.

Sharma, S., Khalili, K., & Nguyen, G. C. (2014). Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, 20(45), 16820-16830.

Shetty, A., Jun Yum, J., & Saab, S. (2019). The Gastroenterologist's Guide to Preventive Management of Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology & Hepatology*, 15(8), 423-430.

Shih, A. R., & Murali, M. R. (2015). Laboratory tests for disorders of complement and complement regulatory proteins. *American Journal of Hematology*, 90(12), 1180-1186.

Shi, L., Wu, D., Wei, L., Liu, S., Zhao, P., Tu, B., Xie, Y., Liu, Y., Wang, X., Liu, L., Zhang, X., Xu, Z., Wang, F., & Qin, E. (2017). Nosocomial and Community-Acquired Spontaneous Bacterial Peritonitis in patients with liver cirrhosis in China: Comparative Microbiology and Therapeutic Implications. *Scientific Reports*, 7(1), 1-7.

- Shizuma, T. (2014). Spontaneous bacterial peritonitis and bacteremia in patients with liver cirrhosis. *Journal of Medical Microbiology & Diagnosis*, 03(02), 1-6.
- Sibulesky, L. (2013). Normal liver anatomy. *Clinics in Liver Disease*, 2 Suppl 1, S1-S3.
- Silva, M., Gomes, S., Peixoto, A., Torres-Ramalho, P., Cardoso, H., Azevedo, R., Cunha, C., & Macedo, G. (2015). Nutrition in Chronic Liver Disease. *GE Portuguese Journal of Gastroenterology*, 22(6), 268-276.
- Simonetto, D. A., & Shah, V. H. (2012). Primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Clinics in Liver Disease*, 1(5), 147-150.
- Sinclair, M., Grossmann, M., Gow, P. J., & Angus, P. W. (2015). Testosterone in men with advanced liver disease: abnormalities and implications. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 30(2), 244-251.
- Singal, A. K., & Kamath, P. S. (2013). Model for End-stage Liver Disease. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 3(1), 50-60.
- Singhal, S., Baikati, K. K., Jabbour, I. I., & Anand, S. (2012). Management of refractory ascites. *American Journal of Therapeutics*, 19(2), 121-132.
- Skladany, L., Vnencakova, J., Laffers, L., Skvarkova, B., Hrubá, E., Molcan, P., & Koller, T. (2020). Adherence to Oral Nutritional Supplements After Being Discharged from the Hospital is Low but Improves Outcome in Patients with Advanced Chronic Liver Disease. *Patient Preference and Adherence*, 14(1), 2559-2572.
- Smith, A., Baumgartner, K., & Bositis, C. (2019). Cirrhosis: Diagnosis and Management. *American Family Physician*, 100(12), 759-770.
- Solà, E., Guevara, M., & Ginès, P. (2013). Current treatment strategies for hepatorenal syndrome. *Clinics in Liver Disease*, 2(3), 136-139.
- Soni, N., Israrahmed, A., Singh, P., & Lal, H. (2021). Caput medusa: a sign of portal hypertension in case of chronic Budd-Chiari syndrome. *BMJ Case Reports*, 14(4), 1-2.
- Sticova, E., & Jirsa, M. (2013). New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications. *World Journal of Gastroenterology*, 19(38), 6398-6407.
- Stone, O. J. (1985). Clubbing and koilonychia. *Dermatologic Clinics*, 3(3), 485-490.
- Sugiyama, C., Akai, A., Yamakita, N., Ikeda, T., & Yasuda, K. (2009). Muscle hematoma: a critically important complication of alcoholic liver cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, 15(35), 4457-4460.

Sultana, T., Karim, M. N., Ahmed, T., & Hossain, M. I. (2015). Assessment of under nutrition of Bangladeshi adults using anthropometry: Can body mass index be replaced by mid-upper-arm-circumference? *PloS One*, 10(4), 1-8.

Sun, Z., Kong, X.-J., Jing, X., Deng, R.-J., & Tian, Z.-B. (2015). Nutritional Risk Screening 2002 as a Predictor of Postoperative Outcomes in Patients Undergoing Abdominal Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *PloS One*, 10(7), 1-12.

Suresh, D., Srinivas, A. N., & Kumar, D. P. (2020). Etiology of Hepatocellular Carcinoma: Special Focus on Fatty Liver Disease. *Frontiers in Oncology*, 10(1), 1-9.

Swaminathan, M., Ellul, M. A., & Cross, T. J. (2018). Hepatic encephalopathy: current challenges and future prospects. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*, 10(1), 1-11.

Tajiri, K., Futsukaichi, Y., & Yasuda, I. (2019). Albumin administration for refractory ascites in cirrhotic patients. *AME Medical Journal*, 4(1), 10-10.

Tariq, R., & Singal, A. K. (2020). Management of Hepatorenal Syndrome: A Review. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 8(2), 192-199.

Tarn, A. C., & Lapworth, R. (2010). Biochemical analysis of ascitic (peritoneal) fluid: what should we measure? *Annals of Clinical Biochemistry*, 47(5), 397-407.

Tay, P. W. L., Xiao, J., Tan, D. J. H., Ng, C., Lye, Y. N., Lim, W. H., Teo, V. X. Y., Heng, R. R. Y., Yeow, M. W. X., Lum, L. H. W., Tan, E. X. X., Kew, G. S., Lee, G. H., & Muthiah, M. D. (2021). An Epidemiological Meta-Analysis on the Worldwide Prevalence, Resistance, and Outcomes of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhosis. *Frontiers of Medicine*, 8(1), 1-14.

Terai, S., Tsuchiya, A., Watanabe, Y., & Takeuchi, S. (2021). Transition of clinical and basic studies on liver cirrhosis treatment using cells to seek the best treatment. *Inflammation and Regeneration*, 41(1), 1-7.

Thabut, D., & Shah, V. (2010). Intrahepatic angiogenesis and sinusoidal remodeling in chronic liver disease: new targets for the treatment of portal hypertension? *Journal of Hepatology*, 53(5), 976-980.

Thiele, G. B., Silva, O. M. da, Fayad, L., Lazzarotto, C., Ferreira, M. do A., Marconcini, M. L., Dantas-Corrêa, E. B., Schiavon, L. de L., & Narciso-Schiavon, J. L. (2014). Clinical and laboratorial features of spontaneous bacterial peritonitis in southern Brazil. *Sao Paulo Medical Journal*, 132(4), 205-210.

Thiele, N. D., Wirth, J. W., Steins, D., Koop, A. C., Ittrich, H., Lohse, A. W., & Kluwe, J. (2017). TIMP-1 is upregulated, but not essential in hepatic fibrogenesis and carcinogenesis in mice. *Scientific Reports*, 7(1), 1-9.

Thomas, C., Glinskii, V., de Jesus Perez, V., & Sahay, S. (2020). Portopulmonary Hypertension: From Bench to Bedside. *Frontiers in Medicine*, 7(1), 1-12.

Thorup, L., Hamann, S. A., Kallestrup, P., Hjortdal, V. E., Tripathee, A., Neupane, D., & Patsche, C. B. (2020). Mid-upper arm circumference as an indicator of underweight in adults: a cross-sectional study from Nepal. *BMC Public Health*, 20(1), 1-7.

Thuluvath, P. J., & Yoo, H. Y. (2002). Portal Hypertensive gastropathy. *The American Journal of Gastroenterology*, 97(12), 2973-2978.

Tiwari, P. S., Kc, S., Sharma, D., Paudel, M. S., & Mandal, A. (2019). Prevalence of Portal Hypertensive Gastropathy in Chronic Liver Disease and Correlation with the Severity of Liver disease. *Cureus*, 11(8), 1-11.

Topdagi, O., Okcu, N., & Bilen, N. (2014). The frequency of complications and the etiology of disease in patients with liver cirrhosis in erzurum. *The Eurasian Journal of Medicine*, 46(2), 110-114.

Toris, G. T., Bikis, C. N., Tsourouflis, G. S., & Theocharis, S. E. (2011). Hepatic encephalopathy: an updated approach from pathogenesis to treatment. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 17(2), 53-63.

Toshikuni, N., Takuma, Y., & Tsutsumi, M. (2016). Management of gastroesophageal varices in cirrhotic patients: current status and future directions. *Annals of Hepatology*, 15(3), 314-325.

Traub, J., Reiss, L., Aliwa, B., & Stadlbauer, V. (2021). Malnutrition in Patients with Liver Cirrhosis. *Nutrients*, 13(2), 1-19.

Trefts, E., Gannon, M., & Wasserman, D. H. (2017). The liver. *Current Biology*, 27(21), 1147-1151.

Triantos, C., & Kalafateli, M. (2014). Primary prevention of bleeding from esophageal varices in patients with liver cirrhosis. *World Journal of Hepatology*, 6(6), 363-369.

Trojan, J., Zangos, S., & Schnitzbauer, A. A. (2016). Diagnostics and Treatment of Hepatocellular Carcinoma in 2016: Standards and Developments. *Visceral Medicine*, 32(2), 116-120.

Tsuchida, T., & Friedman, S. L. (2017). Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 14(7), 397-411.

Tu, B., Zhang, Y.-N., Bi, J.-F., Xu, Z., Zhao, P., Shi, L., Zhang, X., Yang, G., & Qin, E.-Q. (2020). Multivariate predictive model for asymptomatic spontaneous bacterial

peritonitis in patients with liver cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, 26(29), 4316-4326.

Tüzün, Y. K. (2009). Leukonychia. *Journal of the Turkish Academy of Dermatology*, 3(1), 1-3.

Udell, J. A., Wang, C. S., Tinmouth, J., Mark FitzGerald, J., Ayas, N. T., Simel, D. L., Schulzer, M., Mak, E., & Yoshida, E. M. (2012). Does This Patient With Liver Disease Have Cirrhosis. *The journal of the American Medical Association*, 307(8), 832-842.

Vairappan, B. (2015). Endothelial dysfunction in cirrhosis: Role of inflammation and oxidative stress. *World Journal of Hepatology*, 7(3), 443-459.

Vekemans, K., & Braet, F. (2005). Structural and functional aspects of the liver and liver sinusoidal cells in relation to colon carcinoma metastasis. *World Journal of Gastroenterology*, 11(33), 5095-5102.

Vera, M., & Nieto, N. (2006). Hepatic stellate cells and alcoholic liver disease. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas: Organo Oficial de La Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*, 98(9), 674-684.

Vergani, D., & Mieli-Vergani, G. (2014). Autoimmune hepatitis: Diagnostic criteria and serological testing. *Clinics in Liver Disease*, 3(2), 38-41.

Verstraeten, L. M. G., van Wijngaarden, J. P., Pacifico, J., Reijnierse, E. M., Meskers, C. G. M., & Maier, A. B. (2021). Association between malnutrition and stages of sarcopenia in geriatric rehabilitation inpatients: RESORT. *Clinical Nutrition*, 40(6), 4090-4096.

Villanueva, A. (2019). Hepatocellular Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, 380(15), 1450-1462.

Vilstrup, H., Amodio, P., Bajaj, J., Cordoba, J., Ferenci, P., Mullen, K. D., Weissenborn, K., & Wong, P. (2014). Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study Of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*, 60(2), 715-735.

Vitek, L., & Ostrow, J. (2009). Bilirubin Chemistry and Metabolism; Harmful and Protective Aspects. *Current Pharmaceutical Design*, 15(25), 2869-2883.

Wang, F. D., Zhou, J., & Chen, E. Q. (2022). Molecular Mechanisms and Potential New Therapeutic Drugs for Liver Fibrosis. *Frontiers in Pharmacology*, 13(1), 1-14.

Wang, G., Zhu, S., & Li, X. (2019). Comparison of values of CT and MRI imaging in the diagnosis of hepatocellular carcinoma and analysis of prognostic factors. *Oncology Letters*, 17(1), 1184-1188.

Wang, X. K., & Peng, Z. G. (2021). Targeting Liver Sinusoidal Endothelial Cells: An Attractive Therapeutic Strategy to Control Inflammation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Frontiers in Pharmacology*, 12(1), 1-16.

Wanless, I. R. (2020). The Role of Vascular Injury and Congestion in the Pathogenesis of Cirrhosis: the Congestive Escalator and the Parenchymal Extinction Sequence. *Current Hepatology Reports*, 19(1), 40-53.

Wanless, I. R., Wong, F., Blendis, L. M., Greig, P., Heathcote, E. J., & Levy, G. (1995). Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology*, 21(5), 1238-1247.

Warwick, C. A., Keyes, A. L., Woodruff, T. M., & Usachev, Y. M. (2021). The complement cascade in the regulation of neuroinflammation, nociceptive sensitization, and pain. *The Journal of Biological Chemistry*, 297(3), 1-19.

Watanabe, A., Ramalho, M., AlObaidy, M., Kim, H. J., Velloni, F. G., & Semelka, R. C. (2015). Magnetic resonance imaging of the cirrhotic liver: An update. *World Journal of Hepatology*, 7(3), 468-487.

Wehmeyer, M. H., Krohm, S., Kastein, F., Lohse, A. W., & Lüth, S. (2014). Prediction of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic ascites by a simple scoring system. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 49(5), 595-603.

Weissenborn, K. (2019). Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs*, 79 Suppl 1, S5-S9.

Werker, P. M. N., Pess, G. M., van Rijssen, A. L., & Denkler, K. (2012). Correction of contracture and recurrence rates of Dupuytren contracture following invasive treatment: the importance of clear definitions. *The Journal of Hand Surgery*, 37(10), 2095-2105.

Whitfield, J. B., Masson, S., Liangpunsakul, S., Hyman, J., Mueller, S., Aithal, G., Eyer, F., Gleeson, D., Thompson, A., Stickel, F., Soyka, M., Daly, A. K., Cordell, H. J., Liang, T., Foroud, T., Lumeng, L., Pirmohamed, M., Nalpas, B., Bence, C., GenomALC Consortium. (2018). Evaluation of laboratory tests for cirrhosis and for alcohol use, in the context of alcoholic cirrhosis. *Alcohol*, 66(1), 1-7.

Wiegand, J., & Berg, T. (2013). The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Deutsches Arzteblatt International*, 110(6), 85-91.

Wieland, C. (2016). Clinical examination: Skin. *Clinics in Liver Disease*, 7(6), 119-125.

Wiese, S., Hove, J. D., Bendtsen, F., & Møller, S. (2014). Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 11(3), 177-186.

Wiesner, R., Edwards, E., Freeman, R., Harper, A., Kim, R., Kamath, P., Kremers, W., Lake, J., Howard, T., Merion, R. M., Wolfe, R. A., Krom, R., & United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. (2003). Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*, 124(1), 91-96.

Wilkinson, A. L., Qurashi, M., & Shetty, S. (2020). The Role of Sinusoidal Endothelial Cells in the Axis of Inflammation and Cancer Within the Liver. *Frontiers in Physiology*, 11(1), 1-25.

Wilkins, T., Zimmerman, D., & Schade, R. R. (2010). Hepatitis B: diagnosis and treatment. *American Family Physician*, 81(8), 965-972.

Williams, A. L., & Hoofnagle, J. H. (1988). Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. *Gastroenterology*, 95(3), 734-739.

Williams, E. J., Gleeson, D., Burton, J. L., & Stephenson, T. J. (2003). Kayser–Fleischer like rings in alcoholic liver disease: a case report. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 15(1), 91-93.

Witkowska, A. B., Jasterzbski, T. J., & Schwartz, R. A. (2017). Terry’s Nails: A Sign of Systemic Disease. *Indian Journal of Dermatology*, 62(3), 309-311.

Wong, F. (2007). Portal hypertensive gastropathy. *Gastroenterology & Hepatology*, 3(6), 428-473.

Wong, F. (2012). Management of ascites in cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 27(1), 11-20.

Wong, V. W.-S., Vergniol, J., Wong, G. L.-H., Foucher, J., Chan, H. L.-Y., Le Bail, B., Choi, P. C.-L., Kowo, M., Chan, A. W.-H., Merrouche, W., Sung, J. J.-Y., & de Lédinghen, V. (2010). Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 51(2), 454-462.

Wong, Y. J., Kumar, R., Chua, Y. J. J., & Ang, T. L. (2021). Long-term albumin infusion in decompensated cirrhosis: A review of current literature. *World Journal of Hepatology*, 13(4), 421-432.

Wu, Y., Zhu, Y., Feng, Y., Wang, R., Yao, N., Zhang, M., Liu, X., Liu, H., Shi, L., Zhu, L., Yang, N., Chen, H., Liu, J., Zhao, Y., & Yang, Y. (2020). Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool improves the prediction of malnutrition risk outcomes in liver cirrhosis patients compared with Nutritional Risk Screening 2002. *The British Journal of Nutrition*, 124(12), 1293-1302.

Xie, H., Qiao, L. H. , Zhao, Y., Yan, Z., Bai, H., Wang, Y., Ye, T., Yu, J., Du, Q., & Sun, j. (2023). Nutrition education with or without oral nutrition supplements has contrasting effects on nutrition status in older adults: A randomized controlled study. *Nutrition in Clinical Practice*, 38(1), 138-147

Xu, B., Broome, U., Uzunel, M., Nava, S., Ge, X., Kumagai-Braesch, M., Hultenby, K., Christensson, B., Ericzon, B.-G., Holgersson, J., & Sumitran-Holgersson, S. (2003). Capillarization of hepatic sinusoid by liver endothelial cell-reactive autoantibodies in patients with cirrhosis and chronic hepatitis. *The American Journal of Pathology*, 163(4), 1275-1289.

Xu, J., Liu, X., Koyama, Y., Wang, P., Lan, T., Kim, I.-G., Kim, I. H., Ma, H.-Y., & Kisseleva, T. (2014). The types of hepatic myofibroblasts contributing to liver fibrosis of different etiologies. *Frontiers in Pharmacology*, 5(1), 1-12.

Yavuz, B. G., Pestana, R. C., Abugabal, Y. I., Krishnan, S., Chen, J., Hassan, M. M., Wolff, R. A., Rashid, A., Amin, H. M., & Kaseb, A. O. (2020). Origin and role of hepatic myofibroblasts in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*, 11(13), 1186-1201.

Yeom, S. K., Lee, C. H., Cha, S. H., & Park, C. M. (2015). Prediction of liver cirrhosis, using diagnostic imaging tools. *World Journal of Hepatology*, 7(17), 2069-2079.

Yildirim, B., Sezgin, N., Sari, R., Sevinc, A., & Hilmioğlu, F. (2002). Complement and immunoglobulin levels in serum and ascitic fluid of patients with spontaneous bacterial peritonitis, malignant ascites, and tuberculous peritonitis. *Southern Medical Journal*, 95(10), 1158-1162.

Ying, H.-Z., Chen, Q., Zhang, W.-Y., Zhang, H.-H., Ma, Y., Zhang, S.-Z., Fang, J., & Yu, C.-H. (2017). PDGF signaling pathway in hepatic fibrosis pathogenesis and therapeutics (Review). *Molecular Medicine Reports*, 16(6), 7879-7889.

Yoon, K. T., Liu, H., & Lee, S. S. (2020). Cirrhotic Cardiomyopathy. *Current Gastroenterology Reports*, 22(9), 1-9.

Yuan, C.-X., Ruan, Y.-T., Zeng, Y.-Y., Cheng, H.-R., Cheng, Q.-Q., Chen, Y.-B., He, W.-L., Huang, G.-Q., & He, J.-C. (2020). Liver Fibrosis Is Associated With Hemorrhagic Transformation in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Frontiers in Neurology*, 11(1), 1-11.

Yutaka, Y., Fukao, A., Shirase, T., Takahashi, K., Katakura, H., Sakai, N., & Yamanaka, A. (2013). A novel surgical approach to refractory hepatic hydrothorax. *The Annals of Thoracic Surgery*, 96(3), 75-76.

Zaccherini, G., Tufoni, M., Iannone, G., & Caraceni, P. (2021). Management of Ascites in Patients with Cirrhosis: An Update. *Journal of Clinical Medicine Research*, 10(22), 1-13.

Zardi, E. M., Abbate, A., Zardi, D. M., Dobrina, A., Margiotta, D., Van Tassell, B. W., Afeltra, A., & Sanyal, A. J. (2010). Cirrhotic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 56(7), 539-549.

Zein, C. O., Angulo, P., & Lindor, K. D. (2003). When is liver biopsy needed in the diagnosis of primary biliary cirrhosis? *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 1(2), 89-95.

Zhang, G., & Jazwinski Faust, A. (2021). Spontaneous Bacterial Peritonitis. *The Journal of the American Medical Association*, 325(11), 1118-1118.

Zhang, J., & Fallon, M. B. (2012). Hepatopulmonary syndrome: update on pathogenesis and clinical features. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 9(9), 539-549.

Zhao, R., Lu, J., Shi, Y., Zhao, H., Xu, K., & Sheng, J. (2018). Current management of refractory ascites in patients with cirrhosis. *The Journal of International Medical Research*, 46(3), 1138-1145.

Zhou, W.-C., Zhang, Q.-B., & Qiao, L. (2014). Pathogenesis of liver cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, 20(23), 7312-7324.

Zia, H. A., Aby, E. S., & Rabiee, A. (2021). An Update on the Management of Esophageal Variceal Hemorrhage. *Clinics in Liver Disease*, 18(4), 179-183.

Zieve, L. (1965). JAUNDICE IN CIRRHOSIS. *The Journal of the American Medical Association*, 191(1), 475-479.

Zin, T., Yusuff, A. S. M., Myint, T., Naing, D. K. S., Htay, K., & Wynn, A. A. (2014). Body fat percentage, BMI and skinfold thickness among medical students in Sabah, Malaysia. *South East Asia Journal of Public Health*, 4(1), 35-40.

Zipprich, A., Garcia-Tsao, G., Rogowski, S., Fleig, W. E., Seufferlein, T., & Dollinger, M. M. (2012). Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver International*, 32(9), 1407-1414.

Zisser, A., Ipsen, D. H., & Tveden-Nyborg, P. (2021). Hepatic Stellate Cell Activation and Inactivation in NASH-Fibrosis-Roles as Putative Treatment Targets. *Biomedicines*, 9(4), 1-18.

7. EKLER

EK-1: Etik kurul kararı



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : E-16214662-050.01.04-16862 - 51
Konu : Etik Kurul Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Dr. Mukaddes TOZLU

Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi : 19.02.2021 tarihli ve 51 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "Asiti Olan Siroz Hastalarında Beslenmeye Oral Destek Ürünlerinin Eklenmesinin Asit Protein ve Kompleman İçeriğine Etkisi" isimli klinik araştırma başvuru dosyanız ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; etik ve bilimsel açıdan bir sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir ve uygun bulunmuştur.

Ancak ilgili mevzuat gereğince çalışmanın başlama izni için Sağlık Bakanlığı İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na başvuru yapılması ve onay alınmadan çalışmanın başlamaması gerekmektedir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Cemil BİLİR
Etik Kurulu Başkanı

Ek: 24.02. 2021 tarih ve 07 sayılı Etik Kurul Kararı (3 sayfa)

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı İle Aynıdır
24.02.2021



ÖZGEÇMİŞ

Adı	Zübeyir	Soyadı	Yurtsever
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu		Tel	
E-mail			
Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı		Mezuniyet Yılı
Lisans			
İş Deneyimi			
Görevi	Kurum		Süre (Yıl - Yıl)
1			
2			
Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*