

**T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**RECEP TAYYİP
ERDOĞAN
ÜNİVERSİTESİ**

**KARACİĞER SİROZU OLAN HASTALARDA NÜTRİSYONEL
DURUMUN DEĞERLENDİRİLMESİNDE
ULTRASONOGRAFİ İLE ÖLÇÜLEN TEMPORAL KAS
KALINLIĞININ KULLANILMASI**

DR. ZENGİN AYDIN DEMİRBAŞ

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. REMZİ ADNAN AKDOĞAN**

**UZMANLIK TEZİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**RİZE-2021
Her Hakkı Saklıdır.**

**T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**RECEP TAYYİP
ERDOĞAN
ÜNİVERSİTESİ**

**KARACİĞER SİROZU OLAN HASTALARDA NÜTRİSYONEL
DURUMUN DEĞERLENDİRİLMESİNDE
ULTRASONOGRAFİ İLE ÖLÇÜLEN TEMPORAL KAS
KALINLIĞININ KULLANILMASI**

DR. ZENGİN AYDIN DEMİRBAŞ

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. REMZİ ADNAN AKDOĞAN**

**UZMANLIK TEZİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**RİZE-2021
Her Hakkı Saklıdır.**

T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KARACİĞER SİROZU OLAN HASTALARDA NÜTRİSYONEL DURUMUN
DEĞERLENDİRİLMESİNDE ULTRASONOGRAFİ İLE ÖLÇÜLEN TEMPORAL
KAS KALINLIĞININ KULLANILMASI

Prof. Dr. Remzi Adnan AKDOĞAN danışmanlığında, Arş. Gör. Dr. Zengin Aydın DEMİRBAŞ tarafından hazırlanan bu çalışma, Fakülte Yönetim Kurulu kararıyla oluşturulan jüri tarafından 25.02.2021 tarihinde E-40465587-050.01.04-46 sayılı kararı ve 2021/34 karar no ile İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 02.12.2021

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Remzi Adnan AKDOĞAN (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)

Jüri Üyesi: Prof. Dr. Elif AKDOĞAN (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)

Jüri Üyesi: Doç. Dr. Ekrem KARA (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)

Jüri Üyesi: Doç. Dr. Teslime AYAZ (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)

Jüri Üyesi: Dr. Öğr. Üyesi İrfan NUHOĞLU (Karadeniz Teknik Üniversitesi)

Prof. Dr. Ömer ŞATIROĞLU

Tıp Fakültesi Dekanı

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Tarafımdan hazırlanan "Karaciğer sirozu olan hastalarda nütrisyonel durumun değerlendirilmesinde ultrasonografi ile ölçülen temporal kas kalınlığının kullanılması" başlıklı bu tezin, Yüksek  ğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi'ndeki hususlara uygun olarak hazırladığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal işlemi kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr. Zengin Aydın DEMİRBAş

Uyarı: Bu tezde kullanılan özgün ve/veya başka kaynaklardan sunulan içeriğin kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları ihtisasım boyunca bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, yaptığım çalışmanın her aşamasında, karşılaştığım zorlukları aşmamda mesleki birikimi ile bana yardımcı olan tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. Remzi Adnan AKDOĞAN'a,

Yaptığım çalışmalar sırasında değerli zamanını ayırıp her daim yardımlarını eksik etmeyen ve desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocam Doç. Dr. Mehmet BEYAZAL'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve klinik tecrübelerini her fırsatta aktararak eğitime katkı sağlayan tüm hocalarıma,

Rotasyon yaptığım süre zarfında bilgilerinden faydalandığım Göğüs Hastalıkları, Kardiyoloji, Radyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü'ndeki kıymetli hocalarıma,

Yoğun çalışma temposunda birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Beni hayatımın tüm evrelerinde yalnız bırakmayan, varlık ve desteklerini hep yanımda hissettiğim, beni bugünlere getiren, emeklerini ödeyemeyeceğim canım aileme,

İlgisiyle, sevgisiyle ihtisasım boyunca her zaman yanımda olan, stresimi paylaşan sevgili eşim Dr. Sibel DEMİRBAŞ'a ve canım yavrum Deniz DEMİRBAŞ'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zengin Aydın DEMİRBAŞ

RİZE, 202

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	ii
BEYAN.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
KISALTMALAR DİZİNİ	x
ÖZET.....	xii
ABSTRACT.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Karaciğer ile İlgili Genel Bilgiler.....	3
2.2. Karaciğer Sirozu.....	4
2.2.1. Tanım	4
2.2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.2.3. Etiyoloji.....	5
2.2.4. Sınıflama.....	6
2.2.5. Patogeneze.....	8
2.2.6. Klinik Semptomlar ve Bulgular.....	11
2.2.7. Laboratuvar Bulguları.....	14
2.2.8. Radyolojik Görüntüleme ve Bulgular.....	16
2.2.9. Tanı.....	16
2.2.10. Komplikasyonlar.....	17

2.2.11. Prognoz ve Skorlama Sistemleri.....	18
2.2.12. Tedavi	20
2.3. Malnütrisyon.....	21
2.3.1.Karaciğer Sirozu Hastalarında Malnütrisyon ve Patofizyolojik Mekanizmalar.....	22
2.3.2. Karaciğer Sirozu Hastalarında Malnütrisyonun Değerlendirilmesi.....	25
2.3.3. Karaciğer Sirozu Hastalarında Malnütrisyon Değerlendirme Ölçekleri.....	30
2.3.4. Karaciğer Sirozu Hastalarında Beslenme.....	31
2.4. Sarkopeni.....	32
3. MATERYAL VE METHOD.....	34
3.1. Etik Kurul Onayı.....	34
3.2. Hasta Seçimi ve Çalışma Protokolü.....	34
3.3. İstatistiksel Analiz.....	37
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇ.....	62
7. KAYNAKLAR.....	63
8. ÖZGEÇMİŞ.....	68
9. EK-1.....	69

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Karaciğer Sirozu Etiyolojik Faktörleri.....	6
Tablo 2. Karaciğer Sirozunun Sınıflandırılması.....	8
Tablo 3. Kronik Karaciğer Hastalığı Semptomları Ve Bulguları.....	12
Tablo 4. Siroz Hastalarında Etkilenen Laboratuvar Testleri.....	15
Tablo 5. Karaciğer Sirozunda Görülen Komplikasyonlar.....	17
Tablo 6. Karaciğer Sirozu Klinik Evreleme Ve Mortalite.....	18
Tablo 7. Child -Turcotte-Pugh (CTP) Skorlaması.....	19
Tablo 8. Model Of End Stage Liver Disease (MELD) Skorlaması.....	20
Tablo 9. Meld Skoru-Mortalite İlişkisi.....	20
Tablo 10. Kronik Karaciğer Hastalığında Malnütrisyon Nedenleri.....	25
Tablo 11. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri.....	34
Tablo 12. Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Bazı Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı.....	38
Tablo 13. Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Triceps Deri Kıvrım Kalınlığı ve Temporal Kas Kalınlıklarının Dağılımı.....	39
Tablo 14. Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Bazı Laboratuvar Değerlerinin Dağılımı.....	40
Tablo 15. Siroz Tanılı Hastaların Bazı Klinik Özellikleri.....	41
Tablo 16. Siroz Tanılı Hastaların Malnütrisyon Risk Düzeyleri Arasında Bazı Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı.....	42
Tablo 17. Siroz Tanılı Hastaların Malnütrisyon Risk Düzeyleri Arasında Triceps Deri Kıvrım Kalınlığı ve Temporal Kas Kalınlıklarının Dağılımı.....	43
Tablo 18. Siroz Tanılı Hastaların Malnütrisyon Risk Düzeyleri Arasında Bazı Laboratuvar Değerlerinin Dağılımı.....	44

Tablo 19. Sağ ve Sol Temporal Kas Kalınlığının Belirlenen Cut-Off Değerinde Yüksek Düzeyde Malnütrisyon Riskini Öngörmedeki Sensivite, Spesifisite, Pozitif ve Negatif Prediktif Değerleri.....	45
Tablo 20. Siroz Tanılı Hastaların Malnütrisyon Risk Düzeyleri Arasında Bazı Klinik Özelliklerin Dağılımı.....	46
Tablo 21. Siroz Tanılı Hastaların CTP Sınıfları Arasında Bazı Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı.....	47
Tablo 22. Siroz Tanılı Hastaların CTP Sınıfları Arasında Triceps Deri Kıvrım Kalınlığı ve Temporal Kas Kalınlıklarının Dağılımı.....	48
Tablo 23. Siroz Tanılı Hastaların CTP Sınıfları Arasında Bazı Laboratuvar Değerlerinin Dağılımı.....	49
Tablo 24. Siroz Tanılı Hastaların CTP Sınıfları Arasında Bazı Klinik Özelliklerin Dağılımı.....	50
Tablo 25. Siroz Tanılı Hastaların NLR Düzeyleri Arasında Bazı Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı.....	51
Tablo 26. Siroz Tanılı Hastaların NLR Düzeyleri Arasında Triceps Deri Kıvrım Kalınlığı ve Temporal Kas Kalınlıklarının Dağılımı.....	51
Tablo 27. Siroz Tanılı Hastaların NLR Düzeyleri Arasında Bazı Laboratuvar Değerlerinin Dağılımı.....	52
Tablo 28. Siroz Tanılı Hastaların NLR Düzeyleri Arasında Bazı Klinik Özelliklerin Dağılımı.....	53
Tablo 29. Siroz Tanılı Hastaların Triceps Deri Kıvrım Kalınlığı ve Temporal Kas Kalınlığı İle RFH-NPT Puanı, Bazı Tanımlayıcı Özellikleri ve Laboratuvar Değerleri Arasındaki İlişki.....	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Karaciğerin Subsegmenter Anatomisi.....	3
Şekil 2. Temporal Kasın Ölçüm Bölgesi.....	36
Şekil 3. Siroz Tanılı Hastaların Yüksek Derecede Malnütrisyon Riskini Öngörmeye Triceps Deri Kıvrım Kalınlığı, Sağ Ve Sol Temporal Kas Kalınlığının Tanısal Karar Verdirici Özelliği (Roc Eğrisi Analizi).....	45



KISALTMALAR DİZİNİ

ALB	: Albumin
ALT	: Alanin aminotransferaz
AMA	: Antimitokondriyal Antikor
ANA	: Anti Nükleer Antikor
Anti-LKM1	: Anti Liver/Kidney Mikrosomal Tip 1 Antikor
ASMA	: Anti Düz Kas Antikor
AST	: Aspartat aminotransferaz
AT	: Anti tripsin
BIA	: Bioimpedans analiz
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA	: Kalsiyum
CBC	: Tam kan sayımı
CRP	: C-reaktif protein
CTP	: Child-Turcotte-Pugh
DEXA	: Dual-Enerji X-ray Absorpsiometri
DS-GPA	: Özel Dereceli Prognostik Değerlendirme
GGT	: γ -Glutamiltransferaz
HAV	: Hepatit A virüsü
HBV	: Hepatit B virüsü
HCC	: Hepatocelluler Carcinoma
HCV	: Hepatit C virüsü
HDV	: Hepatit D virüsü
HE	: Hepatik Ensefalopati
INR	: International Normalization Ratio
IL	: İnterlökin
MELD	: Son Dönem Karaciğer Hastalığı İçin Model (Model Of End Liver Disease)
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
NASH	: Non Alkolik Steatohepatit
NAYKH	: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı

NLR	: Nötrofil Lenfosit Oranı
PDGF	: Platelet derived growth factor
PBS	: Primer Biliyer Siroz
RBP	: Retinol Bağlayıcı Protein
RFH-GA	: The Royal Free Hospital Genel Değerlendirmesi
RFH-NPT	: The Royal Free Hospital- Nutritional Prioritizing Tool
SGA	: Subjective Global Assessment
TKK	: Temporal Kas Kalınlığı
TDKK	: Triseps Deri Kıvrım Kalınlığı
TGF-β	: Transforming Growth Factor
ÜOKÇ	: Üst Orta Kol Çevresi

ÖZET

KARACİĞER SİROZU OLAN HASTALARDA NÜTRİSYONEL DURUMUN DEĞERLENDİRİLMESİNDE ULTRASONOGRAFİ İLE ÖLÇÜLEN TEMPORAL KAS KALINLIĞININ KULLANILMASI

Zengin Aydın DEMİRBAŞ

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi

Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

Danışmanı: Prof. Dr. Remzi Adnan AKDOĞAN

2021, 88 sayfa

Giriş ve Amaç: Malnütrisyon siroz hastalarında yaygın olarak görülmektedir. Hastaların morbidite ve mortalitesini arttıran ciddi bir sağlık sorunudur. Siroz hastalarında malnütrisyonun değerlendirilmesinde çeşitli laboratuvar verileri, skorlama sistemleri ve antropometrik ölçümler kullanılmaktadır. Fakat bu ölçümler zaman almakta, net sonuca varmak sorun olmakta ve malnütrisyon oranını tek başına ortaya koyamamaktadır. Yakın tarihli yapılan bazı çalışmalar temporal kas kitlesinde azalmanın malnütrisyon oranı ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Biz çalışmamızda, siroz hastalarında malnütrisyonun erken tespit edilebilmesi için bir parametre olarak ultrasonografi ile ölçülen temporal kas kalınlığını(TKK) kullandık. Nütrisyonel durumu belirlemek için TKK'nın tek başına geçerliliğini ve güvenilirliğini doğrulamayı ve beslenme durumuyla anlamlı şekilde ilişkili olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Rize Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Kliniği'nde yatan veya Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvuran siroz tanısı bulunan, yaş ortalamaları 65 yıl olan 65 hasta ve yaş ortalamaları 59.5 olan 20 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 85 birey incelendi. Araştırmamız kesitsel bir çalışmadır. Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, siroz hastalığının primer etiyojisi) ve laboratuvar parametreleri (serum albumin, total bilirubin,

INR, ALT, AST, beyaz küre, hemoglobin, nötrofil, lenfosit, trombosit) hastaların rutin poliklinik tetkikleri ve yattığı süre zarfındaki veriler hasta dosyaları incelenerek retrospektif olarak elde edildi. Antropometrik ölçümleri (kuru ağırlık, vücut kitle indeksi, triceps deri kıvrım kalınlığı, temporal kas kalınlığı) hesaplandı. Hastalara tek hekim tarafından Child Turcotte Pugh(CTP), The Royal Free Hospital- Nutritional Prioritizing Tool(RFH-NPT) Değerlendirme skorları uygulandı ve TKK ölçümü ultrasonografi ile tek hekim tarafından yapıldı. RFH-NPT skorlamasına göre malnütrisyon risk sınıflaması yapılarak hastaların antropometrik ölçümleri ve TKK değerleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Araştırma kapsamında 65'i siroz tanılı hasta (yaş ortancası: 65 yıl) ve 20'si sağlıklı kontrol (yaş ortancası: 59.5 yıl) olmak üzere toplam 85 birey incelendi. Hastaların sağ ve sol TKK ortancası sırasıyla 9.2 mm ve 9.3 mm idi. Hasta ve kontrol grupları arasında vücut ağırlığı, beden kütle indeksi (BKİ) ve obezite durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla; $p<0.001$; $p=0.003$; $p<0.001$; $p=0.002$). Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet ve boy uzunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Hastaların TDKK, sağ ve sol TKK değeri kontrol grubundaki sağlıklı bireylerden anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla; $p<0.001$; $p=0.001$; $p=0.001$). Araştırma kapsamında incelenen siroz tanılı hastaların %29.2'sinin etiyolojisi kriptojenik iken bunu %16.9 ile NASH, %15.4 ile Hepatit-B, %13.9 ile kardiyak nedenler ve %10.8 ile Hepatit-C izliyordu. En az saptanan etiyoloji, %1.5 ile Hepatit-B ve Hepatit-C koenfeksiyonuna bağlı siroz idi. Hastalar RFH-NPT skoruna göre düşük/orta risk malnütrisyonu olanlar ($n=45$) ve yüksek risk malnütrisyonu olanlar ($n=20$) şeklinde iki gruba ayrılarak değerlendirildi. Hastaların RFH-NPT skoru ortancası 1 (IQR:0-2) olup %49.2'sinin malnütrisyon riski düşük, %20.0'nın orta ve %30.8'inin yüksek idi. Hastaların %38.4'ünün CTP sınıfı A iken %30.8'sinin B ve geriye kalan %30.8'inin C idi. Siroz tanılı hastaların %43.1'inde asit saptanmaz iken %16.9'unda hafif derecede, %40.0'ında ise şiddetli derecede asit saptandı. Ensefalopati, hastaların %67.7'sinde yok iken %23.1'inde orta derecede, %9.2'sinde ise şiddetli derecede ensefalopati mevcuttu. Yüksek malnütrisyon riski bulunan siroz tanılı hastaların yaşı, düşük/orta riskli hastalardan anlamlı olarak yüksek, BKİ anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0.013$, $p=0.021$). Korelasyon analizinde siroz tanılı hastaların sağ ve sol TKK değerleri ile yaş, NLR ve RFH-NPT değerleri arasında negatif yönde, orta düzeyde; BKİ ve serum albumin değerleri arasında ise pozitif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Sağ ve sol TKK değerinin yüksek riskli malnütrisyonu öngörmedeki

tanısal karar verdirici özellikleri ROC eğrisi analizi ile değerlendirildi. Buna göre hem sağ (AUC: 0.696, %95 GA: 0.39-0.69) hem de sol TKK'nın (AUC: 0.691, %95 GA: 0.55-0.83) yüksek riskli manütrisyonu öngörmede tanısal karar verdirici özelliği olduğu belirlendi ($p<0.05$). Sağ TKK için belirlenen 9.05 mm'lik cut-off değerine göre; yüksek derecede malnütrisyonu öngörmede sensitivite %70, spesifisite %62.2, pozitif prediktif değer %17.6 ve negatif prediktif değer %54.8 olarak hesaplanırken sol TKK için belirlenen 9.05 mm'lik cut-off değerine göre, sensitivite %65, spesifisite %68.9, pozitif prediktif değer %18.4 ve negatif prediktif değer %51.9 olarak hesaplandı. Malnütrisyon risk düzeyi yüksek olanların NLR değerleri düşük/orta riskli hastalardan anlamlı olarak yüksek iken serum albumin değerleri anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$). NLR için median değer olan 2.58 cut off olarak alındığında NLR değeri 2.58 ve üzerinde olan siroz tanılı hastalar içinde yüksek derecede malnütrisyon riski bulunanların yüzdesi NLR değeri 2.58'in altında olanlardan anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$). NLR değeri 2.58 ve üzerinde olan siroz tanılı hastaların sağ ve sol temporal kas kalınlığı 2.58'in altında olanlardan anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla; $p=0.016$; $p=0.012$). Hastaların NLR düzeyleri arasında triceps deri kıvrım kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Kronik siroz hastalarında ultrasonografi ile ölçülen TKK değeri yüksek riskli malnütrisyonu öngörmede tanısal karar verdiricidir. Noninvaziv, basit ve objektif bir değerlendirme yöntemi olan ultrasonografi ile ölçülen TKK'nın, siroz hastalarında malnütrisyon tanısı için kullanılmasını öneriyoruz.

Anahtar Kelimeler: Malnütrisyon, siroz, temporal kas kalınlığı

ABSTRACT

USE OF TEMPORAL MUSCLE THICKNESS MEASURED BY ULTRASONOGRAPHY IN THE ASSESSMENT OF NUTRITIONAL STATUS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

Zengin Aydın DEMİRBAŞ

Recep Tayyip Erdogan University

Faculty of Medicine

Department of Internal Medicine

Ph. D. Thesis

Supervisor: Prof. Remzi Adnan AKDOĞAN

2021, 84 pages

Introduction and Aim: Malnutrition is common in patients with cirrhosis. It is a serious health problem that increases the morbidity and mortality of patients. Various laboratory data, scoring systems and anthropometric measurements are used in the evaluation of malnutrition in patients with cirrhosis. However, these measurements take time, it is a problem to reach a clear result and cannot reveal the malnutrition rate alone. Some recent studies support that reduction in temporal muscle mass may be associated with malnutrition rate. In our study, we used temporal muscle thickness (TMT) measured by ultrasonography as a parameter for early detection of malnutrition in patients with cirrhosis. We aimed to confirm the validity and reliability of TMT alone to determine nutritional status and to investigate whether it is significantly associated with nutritional status.

Materials and Methods: A total of 85 individuals, 65 patients with a mean age of 65 years and 20 healthy controls with a mean age of 59.5 were examined. Our research is a cross-sectional study. Demographic data of the patients (age, gender, primary etiology of cirrhosis) and laboratory parameters (serum albumin, total bilirubin, INR, ALT, AST, white blood cell, hemoglobin, neutrophil, lymphocyte, thrombocyte), routine outpatient examinations of the patients and data during hospitalization. The files were analyzed retrospectively. Anthropometric measurements (dry weight, body mass index, triceps skinfold thickness(TST), temporal muscle thickness) were calculated. Child Turcotte Pugh (CTP), The Royal Free Hospital- Nutritional Prioritizing Tool (RFH-NPT) Evaluation scores were

applied to the patients by a single physician, and TMT was measured by a single physician by ultrasonography. Malnutrition classification was made according to TST measurement and anthropometric measurements, TKK values of the patients were compared.

Results: Within the scope of the study, a total of 85 individuals, 65 of whom were patients with cirrhosis (median age: 65 years) and 20 of whom were healthy controls (median age: 59.5 years), were examined. The medians of the right and left TMT of the patients were 9.2mm and 9.3mm, respectively. A statistically significant difference was found between the patient and control groups in terms of age, body weight, body mass index (BMI) and obesity status (respectively; $p<0.001$; $p=0.003$; $p<0.001$; $p=0.002$). There was no statistically significant difference between the patient and control groups in terms of gender and height ($p>0.05$). TST, right and left TMT values of the patients were significantly lower than the healthy individuals in the control group (respectively; $p<0.001$; $p=0.001$; $p=0.001$). While the etiology of 29.2% of cirrhosis patients examined within the scope of the study was cryptogenic, it was followed by NASH with 16.9%, Hepatitis-B with 15.4%, cardiac causes with 13.9% and Hepatitis-C with 10.8%. The least detected etiology was cirrhosis due to Hepatitis-B and Hepatitis-C coinfection with 1.5%. The patients were divided into two groups according to the RPH-NPT score as those with low/intermediate risk malnutrition ($n=45$) and those with high risk malnutrition ($n=20$). The median RPH-NPT score of the patients was 1 (IQR:0-2) and the malnutrition risk was low in 49.2%, moderate in 20.0% and high in 30.8%. While 38.4% of the patients were CTP class A, 30.8% were B and the remaining 30.8% were C. While ascites was not detected in 43.1% of patients with cirrhosis, mild acid was detected in 16.9% and severe acid in 40.0%. While encephalopathy was absent in 67.7% of the patients, moderate encephalopathy was present in 23.1% and severe in 9.2%. The age of patients with cirrhosis with high risk of malnutrition was found to be significantly higher than those of low/intermediate risk patients, and BMI was found to be significantly lower ($p=0.013$, $p=0.021$). In the correlation analysis, the right and left TMT values of patients with cirrhosis and age, NLR and RPH-NPT values were found to be negative, moderate; a positive, moderate, statistically significant relationship was found between BMI and serum albumin values. The diagnostic decision-making properties of the right and left TMT values in predicting high-risk malnutrition were evaluated by ROC curve analysis. Accordingly, both the right (AUC: 0.696, 95% CI: 0.39-0.69) and left TMT (AUC: 0.691, 95% CI: 0.55-0.83) were found to be diagnostic-determining features in predicting high-risk

manipulation ($p < 0.05$).). According to the cut-off value of 9.05 mm determined for the right TMT; while the sensitivity was 70%, specificity 62.2%, positive predictive value 17.6% and negative predictive value 54.8% in predicting high degree of malnutrition; according to the 9.05 mm cut-off value determined for left TMT, the sensitivity was 65%, specificity 68.9%, positive predictive value 18.4% and the negative predictive value was 51.9%. While NLR values of patients with high malnutrition risk level were significantly higher than those of low/intermediate risk patients, serum albumin values were significantly lower ($p < 0.05$). When the median NLR value of 2.58 was taken as cut-off, the percentage of patients with high risk of malnutrition among patients with cirrhosis with an NLR value of 2.58 and above was found to be significantly higher than those with an NLR value of less than 2.58 ($p < 0.05$). The right and left temporal muscle thicknesses of patients with cirrhosis with an NLR value of 2.58 and above were significantly lower than those with an NLR value below 2.58 (respectively; $p = 0.016$; $p = 0.012$). There was no statistically significant difference between patients' NLR levels in terms of triceps skinfold thickness ($p > 0.05$).

Conclusion: The TMT value measured by ultrasonography is diagnostic in predicting high-risk malnutrition in patients with chronic cirrhosis. We suggest that TMT measured by ultrasonography, which is a noninvasive, simple and objective evaluation method, should be used for the diagnosis of malnutrition in patients with cirrhosis.

Keywords: Malnutrition, Cirrhosis, Temporal muscle thickness

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer sirozu; kronik karaciğer hastalıklarının son evresi olup normal parankim dokusunun kaybı, bağ dokusunun artışı, rejenerasyon nodüllerinin oluşması ve vasküler yapının bozulması ile karakterize, yaşamı tehdit eden kronik, diffüz, ilerleyici bir karaciğer iltihabi durumudur. Hepatik ensefalopati (HE) ve varis kanaması, siroz hastalarında mortaliteyi arttıran ön plandaki komplikasyonlardır [1, 2]. Ancak yapılan çalışmalar göstermiştir ki malnütrisyon, siroz hastalarında yaygın olarak görülen, morbidite ve mortaliteyi arttıran bir diğer ciddi komplikasyondur ve önemli bir negatif prognostik faktördür [3, 4].

Protein enerji malnütrisyonu (PEM); yetersiz, düzensiz protein alımına bağlı olarak, vücuttaki yağ ve protein depolarının azalması sonucu, ateroskleroz ve inflamasyonun da katkıda bulunması ile gelişen, vücut performansında azalma, fonksiyonlarında bozulma ile sonuçlanan klinik ve ölçülebilir bir beslenme durumudur [5]. Kronik karaciğer hastalığında malnütrisyon prevalansı hastalığın şiddetine bağlı olarak %10 ile %100 arasında değişebilmekle beraber siroz hastalarında %65-%90 olarak bildirilmektedir [6]. Kompanse sirozlu hastalarda %20 oranında iken dekompanse sirozda malnütrisyon sıklığı %60-100'e kadar yükselebilmektedir [4]. Karaciğer sirozu hastalarında görülen sepsis, kontrol edilemeyen asit, HE, spontan bakteriyel peritonit ve hepatorenal sendromu içeren başlıca komplikasyonlar iyi beslenen siroz hastalarında %12 oranında gözlenirken, malnütre olanlarda %65 oranında gözlenmektedir [7]. Ancak karaciğer sirozu hastalarında diğer klinik komplikasyonlar ön planda tedavi edildiği için malnütrisyon genelde gözden kaçabilmektedir. Malnütre olan siroz hastalarının hastanede yatış süreleri uzayabilmekte ve bunun sonucu olarak hastaların prognozları, tedavi maliyeti olumsuz yönde etkilenmektedir [8].

Bulantı, oral alım, sindirim ve absorpsiyon bozukluğu yanında siroz hastalarında görülen kronik inflamatuvar durumun getirdiği hiperkatabolizmanın eklenmesi ile hastanın beslenme durumu bozulmakta, malnütrisyon gelişmektedir. Karaciğerin metabolik ve depolama işlevlerindeki değişiklikler nedeniyle siroz hastalarında beslenmeyi yönetmek zordur. Hastalığın ilerlemesi ile kas kitlesinde ve adi poz dokuda azalma görülerek kilo kaybı belirgin hale gelmektedir. Ancak siroz hastalarında komplikasyon olarak gelişen asit varlığı, var olan sarkopeniyi görünmez kılabilen ve malnütrisyon tanısı atlanabilmekte ya da gecikebilmektedir [6, 9, 10].

Sarkopeni fizyolojik yaşlanma sürecine ya da katabolik metabolizmayı arttıran hastalıklara, beslenme yetersizliği gibi farklı patolojilere bağlı iskelet kas kitlesinde, kas gücünde ve fonksiyonunda görülen ilerleyici kayıp olarak tanımlanır [11]. Sarkopeni kronik inflamasyon ile seyreden hastalıklarda malnütrisyonun güçlü bir belirteçidir [7, 12]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda karaciğer sirozu olan hastalarda %30-70 oranında sarkopeni görüldüğü saptanmıştır [13].

Kronik karaciğer hastalarının tedavi olanaklarının ve transplantasyon olasılığının, sıklığının artması nedeniyle; malnütrisyonun saptanması, önlenmesi ve malnütrisyon gelişmiş ise tedavisinin erken yapılması oldukça önem arz etmektedir. Transplantasyon adayı olan hastalarda malnütrisyonun erken tespiti ve tedavisi, hastanın nakil sonrası stres faktörleri ile baş edebilmesi ve prognozu açısından da ciddi öneme sahiptir [14].

Siroz hastalarında morbidite ve mortaliteyi arttıran bir sorun olan malnütrisyonun değerlendirilmesinde çeşitli antropometrik ölçümler, laboratuvar parametreleri ve skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Ancak bu verilerin değerlendirilmesi klinisyene fazla iş yükü getirmekte ve tek başına malnütrisyonu erkenden saptamada yeterli olmamaktadır [15]. Yapılan çalışmalarda PEM tanısında en geçerli kriterlerden birinin, kas kütleindeki azalmanın olduğu görüşü mevcuttur. Güncel literatürde antropometrik bir ölçüm olan temporal kas kitlesinde azalmanın çeşitli malignitelerde görülen malnütrisyonun varlığına ve mortalitenin güçlü bir belirteci olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır [16, 17].

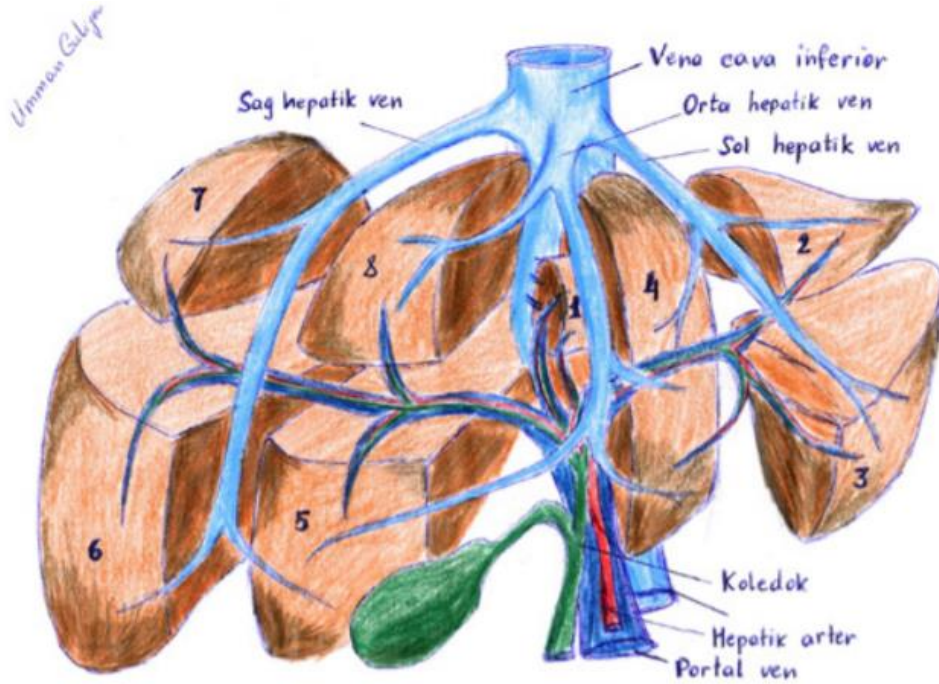
Biz de bu çalışmamızda üniversitemiz Gastroenteroloji Kliniği'nde karaciğer sirozu tanısı ile takip edilen hastaların malnütrisyon durumlarının değerlendirilmesini, malnütrisyon derecesi ile temporal kas kalınlığı (TKK) arasındaki ilişkinin saptanmasını ve takipli siroz hastalarında nütrisyonel durumun değerlendirilmesinde ultrasonografi ile ölçülen TKK'nın yeni bir parametre olarak kullanılabilirliğinin, geçerliliğinin ve güvenilirliğinin araştırılmasını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer ile İlgili Genel Bilgiler

Karaciğer, hepatositler, safra sistemi, damarlar ve bağ dokusu olarak dört temel yapıdan oluşan insan vücudunun en büyük ve en ağır salgı organıdır. Vücut ağırlığının yaklaşık olarak %2'sini oluşturmaktadır. Yetişkinlerde 1400-1600 mg ağırlığında olan karaciğer, diyafragmanın hemen altında, karın boşluğunun sağ üst bölümünde yer almaktadır. Sağlıklı bir karaciğer, koyu bordo bir renge (damar yapısının fazlalığını gösterir), pürüzsüz bir yüzeye ve yumuşak-sert ve gevşek bir kıvama sahiptir [18, 19].

Karaciğer, iki kan akımı alan tek parankimatöz organdır ve bu nedenle karaciğer enfarktları oldukça nadir görülmektedir [20]. Karaciğer kan akımının yaklaşık %70-75'ini portal ven, yaklaşık %25-30'unu hepatik arter sağlamaktadır. Karaciğerin venöz drenajı ise hepatik venler aracılığıyla gerçekleşmektedir. Karaciğerin anatomisi, morfolojik olarak falsiform ligament tarafından sağ ve sol olmak üzere iki loba ayrılmaktadır. Fonksiyonel olarak ise 1957 yılında ilk defa Fransız cerrah Couinaud tarafından karaciğerin kendi vasküler ve biliyer drenajına sahip, bağımsız segmentlerden oluştuğu bulunmuştur. Karaciğer 8 segmente ayrılmıştır ve her biri diğerlerine göre anatomik ve fizyolojik farklılıklar göstermektedir [19, 20].



Şekil 1. Karaciğerin subsegmenter anatomisi[21]

2.2. Karaciğer Sirozu

2.2.1. Tanım

Karaciğer sirozu; kronik karaciğer hastalıklarının son evresi olup normal parankim dokusunun kaybı, bağ dokusunun artışı, rejenerasyon nodüllerinin oluşması ve vasküler yapının bozulması ile karakterize, hepatosellüler yetersizlik ve portal hipertansiyon bulguları ile seyreden, yaşamı tehdit eden kronik, diffüz, ilerleyici bir karaciğer iltihabi durumudur [1, 2].

Siroz terimi; ilk kez 1826 yılında, Fransız doktor Rene Theophile Hyacinthe Laennec (1781-1826) tarafından, eski Yunan dilinde kavrulmuş, esmer anlamına gelen “kirros” kelimesinden alınmıştır ve karaciğer otopsilerinde gözlenen bal mumu/portakal kabuğu görünümünü tanımlamak amacıyla kullanılmıştır [22].

2.2.2. Epidemiyoloji

Karaciğer sirozu, karaciğer transplantasyonu yapılmadıkça ölüm ile sonuçlanan son dönem karaciğer hastalığı olarak kabul edilmiştir. Mortaliteyi önlemek için özofagus varisleri ve hepatosellüler karsinomu taramak tek olasılıkmiş gibi görülmekteydi. Ancak son zamanlarda bu algı değişti. Çünkü siroz hastalarında bir yıllık mortalitenin, klinik dekompanseasyon olaylarının oluşumuna bağlı olarak %1'den %57'ye kadar büyük ölçüde değişmekte olduğu görüldü. Histopatologlar, siroz zeminini oluşturan bozukluğun dinamik süreçlerini ve değişken prognozunu vurgulamak için histolojik terim olan siroz yerine, ilerlemiş karaciğer hastalığı ifadesinin kullanılmasının uygun olacağını öne sürmüşlerdir. Çünkü fibroz, sirotik aralıkta bile olsa kronik hepatit B ve C tedavisinde verilen antiviraller gibi spesifik tedaviler ile gerileyebilmekte ve beslenmenin düzenlenmesi gibi non spesifik stratejilerle ilerlemesi önlenmektedir [2].

Siroz, gelişmiş ülkelerde önlenmesi mümkün olan bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya çapında yetişkinlerde en yaygın 14. ölüm nedenidir ve tüm dünyada yılda 1.03 milyon ölümle sonuçlanmaktadır [2, 23]. Hem Amerika Birleşik Devletleri'nde hem de Avrupa'da karaciğer nakli için ana endikasyonu oluşturmaktadır [24].

İnsidans ve prevalansına baktığımızda, toplumlar arasında sosyoekonomik durum, sağlık hizmetine ulaşım, besin, alkol tüketimi ve viral enfeksiyon sıklığı değiştiği için oranlarda farklılıklar gözlenebilmektedir. Hastalığın başlangıç evreleri asemptomatik

olduğu için prevalansın bildirilenden daha fazla olduğu görüşü mevcuttur ve genel nüfusu yansıtan bir oran verilememektedir. Gelişmiş ülkelerdeki ana nedenler hepatit C virüsü enfeksiyonu, alkol kötüye kullanımı ve giderek artan alkolsüz karaciğer hastalığıdır; hepatit B virüsü enfeksiyonu, Sahra altı Afrika'da ve Asya'nın ülkemiz dahil çoğu bölgesinde hala en yaygın nedeni oluşturmaktadır [2].

Etiyolojisinde NAYKH (Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı), kriptojenitenin de olması ve sinsi olarak ilerlemesinden kaynaklı, karaciğer sirozu prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda altta yatan etiyolojiye göre kronik karaciğer hastalığı ve siroz prevalansında ırksal/etnik farklılıklar bulunduğu gösterilmiştir. NAYKH tanı sıklığı gün geçtikçe artmaktadır ve yapılan bazı çalışmalarda kronik karaciğer hastalığı ve sirozun en yaygın nedenini oluşturduğu tespit edilmiştir. Örneğin Japon Amerikalılar ve Yerli Hawaiiililer arasında NAYKH yüksek oranda tespit edilmiştir. Hepatit C, alkol, diabetes mellitus, obezite ve erkek cinsiyeti siroz prevalansında önemli rol oynamakta; genetik, metabolik ve beslenme gibi farklılıklar prevalansı etkilemektedir. Bu nedenle altta yatan etiyolojiyi aydınlatmak için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır [25-27].

2.2.3. Etiyoloji

Karaciğer sirozu tanısı alan hastaların etiyolojisinin erkenden saptanması ile hangi evrede olursa olsun spesifik ya da spesifik olmayan tedavi yaklaşımları sayesinde dekompanse faza geçiş süresi ve komplikasyonların ortaya çıkış süresi uzatılabilmekte ve sağkalım artırılabilir. Özellikle alkolik sirozda alkolün erkenden kesilmesi, hepatit B ve hepatit C'de antiviral tedavi rejimleri, otoimmün hepatitte immünsüpresif tedaviye erkenden başlamak hayati önem arz etmektedir [28].

Karaciğer sirozunun en sık nedenleri Hepatit C, alkolik karaciğer hastalığı ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığıdır. Kuzey Avrupa ve Amerika'da alkol ilk sırada iken, Uzakdoğu, Ortadoğu ve ülkemizde viral hepatitler kaynaklı siroz daha sık görülmektedir [2, 25, 29].

Ülkemizde yapılan 4 yıllık bir çalışmada, karaciğer biyopsisi ile tanı almış 573 karaciğer sirozu vakası etiyolojik açıdan değerlendirilmiştir. Viral hepatitler %60, alkol %11, alkol+viral hepatitler %4 ve diğer nedenler (otoimmün hepatit, biliyer siroz, metabolik nedenler v.b.) %9 oranında belirlenmiştir. %16'sında ise herhangi bir neden bulunamamıştır (kriptojenik siroz). Viral hepatitler arasında %46 hepatit B virüsü (HBV), %31.3 hepatit C

virüsü (HCV), %19.6 hepatit D virüsü (HDV) tespit edilmiştir. Sonuç olarak, ülkemizde siroza neden olan en sık neden birinci sırada hepatit, ikinci sırada kriptojenik sirozdur [30].

Tablo 1. Karaciğer Sirozu Etiyolojik Faktörleri [31, 32]

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

2.2.4. Sınıflama

2.2.4.1. Morfolojik Sınıflama: Karaciğerin makroskopik görünümüne ve oluşan nodüllerin özelliklerine göre mikronodüler, makronodüler ve mikst olmak üzere üç gruba ayrılır [33].

Mikronodüler Siroz: Genellikle 1cm'den küçük ve homojen rejenerasyon nodülleri ile karakterizedir. Alkolizm, hemakromatozis, sekonder biliyer siroz, hepatik ven obstrüksiyonu ve malnütrisyon gibi durumlarda görülebilir.

Makronodüler Siroz: Bir cm'den büyük ve değişen çapta rejenerasyon nodülleri ile karakterizedir. Viral hepatit sonrası gelişen postnekrotik sirozda, Wilson hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği, otoimmün hepatit bu grupta bulunur.

Mikst Tip: Her iki morfolojik görünümün beraber olmasıdır. Siroz olgularının büyük çoğunluğu bu gruba girer.

Morfolojik sınıflama etiyolojiyi göstermede spesifik değildir. Hastalık ilerledikçe morfoloji değişebilmekte mikronodüler siroz makronodülere dönüşebilmektedir. Örneğin, alkolün rejenerasyonu inhibe ederek mikronodüler siroz zemini oluşturup alkol bırakıldığında mikst noduler bir görünüme neden olabilmektedir. Serolojik belirteçler karaciğer sirozunun etiyolojisini aydınlatmada morfolojiye göre daha spesifiktir [34, 35].

2.2.4.2. Fonksiyonel Sınıflama

Aktif Siroz: Alanin transaminaz (ALT), aspartat transaminaz (AST) ve bilirubin değerleri yüksektir.

İnaktif Siroz: ALT, AST ve bilirubin değerleri normaldir [36].

2.2.4.3. Klinik Evreye Göre Sınıflama

Dekompanse Siroz: Asit, sarılık, özofagus varis kanaması, HE bulgularından bir veya birkaçının varlığı ile tanı alır. Asit varlığı dekompanse döneme geçişi gösteren en önemli bulgudur ve dekompanzasyondan büyük ölçüde portal hipertansiyondaki progresyon sorumludur.

Kompanse Siroz: Dekompanse sirozda tanımlanan bulgular yoktur. Portal hipertansiyon henüz progrese olmadığı, normal yapının fibrozis ile hasarlandığı dinamik bir dönemdir [1].

2.2.4.4. Etiyolojiye Göre Sınıflama

Karaciğer sirozunun etiyolojik faktörlerine göre yapılmaktadır (**Tablo 2**) [37].

Tablo 2. Karaciğer Sirozunun Sınıflandırılması

1.Morfolojik Sınıflama	✓ Mikronodüler, ✓ Makronodüler, ✓ Miks tip
2.Fonksiyonel Sınıflama	✓ Aktif (ALT, AST ve bilirubin düzeyleri yüksektir) ✓ İnaktif (ALT, AST ve bilirubin düzeyleri normaldir)
3.Klinik Sınıflama	✓ Kompanse evre ✓ Dekompanse evre (asit , sarılık, özofagus varis kanaması , HE)
4.Etiyolojik Sınıflama	✓ Kronik viral hepatitler (B, C, D) ✓ Alkol ✓ Biliyer hastalıklar ✓ Otoimmün hepatitler ✓ İlaç ve toksik maddeler bağlı hepatitler ✓ Kalıtsal metabolik bozukluklara bağlı gelişen sirozlar ✓ Yağlı karaciğer hastalığına bağlı gelişen sirozlar

2.2.5. Patogenez

Karaciğer parankimi; epitel hücreleri (hepatositler), endotel hücreleri ve parankimal olmayan hepatik yıldız hücreleri ve kupffer hücrelerinden oluşur. Sinüzoid, karaciğerin mikrovasküler birimidir. Gözenekli endotelyal yüzey ve hepatik yıldız hücrelerinin bulunduğu subendotelyal Disse aralığı ile hepatositlerden ayrılır. Disse aralığı kan dolaşımı ile hepatositler arası metabolik alışverişi sağlayan düşük yoğunluklu bazal membran benzeri bir matriks içerir ve bu matriks, parankimal hücrelerin farklılaşmış fonksiyonlarının sürdürülebilmesi için gereklidir [38]. Hücre dışı matriksin Disse alanında birikmesi, endoteldeki gözeneklerin açıklıklarının kaybına ve bunun sonucu olarak portal venöz akışın, hepatositler arasındaki çift yönlü metabolik alışverişin bozulmasına neden olur. Bu süreçte sinüzoidlerin kılcallaşması(kapillarizasyonu) adı verilir [39].

Bu süreçte gelişen endotelyal fonksiyon bozukluğu sonucu, en önemlisi nitrik oksit olan vazodilatörlerin endotelden yetersiz salınımı ve vazokonstriktörlerin artan üretimiyle (esas olarak adrenerjik stimülasyon ve tromboksan A2, aynı zamanda renin-anjiyotensin sistemi, antidiüretik hormon ve endotelinlerin aktivasyonu) portal kan akımına hepatik direnç gelişmiş olur. Bu durum sirozda portal basıncı arttıran birincil faktördür [2].

Karaciğer hastalığının ilerlemesiyle gelişen yapısal bozukluklar (hepatik vasküler direncin %70'ini oluşturur), endotelde gelişen fonksiyonel bozukluklar ve hepatik tonusun artışı ile portal basınçta artış meydana gelmektedir [2].

Portal venöz sisteme olan kan akışındaki artışa sirozdaki intrahepatik hemodinamikteki değişikliklere adaptif bir yanıt olarak gelişen splanknik vazodilatasyonun (mekanizmaları artmış hepatik vasküler tonusun tam tersidir) eklenmesi portal basınçtaki artışın şiddetlenmesine katkıda bulunur [2].

Kronik karaciğer hastalığında gelişen fibrozun ilerleme paterni; etiyolojiye, hasarın yerine (postnekrotik, biliyer, sentrolobüler, perisinüzoidal/perisellüler), ilgili fibrojenik hücrelerin kaynağına ve baskın fibrojenik mekanizmalara göre değişmektedir [40]. Örneğin kronik viral hepatit B ve C; santral ven köprüleşme nekrozu ile karakterize, santral fibrotik septa oluşumu ile sonuçlanan, köprüleşme fibrozunun ana nedenini oluşturur. Fibrozis, portal alandan santral alana septalar halinde ilerler, santral ven erken tutulur. Erken dönemde oluşan sinüzoidal portal hipertansiyon ve neoanjiogenez sonucu portal sistem ile sistemik dolaşım arasında şantlar gelişir. Kolestatik karaciğer hastalıklarındaki biliyer fibroz ise safra kanallarının ve kanal çevresindeki miyofibroblastların proliferasyonunu içerir. Fibroz, başlangıçta portal-portaldır. Santral ven geç dönemde tutulduğu için ilk evrelerde portal hipertansiyon presinüzoidal ağırlıklıdır [1]. Perisinüzoidal fibroz ise tipik olarak alkole bağlı karaciğer bozukluklarında ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığında gözlenir. Alkole bağlı fibroz, hücre dışı matriksin sinüzoidler veya hepatositler etrafındaki Disse alanında birikmesi ile karakterizedir [38].

Normal karaciğerde hücre dışı matrix, üretim ve yıkımın dengeli olarak gerçekleştiği dinamik bir yapıdır. Kronik karaciğer hasarı ile yıldız hücrelerince kollajen üretimi yıkımı geçer; fibrotik septanın kalınlaşması ilerler, kollajenin de kimyasal çapraz bağlanmasının bir sonucu olarak hepatik fibroz gelişir [41]. Farklı etiyolojilere bağlı gelişen karaciğer sirozunda aktif bir fibrojenik söz konusudur. Nedeni, özellikle TGF- β (Transforming growth factor), PDGF (Platelet derived growth factor) olmak üzere, tümör nekroz faktör- α (TNF- α), lenfotoksin, interlökin-1(IL- 1) gibi çeşitli sitokinlerin, lipid peroksidasyon ürünlerinin ve çeşitli toksinlerin etkisiyle Disse aralığındaki yıldız hücrelerinin aktive olması ve kollajen salgılayan miyofibroblast hücrelerine dönüşmeleridir. Büyüme faktörü ekspresyonu ile fibrojenik ve nekroinflamatuvar aktivite arasında belirgin bir ilişki olduğu gösterilmiştir [42, 43]. Hepatik fibrozun erken evreleri genelde asemptomatiktir ve reversible olabilir

ancak kolajenler arası çapraz bağlanmalar ile ilerleyen fibrozun irreversible siroza ilerlemesi önemli morbidite ve mortalite nedendir [38].

Karaciğerin en önemli hücre dışı matriks bileşenleri; kollajen, proteoglikanlar, laminin ve fibronektindir. Normal karaciğerdeki Disse aralığının düşük yoğunluklu bazal membran benzeri matriksi, esas olarak tip IV ve VI kollajenden oluşur. Karaciğer hasarı ile bu kolajenler fibriler kolajenlerle yer değiştirir ve kollajen I, III ile fibronektinden oluşmuş olur. Hücre dışı matriksteki bu niceliksel ve niteliksel değişikliklerle gelişen kılcallanma(kapillarizasyon), matriks mikro ortamını değiştirir. Sinüzoidal lümen ile hepatositler arasında plazmanın iki yönlü akışında işlevsel ve fiziksel bir engel oluşturur [38, 44]. Artan kollajen yapımı ve fibroz bantların oluşumu sonucu karaciğerin normal yapısı bozulur. Parankim hücrelerinin sürekli yıkım ve onarımı karaciğerin bozulmuş olan anatomik yapısı içerisinde değişik büyüklükte nodüller oluşmasına neden olur ve karaciğerin fonksiyonunun değişmesine yol açar [1].

Erken dönemde yağlanma, iltihabi eksuda ve ödem gelişimi ile karaciğerin boyutunda ve ağırlığında artış olabilir. Geç dönemde ise akut inflamatuvar reaksiyonun kaybolması ve fibroz dokunun artıp karaciğerin büzüşmesi ile karaciğer hem ağırlık hem de boyut kaybı yaşar. Ara safhalarda ise daha çok sağ lop küçülürken sol ve kaudat lop büyük kalabilir ve oluşan nodüller görüntü nedenli yüzey düzgünlüğünü kaybedebilir. Normalde kaudat lobun transvers çapının sağ lobun transvers çapına oranı 0.37 gibi bir değere sahiptir. Bu değer 0.65'in üzerine çıkması yani kaudat lobun büyümesi siroz tanısı için anlam taşır [1].

Siroz gelişiminin zeminini yaygın fibroz, rejeneratif nodüller, değişmiş lobüler yapı ve karaciğerin afferent (portal ven ve hepatik arter) ve efferent (hepatik ven) damarları arasında intrahepatik vasküler şantların kurulması oluşturur. Diğer ilgili özellikler sinüzoidlerin ve perisinüzoidal fibrozun kapillarizasyonu, portal yollar ve hepatik venlerde vasküler tromboz ve obliteratif lezyonlar, lobüler parankimin yetersiz perfüzyonu ve buna bağlı oluşan doku hipoksisi, atrofi, hipertrofi ve persistan rejeneratif stimülasyon-neoplaziye yatkınlıktır. Tüm bu süreç, portal hipertansiyon gelişiminden sorumludur ve portal hipertansiyon, sirotik hastaların ölümüne yol açan temel mekanizmadır [1, 45].

2.2.6. Klinik Semptomlar ve Bulgular

Karaciğer sirozu her yaşta görülebilen ciddi bir hastalıktır. Erkeklerde ve beyaz ırkta daha sık görüldüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur. Genel olarak siroz hastalarında görülen en yaygın dört semptom ağrı, uyku hissetme, uyumakta güçlük çekme ve enerji eksikliğidir [46]. Bulgular, hastalığın klinik evresine göre değişiklik göstermektedir. Kompanse sirozda genellikle hasta asemptomatiktir ya da kilo kaybı, halsizlik, yorgunluk, bulantı gibi spesifik olmayan bulgular nedeniyle hastanın tanısı atlanabilmekte veya başka nedenle yapılan tetkikler sonucunda hasta tesadüfen tanı alabilmektedir. Bir kısmı ise yapılan otopsiler sırasında tanı almaktadır. Ancak büyük çoğunluğunun tanısı asit, spontan bakteriyel peritonit veya hepatik ensefalopati, varis kanaması gibi yaşamı tehdit eden komplikasyonlar ortaya çıktıktan yani dekompanse evreye geçtikten sonra konulabilmektedir [47].

Kilo kaybı, iştahsızlık; siroz hastalarının %50'sinde görülebilmektedir ve kronik karaciğer hastalığının getirdiği hipermetabolik sürecin bir sonucudur [48]. Daha çok bilirubin seviyesi yükselmiş hastalarda, tat ve koku duyusu kaybının da eklenmesi ile gelişir. Hastada asit varlığı ve ödem nedeniyle kilo artışı da gözlenebilmektedir [49].

Karnın sağ ve sol hipokondriyumunda ağrı görülebilir. Karaciğer boyutunda artışa bağlı Glisson kapsülünün gerilmesi veya asite bağlı gelişmektedir.

Kas krampları; sıklıkla alt ekstremitelerde asimetrik olarak hissedilir. Efektif plazma hacminin azalması ile ilişkilendirilmiştir [50].

Kaşıntı; primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit gibi safra stazı kaynaklı siroz olgularında sık görülür. Özellikle ekstremitelerde belirgin olmakla beraber tüm vücutta görülebilir. Artan plazma safra tuzunun cilt altında birikmesine bağlı olarak oluştuğu düşünülmektedir. Ancak safra tuzu düzeyi yüksek olan herkeste gözlenmediği gibi düzey normal olan hastalarda da kaşınma gözlenebilmektedir [51].

Tablo 3.Kronik Karaciğer Hastalığı Semptomları ve Bulguları [32, 47]

Semptomlar	Hepatoselüler Yetmezliğe Bağlı Bulgular
• Halsizlik, yorgunluk, güçsüzlük • Hafif ateş • İştahsızlık, kilo kaybı, malnütrisyon • Bulantı, kusma • Kas krampları ve ağrıları • Kaşıntı • Kilo artışı • Ödem, asit • Spontan kanamalar (dişeti, burun kanamaları, ekimozlar) • Erkeklerde jinekomasti, testiküler atrofi, impotans, kıllanmada azalma • Cinsel davranış değişiklikleri, libido azalması	• Sol lob hipertrofisi ve nodularitesi • Kas atrofisi (temporal bölgeler, tenar ve hipotenar kaslar, ekstremiteler) • İkter • Spider anjiyom • Peteşi ve ekimozlar • Erkeklerde jinekomasti, kıllanmada azalma • Dupuytren kontraktürü • Beyaz tırnak • Palmar eritem • Parotis bezi büyümesi • Kayser-Fleischer halkası • Flapping tremor (Asteriks) • Fetor hepaticus
	Portal Hipertansiyona Bağlı Bulgular
	• Asit • Splenomegali • Karın duvarı kolleteralleri ve kaput medusa

Hepatosellüler Yetmezliğe Bağlı Olan Bulgular

Sarılık; hepatik boşaltım fonksiyonu bozulduğunda, serum bilirubin düzeyi 2-3 mg/dl üzeri olduğu zaman deri, kornea ve mukoz membranlarda sarı renk değişikliği gelişmesidir. Ayrıca hiperbilirubinemi nedeniyle koyu renkli- kola rengi idrar görülebilir [47].

Kanama diatezi; karaciğerin yeterince pıhtılaşma faktörü üretememesi ve yağda eriyen K vitamin eksikliğine bağlı gelişmektedir. Burun, dişeti kanaması şeklinde görülebilir [2].

Hormonal bozukluklar; genital organlarda atrofi, feminizasyon, hipogonadizm, menstrual değişiklikler, diyabet, hipoglisemi, hipotiroidi görülebilmektedir. Androstenedionun, östron ve östradiol dönüştürülmesinin artıp karaciğerde östradiol yıkımının azalması sonucu jinekomasti, feminizasyon, impotans, libido azalması gelişir. Hipogonadizm daha çok alkol ve demir birikimi gibi toksik etki ile oluşur. Diyabet, sirozlu hastaların % 15-30'unda görülür. Glukozun karaciğerde kullanımının bozulması ve insülinin yıkımının azalması sonucu gelişir [47].

Osteoporoz; D vitamini eksikliği ile ilişkili değildir. Konjuge olmayan bilirubinin, kemik büyümesinin in vitro modellerinde osteoblastların oluşumunu ve işlevini inhibe etmesi sonucu gelişir. Karaciğer nakli harici tedaviler faydalı değildir [52].

Deri değişiklikleri; palmar eritem, spider anjiyom artan östradiol kaynaklıdır [47].

Hematolojik bozukluklar; karaciğerde üretim eksikliği, dalakta gelişen konjesyon ve hipersplenizme bağlı gelişen hemoliz sonucu oluşabilmektedir. Ayrıca folat eksikliği, toksik etki (alkol) anemiyi derinleştirmekte; disfibrinojenemi, karaciğerde trombopoietin üretim azlığı trombositopeni gelişimini arttırabilmektedir [53].

Protein metabolizma bozuklukları sonucu kas atrofisi, tenar ve hipotenar atrofi, asit ve ödem gözlenebilmektedir.

Hastada gece-gündüzün tersine dönmesiyle karakterize (gündüz uyur, gece uyuyamaz) ensefalopati, asteriksis (flapping tremor), titreme, disartri, hezeyan, uyuşukluk ve en sonunda koma ileri evrelerde görülebilmektedir [47].

Tırnak değişiklikleri olur:

Lökonişi; tırnakların opasitesi artar ve normal pembe rengin yerini beyaz renk alır. Kronik karaciğer hastalığı, nefrotik sendrom ve protein kaybettirici enteropatiler gibi hipoalbuminemiye neden olan hastalıklarda görülebilmektedir [54, 55].

Muehrcke'nin tırnakları; normal renkle ayrılmış ikili yatay beyaz şeritlerdir [32].

Terry'nin tırnakları; tırnak plağının proksimal üçte ikisi beyaz görünür, distal üçte biri kırmızıdır [32].

Hipertrofik osteoartropati/çomak parmak; portopulmoner basınç artışı ile sağdan sola şant oluşması sonucu hipoksemiye bağlı geliştiği düşünülmektedir [47].

Dupuytren kontraktürü; palmar fasyanın fibrozu sonucu parmaklarda kalıcı fleksiyon deformitesi gelişmesidir. Avuç içinde sertlik olarak hissedilir. Patogenezi net bilinmemekle beraber artmış oksidatif stres, serbest radikal oluşumu ve inosin artışı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Daha çok alkolik sirozlu ve diyabetik hastalarda görülmektedir [32, 47, 54].

Parotis bezi büyümesi; alkolik sirozlarda yağlı infiltrasyona bağlı olarak ağrısız büyüme olarak palpe edilir [56, 57].

Kayser-Fleischer halkası; Wilson Hastalığı'na bağlı korneada aşırı bakır birikimi sonucu kornea periferinde görülen kahverengimsi yeşil halkalardır [32, 58].

Diğer bir bulgu ise fetör hepaticus olarak adlandırılan, ilerlemiş karaciğer hastalığı olan kişilerde portosistemik şant nedenli oluşan, nefese yayılan hafif şekerimsi, çürük elma benzeri uçucu dimetilsülfür kaynaklı alınan kokudur [47, 54, 59].

Portal Hipertansiyona Bağlı Olan Bulgular

Asit, ödem; protein metabolizmasındaki bozukluk nedenli albumin gibi protein üretiminin azalmasının yanında, portal hipertansiyona bağlı damar içinde basınç artışı

sonucu gelişebilmektedir. Karaciğerin azalmış üretim kapasitesi, asit ve interstisyuma bağlanma (sistemik inflamasyonda şiddetlenir), yetersiz beslenme, protein kaybeden enteropati gibi durumlar da protein kaybı artışına bağlı asit miktarını arttırmaktadır [47].

Splenomegali; palpasyonda veya ultrasonografide dalak boyutunda artış gözlenmesidir. Portal hipertansiyon nedenli dalakta gelişen yüklenme ve hipersplenizm sonucu gelişir [47].

Özofagus varis kanamaları; portal hipertansiyon sonucu kanın daha küçük damarlara yönlendirilmesi ile damar içi basınç artışına bağlı gelişen ciddi kanamalardır. Portal hipertansiyon, yemek borusunda veya midede damarların genişlemesine (varisler) neden olup yaşamı tehdit eden kanamalara yol açabilmektedir [53].

Pulmoner anormallikler; özellikle pulmoner tutulumun olduğu α -1 antitripsin eksikliği ve kistik fibroze bağlı gelişebildiği gibi gelişen asit ve ödem sonucu biriken plevral sıvı kaynaklı olabilmekte, hastada siyanoz, dispne gözlenebilmektedir [60].

Kaput medusa; portal hipertansiyona bağlı periumblikal venler ile umbilikal ven arasında oluşan kollaterallere bağlı karın duvarında oluşan görüntüdür. Cruveilhier-Baumgarten üfürümü, portal hipertansiyonu olan hastalarda, portal venden umbilikal ven dallarına şant oluşması sonucu epigastriumda oskültasyon ile duyulan kollaterallere bağlı venöz üfürümdür. Kaput medusa gelişmeden de duyulabilir [47].

2.2.7. Laboratuvar Bulguları

Karaciğer fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyonuyla tam olarak korelasyon göstermediği, test sonuçlarının normal olması siroz tanısını tam olarak dışlamadığı için serolojik testler ile karaciğer sirozu tanı alamayabilmektedir [32, 61]. Ancak klinik tablo ile birlikte değerlendirilen biyokimyasal laboratuvar değerleri bazı karaciğer hastalıklarını akla getirebilmektedir [62].

Karaciğer hastalığından şüpheleniliyorsa, karaciğer sentez kapasitesini gösteren serum albumini, serum bilirubini, protrombin zamanı; karaciğer hasarını yansıtan serum enzimleri ALT, AST, alkalen fosfataz, γ -glutamiltransferaz (GGT) ve tam kan sayımı (CBC) sonuçlarının değerlendirilmesi gerekmektedir [62].

ALT'nin, metabolik veya ilaca bağlı karaciğer hasarını belirlemek için en uygun maliyetli tarama testi olduğu düşünülmektedir. Ancak diğer karaciğer fonksiyon testleri gibi inflamasyon ve fibrozun derecesini değerlendirmede yeterli olamamaktadır [63].

Bir hastada uzun süreli yüksek seyreden ALT seviyesi varsa viral hepatit serolojileri test edilmelidir. Bunlar negatifse kalan diğer serolojik çalışmalar, otoimmün hepatiti değerlendirmek için anti nükleer antikor (ANA), anti düz kas antikor (ASMA), antimitokondriyal antikor (AMA), anti liver/kidney mikrosomal tip 1 antikor (Anti- LKM1) testi; kalıtsal hemokromatozun değerlendirilmesi için açlık transferrin satürasyonu, Wilson hastalığından şüphelenilen 40 yaşından küçük hastalarda serum seruloplazmin ve bakır seviyeleri ölçülmelidir [32, 64, 65]. Kronik kolestazi olan hastalarda primer biliyer siroz veya primer sklerozan kolanjitten şüphelenilmelidir. Alfa 1-antitripsin (α -1AT) düzeyi eksikliği, kronik karaciğer hasarı olan ve görünürde başka bir nedeni olmayan hastalarda etiyojide var olabilmektedir. Neden bulunamazsa NAYKH tanısı da düşünülmeli ve ultrasonografi /biyopsi yapılarak tanıya gidilebilmektedir [32].

Karaciğer dışı retiküloendotelial sistem uyarımı artışına bağlı olarak gamaglobulin üretim artışı olur. Albumin/globülin oranı tersine döner. Protein elektroforezinde geniş tabanlı bir poliklonal gamopati gözlenir. Protein elektroforezinde gama globülin artışı olması kronik karaciğer hastalığı ve siroz için önemli bir bulgudur [62, 65]

Tablo 4. Siroz Hastalarında Etkilenen Laboratuvar Testleri [62]

• AST, ALT: Genellikle normal veya orta derecede yükselmiştir. Hasarlı hepatositlerden bu enzimler sızarak serumda yüksek gözlenir. AST/ALT oranı genellikle >1'dir (özellikle alkolik sirozda göreceli B6 vitamini eksikliği geliştiği için).
• ALP: PBS (Primer Biliyer Siroz) ve PSK (Primer Sklerozan Kolanjit) durumları haricinde genelde 3 kattan fazla artmaz. Kolestatik karaciğer hastalıklarında artar.
• γ-GT: ALP'ye göre karaciğer için daha spesifiktir, aktif alkoliklerde yüksek konsantrasyonlarda gözlenir. Kolestatik karaciğer hastalıklarında artar.
• Bilirubin: γ-GT ve ALP'den sonra yükselir. Biliyer sirozlarda yükselişi kötü prognozu belirtir. Azalmış hepatosit ve renal boşaltım işlevi bozukluğunda gözlenir. Kompanse sirozlu hastalarda bilirubin normal bulunabilir. Siroz progrese oldukça yükseklik gözlenir.
• Albumin: İlerlemiş sirozda karaciğer üretiminde azalma, asit ve interstisyuma bağlanma sonucu azalır. Sistemik enflamasyon kaynaklı daha da azalır. Ayırıcı tanıda yetersiz beslenme ve protein kaybettiren enteropatilerin düşünülmesi gerekir.
• Protrombin zamanı: Hepatik faktör V/VII üretiminde azalma (trombin üretimi korunur) sonucu protrombin zamanında uzama ve protrombin aktivitesinde azalma gözlenir. Ayırıcı tanıda K vitamini eksikliğinin(örneğin, mekanik biliyer tıkanıklık nedeniyle) değerlendirilmesi gerekir.

İmmünoglobulinler: Antijenleri taşıyan portal venöz kanın (intestinal) lenf dokularına şantı ve sonuçta plazma hücrelerinin uyarılması sonucu Ig G düzeyinde artış gözlenir.
Sodyum: Antidiüretik hormonun artan aktivitesi nedeniyle vazopressin 2 reseptörüne etkisi sonucu böbrekler yoluyla serbest su atılamaz ve hiponatremi gelişir.
Anemi: Makrositik, normositik veya mikrositik anemi gözlenebilir. Folat eksikliği, hipersplenizm, direkt toksisite (alkol), gastrointestinal kan kaybı (örn. Özofagus varisleri yoluyla) sonucu gelişir.
Trombositler ve lökositler: Trombositopeni ve lökopeni gözlenebilir. Hipersplenizm, disfibrinojenemi, azalmış hepatik trombopoietin üretimi sonucu gelişir.

2.2.8. Radyolojik Görüntüleme ve Bulgular

Karaciğer sirozu tanısı için kullanılan ilk seçenek görüntüleme yöntemi, kolay uygulanabilir, invaziv olmayan, radyasyon içermeyen ve maliyeti düşük olan ultrasonografidir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri de kullanılabilmekle beraber pahalı olması nedeni ilk tercih değildir [66, 67].

Kronik karaciğer parankim hastalığının radyolojik bulguları; karaciğer sınırlarında düzensizlik, parankimde kabalaşma, heterojenite, nodülerite, sağ lob atrofisi, sol/kaudat lob hipertrofisi ile birlikte ya da birlikte olmaksızın karaciğer boyutunda küçülme, portal hipertansiyon bulguları olan splenomegali, batında asit ve intraabdominal kollateral damar oluşumudur. Erken dönemde karaciğer genellikle normal görünümündedir. Hastalık ilerledikçe karakteristik olarak karaciğer sağ lobda ve sol lob medial segmentte küçülme gözlenir. Ayrıca kaudat lob ve sağ lob transvers çaplarının oranının 0.65 veya üzerinde olması siroz lehine bir bulgudur [66].

Magnetik Rezonans Görüntüleme rejeneratif ve displastik nodül gösteriminde BT ve ultrasonografiye göre daha duyarlıdır. Displastik nodüllerde HCC gelişiminin erken tespitinde en iyi yöntem MRG'dir. MR Anjiyografi portal ven trombozu tespitinde ultrasonografiden daha değerlidir. Portal ven kan akımının hacim ve yönünü belirleyebilmektedir [68].

2.2.9. Tanı

Kronik karaciğer hastalığı dekompanse siroz gelişene kadar genellikle asemptomatik seyretmektedir ancak hastanın hikayesi, fizik muayene bulguları, laboratuvar test sonuçları

ve görüntüleme yöntemleri beraber değerlendirildiğinde hasta siroz tanısı alabilmektedir. Asit, varis kanaması, ensefalopati ve obstrüktif olmayan sarılık gelişmesi hastanın artık dekompanse evreye girdiğini gösterir. Ultrasonografi, BT veya MRG ile düzensiz sınırlı ve nodüler yapıda bir karaciğerin gözlenmesi ile beraber karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluğun varlığı siroz tanısı için yeterlidir. Diğer bulgular arasında karaciğer boyutunda küçülme, splenomegali ve portosistemik kollaterallerin varlığı bulunmaktadır. Ayırıcı tanıda konjenital hepatik fibrozis (rejeneratif nodül yok, fibrozis var), nodüler rejeneratif hiperplazi (nodül var fibrozis yok) ve sirotik olmayan portal hipertansiyona dikkat edilmesi gerekir. Sirozun erken evrelerinde konvansiyonel görüntüleme yöntemleri yanlış negatif tanı alımına neden olabilmektedir. Tanı için altın standart karaciğer biyopsisidir ancak nadiren ihtiyaç duyulur. Siroz etiolojisini aydınlatmak için yapılmaktadır [2].

Karaciğer biyopsisinin sensitivitesi %80-100 arasında değişmektedir. İşlem yapılırken kullanılan yöntem, elde edilen örneklerin büyüklüğü ve sayısına bağlı olarak değişmektedir. Karaciğer fibrozisi ve inflamasyonunda Knodell, Ishak ve Metavir gibi skrolama sistemleri kullanılmaktadır. Fibrozisin ilerlemesiyle siroz gelişmektedir. Köprüleşme fibrozisi ve rejenerasyon nodüllerinin oluşumu ile siroz tanı alır [69].

2.2.10. Komplikasyonlar

Sirozun iki temel komplikasyonu portal hipertansiyon ve karaciğer yetmezliğidir. Diğer komplikasyonlar bu temel komplikasyonlar zemininde gelişmektedir [4, 70-72].

Tablo 5. Karaciğer Sirozunda Görülen Komplikasyonlar [4, 70-72]

• Varis kanamaları • Asit • Spontan bakteriyel peritonit • Hepatik ensefolapati • Hepatosellüler karsinom • Hepatorenal sendrom • Portopulmoner hipertansiyon • Sirotik kardiyomyopati • Portal ven trombozu • Splenomegali ve hipersplenizm • Endokrin bozuklukları (diabet, hipoglisemi, feminizasyon, hipogonadizm) • Protein enerji malnütrisiyonu
--

2.2.11. Prognoz ve Skorlama Sistemleri

Karaciğer sirozunun prognozunu; sirozun etiyojisi, mevcut olan ek hastalıklar, komplikasyon varlığı, kompensasyon durumu ve tedavi olanakları belirlemektedir. Siroz, asemptomatik kompanse fazdan, semptomatik dekompanse faza ilerledikçe mortalite oranı artmaktadır [28]. Asemptomatik kompanse sirozda medyan sağkalım yaklaşık 9-12 yıl iken semptomatik dekompanse sirozda 2 yıla düşmektedir. Kompanse sirozu olan hastaların yılda yaklaşık %5-7'si semptomatik dekompanse faza ilerlemektedir [73].

Tablo 6. Karaciğer Sirozu Klinik Evreleme ve Mortalite [28]

	KOMPANSE SİROZ		DEKOMPANSE SİROZ	
EVRE	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
KLİNİK	Varis (-) Asit (-)	Varis (+) Asit (-)	Varis (+/-) Asit (-)	Varis Kanaması(+) Asit (+/-)
MORTALİTE(1 yıllık)	%1	%3	%20	%57

Yıllık dekompanse oranları; etiyojisi hepatit C virüsü olanlar için %4, hepatit B olanlar için %10'dur. Hepatosellüler karsinom insidansı ise yılda %2-7'dir. Alkolik sirozda alkol kullanımına devam edilmesi ile dekompanse daha da hızlı gelişmekte ve mortalite artmaktadır. Her tür karaciğer hastalığında dekompanse meydana geldiğinde, transplantasyon yapılmayan hastalarda ölüm oranı 5 yılda %85'e kadar çıkabilmektedir [47].

Karaciğer sirozu hastalarında, hastanın klinik durumu ve laboratuvar parametreleri değerlendirilerek karaciğer hasarının derecesini, hastanın prognozunu belirleyebilmek için birçok çalışma yapılmakta ve sınıflandırma sistemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu sınıflandırmalardan, oldukça iyi prediktif değeri ve kolay kullanılabilirliği nedeniyle Child-Turcotte-Pugh (CTP) sınıflandırması yaygın olarak kullanılmaktadır [47].

Child-Turcotte sınıflandırma sistemi, Child ve Turcotte tarafından 1964 yılında, portal dekomprese için şant cerrahisi geçiren hastaları risk sınıflarına ayırmak için geliştirilmiştir. 1972'de Pugh'un, Child-Turcotte sistemini geliştirilmesiyle beslenme durumunun yerini serum albumin düzeyi almıştır, sınıflama Child-Turcotte-Pugh (CTP) skoru haline gelmiştir [74, 75].

Bu sınıflama varis kanaması gibi komplikasyonların gelişim riskini ve hastaların terapötik işlemlerinin etkinliğini değerlendirmeye yardımcı olmaktadır. CTP skoru 5-15 arası olabilmektedir (**Tablo 7**). Dekompansasyon için en az 7 puan gerekmekte olup dekompanse hasta için karaciğer nakli ihtiyacının değerlendirilmesi gerekir. CTP skoru 10 ve üzerinde olan hastalar yakın takip altına alınmalıdır. Bu hastaların 1 yıl içerisinde kaybedilme olasılığı yaklaşık %50'dir. CTP sınıf A, B ve C sirozu olan hastalarda 1 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %100, %80, %45'tir [47].

Tablo 7. Child-Turcotte-Pugh (CTP) Skorlaması

PARAMETRELER	1 puan	2 puan	3 puan
Asit	Yok	Hafif	Şiddetli
Bilirubin(mg/dl)	<2	2-3	>3
Hepatik Ensefalopati	Yok	Evre 1-2 (tedaviye yanıtı)	Evre 3-4 (tedaviye dirençli)
Albumin(g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
INR ya da Protombin Zamanı	<1,7 ya da <4sn	1,7-2,3 ya da 4-6sn	>2,3 ya da >6sn
CTP klasifikasyonu	Child A: skor 5-6	Child B: skor 7-9	Child C: skor 10- 15

*A: 5-6 (İyi kompanse hastalık) B: 7-9 (Ciddi fonksiyonel bozukluk) C: 10-15 (Dekompanse siroz)

Bir diğer sınıflama, Son Dönem Karaciğer Hastalığı Modeli (Model for End Stage Liver Disease-MELD)'dir. Bu skarlama sistemi Malinchoc ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır ve 2002 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılmaya başlanmıştır. Kısa süreli prognozu saptamak ve transplant için öncelikli hastaları belirlemekte başarılı bulunmuştur. Karaciğer sirozunun günümüzdeki tek kesin tedavisi olan karaciğer transplantasyonu için bekleyen karaciğer sirozuna sahip hastaların, cerrahi operasyon öncesindeki karaciğer rezervlerinin değerlendirilmesi, operasyon açısından risk düzeylerinin ve hasta sağkalım sürelerini öngörülebilmesi için kullanılmaktadır. MELD skoru; hastanın kreatinin, bilirubin değerlerine ve uluslararası normleştirilmiş orana (INR) dayalı logaritmik bir formül ile hesaplanmaktadır. Daha sonra sodyum da eklenerek MELD-Na skarlama geliştirilmiştir ve belirlenen skora göre prognoz tahmin edilmektedir (Tablo 8) [47, 76].

Tablo 8. Model of End Stage Liver Disease (MELD) Skorlaması

$$[0.957 \times \text{LN}^* (\text{kreatinin mg/dl}) + 0.378 \times \text{LN} (\text{bilirubin mg/dl}) + 1.12 \times \text{LN} (\text{INR}) + 0.643] \times 10$$

*LN=natural algoritma INR: International normalized ratio

Model for End Stage Liver Disease skoru maksimum 40'tır. 40'tan büyük olursa da 40 kabul edilir. Akut veya kronik böbrek yetmezliğine sahip ya da son bir haftada 2 veya daha fazla kere hemodiyalize girmiş olan kronik karaciğer hastasında MELD skoru hesaplanırken, serum kreatinin düzeyi 4,0 mg/dl olarak alınır. MELD skorunda kullanılan parametrelerden herhangi biri 1'in altında ise 1.0 olarak alınır. MELD skoruna göre 3 aylık mortalite oranları Tablo 9'de gösterilmiştir [76].

Tablo 9. MELD Skoru-Mortalite ilişkisi.

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

Karaciğer bağışının az olması nedeniyle kısa vadeli mortalitenin daha doğru bir tahminini sağlamak için geliştirilmiştir. MELD nedenden bağımsız olarak sirotik hastaların 3 aylık sağ kalımını değerlendirebilmektedir. Ancak asit gibi portal hipertansiyonun sonuçlarının değerlendirmesini içermemektedir. Daha çok hepatorenal yetmezliği olanlar gibi karaciğer nakli yapılmazsa mortalitesi çok yüksek olan hastalara yöneliktir [47].

2.2.12.Tedavi

Siroz hastalığının tedavisinin temelini, etiyolojik nedenlerin baskılanması, hastalığın dekompanse evreye gelmesini ve ilerlemesini önlemek oluşturmaktadır [28]. Erken farkedilip bağışıklığı olmayan hastaların HBV ve HAV (Hepatit A Virüsü) enfeksiyonu için aşılınması, hepatotoksik ilaçlardan sakınmak, iskemi, travma maruziyetinden korunmak, alışkanlıklara ve beslenme düzenine dikkat etmek başlıca yapılması gerekenlerdir [77].

Karaciğer parankim hastalıklarında, karaciğer hasarına neden olan etkeni, fibrozis gelişmeden önce uzaklaştırmak gerekir. Genetik hemokromatoz veya Wilson Hastalığı'nda

aşırı demir veya bakırın uzaklaştırılması, alkolik karaciğer hastalığında alkol tüketiminin bırakılması, şistozomiyazis enfeksiyonunun antihelmintik tedavisi, kronik viral hepatitte HBV veya HCV'nin replikasyonunun durdurulması ve safra yolu obstrüksiyonunda biliyer dekompresyonun mümkün olduğunca kısa sürede yapılması gerekir [78].

Kompanse sirozun tedavisi altta yatan nedenin tedavisidir. Hastalık, dekompanse evreye geçince komplikasyonlara yönelik tedavileri de gerektirir. CTP skoruna göre Child C grubuna giren hastalarda artık en ideal tedavi karaciğer transplantasyonudur [78].

2.3. Malnütrisyon

Malnütrisyon hastaların ve klinisyenlerin sık olarak karşılaştığı ancak yeterince tanınmayan ve yeterince tedavi edilmeyen bir sağlık sorunudur. Hastalıkların hem nedeni hem de sonucu olarak ortaya çıkmaktadır [79]. Malnütrisyonun, evrensel olarak kabul edilmiş bir tanımı yoktur. Ancak Dünya Sağlık Örgütü malnütrisyonu, besin ve enerji alımı ile vücudun büyüme, bakım ve belirli işlevleri sağlamak için olan ihtiyacının karşılanması arasındaki dengesizlik olarak tanımlamaktadır. Kişinin besin ve/veya enerji alımının yetersiz olması veya ihtiyaçtan fazla tüketimin olması veya dengesiz/düzensiz beslenme olarak ifade edilmektedir. Malnütrisyon üç farklı grupta değerlendirilir [80, 81]:

- Yetersiz alıma bağlı boya göre düşük ağırlık (zayıf), yaşa göre kısa boy (bodurluk) ve yaşa göre düşük ağırlık (aşırı zayıflık) içeren malnütrisyon,
- Mikrobesein eksikliklerini (vitaminler, mineraller, eser elementler) veya mikrobesein fazlalığını içeren malnütrisyon,
- Aşırı kilo, obezite ve bulaşıcı olmayan hastalıklara (kalp hastalığı, felç, diyabet ve bazı kanserler gibi) bağlı malnütrisyon.

Malnütrisyonun bu üç biçiminin her biri birbirinden ayrı olarak değerlendirilir ve nedenlerinde farklı diyet alışkanlıklarının bulunması, farklı sağlık sonuçlarına neden olur ve farklı diyet çözümlerine ihtiyaç doğurur [80].

Bir diğer yaklaşım malnütrisyonu, PEM veya protein-kalorik yetersiz beslenme olarak ifade eder. Protein enerjisi malnütrisyonu, protein ve enerji tüketiminden kaynaklanan, yağsız vücut kütlelerinin ve yağ dokusunun ilerleyici kaybı ile sonuçlanan durumdur [82]. PEM yetersiz ve/veya düzensiz protein alımına sekonder, vücuttaki yağ ve protein depolarının azalması sonucu, ateroskleroz ve inflamasyonun da katkıda bulunması

ile gelişen, vücut performansında azalma, fonksiyonlarda bozulma ile sonuçlanan klinik ve ölçülebilir bir beslenme durumudur [5].

Malnütrisyon çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilmektedir. Yaşa, cinse ve ortam ısisına uygun miktarda ve nitelikte besin alınamaması (kısmi açlık), strese (multipl organ travması, sepsis) bağlı katabolizma artışı nedeniyle, normal beslenmeye rağmen besin ihtiyacının karşılanamaması ve spesifik besin eksikliklerine (makro ve mikrobelerin yetersiz alınmasına) bağlı gelişebilmektedir [4]. İngiliz Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği (BAPEN) tarafından 2008'de yürütülen büyük bir araştırmada, yatan hastaların %28'inin malnütrisyon riski altında olduğu tespit edilmiştir. Prevalans tüm acil başvurularında %34 ve bakım evlerinden yapılan başvurularda %52 oranında gözlenmiştir. Hastaların hastaneye yattığı andaki beslenme durumunu ve hastanede yattığı süre içinde gelişen malnütrisyon durumunu iyi değerlendirmek gerekir. Farklı derecelerde olabilecek malnütrisyon varlığını tanıma, tedavi etme ve klinik sonuçlarını yeteri kadar iyi bilmek hastaların morbidite ve mortalite oranlarını azaltabilmektedir [83]. Spesifik mikrobelerin eksiklikleri özellikle yaşlılarda yaygındır: örneğin, folat eksikliği bağımsız yaşlı popülasyonun %29'unda ve bakım evlerinde yaşayanların %35'inde tanımlanmıştır [84]. Malnütrisyon prevalansı yaşlılarda ve kronik hastalığı olanlarda en az iki kat, bakım evlerinde yaşayanlarda üç kat fazla oranda gözlenmektedir [79].

Düzenli beslenme organ fonksiyonlarının yerine getirilebilmesi için çok önemlidir. Örneğin kronik yetersiz beslenme, pankreas ekzokrin fonksiyonunda, gastrointestinal sistem kan akımında, villöz yapı ve bağırsak geçirgenliğinde değişikliklere neden olmaktadır. Bu durumda kolon, suyu ve elektrolitleri yeteri kadar geri ememekte, bağırsaktan iyon ve sıvı kaybı gerçekleşebilmektedir. Sonuç olarak da ciddi derecede yetersiz beslenen hastalarda yüksek mortalite oranıyla ilişkili olan ishale neden olabilmektedir [84].

2.3.1. Karaciğer Sirozu Hastalarında Malnütrisyon ve Patofizyolojik Mekanizmaları

Siroz hastalarında malnütrisyon prevalansı ortalama %65-90 arasındadır [6]. Kompanse sirozlu hastalarda %20 oranında iken dekompanse sirozda malnütrisyon sıklığı %60-100'e kadar yükselebilmektedir. Karaciğer hastalığının altında yatan nedene bakılmaksızın siroz hastalığının erken evresinde de malnütrisyon gözlenebilmektedir [4]. Carvalho ve Parise tarafından ileri evre siroz hastalığı olan 300 kişi ile yapılan bir çalışmada %75 oranında malnütrisyon saptanmıştır. Child A sınıfı hastaların %46'sında, Child B sınıfı

hastalarının %84'ünde, Child C sınıfı hastaların %95'inde malnütrisyon saptandığı gözlenmiştir [10]. Karaciğer sirozu hastalarında görülen sepsis, kontrol edilemeyen asit, HE, spontan bakteriyel peritonit ve hepatorenal sendromu içeren başlıca komplikasyonlar iyi beslenen siroz hastalarında %12 oranında gözlenirken, malnütrisyonu olan hastalarda daha sık saptanmaktadır [7]. Örneğin asit malnütre hastada %65, olmayanda %48 oranında ve hepatorenal sendrom %5'e karşı %3 oranında gözlenmektedir [4, 10].

Siroz hastalarında malnütrisyonun nedeni multifaktöryeldir ancak öncelikle karaciğer fonksiyonunun azalmasına bağlı olmakla beraber gelişen asit ve hepatik ensefalopati gibi siroz komplikasyonlarının da katkıda bulunması ile yetersiz besin alımı, malabsorbsiyon, bağırsaktan artan protein kayıpları, düşük protein sentezi, insülin direnci, substrat kullanımındaki bozukluklar ve hastalığın neden olduğu hipermetabolizma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [6].

İlerlemiş karaciğer hastalığında, hastalar genellikle yetersiz besin alımına sahiptir. Bunun birçok nedeni bulunmaktadır.

İştah azalması; asit ve periferik ödemin kontrolü için gereken sodyum kısıtlaması nedeniyle, önerilen diyetlerin tatsız olması ve çinko veya magnezyum eksikliği ile ilişkili tat duyusunda gelişen bozulma nedeniyle gelişebilmektedir [6].

Mide bulantısı ve erken doyma; gastroparezi, şiddetli asite bağlı gastrik ekspansiyonun azalması, ince bağırsak dismotilitesi ve aşırı bakteri çoğalmasına ikincil gelişebilmektedir [6]. TNF- α ve leptin gibi sitokinlerin artışı iştahı baskılar. TNF- α santral sinir sisteminin nörotransmitterlerin salınımını etkiler. Leptin yağ dokusundan salınarak iştahı düzenleyen hormondur ve siroz hastalarında sağlıklı kişilere göre iki kat fazla miktarda tespit edilmiştir [85].

Hepatik ensefalopati; gelişen bilinç değişikliğine bağlı, oral gıda alımını sınırlandırmaktadır [4].

Artan istirahat enerji tüketimi; gelişen immün yetmezliğe ve enfeksiyon hastalıklarına yatkınlığa, gastrointestinal bakteriyel translokasyona, kronik karaciğer hastalığına bağlı gelişen inflamasyon artışı ve katekolamin düzeyinde artış gelişmesine bağlı hiperkatabolik sürecin sonucudur. Hipermetabolik süreç malnütrisyonu yatkınlık oluşturur [10].

Portal hipertansiyon; sirozlu hastalarda besinlerin sindirim ve emiliminin bozulmasına sebep olmaktadır. Sirozun ilerlemesi ve portal hipertansiyonun kötüleşmesiyle portosistemik şant gelişir. Besinlerin karaciğeri bypass ederek metabolik işleme uğraması engellenmiş, emilimi bozulmuş olur. Sirozlu hastalarda yağ emilim bozukluğuna yol açan diğer bir faktör, safra üretim kapasitesinin azalması ve portosistemik şanttan kaynaklanan intralüminal safra asidi eksikliğidir. Lümen içi safra asidi eksikliği misel oluşumunu ve uzun zincirli yağ asitlerinin olağan lenfatik yoldan emilimini bozar [6].

Kolestatik karaciğer hastalığında; lümen içi safra tuzu konsantrasyonunun azalmasından dolayı yağda çözünen A, D, E, K vitaminlerinin absorpsiyonu bozulur. Vitamin D malabsorpsiyonu kalsiyum kaybı sonucunda osteoporoz gelişimine neden olur [10]. Ayrıca B12, folat, tiamin ve pridoksin eksikliği de sık görülmektedir. Özellikle hepatit C ve alkole bağlı siroz gelişen hastalara tiamin takviyesi önerilmektedir [6].

İnce bağırsak bakterilerinin aşırı çoğalması; mukozal ve villöz atrofi gelişimi sonucu emilim problemine neden olur [10].

İnsülin direncinin; insülin reseptörü ve postreseptör kusuruna bağlı olduğu düşünülmektedir. Ancak kusurun/kusurların hücrel mekanizmaları yeterince tanımlanmamıştır. Siroz hastalarında görülen hiperinsülinemi ve bozulmuş glukoz toleransı insülin direncinin bir göstergesidir. İnsülin kaynaklı glikoz atılımı azalır. Glikoz oksidasyonunda, laktat üretiminde ve karbonhidrat kaynaklı lipogeneze artışlarla birlikte kaslarda kusurlu glikoz depolanması gelişir ve protein katabolizmasının artıp kas kaybı ile sonuçlanmasına neden olur. Ayrıca insülin direncinin bir sonucu olarak azalan NO sekresyonu, endotel disfonksiyonundan sorumludur ve karaciğer fonksiyonlarının progresif bozulmasına da neden olmaktadır [86, 87].

Pro-inflamatuvar sitokinler olan IL-6, IL-1 β , IL-10, TNF-alfa ve C - reaktif protein (CRP) seviyeleri karaciğer sirozu hastalarında yükselmektedir ve bu hastalarda görülen katabolik durumdan, bir dereceye kadar anoreksi ve depresyondan sorumludur [88].

Hastalar hastaneye yatırıldığında, örneğin endoskopi için aç bırakılırsa, malnütrisyon paradoksal olarak daha da kötüleşebilmektedir. Ayrıca, alkole bağlı sirozda glikoz depolanması azalmakta, glukoneogenez ile glikoz oluşumu için aminoasit kaynağı olarak kas kullanımı sonucu kas kaybı gelişebilmektedir [6].

Tablo 10. Kronik Karaciğer Hastalığında Malnütrisyon Nedenleri [89]

1- Gıda Alım Miktarı ve Kalitesi
• Gıdaya yönelik sosyoekonomik sınırlamalar • Diyet kısıtlamaları, düzensizliği (örneğin, alkol alımı veya tuz) • Kötü diş yapısı • Mide bulantısı (ve kusma) • Erken doyma (örneğin asite bağlı) • Mental değişiklik (örneğin, tekrarlayan hepatik ensefalopati epizodları, alkol kullanımı) • Gastroparezi
2- Sindirim Bozukluğu/Malabsorbsiyon
• Bağırsak dismotilitesi ve bakteriyel aşırı çoğalma • Bağırsak rezeksiyonu (örneğin, inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalar) • Bağırsak ödemi (portal hipertansiyona bağlı) • Protein kaybettiren enteropatiler • Safra asidi yetersizliği/kolestatik hastalık (örn. primer biliyer kolanjit) • Pankreas yetmezliği (örn. kronik pankreatit) • Değişen bağırsak mikrobiyotası • Artmış bağırsak hareketleri (iyatrojenik veya başka türlü) • Proteinüri/nefrotik sendrom • Kolestaza bağlı yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E, K) emilememesi
3- Metabolik Bozukluk
• Hepatik insülin direnci ve glukoz homeostazının bozulması (Glikoz intoleransı, azalmış glikojenik depolama) • Artmış glukoneogenez, lipoliz, artmış lipid-yag asidi oksidasyonu • Hipermetabolik durum ve protein katabolizmasında artış (İnfeksiyonlar, kanamalar, asit, ensefalopati, kronik inflamasyon, bozulmuş karaciğer protein sentezi) • Proinflamatuvar sitokinler (TNF alfa, Interlökinler, Leptin)
4- İyatrojenik
• Tetkik için hastanın oral alımının kapatılması • Ensefalopati sırasında uygulanan protein kısıtlamaları • Geniş hacimli parasentez uygulaması • Laktüloz, antibiyotik, diüretik, kolestiramin tedavisi

2.3.2. Karaciğer Sirozu Hastalarında Malnütrisyonun Değerlendirilmesi

Malnütrisyon, karaciğer sirozunun yaygın olarak görülen komplikasyonlarından. Ancak karaciğer sirozu hastalarında diğer klinik komplikasyonlar ön planda tedavi edildiği için malnütrisyon genelde gözden kaçabilmektedir. Malnütre olan siroz hastalarının

hastanede yatış süreleri uzayabilmekte ve bunun sonucu olarak hastaların prognozları, tedavi maliyeti olumsuz yönde etkilenmektedir [8]. Malnütrisyon karaciğer yetmezliğinin kötüleşmesine, asit, enfeksiyon ve hepatik ensefalopati gibi komplikasyonların daha sık görülmesine neden olur. Son zamanlarda obezite prevalansının artmasının, nonalkolik steatohepatite bağlı siroz gelişimde artışa neden olduğu görülmektedir. Malnütrisyon, obezite ve sarkopenik obezite, siroz hastalarının prognozunda kötüleşmeye, yaşam beklentisinde azalmaya neden olmaktadır. Malnütrisyonun erken tespiti ve zamanında gerekli beslenme desteğinin sağlanması ciddi öneme sahiptir. Bu nedenle sirotik hastada, belirli aralıklarla beslenme ile ilgili tarama, değerlendirme yapılması ve beslenme yönetim ilkelerinin belirlenmesi gerekmektedir [90]. Ancak siroz hastalarında malnütrisyonun erken tespiti, hastada asit/ödem varlığı ve değişen protein metabolizmasından dolayı zordur [10].

1. Anamnez ve Fizik Muayene

Siroz hastalarının besin alımlarını birçok faktör etkilemektedir. Komorbid hastalıkları, alışkanlıkları, psikososyal durumları (yemeklerin erişilebilirliği ve ekonomikliğı, yemek hazırlama kabiliyeti ve aile üyelerinin gıdaları hazırlamadaki rolü) bunlardan bazılarıdır. Beslenme durumlarını ortaya koyan ayrıntılı anamnez bilgileri, sistem sorgulamaları ve çeşitli antropometrik ölçümlerin de içinde bulunduğu fizik muayene ile kişiyi değerlendirmek, malnütrisyonun erken tanısı için önemlidir [89].

Malnütrisyonun saptanabilmesi için siroz hastaları düzenli aralıklarla; antropometrik ölçümler, biyokimyasal parametreler, diyet özellikleri açısından takip edilmeli ve gerekirse daha ileri yöntemler kullanılarak (Biyoempedans analizi ve çift enerjili (dual) röntgen absorpsiyometre (DEXA) gibi) değerlendirilmelidir.

2. Biyokimyasal Parametreler

Beslenme durumunun değerlendirilmesinde en sık kullanılan biyokimyasal parametreler albumin, prealbumin, retinol bağlayıcı protein ve transferrindir.

Albumin: Karaciğerde sentezlenen en önemli protein albumindir. Serum albumin değeri visceral protein havuzunun bir göstergesi olsa da yarı ömrünün uzun olması (18-20 gün) akut değişikliklerin saptanmasını engellemektedir. Ayrıca düzeyi birçok faktörden etkilenir. Diyetle protein alımının azalması, karaciğer hastalığına bağlı üretimin azalması sonucu ve inflamasyon ile beraber negatif akut faz reaktanı olarak albumin değeri düşebilmektedir.

Ayrıca plazma hacim durumu serum albumin tayini üzerinde etkili olan diğer ana faktörlerdendir. Plazma volümünün genişlemesi, albuminin yeniden dağılıma uğraması ve emilim problemine bağlı gastrointestinal sistemden protein kaybı hipoalbuminemiye katkıda bulunmaktadır [91].

Transferrin: Karaciğerde sentezlenir ve plazmada demirin taşınmasında görevli bir proteindir. Nispeten uzun bir yarı ömre sahiptir (yaklaşık 10 gün). Kişinin hidrasyon durumundan, demir metabolizması ve inflamatuvar süreçten etkilenmektedir. Beslenme durumu değerlendirmesinde kullanılabileceğini gösteren çalışmalar vardır ancak tam olarak desteklenmemiştir [92].

Retinol Bağlayıcı Protein (RBP): Retinolün karaciğerden hedef organlara taşınmasında fizyolojik rolü olan düşük moleküler ağırlıklı bir proteindir. En kısa yarı ömre (yaklaşık 12 saat) sahip viseral proteindir. Enerji alımına yanıtı prealbumin ile benzerdir ancak ölçümü daha zordur ve A vitamini düzeyinden etkilenmektedir. Bu nedenlerle malnütrisyonun değerlendirilmesinde pratik bulunmamıştır [92].

Prealbumin (Transtretin): Karaciğerde sentezlenen, kısmen böbreklerde katabolize edilen ve tiroid hormonlarının taşınmasında görev alan bir proteindir. Serum prealbumin konsantrasyonunun 10 mg/dL' den düşük olması malnütrisyon ile ilişkilendirilmektedir. Yarılanma ömrü 2-3 gündür. Kısa yarı ömre sahip olması ve albumin düzeylerinden daha hızlı değişiklik gösterebilmesi nedeni erken dönem malnütrisyonun saptanmasında ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde albumine göre daha çok tercih edilmektedir. Ayrıca protein kaybettiren enteropatili hastalarda bağırsak protein kayıplarından etkilenmemektedir. Prealbumin seviyeleri böbrek fonksiyon bozukluğu, kortikosteroid tedavisi veya dehidratasyon durumunda yükselebilirken fizyolojik stres, enfeksiyon, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve aşırı hidrasyon durumlarında azalabilmektedir. CRP düzeyi azalırken prealbumin değerinde artış nütrisyonel durumda iyileşme göstergesidir. Albuminin yarı ömrünün uzun olması, transferrinin demir metabolizmasından etkilenmesi, RBP ölçümünün zor bir tetkik olması nedeniyle prealbumin daha çok tercih edilen bir tetkiktir [91, 92].

Total Lenfosit Sayısı: Malnütrisyon durumunda azalan parametrelerden biridir. Bazı çalışmalarda mortalite ve morbiditede artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ancak malnütrisyonu spesifik değildir. Malnütrisyonlu hastalarda lenfositlerin olgunlaşması azalır

dolaşımdaki toplam lenfosit konsantrasyonu $1500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşer (referans aralığı 2000–3500). Bu durum malnütrisyonu destekleyici bir bulgudur ancak bunlar spesifik değildir. Eşlik eden hastalıklar ve şiddetli stres durumundan etkilenebilmektedir. Malnütrisyonun tedavi edilmesine yanıt yavaştır. Bu nedenle, malnütrisyonun tespitinde kullanımı sınırlıdır [92].

Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR): Kronik inflamasyon durumunda nötrofil sayısında artış, lenfosit sayısında düşüş gözlenmektedir. Nötrofilin lenfosit oranının inflamatuvar bir belirteç olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca lenfosit düşüklüğü malnütrisyon durumlarında gözlenebilmektedir [93]. Ancak NLR ve malnütrisyon arasındaki ilişkiyi gösteren fazla çalışma bulunmamaktadır [94].

Yapılan çalışmalar akut karaciğer bozukluğu olan sirotik hastalarda NLR ekspresyonunun serum IL-6 ve IL-8 ile korele olduğunu ortaya koymuştur. NLR'nın, karaciğer sirozu olan hastalarda CTP ve MELD skorlarından bağımsız olarak bir mortalite öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir. NLR, MELD skoru düşük olan hastalarda da mortaliteyi öngörebildiği gösterilmiştir. NLR, ucuz, kullanımı kolay ve tekrarlanabilir bir testtir [95].

3. Vücut Kompozisyon Analizi

Vücut kompozisyonunu değerlendirmek için kullanılan teknikler antropometri, kreatinin kinetiği, biyoempedans analizi (BIA), çift enerjili (dual) röntgen absorpsiyometre (DEXA), BT veya MRG içerir [96].

Biyoelektrik Empedans Analizi (BIA): BIA nispeten ucuz, kullanımı kolay, noninvaziv bir yöntemdir. Vücut içinden geçirilen bir elektrik akımının empedansını veya direncini ölçerek toplam vücut suyunu belirleyebilir ve kas kütlesini yağdan ayırt edebilmektedir. Bununla birlikte, BIA kas kütlesini hesaplamak için vücuttaki su oranı ölçümü kullandığından, hacim durumu sonuçları etkileyebilmektedir. Günümüzde beslenme durumunu belirlemek için de kullanılmaktadır. BIA ölçümlerinin sonuçlarını değerlendirmek için standartlar geliştirilmiştir ancak vücuttaki su miktarı değiştiğinde, vücut yağ ve kas kitlesinin ölçümleri bu yöntemle güvenilirliğini kaybeder [90, 91, 96].

Dual Enerji X-ray Absorptiyometre (DEXA): DEXA, vücut kompozisyonunu (yağ kütlesi, yağsız kütle, kemik mineral kütlesi ve yoğunluğu) değerlendirmek için güvenilir ve

noninvaziv bir yöntemdir. DEXA sonuçlarının malnütrisyonu saptamadaki güvenilirliği doğrulanmıştır ancak BIA'ya benzer şekilde, kas kütlesi miktarının değerlendirilmesi hidrasyon durumundan etkilenebilmektedir. İlave sınırlamalar; radyasyon, maliyet, ekipman için ayrılmış alana olan ihtiyaç ve tesise ulaşımıdır [90, 97].

Görüntüleme Teknikleri: Tüm vücut BT veya MRI taramaları gibi görüntüleme teknikleri tüm vücut kas kütlesi miktarını belirlemek için kullanılabilir, ancak pahalı bir yöntemdir. Uyluk görüntüleri, uyluk kası alanının/kütlesinin hesaplanması için kullanılmış ve bütün vücut kası kütlesinin bir göstergesi olarak kullanılmıştır. L4-L5 düzeyinde tek bir MRI taraması, visseral yağ alanı ve yağsız vücut kütlesini hesaplamak için kullanılabilir [90].

4. Antropometrik Ölçümler

Kuru ağırlık, vücut kitle indeksi (BKİ), orta kol çevresi (kas kitlesini değerlendirmek için) ve deri kıvrım kalınlığı (vücut yağ yüzdesini hesaplamak için) ölçümleri karaciğer sirozu hastalarında malnütrisyonun değerlendirilmesinde kullanılan antropometrik ölçümlerdir. Uygulanması ve yorumlanmasının kolay, maliyetinin düşük olması nedeniyle diğer yöntemlere göre avantajlıdır [90].

Beden Kitle İndeksi (BKİ): Vücut ağırlığının, boy uzunluğunun karesine bölünerek çıkan sonuçtur (Beden Kitle İndeksi = Vücut Ağırlığı (kg)/Boy Uzunluğu (m²)). Cinsiyet ve yaş grubuna göre karşılaştırma yapılabilmesini sağlar. Genel popülasyonda olduğu gibi, düşük BKİ veya istenmeden gerçekleşen kilo kaybı, siroz hastaları için kötü prognoz ve yüksek ölüm riski ile ilişkilendirilmektedir. En hızlı ve kolay yöntemlerdendir. Ancak kuru ağırlığı bilinmeyen ödemli ve asitli hastalarda güvenilir değildir, yanlış yorum yapılmasına neden olabilir. Çalışmalar %11.6-54 arasında değişen oranlarda farklı sonuçlar göstermiştir [91]. Sirozlu hastalarda malnütrisyon için referans değerler aşağıdaki gibidir ve bu değerler sırasıyla %90 ve %86 özgüllük ve duyarlılığa sahiptir [88]:

- Asit yok, $BKI \leq 22 \text{ kg/m}^2$
- Hafif asit, $BKI \leq 23 \text{ kg/m}^2$
- Şiddetli asit, $BKI \leq 25 \text{ kg/m}^2$

Deri Kıvrım Kalınlığının Ölçülmesi (DKK) : Genellikle triceps deri kıvrım kalınlığı kullanılarak indirek yolla vücut kompozisyonu değerlendirilmeye çalışılır. Malnütrisyon

durumunda triceps deri kıvrım kalınlığında azalma beklenir. Deneyimli bir klinisyen tarafından baskın olmayan kol vücuda paralel tutuluyken, omuzda akromiyon ve dirsekte olekranon cismi arası mesafenin ortasından kısıkaç tipi kalibre aleti (kaliper) kullanılarak triceps deri kıvrım kalınlığı ölçülür. Hatalı ölçüm oranı yüksek olduğundan işlemin üç kez tekrarlanarak ortalamasının alınması önerilmektedir [3].

Üst Orta Kol Çevresi (ÜOKÇ) : Kol dirsekten 90 derece bükülerek omuzda akromiyon ve dirsekte olekranon cismi arası mesafenin ortasından ölçülür. Hata oranı düşük olduğu bu yöntemde düşük ölçüm değerleri morbidite ve mortalitenin yüksek olabileceğini gösterir [3].

Bu biyokimyasal ve antropometrik değerlendirmeler ile edinilen hiçbir veri, malnütrisyonun erken tanı alması için tek başına yeterli olmamaktadır. Malnütrisyonun tespitinde en geçerli kriterlerden birisinin, kas kitlesindeki azalmanın olduğu görüşü mevcuttur ve güncel literatürde antropometrik bir ölçüm olarak temporal kas kitlesi ölçüm değerinde azalma olmasının, çeşitli malignitelerde görülen malnütrisyonun varlığının ve mortalitenin güçlü bir belirteci olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır [16, 17].

2.3.3. Karaciğer Sirozu Hastalarında Malnütrisyon Değerlendirme Ölçekleri

Karaciğer hastalığının hipoalbumemi ve asit gibi komplikasyonları sirotik hastalarda malnütrisyonun değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Bu yüzden malnütrisyonu değerlendirmek için bazı skorum sistemleri kullanılmıştır. Royal Free Hospital-Genel Değerlendirmesi (RFH-GA) sirotik hastaların beslenme durumunu doğru bir şekilde değerlendirmektedir ancak fazla zaman alması ve eğitimli bir klinisyen gerektirmesi nedeniyle çok kullanışlı bulunmamıştır. RFH-GA skoruması, Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool (RFH-NPT) olarak değiştirilmiştir ve uzman olmayan personel tarafından yanıtlanması kolay, basit klinik sorular içermektedir. RFH-GA'ya göre üstünlüğü ve geçerliliği Birleşik Krallık'taki çok merkezli bir denemede de doğrulanmıştır [97]. RFH-NPT, hastaların beslenme geçmişini (planlanmamış kilo kaybı, diyeti, vücut kitle indeksi) ve karaciğer hastalığının mevcut komplikasyonlarını (akut hepatit, asit, sıvı yüklenmesi) dikkate alarak hastaları düşük, orta veya yüksek riskli olarak ayırır [98]. RFH-NPT malnütrisyon risk skorunu düşük (0 puan), orta (1 puan) veya yüksek (2-7 puan) olarak sınıflandırır. İlk olarak, hastayı yüksek riskli olarak nitelendiren durumlar olan akut alkolik hepatit veya tüple beslenmenin varlığı değerlendirilir. İkinci adımda, asiti veya ödemi

olan/olmayan hasta grubunu ayırt eder. Son olarak puan hesaplanır ve hastalar ilgili risk grubuna atanır [95, 98].

Subjektif global değerlendirme (SGA) testi gıda alımı, kilo değişimi ve gastrointestinal belirtiler hakkında bilgi toplamak için kullanılan bir yatak başı değerlendirme aracıdır. Cilt altı yağ kaybı, kas kaybı, ödem ve asit varlığı değerlendirilmeye çalışılır. Maliyeti düşük ve kullanımı kolay olduğu için karaciğer hastalarını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılır [10]. Ancak objektif ölçümlere başvurmada, klinik değerlendirme sırasında toplanan verileri kullanarak beslenme durumu belirlenmeye çalışılır. Bununla birlikte, SGA'nın diğer beslenme durumu değerlendirme yöntemleriyle (toplam lenfosit sayısı, deri kıvrım kalınlığı, BKI ve el kavrama ölçümü) uyumu ve diğer objektif ölçümlerle karşılaştırıldığında, karaciğer hastalığı olan hastalarda kas kaybı prevalansını tahmin etme gücü düşüktür [90].

2.3.4. Karaciğer Sirozu Hastalarında Beslenme

Uyumlu bir diyet siroz hastalarının beslenme durumunu ve prognozunu belirleyen ana faktördür. Katabolizmanın ve endojen protein yıkımının önüne geçebilmek için günlük yeterli kalori alımının sağlanması gerekir. Siroz hastasının ihtiyaç duyduğu kalori miktarı, malnütrisyon derecesine göre bireysel olarak ayarlanmalıdır. Genellikle günlük kalori ihtiyacı kompanse siroz hastalarında 25 ile 35 kcal/kg (360 kcal'ı proteinden), malnütrisyonu olan siroz hastalarında 40 ile 50 kcal/kg (480 kcal'ı proteinden) arasında değişim gösterir. Bu nedenle, 75 kg'lık bir kişide günlük ortalama kalori alımı 2625 ila 3000 kcal'dir ve 70 ile 100 gr protein içermelidir. Ortalama günlük protein ihtiyacı 1.0-1.5 gr/kg'dır ancak akut ensefalopati alevlenmeleri olan hastalarda, neden belirlenip ortadan kaldırılıncaya kadar geçici bir protein kısıtlaması (0,6-0,8 g/kg/gün) gerekebilmektedir [9].

Child-Turcotte-Pugh sınıf A veya B olan HCV enfeksiyonlu 90 siroz hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, hastalara günlük 30 ile 40 kcal/kg ve %16 oranında protein içeren sıkı denetimli bir diyet verildi. 3 aylık takipten sonra, çalışmaya bağlılık %80 veya daha fazla olduğunda, albumin konsantrasyonunda ve diğer beslenme parametrelerinde önemli bir artış olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, sıkı denetlenen diyet, yeterli kalori alımını sağlamak için ciddi öneme sahiptir. Siroz hastalarında açlık karşısında aminoasit yıkımı erken başladığı için diyet içeriğinin yanında beslenmeye uyum çalışmalarının zamanlaması da çok önemlidir. Nitrojen dengesinin sağlanması için alınması gereken diyetin 4-6 öğün şeklinde

bölünerek alınması önerilmektedir [9]. Sirozu olan birçok hastada glukoz intoleransı bulunmaktadır ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Glikoz 5-6 g/kg/gün'den daha yüksek dozlarda verilmemeli ve serum glikozu yakın takip edilmelidir. Sirozda yağ metabolizması bozulmuştur. Enerji kaynağı ne olursa olsun aşırı beslenmeden kaçınılmalıdır çünkü fazla kaloriler karaciğerde yağ sentezine ve birikimine neden olabilmektedir. Genellikle kalorilerin %25-30'unun yağdan alınması önerilmektedir. Steatore varsa, orta zincirli yağ asiti alımı önerilmektedir [9].

2.4.Sarkopeni

Sarkopeni, iskelet kas kitlesinde, gücünde ve fonksiyonlarında ilerleyici ve yaygın kayıp ile karakterizedir. Kırılganlık ve mortalite ile yakın ilişkilidir. Genel olarak yaşlanma sürecinin bir parçası olan primer sarkopeni olarak karşımıza çıksa da hastalıklar, beslenme düzeni, egzersiz gibi faktörlerin etkisi ile patojenik mekanizmalardan kaynaklanan sekonder sarkopeni olarak da, yaşamın ortasında karşımıza çıkabilmektedir. Genetik, yaşam tarzı faktörlerinden ve özellikle malnütrisyonun önemli oranda etkilenmektedir. Sarkopenili hastalarda mortalite oranlarının, kas kaybı olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. O yüzden erken tespiti önemlidir. Patofizyolojisini araştıran çalışmalar erken tanı ve tedaviyi amaçlamaktadır. İnsanların yaşamları boyunca uygulayabilecekleri etkili önleyici stratejiler tasarlamak araştırmalarda birincil öneme sahiptir [11].

Sarkopeni, siroz hastalarında sık karşılaşılan ve sağkalım, yaşam kalitesi, diğer komplikasyonların gelişim riski, karaciğer nakli sonrası sağkalım gibi klinik sonuçları olumsuz etkileyen bir komplikasyondur. Siroz hastalarının %30-70'inde sarkopeni geliştiği gözlenmektedir. Altta yatan karaciğer hastalığının etiyolojisi ve şiddeti, hastalığın süresi, yaş ve komorbiditelere göre sarkopeninin şiddeti değişebilmektedir [13]. Karaciğer sirozu hastalarında sarkopeninin patofizyolojisi hakkındaki bilgiler sınırlıdır. İskelet kası kitlesi, protein sentezi, protein yıkımı ve rejenerasyon kapasitesi arasındaki denge ile korunur. Siroz hastalarında karaciğer atrofisi ve fonksiyon bozukluğu bulunması nedeniyle glikojen depoları yetersizdir. Sağlıklı kişilerde 2-3 gecelik açlık sonrası, siroz hastalarında ise tek gecelik açlık sonrasında enerji üretimi için karbonhidrat ve yağ asitleri yerine iskelet kası kaynaklı aminoasitler kullanılır. Bu katabolik sürecin devam etmesi sonrasında iskelet kası aminoasitleri tüketilir ve sarkopeni gelişir. Ayrıca siroz hastalarında, protein sentezini inhibe eden ve hücre yıkımını artıran miyostatin düzeyleri dolaşımda ve kas dokusunda artmış olarak bulunmuştur. Ek olarak azalmış aktivite, malnütrisyon, hiperamonyemi, azalmış

testosteron ve büyüme hormonu seviyeleri sarkopeni gelişmesine katkıda bulunmaktadır [12, 13].

Karaciğerin metabolik ve depolama işlevlerindeki değişiklikler nedeniyle siroz hastalarında beslenmeyi yönetmek zordur. Hastalığın ilerlemesi ile kas kitlesinde ve adipoz dokuda azalma görülerek kilo kaybı belirgin hale gelmektedir. Ancak siroz hastalarında komplikasyon olarak gelişen asit varlığı, var olan sarkopeniyi görünmez kılabilmekte ve malnütrisyon tanısı atlanabilmekte ya da gecikebilmektedir [6, 9, 10].

Siroz hastalarında sarkopeninin tespiti için BT ya da MRG kullanılmaktadır ancak radyasyona maruziyet ve maliyetin yüksek olması rutinde kullanımını sınırlandırmaktadır [13]. Sarkopeninin tespiti ve değerlendirilebilmesi için fiziksel aktiviteden bağımsız, maliyeti düşük ve kullanım kolaylığı açısından daha pratik bir yöntem ihtiyacı bulunmaktadır.

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Etik Kurul Onayı

“Karaciğer sirozu olan hastalarda nütrisyonel durumun değerlendirilmesinde ultrasonografi ile ölçülen temporal kas kalınlığının kullanılması” isimli tez konusu Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 25.02.2021 tarih E-40465587-050.01.04-46 sayılı kararı ile çalışmaya uygun görülmüştür ve 2021/34 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışma, Helsinki Deklerasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı ve onay alındıktan sonra araştırmaya başlandı.

3.2. Hasta Seçimi ve Çalışma Protokolü

Araştırmamıza 2020-2021 yılları arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniği’nde ve Servisi’nde takip edilen 18 yaş üstü kronik siroz hastalığı tanısı olan 65 hasta ve 20 sağlıklı kontrol olmak üzere 85 kişi alındı. Son 6 ay içinde ciddi cerrahi işlem geçirmiş olanlar, son 3 ay içinde ciddi enfeksiyon ya da ek inflamatuvar hastalığı bulunanlar, metastatik maligniteye ya da malabsorbsiyon sendromuna sahip olanlar çalışmaya dahil edilmedi (Tablo 11).

Tablo 11. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	Çalışmadan Dışlanma Kriterleri
18 yaş üstü olmak - Kronik siroz hastalığı tanısı olmak - Çalışma için onamı olmak	- Son 6 ay içinde ciddi cerrahi girişim geçirmiş olanlar, - Son 3 ay içinde belirgin enfeksiyonu ya da inflamatuvar hastalığı bulunanlar, - Metastatik maligniteye sahip olanlar - Malabsorbsiyon sendromuna sahip olan hastalar

Çalışmamız tek merkezli, kesitsel bir çalışmadır ve veriler Şubat 2021 ve Temmuz 2021 tarihleri arasında 6 ay içinde toplandı. Hastalardan yürütülen çalışmanın amaçlarının, kullanılacak yöntemlerin detaylı bir açıklamasını içeren yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Tüm hastalara, demografik, antropometrik ve biyokimyasal verileri içeren ilk değerlendirme Şubat 2021 tarihinde yapıldı. Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet,

siroz hastalığının primer etiyolojisi) ve laboratuvar parametreleri (serum albumin, total bilirubin, INR, ALT, AST, beyaz küre, hemoglobin, nötrofil, lenfosit, trombosit) hastaların rutin poliklinik tetkikleri ve yatış süresince elde edilen veriler hasta dosyaları incelenerek retrospektif olarak elde edildi. Rutin dışı ek tetkik istenmedi. Antropometrik ölçümleri (kuru ağırlık, BKİ, TDKK, TTK) poliklinik kontrollerinde hastalar muayene edilerek hesaplandı. Değerlendirme yapılacağı gün, 12 saatlik açlığı takip eden sabah, hastaların ayakkabısız olarak boy ve ağırlık ölçümleri yapıldı. VKİ, her vaka için kilo/boyun metre cinsinden karesi (BKİ: kg/m²) formülüne göre hesap edildi.

Hastalar, laboratuvar parametreleri ile Child-Turcotte-Pugh Skoru kullanılarak sınıflandırıldı. Hastaların beslenme eksikliği riski, RFH-NPT Skoru kullanılarak değerlendirildi. CTP skoru ile malnütrisyon riski ve TTK arasındaki ilişki araştırıldı.

Gece aç kaldıktan sonra, sabah tüm deneklerden venöz kan örnekleri alındı. Serum albumin, total bilirubin, INR, ALT, AST, beyaz küre, hemoglobin, nötrofil, lenfosit, trombosit içeren tüm biyokimyasal analizler otomatik prosedürlerle yapıldı. Hs-CRP nefelometrik yöntem ile ölçüldü.

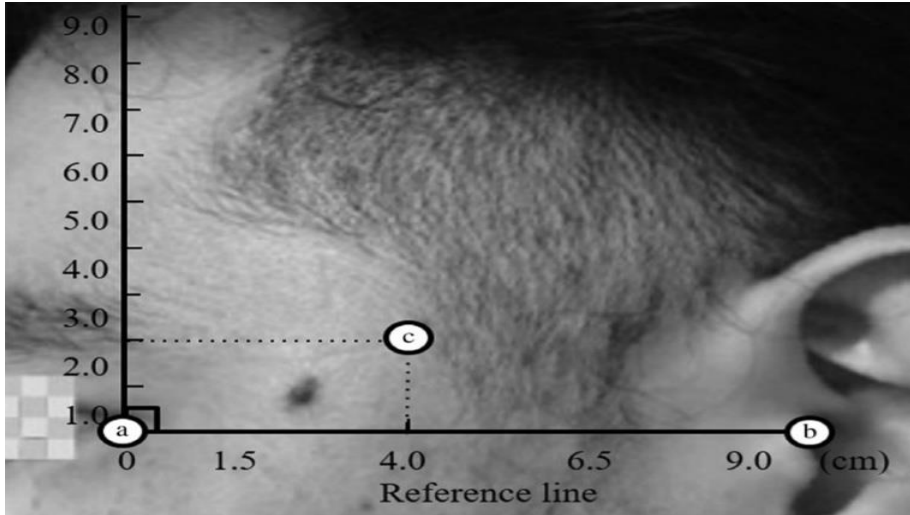
Triceps Deri Kıvrım Kalınlığı, kolun arkasında, olekranon ve akromion arasındaki orta noktadan, kollar yandan serbest bırakılmış halde, standart basınç uygulayan Saehan Skinfold Caliper ile cilt kıştırılarak ölçüldü. Ölçüm üç kez tekrarlanarak ortalama değerler alındı.

Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool, kronik siroz hastalarında beslenme durumunun değerlendirilmesinde kullanılan, malnütrisyonu etkin bir şekilde saptadığı kanıtlanmış, güvenli bir skora sistemidir. Hastaların beslenme geçmişini (planlanmamış kilo kaybı, diyeti, vücut kitle indeksi) ve karaciğer hastalığının mevcut komplikasyonlarını (akut hepatit, asit, sıvı yüklenmesi) dikkate alarak hastaları düşük, orta veya yüksek riskli olarak ayıran bir skora yapılmaktadır. RFH-NPT malnütrisyon risk skorunu düşük (0 puan), orta (1 puan) veya yüksek (2-7 puan) olarak sınıflandırır. İlk olarak, hastayı yüksek riskli olarak nitelendiren durumlar olan akut alkolik hepatit veya tüple beslenmenin varlığı değerlendirilir. İkinci adımda, asiti veya ödemi olan/olmayan hasta grubunu ayırt eder. Son olarak puan hesaplanır ve hastalar ilgili risk grubuna atanır. Yüksek puanlar malnütrisyon ve inflamasyonun ciddiyetini yansıtmaktadır. RFH-NPT skorlarının yüksek olmasının bu hastalarda morbidite ve mortalitenin prediktörü olduğu kanıtlanmıştır [97].

Biz de çalışmamızda antropometrik ölçümler ve laboratuvar parametereleri ile bilikte RFH-NPT ve CTP skorlama sistemlerini kullanarak hastanın malnütrisyon durumunu değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamızda antropometrik, laboratuvar ve skorlama sistemlerine ilave olarak güncel literatürde malignite hastalarında nütrisyon durumunu gösterdiği saptanan [16, 17], aynı zamanda non-invaziv ve kolay ulaşılabilir bir yöntem olan ultrasonografi ile ölçülebilen temporal kas kalınlığının değerlendirilmesini amaçladık. TKK ölçümü Radyoloji Bölümü Doç. Dr. Mehmet BEYAZAL tarafından, mesai dışı saatlerde ultrasonografi ile ölçüldü. Bu ölçümler için gönüllülere, kuruma veya sosyal güvenlik kurumuna herhangi bir masraf yansıtılmadı.

Temporal Kas Kalınlığı ölçümü için Toshiba (Toshiba Medikal Sistemler Şirketi, Otawara, Japonya) Aplio 500 ABD cihazı ve 12 MHz lineer prob kullanıldı. Linear transducer, temporal fossa bölgesinde, yaklaşık 2 cm posteriorda ve iki taraflı olarak göz kapağının lateral kenarının yukarısına yerleştirildi. Temporal kasın orta kısmının kalınlığı ölçüldü. Ultrasonografi görüntülerinin toplanması sırasında, her kas için üç ölçüm kaydedildi. Üç ölçümün ortalaması alındı ve nihai veri olarak kabul edildi. TKK'nın ölçüm yeri **Şekil 2**'de gösterilmiştir [99].

Şekil 2. Temporal Kasın Ölçüm Bölgesi.



Referans çizgisi (a) Göz kapağının köşesini ve (b) dış işitsel kanalın üst kenarını bağlayan yatay çizgidir. (c) Ölçüm bölgesi göz kapağından 4.0 cm ve referans hattından 2.0 cm uzaklıkta bulunur [99].

3.3. İstatistiksel Analiz

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortanca (interquartile range (%25-%75)), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için, iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi, üç bağımsız grup arasında ise Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Anlamlı fark saptandığında farkın kaynağına yönelik Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirildi. Korelasyon katsayısı 0-0.25 arası “zayıf düzeyde” ilişki, 0.26-0.50 arası “orta düzeyde” ilişki, 0.51-0.75 arası “güçlü düzeyde” ilişki ve 0.76-1.00 arası “çok güçlü düzeyde” ilişki olarak kabul edildi. Triceps deri kıvrım kalınlığı, sağ ve sol temporal kas kalınlıklarının yüksek düzeyde malnütrisyon riskini öngörmedeki tanısal karar verdirici özelliği ROC Eğrisi Analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırma kapsamında 65'i siroz tanılı hasta ve 20'si sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 85 birey incelendi. Hasta ve kontrol grupları arasında bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı **Tablo 12**'de sunulmuştur.

Hasta ve kontrol grupları arasında vücut ağırlığı, beden kitle indeksi (BKİ) ve obezite durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla; $p<0.001$; $p<0.001$; $p=0.001$). Hasta grubunun vücut ağırlığı ve BKİ değeri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek iken hasta grubunda yer alanlar içinde obez olanların yüzdesi kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (**Tablo 12**).

Diğer taraftan hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet ve boy uzunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 12**).

Tablo 12. Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Bazı Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

	Hasta (n=65)	Kontrol (n=20)	p
Yaş (yıl), medyan (IQR)	65 (55-71)	59.5 (54.0-70.8)	0.811 ^a
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	42 (64.6)	9 (45.0)	0.117 ^b
Kadın	23 (35.4)	11 (55.0)	
Vücut Ağırlığı (kg), medyan (IQR)	83 (74.0-95.5)	71 (70.0-77.2)	<0.001* ^a
Boy Uzunluğu (cm), medyan (IQR)	169 (160.5-174.0)	166.5 (163.5-172.0)	0.979 ^a
BKİ (kg/m ²), medyan (IQR)	29.6 (26.6-32.2)	26.0 (25.1-26.3)	<0.001* ^a
Obezite Durumu, n (%)			
Normal kilolu	10 (15.4)	3 (15.0)	0.001* ^b
Fazla kilolu	28 (43.1)	17 (85.0)	
Obez	27 (41.5)	0	

n: Birey sayısı; %: Sütun yüzdesi; IQR: Çeyreklerarası aralık (İnterquartile range); ^aMann-Whitney U Testi; ^bPearson Ki-Kare Testi; * $p<0.05$ BKİ: Beden kitle indeksi

Çalışma grupları arasında triceps deri kıvrım kalınlığı ve temporal kas kalınlıklarının dağılımı **Tablo 13**'te sunulmuştur. Araştırmaya dahil edilen siroz tanılı hastaların triceps deri kıvrım kalınlığı, sağ ve sol temporal kas kalınlıkları kontrol grubundaki sağlıklı bireylerden anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla; $p<0.001$; $p=0.001$; $p=0.001$) (**Tablo 13**).

Tablo 13. Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Triceps Deri Kıvrım Kalınlığı ve Temporal Kas Kalınlıklarının Dağılımı

	Hasta (n=65)	Kontrol (n=20)	p ^a
	medyan (IQR)	medyan (IQR)	
Triceps deri kıvrım kalınlığı (mm)	10 (9-10)	13 (12-14)	<0.001*
Sağ temporal kas kalınlığı (mm)	9.2 (8.4-11.0)	10.7 (10.1-11.3)	0.004*
Sol temporal kas kalınlığı (mm)	9.3 (8.4-10.9)	10.9 (10.2-11.5)	0.001*

n: Birey sayısı; IQR: Çeyreklerarası aralık (İnterquartile range); ^aMann-Whitney U Testi; *p<0.05

Hasta ve kontrol grupları arasında bazı laboratuvar değerlerinin dağılımı **Tablo 14**'te sunulmuştur.

Araştırma kapsamında incelenen siroz tanılı hastaların total bilirubin, PT, INR, NLR, AST ve ALT değerleri kontrol grubundaki sağlıklı bireylerden anlamlı olarak yüksek iken serum albumin, hemoglobin, trombosit, beyaz küre ve lenfosit değerleri anlamlı olarak düşüktü (p<0.05) (**Tablo 14**).

Diğer taraftan çalışma grupları arasında nötrofil sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) (**Tablo 14**).

Tablo 14. Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Bazı Laboratuvar Değerlerinin Dağılımı

	Hasta (n=65)	Kontrol (n=20)	p ^a
	medyan (IQR)	medyan (IQR)	
Serum albumin (g/l)	37.6 (32.8-42.0)	44.0 (41.5-46.8)	<0.001*
Total Bilirubin	1.2 (0.8-1.9)	0.7 (0.6-0.9)	<0.001*
PT	17.2 (14.6-20.9)	12.8 (12.6-13.4)	<0.001*
INR	1.3 (1.1-1.6)	1.0 (0.9-1.0)	<0.001*
Hemoglobin (g/dl)	12.7 (10.0-14.3)	13.8 (12.6-14.6)	0.023*
Trombosit (/mm ³)	104000 (81000-152000)	251500 (215000-283250)	<0.001*
Beyaz Küre (/mm ³)	5210 (3680-6805)	6780 (5997.5-7337.5)	0.005*
Nötrofil	3090 (2260-4465)	3640 (3167.5-4237.5)	0.221
Lenfosit	1230 (790-1850)	2285 (1942.5-2552.5)	<0.001*
NLR	2.58 (1.77-4.01)	1.55 (1.32-2.03)	<0.001*
ALT (U/L)	26 (20.0-42.5)	18.5 (15.2-26.0)	0.007*
AST (U/L)	34 (25.5-50.0)	21.0 (17.2-24.8)	<0.001*

n: Birey sayısı; IQR: Çeyreklerarası aralık (Interquartile range); ^aMann-Whitney U Testi; *p<0.05

Araştırma kapsamında incelenen siroz tanılı hastaların %29.2'sinin etiyolojisi kriptojenik iken bunu %16.9 ile NASH, %15.4 ile Hepatit-B, %13.9 ile kardiyak nedenler ve %10.8 ile Hepatit-C izliyordu. En az saptanan etiyoloji, %1.5 ile Hepatit-B ve Hepatit-C koenfeksiyonuna bağlı siroz idi. (**Tablo 15**).

Hastaların malnütrisyon riski RFH-NPT skoruna göre hesaplandı. RFH-NPT skoru ortancası 1 (IQR:0-2) olup %49.2'sinin malnütrisyon riski düşük, %20.0'nın orta ve %30.8'inin yüksek idi (**Tablo 15**).

Hastaların %38.4'ünün Child-Pugh sınıfı A iken %30.8'sinin B ve geriye kalan %30.8'inin C idi (**Tablo 15**).

Siroz tanılı hastaların %43.1'inde asit saptanmaz iken %16.9'unda hafif derecede, %40.0'ında ise şiddetli derecede asit saptandı (Tablo 15).

Ensefalopati derecesine bakılacak olursa; hastaların %67.7'sinde yok iken %23.1'inde orta derecede, %9.2'sinde şiddetli derecede ensefalopati mevcuttu (**Tablo 15**).

Tablo 15. Siroz Tanılı Hastaların Bazı Klinik Özellikleri

	(n=65)
Etiyoloji, n (%)	
Kriptojenik	19 (29.2)
NASH	11 (16.9)
Hepatit B	10 (15.4)
Kardiyak	9 (13.9)
Hepatit C	7 (10.8)
Alkolik	5 (7.7)
Otoimmün	3 (4.6)
Hepatit B ve Hepatit C	1 (1.5)
RFH-NPT Skoru, medyan (IQR)	
	1 (0-2)
RFH-NPT Skoruna Göre Risk Durumu, n (%)	
Düşük	32 (49.2)
Orta	13 (20.0)
Yüksek	20 (30.8)
Child-Turcotte-Pugh Sınıfı, n (%)	
A	25 (38.4)
B	20 (30.8)
C	20 (30.8)
Asit Derecesi, n (%)	
Yok	28 (43.1)
Hafif	11 (16.9)
Şiddetli	26 (40.0)
Ensefalopati Derecesi, n (%)	
Yok	44 (67.7)
Hafif	15 (23.1)
Şiddetli	6 (9.2)

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; IQR: Çeyreklerarası aralık (İnterquartile range)

Malnütrisyon derecesine göre yapılan karşılaştırmalarda; düşük ve orta derecede riskli olan hastalar birleştirilerek yüksek riskli siroz hastaları ile karşılaştırılmıştır.

Siroz tanılı hastaların malnütrisyon risk düzeyleri arasında bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı **Tablo 16**'da sunulmuştur.

Yüksek malnütrisyon riski bulunan siroz tanılı hastaların yaşı düşük/orta riskli hastalardan anlamlı olarak yüksek saptanırken BKİ değeri anlamlı olarak düşük saptandı (sırasıyla; $p=0.013$, $p=0.021$) (**Tablo 16**).

Diğer taraftan siroz tanılı hastaların malnütrisyon risk düzeyleri arasında cinsiyet ve obezite durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 16**).

Tablo 16. Siroz Tanılı Hastaların Malnütrisyon Risk Düzeyleri Arasında Bazı Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

	Malnütrisyon Riski		P
	Düşük/Orta (n=45)	Yüksek (n=20)	
Yaş (yıl), medyan (IQR)	63 (53.0-68.5)	69 (62-79.5)	0.013**
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	28 (62.2)	14 (70.0)	0.545 ^y
Kadın	17 (37.8)	6 (30.0)	
BKİ (kg/m²), medyan (IQR)	29.9 (27.5-33.1)	28.1 (24.2-29.9)	0.021**
Obezite Durumu, n (%)			
Normal kilolu	5 (11.1)	5 (25.0)	0.138 ^y
Fazla kilolu	18 (40.0)	10 (50.0)	
Obez	22 (48.9)	5 (25.0)	

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; IQR: Çeyreklerarası aralık (İnterquartile range); *Mann-Whitney U Testi; ^yPearson Ki-Kare Testi; ** $p<0.05$

Siroz tanılı hastaların malnütrisyon risk düzeyleri arasında triceps deri kıvrım kalınlığı ve temporal kas kalınlıklarının dağılımı **Tablo 17**'de sunulmuştur.

Hastaların malnütrisyon risk düzeyleri arasında sağ ve sol temporal kas kalınlıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla; $p=0.012$, $p=0.015$). Malnütrisyon riski düşük/orta olan hastaların sağ ve sol temporal kas kalınlığı malnütrisyon riski yüksek olan hastalardan anlamlı olarak yüksekti (**Tablo 17**). Diğer taraftan siroz tanılı hastaların malnütrisyon risk düzeyleri arasında triceps deri kıvrım kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 17**).

Tablo 17. Siroz Tanılı Hastaların Malnütrisyon Risk Düzeyleri Arasında Triceps Deri Kıvrım Kalınlığı ve Temporal Kas Kalınlıklarının Dağılımı

	Malnütrisyon Riski		p ^a
	Düşük/Orta (n=45)	Yüksek (n=20)	
	medyan (IQR)	medyan (IQR)	
Triceps deri kıvrım kalınlığı (mm)	10.0 (9.0-10.0)	10.0 (9.0-10.0)	0.576
Sağ temporal kas kalınlığı (mm)	10.1 (8.6-11.6)	8.7 (7.9-9.6)	0.012*
Sol temporal kas kalınlığı (mm)	9.7 (8.6-11.3)	8.8 (8.0-9.6)	0.015*

n: Hasta sayısı; IQR: Çeyreklerarası aralık (İnterquartile range); ^aMann-Whitney U Testi; *p<0.05

Siroz tanılı hastaların malnütrisyon risk düzeyleri arasında bazı laboratuvar değerlerinin dağılımı **Tablo 18**'de sunulmuştur.

Araştırma kapsamında incelenen siroz tanılı hastalardan malnütrisyon risk düzeyi yüksek olanların PT, INR ve NLR değerleri düşük/orta riskli hastalardan anlamlı olarak yüksek iken serum albumin, hemoglobin, lenfosit ve ALT değerleri anlamlı olarak düşüktü (p<0.05) (**Tablo 18**).

Diğer taraftan siroz tanılı hastaların malnütrisyon risk düzeyleri arasında total bilirubin, trombosit, beyaz küre, nötrofil ve AST değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) (**Tablo 18**).

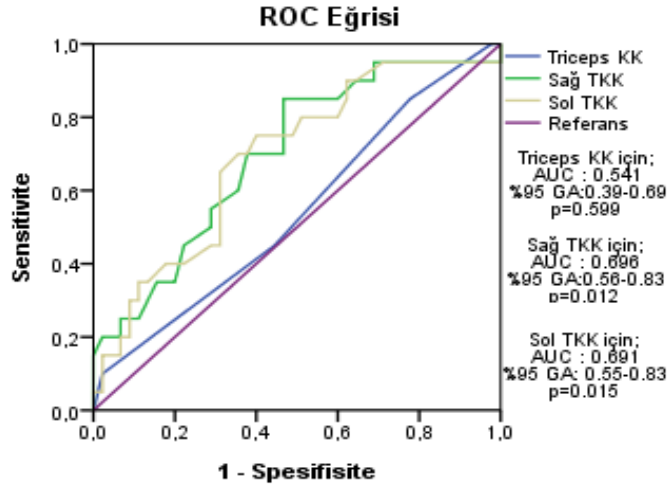
Tablo 18. Siroz Tanılı Hastaların Malnütrisyon Risk Düzeyleri Arasında Bazı Laboratuvar Değerlerinin Dağılımı

	Malnütrisyon Riski		p ^a
	Düşük/Orta (n=45)	Yüksek (n=20)	
	medyan (IQR)	medyan (IQR)	
Serum albumin (g/l)	39.3 (35.4-43.4)	34.2 (29.0-38.8)	0.010*
Total Bilirubin	1.15 (0.79-1.58)	1.35 (0.95-2.65)	0.196
PT	16.1 (14.2-18.3)	20.6 (17.6-29.8)	<0.001*
INR	1.22 (1.08-1.40)	1.54 (1.34-2.31)	<0.001*
Hemoglobin (g/dl)	13.1 (10.7-14.6)	10.8 (8.2-12.5)	0.002*
Trombosit (/mm ³)	116000 (84500-152000)	102000 (67250-175500)	0.787
Beyaz Küre (/mm ³)	5280 (3585-6700)	4640 (3545-7340)	0.706
Nötrofil	2960 (2135-4175)	3115 (2552-5207)	0.430
Lenfosit	1470 (1010-1925)	755 (607.5-1135.0)	<0.001*
NLR	2.08 (1.69-2.75)	4.16 (3.24-5.93)	<0.001*
ALT (U/L)	30.0 (21.5-44.5)	23.5 (11.0-33.5)	0.028*
AST (U/L)	33.0 (27.0-51.0)	34.0 (23.2-47.2)	0.701

n: Hasta sayısı; IQR: Çeyreklerarası aralık (Interquartile range); ^aMann-Whitney U Testi; *p<0.05

Siroz tanılı hastalarda, triceps deri kıvrım kalınlığı, sağ ve sol temporal kas kalınlıklarının yüksek derecede malnütrisyon riskini öngörmede tanısal karar verdirici özelliği ROC Eğrisi Analizi ile değerlendirilerek **Şekil 3**'te sunulmuştur.

Buna göre; sağ ve sol temporal kas kalınlığının yüksek derecede malnütrisyon riskini öngörmede tanısal karar verdirici özelliği olduğu saptandı (sırasıyla; p=0.012, p=0.015) (**Şekil 3**). Diğer taraftan triceps deri kıvrım kalınlığının yüksek derecede malnütrisyon riskini öngörmede tanısal karar verdirici özelliği olmadığı saptandı (p>0.05) (**Şekil 2**).



Şekil 3. Siroz tanılı hastaların Yüksek derecede malnütrisyon riskini öngörmeye triceps deri kıvrım kalınlığı, sağ ve sol temporal kas kalınlığının tanısız karar verdirici özelliği (ROC Eğrisi Analizi)

*TKK: Temporal kas kalınlığı; AUC: Eğri altında kalan alan; GA: Güven aralığı

Sağ ve sol temporal kas kalınlığının belirlenen cut-off değerinde yüksek düzeyde malnütrisyon riskini öngörmedeki sensivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerleri **Tablo 19**'da sunulmuştur.

Tablo 19. Sağ ve Sol Temporal Kas Kalınlığının Belirlenen Cut-Off Değerinde Yüksek Düzeyde Malnütrisyon Riskini Öngörmedeki Sensivite, Spesifisite, Pozitif ve Negatif Prediktif Değerleri

	Cut-off	Sensivite (%)	Spesifisite (%)	PPD (%)	NPD (%)
Sağ TKK	9.05	70.0	62.2	17.6	54.8
Sol TKK	9.05	65.0	68.9	18.4	51.9

TKK: Temporal kas kalınlığı; PPD: Pozitif prediktif değer; NPD: Negatif prediktif değer

Siroz tanılı hastaların malnütrisyon risk düzeyleri arasında bazı klinik özelliklerin dağılımı **Tablo 20**'de sunulmuştur.

Hastaların malnütrisyon risk düzeyleri arasında CTP sınıfı, asit ve ensefalopati dereceleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Yüksek düzeyde malnütrisyon riski olan siroz tanılı hastalar içinde CTP sınıf C olanlar ile şiddetli derecede

asit ve ensefalopatisi olanların yüzdesi düşük/orta düzeyde malnütrisyon riski olan hastalardan anlamlı olarak yüksekti (**Tablo 20**).

Tablo 20. Siroz Tanılı Hastaların Malnütrisyon Risk Düzeyleri Arasında Bazı Klinik Özelliklerin Dağılımı

	Malnütrisyon Riski		p ^a
	Düşük/Orta (n=45)	Yüksek (n=20)	
	n (%)	n (%)	
Child-Pugh Sınıfı			
A	25 (55.6)	0	<0.001*
B	14 (31.1)	6 (30.0)	
C	6 (13.3)	14 (70.0)	
Asit Derecesi			
Yok	28 (62.2)	0	<0.001*
Hafif	8 (17.8)	3 (15.0)	
Şiddetli	9 (20.0)	17 (85.0)	
Ensefalopati Derecesi			
Yok	38 (84.4)	6 (30.0)	<0.001*
Hafif	7 (15.6)	8 (40.0)	
Şiddetli	0	6 (30.0)	

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; ^aPearson Ki-Kare Testi; *p<0.05

Siroz tanılı hastaların CTP sınıfları arasında bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı **Tablo 21**'de sunulmuştur.

Child-Turcotte-Pugh sınıfları arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.001). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın A sınıfından kaynaklandığı görüldü. CTP A sınıfında olan siroz tanılı hastaların yaşı B ve C sınıfından anlamlı olarak düşüktü (**Tablo 21**).

Diğer taraftan hastaların CTP sınıfları arasında cinsiyet, BKİ değeri ve obezite durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) (**Tablo 21**).

Tablo 21. Siroz Tanılı Hastaların CTP Sınıfları Arasında Bazı Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

	Child-Pugh Sınıfı			P
	A (n=25)	B (n=20)	C (n=20)	
Yaş (yıl), medyan (IQR)	55 (48.5-66.0) ^{bc}	68.5 (63.2-72.0)	69 (62.0-81.5)	<0.001 ^{*x}
Cinsiyet, n (%)				
Erkek	14 (56.0)	13 (65.0)	15 (75.0)	0.416 ^y
Kadın	11 (44.0)	7 (35.0)	5 (25.0)	
BKİ (kg/m ²), medyan (IQR)	29.6 (26.2-32.3)	29.7 (27.6-33.8)	28.8 (24.2-31.2)	0.523 ^x
Obezite Durumu, n (%)				
Normal kilolu	3 (12.0)	2 (10.0)	5 (25.0)	0.557 ^y
Fazla kilolu	12 (48.0)	10 (50.0)	6 (30.0)	
Obez	10 (40.0)	8 (40.0)	9 (45.0)	

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; IQR: Çeyreklerarası aralık (İnterquartile range); ^xKruskal Wallis Testi; ^yPearson Ki-Kare Testi; ^bPost-hoc ikili karşılaştırmada “B” ile anlamlı fark saptandı; ^cPost-hoc ikili karşılaştırmada “C” ile anlamlı fark saptandı; *p<0.05

Siroz tanılı hastaların CTP sınıfları arasında triceps deri kıvrım kalınlığı ve temporal kas kalınlıklarının dağılımı **Tablo 22**’de sunulmuştur.

Child-Turcotte-Pugh sınıfları arasında sol temporal kas kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.042). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın C sınıfından kaynaklandığı görüldü. CTP C sınıfında olan siroz tanılı hastaların sol temporal kas kalınlığı A ve B sınıfından anlamlı olarak düşüktü (**Tablo 22**).

Diğer taraftan hastaların CTP sınıfları arasında triceps deri kıvrım kalınlığı ve sağ temporal kas kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) (**Tablo 22**).

Tablo 22. Siroz Tanılı Hastaların CTP Sınıfları Arasında Triceps Deri Kıvrım Kalınlığı ve Temporal Kas Kalınlıklarının Dağılımı

	Child-Pugh Sınıfı			p ^a
	A (n=25)	B (n=20)	C (n=20)	
	medyan (IQR)	medyan (IQR)	medyan (IQR)	
Triceps deri kıvrım kalınlığı (mm)	10 (9-10)	10 (9-10)	10 (9.0-10.8)	0.926
Sağ temporal kas kalınlığı (mm)	9.9 (8.4-11.7)	9.9 (8.7-10.9)	8.6 (7.9-9.6)	0.053
Sol temporal kas kalınlığı (mm)	9.5 (8.6-11.6)	9.6 (9.0-10.9)	8.7 (8.0-9.7) ^{ab}	0.042*

n: Hasta sayısı; IQR: Çeyreklerarası aralık (Interquartile range); ^xKruskal Wallis Testi; ^aPost-hoc ikili karşılaştırmada “A” ile anlamlı fark saptandı; ^bPost-hoc ikili karşılaştırmada “B” ile anlamlı fark saptandı; *p<0.05

Siroz tanılı hastaların CTP sınıfları arasında bazı laboratuvar değerlerinin dağılımı **Tablo 23**’te sunulmuştur.

CTP sınıfları arasında serum albumin, total bilirubin, PT, INR, hemoglobin, nötrofil, lenfosit ve NLR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.05). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu total bilirubin değerindeki anlamlı farkın A sınıfından, INR ve NLR değerindeki anlamlı farkın C sınıfından, serum albumin ve PT değerlerindeki anlamlı farkın ise birden fazla gruptan kaynaklandığı, hemoglobin, nötrofil ve lenfositteki anlamlı farkların A sınıfı ile C sınıfı arasında olduğu görüldü. CTP A sınıfında olan siroz tanılı hastaların total bilirubin değeri B ve C sınıfından anlamlı olarak düşük iken hemoglobin ve lenfosit değeri C sınıfından anlamlı olarak yüksek ve de nötrofil değeri C sınıfından anlamlı olarak düşüktü. CTP C sınıfında olan siroz tanılı hastaların ise INR ve NLR değerleri A ve B sınıfından anlamlı olarak yüksekti. Her üç grubun da serum albumin ve PT değerleri birbirinden farklıydı (**Tablo 23**).

Diğer taraftan hastaların CTP sınıfları arasında trombosit, beyaz küre, ALT ve AST değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) (**Tablo 23**).

Tablo 23. Siroz Tanılı Hastaların CTP Sınıfları Arasında Bazı Laboratuvar Değerlerinin Dağılımı

		Child-Turcotte-Pugh Sınıfı			p ^x
		A (n=25)	B (n=20)	C (n=20)	
		medyan (IQR)	medyan (IQR)	medyan (IQR)	
Serum albumin (g/l)		41.4 (39.6-44.5) ^{bc}	37.6 (33.0-41.9) ^c	31.6 (28.1-36.0)	<0.001*
Total Bilirubin		0.89 (0.72-1.30) ^{bc}	1.30 (1.08-1.78)	2.23 (0.88-3.28)	0.001*
PT		14.7 (14.0-16.7) ^{bc}	16.8 (15.7-19.1) ^c	22.2 (17.9-45.6)	<0.001*
INR		1.12 (1.05-1.24)	1.28 (1.19-1.41)	1.72 (1.36-3.70) ^{ab}	<0.001*
Hemoglobin (g/dl)		13.9 (11.6-15.5)	12.0 (10.1-13.9)	11.1 (8.7-13.5) ^a	0.005*
Trombosit (/mm ³)		129000 (79500-155000)	96000 (84500-148750)	98500 (57750-177000)	0.739
Beyaz Küre (/mm ³)		5520 (3425-6455)	4685 (3560-6632)	5560 (4447-8445)	0.200
Nötrofil		2750 (1910-3840)	2840 (2217.5-4745.0)	3485 (2915-5837) ^a	0.028*
Lenfosit		1680 (1015-2105)	1275 (740-1650)	905 (722.5-1445.0) ^a	0.019*
NLR		1.85 (1.54-2.40)	2.53 (1.99-3.95)	4.28 (3.09-5.32) ^{ab}	<0.001*
ALT (U/L)		33 (21.5-46.5)	25 (21-36)	24.5 (14.5-38.8)	0.200
AST (U/L)		35 (28.5-53.0)	31.5 (22.8-46.5)	37.5 (24.8-54.8)	0.671

n: Hasta sayısı; IQR: Çeyreklerarası aralık (İnterquartile range); ^xKruskal Wallis Testi; ^aPost-hoc ikili karşılaştırmada “Düşük” ile anlamlı fark saptandı; ^bPost-hoc ikili karşılaştırmada “Orta” ile anlamlı fark saptandı; ^cPost-hoc ikili karşılaştırmada “Yüksek” ile anlamlı fark saptandı; *p<0.05

Siroz tanılı hastaların CTP sınıfları arasında bazı klinik özelliklerin dağılımı **Tablo 24**’te sunulmuştur.

Child-Turcotte-Pugh C sınıfında yer alan siroz tanılı hastalar içinde yüksek derecede malnütrisyon riski bulunanların, şiddetli derecede asiti ve ensefalopatisi olanların yüzdesi A ve B sınıflarından anlamlı olarak yüksekti (p<0.05) (**Tablo 24**).

Tablo 24. Siroz Tanılı Hastaların CTP Sınıfları Arasında Bazı Klinik Özelliklerin Dağılımı

	Child-Turcotte-Pugh Sınıfı			p ^a
	A (n=25)	B (n=20)	C (n=20)	
	n (%)	n (%)	n (%)	
RFH-NPT'ye Göre Risk Düzeyi				
Düşük/Orta	25 (100)	14 (70.0)	6 (30.0)	<0.001*
Yüksek	0	6 (30.0)	14 (70.0)	
Asit Derecesi				
Yok	24 (96.0)	4 (20.0)	0	<0.001*
Hafif	1 (4.0)	9 (45.0)	1 (5.0)	
Şiddetli	0	7 (35.0)	19 (95.0)	
Ensefalopati Derecesi				
Yok	25 (100)	15 (75.0)	4 (20.0)	<0.001*
Hafif	0	5 (25.0)	10 (50.0)	
Şiddetli	0	0	6 (30.0)	

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; ^aPearson Ki-Kare Testi; *p<0.05

Siroz tanılı hastaların NLR düzeyleri arasında bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı **Tablo 25**'te sunulmuştur.

Nötrofil Lenfosit Oranı 2.58 ve üzerinde olan siroz tanılı hastaların yaşı 2.58'in altında olanlardan anlamlı olarak yüksekti (p=0.001). Ayrıca NLR değeri 2.58 ve üzerinde olan siroz tanılı hastalar içinde erkeklerin yüzdesi 2.58'in altında olanlardan anlamlı olarak yüksekti (p=0.015) (**Tablo 25**).

Diğer taraftan siroz tanılı hastaların NLR düzeyleri arasında BKİ değeri ve obezite durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) (**Tablo 25**).

Tablo 25. Siroz Tanılı Hastaların NLR Düzeyleri Arasında Bazı Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

	NLR Düzeyi		p
	<2.58 (n=32)	≥2.58 (n=33)	
Yaş (yıl), medyan (IQR)	58 (48.2-68.0)	68 (62-75)	0.001**
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	16 (50.0)	26 (78.8)	0.015**
Kadın	16 (50.0)	7 (21.2)	
BKİ (kg/m ²), medyan (IQR)	29.6 (27.2-32.9)	29.4 (26.2-31.2)	0.394 ^x
Obezite Durumu, n (%)			
Normal kilolu	3 (9.4)	7 (21.2)	0.334 ^y
Fazla kilolu	16 (50.0)	12 (36.4)	
Obez	13 (40.6)	14 (42.4)	

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; IQR: Çeyreklerarası aralık (İnterquartile range); ^xMann-Whitney U Testi; ^yPearson Ki-Kare Testi; ^cPost-hoc ikili karşılaştırmada “Yüksek” ile anlamlı fark saptandı; *p<0.05

Siroz tanılı hastaların NLR düzeyleri arasında triceps deri kıvrım kalınlığı ve temporal kas kalınlıklarının dağılımı **Tablo 26**’da sunulmuştur.

Nötrofil Lenfosit Oranı 2.58 ve üzerinde olan siroz tanılı hastaların sağ ve sol temporal kas kalınlığı 2.58’in altında olanlardan anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla; p=0.016; p=0.012) (**Tablo 26**). Diğer taraftan siroz tanılı hastaların NLR düzeyleri arasında triceps deri kıvrım kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) (**Tablo 26**).

Tablo 26. Siroz Tanılı Hastaların NLR Düzeyleri Arasında Triceps Deri Kıvrım Kalınlığı Ve Temporal Kas Kalınlıklarının Dağılımı

	NLR Düzeyi		p ^a
	<2.58 (n=32)	≥2.58 (n=33)	
	medyan (IQR)	medyan (IQR)	
Triceps deri kıvrım kalınlığı (mm)	10.0 (9.0-10.0)	10.0 (9.0-10.0)	0.696
Sağ temporal kas kalınlığı (mm)	10.2 (8.9-11.9)	8.8 (8.2-10.0)	0.016*
Sol temporal kas kalınlığı (mm)	9.8 (8.7-11.7)	8.9 (8.2-10.0)	0.012*

n: Hasta sayısı; IQR: Çeyreklerarası aralık (İnterquartile range); ^aMann-Whitney U Testi; *p<0.05

Siroz tanılı hastaların NLR düzeyleri arasında bazı laboratuvar değerlerinin dağılımı **Tablo 27**'de sunulmuştur.

Nötrofil Lenfosit Oranı 2.58 ve üzerinde olan siroz tanılı hastaların PT, INR, beyaz küre ve nötrofil değerleri 2.58'in altında olanlardan anlamlı olarak yüksek iken serum albumin, hemoglobin ve lenfosit değerleri anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$) (**Tablo 27**). Diğer taraftan siroz tanılı hastaların NLR düzeyleri arasında total bilirubin, trombosit, ALT ve AST değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 27**).

Tablo 27. Siroz Tanılı Hastaların NLR Düzeyleri Arasında Bazı Laboratuvar Değerlerinin Dağılımı

	NLR Düzeyi		p ^a
	<2.58 (n=32)	≥2.58 (n=33)	
	medyan (IQR)	medyan (IQR)	
Serum albumin (g/l)	40.2 (36.9-44.6)	34.4 (29.5-39.4)	<0.001*
Total Bilirubin	1.14 (0.79-1.60)	1.26 (0.96-2.51)	0.235
PT	15.9 (14.3-18.3)	19.8 (16.0-25.4)	0.001*
INR	1.20 (1.08-1.39)	1.49 (1.22-1.98)	0.001*
Hemoglobin (g/dl)	13.6 (12.7-14.9)	10.8 (9.4-12.8)	<0.001*
Trombosit (/mm ³)	97000 (75000-152500)	111000 (84500-159500)	0.483
Beyaz Küre (/mm ³)	4835 (3552-6102)	5910 (4020-7740)	0.036*
Nötrofil	2640 (1857-3257)	3950 (2650-5520)	<0.001*
Lenfosit	1680 (1045-1987)	940 (695-1400)	0.001*
ALT (U/L)	29.5 (23.5-43.8)	24.0 (15.0-39.0)	0.054
AST (U/L)	34.5 (27.0-50.5)	34.0 (23.5-49.0)	0.703

n: Hasta sayısı; IQR: Çeyreklerarası aralık (İnterquartile range); ^aMann-Whitney U Testi; *p<0.05

Siroz tanılı hastaların NLR düzeyleri arasında bazı klinik özelliklerin dağılımı **Tablo 28**'de sunulmuştur.

Nötrofil Lenfosit Oranı 2.58 ve üzerinde olan siroz tanılı hastalar içinde yüksek derecede malnütrisyon riski bulunanların yüzdesi, CTP sınıfı C olanlarla şiddetli derecede

asiti ve ensefalopatisi olanların yüzdesi NLR değeri 2.58'in altında olanlardan anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$) (**Tablo 28**).

Tablo 28. Siroz Tanılı Hastaların NLR Düzeyleri Arasında Bazı Klinik Özelliklerin Dağılımı

	NLR Düzeyi		p ^a
	<2.58 (n=32)	≥2.58 (n=33)	
	n (%)	n (%)	
Malnütrisyon Risk Düzeyi			
Hafif / Orta	30 (93.8)	15 (45.5)	<0.001*
Yüksek	2 (6.2)	18 (54.5)	
Child-Pugh Sınıfı			
A	20 (62.5)	5 (15.2)	<0.001*
B	10 (31.3)	10 (30.3)	
C	2 (6.3)	18 (54.5)	
Asit Derecesi			
Yok	21 (65.6)	7 (21.2)	<0.001*
Hafif	6 (18.8)	5 (15.2)	
Şiddetli	5 (15.6)	21 (63.6)	
Ensefalopati Derecesi			
Yok	30 (93.8)	14 (42.4)	<0.001*
Hafif	1 (3.1)	14 (42.4)	
Şiddetli	1 (3.1)	5 (15.2)	

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; ^aPearson Ki-Kare Testi; * $p<0.05$

Siroz tanılı hastaların triceps deri kıvrım kalınlığı ve temporal kas kalınlığı ile RFH-NPT puanı, bazı tanımlayıcı özellikleri ve laboratuvar değerleri arasındaki ilişki **Tablo 29**'da sunulmuştur.

Siroz tanılı hastaların triceps deri kıvrım kalınlığı ile yaşı arasında negatif yönde, orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($r = -0.26$; $p = 0.035$) (**Tablo 29**).

Hastaların sağ temporal kas kalınlığı ile yaş ($r = -0.32$), NLR ($r = -0.38$) ve RFH-NPT ($r = -0.32$) değerleri arasında negatif yönde, orta düzeyde; BKİ ($r = 0.29$) ve serum albumin

($r=0.32$) değerleri arasında ise pozitif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$) (**Tablo 29**).

Sol temporal kas kalınlığı ile yaş ($r= -0.33$), NLR ($r= -0.37$) ve RFH-NPT ($r= -0.30$) değerleri arasında negatif yönde, orta düzeyde; BKİ ($r=0.34$) ve serum albumin ($r=0.34$) değerleri arasında ise pozitif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$) (**Tablo 29**).

Yukarıda belirtilenler dışında siroz tanılı hastaların triceps deri kıvrım kalınlığı ve temporal kas kalınlıkları ile bazı tanımlayıcı özellikleri ve laboratuvar değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 29**).

Tablo 29. Siroz Tanılı Hastaların Triceps Deri Kıvrım Kalınlığı Ve Temporal Kas Kalınlığı İle RFH-NPT Puanı, Bazı Tanımlayıcı Özellikleri Ve Laboratuvar Değerleri Arasındaki İlişki

(n=65)	Triceps DKK		Sağ TKK		Sol TKK	
	r	p	r	p		
Yaş (yıl)	-0.262	0.035*	-0.315	0.011*	-0.330	0.007*
BKİ (kg/m²)	0.129	0.304	0.294	0.017*	0.336	0.006*
Serum albumin (g/l)	0.046	0.715	0.321	0.009*	0.339	0.006*
Total Bilirubin	0.131	0.296	-0.073	0.561	-0.040	0.754
PT	0.021	0.865	-0.206	0.099	-0.186	0.139
INR	0.022	0.861	-0.201	0.108	-0.179	0.153
Hemoglobin (g/dl)	0.203	0.105	0.267	0.032*	0.297	0.016*
Trombosit (/mm³)	-0.209	0.094	-0.067	0.594	-0.120	0.342
Beyaz Küre (/mm³)	0.017	0.890	-0.031	0.806	-0.048	0.706
Nötrofil	-0.021	0.871	-0.121	0.336	-0.132	0.295
Lenfosit	0.075	0.551	0.244	0.051	0.231	0.065
NLR	-0.104	0.410	-0.385	0.002*	-0.373	0.002*
ALT (U/L)	-0.033	0.794	0.026	0.834	-0.006	0.962
AST (U/L)	-0.032	0.802	-0.073	0.563	-0.086	0.497
RFH-NPT	-0.056	0.657	-0.319	0.009*	-0.304	0.014*

r: Spearman korelasyon katsayısı; BKİ: Beden kütle indeksi; TKK: Temporal kas kalınlığı; * $p<0.05$

5. TARTIŞMA

Karaciğer sirozu, kronik parankim hasarının bir sonucu olarak gelişen kronik ve ilerleyici bir hastalıktır [1]. Siroz hastalarında mortalite oranları ciddi düzeyde yüksektir. Siroz hastalığı komplikasyonlarından bir tanesi de malnütrisyonudur ve malnütrisyon varlığı mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiş değiştirilebilir bir risk faktörüdür [3]. Kronik siroz hastalarında malnütrisyon varlığının belirlenmesinde çeşitli antropometrik ölçümler, laboratuvar verileri ve skrolama sistemleri kullanılmaktadır. Ancak bu parametrelerin hiçbirisi malnütrisyonun erken tespitinde tek başına yeterli olamamaktadır. Ayrıca bu değerlendirmeler fazla zaman almakta, zahmet gerektirmekte ve maddi olarak yük getirebilmektedir. Güncel yayınlarda temporal kas kitlesinde azalmanın çeşitli malignitelerde malnütrisyonu saptayabildiğine ve mortalitenin güçlü bir belirteci olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur [16, 17].

Bizim çalışmamızda siroz hastalarında, beslenme durumunun değerlendirilmesinde, ultrasonografi ile ölçülen TKK'nın geçerliliğini, güvenilirliğini doğrulamayı ve beslenme durumuyla anlamlı şekilde ilişkili olup olmadığını araştırmayı; malnütrisyon risk taramasında kullanılan RFH-NPT skrolaması ve CTP evrelemesi ile TKK değeri arasındaki korelasyonu belirlemeyi amaçladık. Çalışmamız sonucunda, kronik siroz hastalarında girişimsel olmayan, basit ve kolay ulaşılabilen bir değerlendirme yöntemi olarak, ultrasonografi ile ölçülen TKK değerinin malnütrisyon risk düzeyi yüksek olan hastaları öngörmede bağımsız şekilde tanısal karar verdirici olduğunu tespit ettik. Çalışmamızın literatürdeki karaciğer sirozlu hastalarda sarkopeni ile malnütrisyon arasındaki ilişkiyi araştıran öncü çalışmalardan biri olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca CTP skoru ile malnütrisyon riski arasında pozitif korelasyon olduğunu gösterdik.

Araştırma kapsamında 65'i siroz tanımlı hasta (25'i Child A, 20'si Child B, 20'si Child C) ve 20 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 85 birey incelendi. Hasta ve kontrol grupları arasında vücut ağırlığı, BKİ ve obezite durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Hasta grubunun vücut ağırlığı ve BKİ değeri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti. Bu durum literatürle de benzer olup siroz hastalarında gelişen asit ve ödem nedenli sıvı artışı ve kas doku kaybı ile gelişen sarkopenik obeziteye bağlanmaktadır. Siroz hastalarında intramüsküler yağ infiltrasyonu olduğu için kas kütlesi azalmakta ve bu kayıp yağ artışı nedeniyle kilo artmakta ya da kilonun sabit kalması ile maskelenebilmektedir [90, 100]. Çalışmamızda hasta grubunun BKİ ortalaması 29.6kg/m² idi. Montano-Loza ve

arkadaşları yaptığı bir çalışmada, sirozlu hastaların yaklaşık %40'ında sarkopeni tespit etmiştir ve hastaların BKİ ortalaması 28kg/m² olup çalışmamızın bulguları ile benzerdir [101].

Araştırmamıza dahil edilen siroz tanılı hastaların TDKK, sağ ve sol TKK kontrol grubundaki sağlıklı bireylerden anlamlı olarak düşük çıktı. Nedeni gelişen protein alım azlığı ve kaybına bağlı kas kaybı yani sarkopenidir. Literatürde siroz hastalarının beslenme durumunu değerlendiren birçok çalışmada da benzer sonuç elde edilmiştir [9]. Franca Alberino ve arkadaşlarının, karaciğer sirozu nedeniyle takip edilen 212 hasta ile yaptığı bir çalışmada, hastalar 2 yıl ya da ölene kadar incelenmiştir. Vücut yağı ve kas kütlesi sırasıyla TDKK ve orta kol kas çevresi ile değerlendirilmiş. TDKK'nın siroz hastalarında düşük olduğu ve %34 şiddetli, %20 oranında orta derecede malnütrisyon varlığı ile korele olduğu görülmüştür [102]. Siroz hastalarında sarkopeni geliştiğini gösteren birçok çalışma vardır [12, 13]. TKK'nın malnütrisyon varlığını gösterebileceğine dair malignite tanılı hastalarda yapılan çalışmalar vardır. İskelet kas kütlesini değerlendirmede tomografi, MRG gibi görüntüleme yöntemlerinden de faydalanılabilmektedir. Furtner ve arkadaşlarının 435 kanser tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada, MRG ile TKK ölçülerek malnütrisyon varlığı ile korelasyon gösterilmiştir [16, 17]. Ancak siroz hastalarında TKK'nın değerlendirildiği çalışma literatürde bulunmamaktadır. Bu anlamda çalışmamız bir ilk olacaktır.

Araştırma kapsamında incelenen siroz tanılı hastaların %29.2'sinin etiyolojisi kriptojenik iken bunu %16.9 ile NASH, %15.4 ile Hepatit-B, %13.9 ile kardiyak nedenler ve %10.8 ile Hepatit-C izliyordu. En az saptanan etiyoloji, %1.5 ile Hepatit-B ve Hepatit-C koenfeksiyonuna bağlı siroz idi. Bu durum yakın tarihli literatür verileriyle benzerdir. Sosyokültürel düzeye göre etiyolojide ilk sırada alkol ve hepatit virüsü yer alırken, güncel veriler birinci sırayı NASH varlığının almaya başladığını ve kriptojenik siroz hastalarında da nedeninin NASH olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır [103, 104].

Çalışmamızda hastaların beslenme durumunu RFH-NPT skoruna göre değerlendirdik. Hasta grubunun %50.8'inde orta ve yüksek düzeyde malnütrisyon riski olduğunu saptadık. Nedeninin üçüncü basamak bir hastane olmamızdan, hastaların semptomu ve komplikasyonu olduktan sonra hastaneye başvurmasından ve genç hastaları çalışmaya dahil etmememizden kaynaklandığını düşünüyoruz. Hastaların %49.2'sinin malnütrisyon riski düşük, %20.0'ının orta ve %30.8'ini yüksek olarak saptadık. Julia Traub ve arkadaşlarının 70 tane siroz tanılı hastalar ile yaptığı araştırmada da, siroz hastalarında

malnütrisyon taraması için geçerli altın standart olarak RFH-NPT skorlamasının kullanılabileceği gösterilmiştir [105].

Literatürde siroz hastalarında malnütrisyon oranlarının yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Siroz hastalarında malnütrisyon prevalansı kompanse sirozlu hastalarda %20 oranında iken dekompanse hastalarda %60-100'e kadar yükselebilmektedir [4, 6]. Carvalho ve Parise tarafından ileri evre siroz hastalığı olan 300 kişi ile yapılan bir çalışmada %75 oranında malnütrisyon saptanmıştır. Child A sınıfı hastaların %46'sında, Child B sınıfı hastalarının %84'ünde, Child C sınıfı hastaların %95'inde malnütrisyon saptandığı gözlenmiştir [10]. Child sınıfı A'dan C'ye ilerledikçe malnütrisyon sıklığı arttığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda da benzer olarak, yüksek malnütrisyon riski oranını Child A sınıfında %0, Child B sınıfında %30, Child C sınıfında %70 olarak saptadık.

Çalışmamızda RFH-NPT skoruna göre belirlediğimiz malnütrisyon derecesine göre yaptığımız karşılaştırmalarda; düşük ve orta derecede riskli olan hastaları birleştirerek yüksek riskli siroz hastaları ile karşılaştırdık. Yüksek malnütrisyon riski bulunan siroz tanıılı hastaların yaşını, düşük/orta riskli hastalardan anlamlı olarak yüksek saptadık. Nedeninin; yaşlı hastalarda hiperkatabolizmaya katkıda bulunan komorbid hastalıkların bulunması, sosyoekonomik duruma bağlı gıdaya ulaşım zorluğu, psikolojik faktörlerin etkisiyle besin alımının azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Yaşlanma ile gelişen fizyolojik yetersizlikler de malnütrisyon oranını arttırmaktadır [106]. Bernard Campillo ve arkadaşlarının 396 siroz hastasıyla yaptığı çalışmada malnütrisyonun ileri yaşlarda daha sık olduğu gösterilmiştir [107].

Malnütrisyon riski yüksek hastalarda BKİ değerini anlamlı olarak düşük saptadık. Malnütrisyon riski yüksek olanlarda BKİ 28.1 kg/m² iken düşük/orta riskli grupta BKİ 29.9 kg/m² idi. Bu bulgular literatürle uyumludur. Montano-Loza ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, siroz tanıılı hastalardan sarkopenisi olanların olmayanlardan anlamlı olarak daha düşük BKİ'ne sahip olduklarını göstermiştir [101]. Ancak literatürde malnütrisyonu ileri olup BKİ yüksek hastalar da bulunmaktadır [102]. Çünkü BKİ hesaplanırken vücut kompozisyonu dikkate alınmamakta ve asiti olan hastalarda kas kaybı bulunmasına rağmen BKİ yüksek gelebilmektedir. Bu yüzden de BKİ malnütrisyon değerlendirmesinde kullanılmamalıdır. Diğer taraftan çalışmamızda malnütrisyon risk oranı ile cinsiyet ve obezite açısından anlamlı fark saptanmadı. Meza-Junco ve arkadaşları bizim bulgularımıza

benzer olarak kadın ve erkekler arasında malnütrisyonun varlığını yansıtan sarkopeni sıklığında anlamlı fark olmadığını göstermiştir [108].

Hasta gruplarımız arasında malnütrisyon risk düzeylerine bakıldığında, temporal kas kalınlığı açısından istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı fark saptandı. Malnütrisyon riski düşük/orta olan hastaların temporal kas kalınlığı malnütrisyon riski yüksek olan hastalardan anlamlı olarak yüksekti. Bu durum, malnütrisyonu fazla olan hastaların kas kaybının TKK azalması ile gösterilebileceğine dair yapılan çalışmalarla uyumludur [16, 17]. Çünkü temporal kas kaybı, malnütrisyonunda meydana gelen iskelet kas kütlesindeki kaybın fiziksel belirtilerinden birisidir [109]. Diğer taraftan siroz tanılı hastaların malnütrisyon risk düzeyleri arasında TDKK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Alberino ve arkadaşlarının 212 sirozlu hastayı malnütrisyon açısından değerlendirdiklerinde BKİ ve triceps deri kalınlığına göre bakılan vücut yağ kitlesinde bizim çalışmamıza benzer şekilde gruplar arası değişkenlik izlenmediğini belirtmişlerdir [102]. Siroz hastalarında vücut kompozisyonunda kas, yağ ve su oranının değişiminden kaynaklı olarak TDKK'nın malnütrisyonu değerlendirmek için yanıltıcı olabileceğini düşünüyoruz.

Araştırma kapsamında incelenen siroz tanılı hastalardan malnütrisyon risk düzeyi yüksek olanların NLR değerleri düşük/orta riskli hastalardan anlamlı olarak yüksek iken serum albumin değerleri anlamlı olarak düşüktü. Bu durum literatürdeki NLR'nin malnütrisyon risk artışıyla orantılı olarak arttığını gösteren çalışmalarla uyumlu bir sonuçtur. Xiaoyu Wang ve arkadaşlarının yaptığı, hastanede yatan 135 hastanın dahil edildiği çalışmada, NLR ile ölçülen immün disfonksiyonun, siroz hastalarında RFH-NPT skorlamasıyla tahmin edilen malnütrisyon riski ile ilişkilendirildiği gösterilmiştir [94]. Albumin düşüklüğü, siroz hastalarında, karaciğerin sentez kapasitesinin azalmasına, oral alım azlığına, kronik inflamatuvar sürecin getirisi negatif akut faz reaktanı olarak düşmesine bağlıdır. Çalışmamızla benzer olarak Sharma P. ve arkadaşlarının 352 siroz hastası ile yaptığı çalışmada da albumin değerleri siroz grubunda kontrol grubuna göre düşük gözlenmiştir [110]. Malnütrisyon risk artışı ile albumin miktarı orantılı olarak azalmıştır ancak farklı birçok nedenden etkilendiği için malnütrisyonun varlığının değerlendirilmesinde tek başına bir belirteç olarak kullanılamaz [91].

Sharma P. ve arkadaşlarının çalışmasında beyaz küre, hemoglobin ve trombosit seviyeleri kontrol grubuna göre düşük AST, GGT, bilirubin, INR değerleri yüksek saptanmıştır [110]. Araştırmamızda da siroz tanılı hastalardan malnütrisyon risk düzeyi

yüksek olanların PT, INR değerleri düşük/orta riskli hastalardan anlamlı olarak yüksek iken serum hemoglobin, lenfosit ve ALT değerleri anlamlı olarak düşüktü.

ROC Eğrisi Analizi ile değerlendirildiğinde sağ ve sol TKK'nın yüksek derecede malnütrisyon riskini öngörmeye tanısız karar verdirici özelliği olduğunu belirledik. Sağ TKK için belirlenen 9.05 mm'lik cut-off değerine göre; yüksek derecede malnütrisyonu öngörmeye sensitivite %70, spesifisite %62.2, pozitif prediktif değer %17.6 ve negatif prediktif değer %54.8 olarak hesaplanırken sol TKK için belirlenen 9.05 mm'lik cut-off değerine göre, sensitivite %65, spesifisite %68.9, pozitif prediktif değer %18.4 ve negatif prediktif değer %51.9 olarak hesapladık. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde 2019 yılında sunulmuş bir sözlü sunumda, Yılmaz ve arkadaşları, 93 akut iskemik inme hastalarıyla yaptığı araştırmada, ultrasonografi ile ölçülen TKK'nın 11.5 mm'nin altında olmasının %42 sensitivite ve %92 spesifisite ile sarkopeni tanısı koydurduğu, sarkopeni tanısında ultrasonografi ile TKK ölçümünün kullanışlı bir indeks ve yararlı bir yöntem olduğu sonucuna varmışlardır [111].

Sağ ve sol TKK değeri ile RFH-NPT puanları arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık. RFH-NPT puanı arttıkça, yani malnütrisyon şiddeti arttıkça TKK değerinin düştüğünü, dolayısıyla TKK ile malnütrisyon arasında negatif yönlü bir ilişki olduğunu belirledik. 146 tane metastatik melanoma tanılı hasta ile yapılan bir araştırmada da, Furtner ve arkadaşları hastalığa özel dereceli prognostik değerlendirme (DS-GPA) skorlamasını kullanarak, malnütrisyonun saptanmasında TKK değerini karşılaştırmıştır ve TKK ile arasında negatif korelasyon olduğunu belirlemiştir. TKK ölçüm değerinin median 5,8 mm'den düşük olmasının mortaliteyi arttırdığı belirlenmiştir [16].

Diğer taraftan çalışmamızda, TDKK'nın yüksek derecede malnütrisyon riskini öngörmeye tanısız karar verdirici özelliği olmadığını saptadık. Çalışmamızla benzer olarak Kally Cheung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da TDKK malnütrisyonu değerlendirmek için önerilmemektedir [10]. Bu durumun siroz hastalarında asit, ödem varlığı ve vücutta sarkopenik obeziteye yatkınlık oluşması sonucu TDKK'nın yanıltıcı olabilmesinden kaynaklandığını düşünüyoruz.

Çalışmamızdaki hastaların %38.4'ü Child A iken %30.8'si Child B ve geriye kalan %30.8'i Child C idi. Siroz tanılı hastaların %43.1'inde asit saptanmaz iken %16.9'unda hafif derecede, %40.0'ında ise şiddetli derecede asit saptandı. Ensefalopati derecesine bakılacak olursa; hastaların %67.7'sinde yok iken %23.1'inde orta derecede, %9.2'sinde ise şiddetli

derecede ensefalopati mevcuttu. Hastaların malnütrisyon risk düzeyleri arasında CTP sınıfı, asit ve ensefalopati dereceleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Yüksek düzeyde malnütrisyon riski olan siroz tanılı hastalar içinde CTP sınıfı C olanlar ile şiddetli derecede asit ve ensefalopatisi olanların yüzdesi düşük/orta düzeyde malnütrisyon riski olan hastalardan anlamlı olarak yüksekti. Çalışmamıza benzer olarak Justina Sam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da malnütrisyonu olan hastaların %64'ünde asit varlığı gözlenmiş ve malnütrisyon ile siroz komplikasyonlarının ilişkili olduğu gösterilmiştir [112]. CTP C sınıfında yer alan siroz tanılı hastalar içinde yüksek derecede malnütrisyon riski bulunanların, şiddetli derecede asiti ve ensefalopatisi olanların yüzdesi A ve B sınıflarından anlamlı olarak yüksekti. Sudhir Maharshi ve arkadaşlarının 242 siroz hastası ile yaptıkları araştırmada CTP evresi arttıkça malnütrisyonun ve siroz komplikasyonlarının ve şiddetinin arttığı gösterilmiştir [3].

Child-Turcotte-Pugh sınıfları arasında sol TKK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın C sınıfından kaynaklandığı görüldü. C sınıfında olan siroz tanılı hastaların sol TKK, A ve B sınıfından anlamlı olarak düşüktü. Diğer taraftan hastaların CTP sınıfları arasında TDKK ve sağ TKK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Siroz hastalarında TKK bakılan bir çalışma yoktur ancak sarkopeninin değerlendirildiği çalışmalarda Child evresi ile sarkopeni arasında ilişki saptanan ve saptanmayan çalışmalar vardır. Örneğin Montana-Loza ve arkadaşlarının çalışmasında sarkopenili hastaların %13'ü Child A grubunda , %55 i Child B grubunda, %31'i Child C grubunda olup, sarkopeni ile CTP skorunun ilişkisi gösterilememiştir [101]. Adriana Teiusanu ve arkadaşlarının 172 siroz hastası ile yaptıkları araştırmada ise Child sınıfı ile TDKK arasında pozitif korelasyon bulunmuştur [113].

Child-Turcotte-Pugh sınıfları arasında serum nötrofil, lenfosit ve NLR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu NLR değerindeki anlamlı farkın C sınıfından kaynaklandığı, nötrofil ve lenfositteki anlamlı farkların A sınıfı ile C sınıfı arasında olduğu görüldü. CTP A sınıfında olan siroz tanılı hastaların lenfosit değeri C sınıfından anlamlı olarak yüksek ve nötrofil değeri C sınıfından anlamlı olarak düşüktü. C sınıfında olan siroz tanılı hastaların ise NLR değerleri A ve B sınıfından anlamlı olarak yüksekti. Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sinyal yollarındaki dengesizlik nedeniyle siroz tanılı hastalarda yüksek NLR görülebilmektedir. Kan tetkiklerinde görülen artmış nötrofil sayısı devam eden inflamasyonu yansıtırken düşük

lenfosit sayısı yetersiz beslenmeyi ve inflamasyonu temsil eder [114]. CTP evresi arttıkça NLR artmaktadır.

Nötrofil Lenfosit Oranı 2.58 ve üzerinde olan siroz tanılı hastaların sağ ve sol TKK, 2.58'in altında olanlardan anlamlı olarak düşüktü. Yani NLR ve TKK değeri arasında negatif korelasyon saptandı. Sarkopenik siroz hastalarında NLR yüksek gözlemlendi. Benzer bir çalışmada Öztürk ve arkadaşları sarkopenik hastalarda NLR'nin çok daha yüksek olduğunu ve kronik inflamasyonla NLR'nin artmasının bağımsız olarak artan sarkopeni riski ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir [115].

Çalışmamızda NLR için median değer olan 2.58 cut off olarak alındığında NLR değeri 2.58 ve üzerinde olan siroz tanılı hastalar içinde yüksek derecede malnütrisyon riski bulunanların yüzdesi NLR değeri 2.58'in altında olanlardan anlamlı olarak yüksek saptandı. Literatürde yakın tarihli yapılan, çalışmamızla benzer sonuçlanan bir çalışmada, Xiaou Wang ve arkadaşları tarafından 135 siroz hastası bağışıklık disfonksiyonu, NLR ve diğer bazı parametreler ile değerlendirilmiş. Malnütrisyon, RFH-NPT risk puanı ile taranıp malnütrisyon riskini öngören en iyi NLR sınırı 4.2 olarak belirlenmiştir. NLR >4.2 olan hastalar daha yüksek bir RFH-NPT skoru sergilemiştir. NLR değerleri ile CTP ve RFH-NPT skorları arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur [94].

Malnütrisyon, kronik siroz hastalarında mortalitenin güçlü ve bağımsız bir öngörücüsüdür. Malnütrisyon varlığını değerlendirmek için sarkopeni varlığının tespiti önemlidir. Yaptığımız çalışma sonucunda siroz tanılı hastaların sağ ve sol TKK değerleri ile yaş, NLR ve RFH-NPT değerleri arasında negatif yönde, orta düzeyde; BKİ ve serum albumin değerleri arasında ise pozitif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık. Sarkopeninin bir göstergesi olarak, ödemden etkilenmeyen antropometrik bir ölçüm olan TKK'nın, yaşın ilerlemesi ile de artan malnütrisyonun bir belirteci olarak kullanılabileceğini gösterdik. NLR ve RFH-NPT skorlarının siroz hastalarında arttığı ve TKK değeri ile negatif korelasyon gösterip malnütrisyon varlığını desteklediğini saptamış olduk. Literatürde kronik siroz hastalarında malnütrisyonun belirlenmesinde ultrasonografi ile TKK ölçümünün rolü ile ilişkili bir çalışma henüz yoktur. Çalışmamız, bu konuda Türk kronik siroz hastaları ile yapılan ilk çalışmadır ve TKK ölçüm değeri için belirlenen ilk kesme (cut off) değeridir. Çalışmamızın sonuçlarının bu yönüyle kıymetli olduğunu düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR:

- Çalışmamızda ultrasonografi ile ölçülen TKK değeri, kronik siroz hastalarında bağımsız şekilde yüksek derecede malnütrisyonu predikte edebilmektedir. Bu hasta grubunda ultrasonografi ile ölçülen TKK değerinin yüksek derecede malnütrisyonu öngörmeye tanısal karar verdirici özelliği bulunmaktadır.
- Ultrasonografi ile ölçülen TKK <9.05 mm olan kronik siroz hastalarının malnütrisyon açısından daha detaylı incelenmesi ve takibi gerekmektedir.
- Ultrasonografi ile ölçülen TKK, kronik siroz hastalarının beslenme yönetiminde, malnütrisyonun saptanması için uygulanabilecek, invaziv olmayan, objektif, kolay uygulanabilir ve maliyeti düşük yeni bir yöntem olabilir.
- Ultrasonografi ile ölçülen TKK değerinin kronik siroz hastalarında mortaliteyi etkileyen önemli bir sorun olan malnütrisyonun tanı, takip ve tedavi yaklaşımındaki yeri ile ilgili prospektif, daha fazla hasta sayısı içeren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Pinzani, M., et al., *Liver cirrhosis*. 2011. **25**(2): p. 281-290.
2. Tsochatzis, E.A., J. Bosch, and A.K.J.T.L. Burroughs, *Liver cirrhosis*. 2014. **383**(9930): p. 1749-1761.
3. Maharshi, S., et al., *Malnutrition in cirrhosis increases morbidity and mortality*. 2015. **30**(10): p. 1507-1513.
4. Huisman, E.J., et al., *Protein energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis*. 2011. **23**(11): p. 982-989.
5. Kalantar-Zadeh, K. and J.D.J.A.j.o.k.d. Kopple, *Relative contributions of nutrition and inflammation to clinical outcome in dialysis patients*. 2001. **38**(6): p. 1343-1350.
6. O'Brien, A. and R.J.G. Williams, *Nutrition in end-stage liver disease: principles and practice*. 2008. **134**(6): p. 1729-1740.
7. Periyalwar, P. and S.J.C.i.l.d. Dasarathy, *Malnutrition in cirrhosis: contribution and consequences of sarcopenia on metabolic and clinical responses*. 2012. **16**(1): p. 95-131.
8. Tsiaousi, E.T., et al., *Malnutrition in end stage liver disease: recommendations and nutritional support*. 2008. **23**(4): p. 527-533.
9. Johnson, T.M., et al., *Nutrition assessment and management in advanced liver disease*. 2013. **28**(1): p. 15-29.
10. Cheung, K., et al., *Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies*. 2012. **10**(2): p. 117-125.
11. Cruz-Jentoft, A.J. and A.A.J.T.L. Sayer, *Sarcopenia*. 2019. **393**(10191): p. 2636-2646.
12. Meyer, F. and L.J.V.m. Valentini, *Disease-related malnutrition and sarcopenia as determinants of clinical outcome*. 2019. **35**(5): p. 282-291.
13. Dasarathy, S. and M.J.J.o.h. Merli, *Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease*. 2016. **65**(6): p. 1232-1244.
14. Mazurak, V.C., P. Tandon, and A.J.J.L.T. Montano-Loza, *Nutrition and the transplant candidate*. 2017. **23**(11): p. 1451-1464.
15. Montano-Loza, A.J.M.g.e.d., *New concepts in liver cirrhosis: clinical significance of sarcopenia in cirrhotic patients*. 2013. **59**(2): p. 173-186.
16. Furtner, J., et al., *Temporal muscle thickness is an independent prognostic marker in melanoma patients with newly diagnosed brain metastases*. 2018. **140**(1): p. 173-178.
17. Furtner, J., et al., *Survival prediction using temporal muscle thickness measurements on cranial magnetic resonance images in patients with newly diagnosed brain metastases*. 2017. **27**(8): p. 3167-3173.
18. Mahadevan, V.J.S., *Anatomy of the liver*. 2014.
19. Standring, S., *Gray's anatomy e-book: the anatomical basis of clinical practice*. 2015: Elsevier Health Sciences.
20. Lev-Toaff, A.S., et al., *Hepatic infarcts: new observations by CT and sonography*. 1987. **149**(1): p. 87-90.
21. Couinaud, C., *Le foie: études anatomiques et chirurgicales*. 1957: Masson.
22. Roguin, A.J.C.m. and research, *Rene Theophile Hyacinthe Laënnec (1781–1826): the man behind the stethoscope*. 2006. **4**(3): p. 230-235.
23. Blachier, M., et al., *The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data*. 2013. **58**(3): p. 593-608.
24. Stasi, C., et al., *Epidemiology of liver cirrhosis*. 2015. **5**(3): p. 272.
25. Scaglione, S., et al., *The epidemiology of cirrhosis in the United States*. 2015. **49**(8): p. 690-696.
26. Setiawan, V.W., et al., *Prevalence of chronic liver disease and cirrhosis by underlying cause in understudied ethnic groups: the multiethnic cohort*. 2016. **64**(6): p. 1969-1977.

27. Anstee, Q.M., et al., *Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis*. 2013. **10**(6): p. 330.
28. hepatology, E.A.f.T.S.o.t.L.J.J.o., *EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis*. 2018. **69**(2): p. 406-460.
29. Wong, R.J., et al., *Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States*. 2015. **148**(3): p. 547-555.
30. Çakaloğlu, Y., *Hepatit B ulusal uzlaşma toplantı metinleri*. 2005: p. 99-102.
31. Wiegand, J. and T.J.D.Ä.I. Berg, *The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis*. 2013. **110**(6): p. 85.
32. Heidelberg, J.J. and M.J.A.f.p. Bruderly, *Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation*. 2006. **74**(5): p. 756-762.
33. A., Ö., *Karaciğer sirozu*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2007; , 2007: p. 1077-88.
34. Duguay, L., et al., *Inhibition of liver regeneration by chronic alcohol administration*. 1982. **23**(1): p. 8-13.
35. Lefkowitz, J.H.J.C.i.l.d., *Morphology of alcoholic liver disease*. 2005. **9**(1): p. 37-53.
36. Albanis, E. and S.L.J.C.i.l.d. Friedman, *Hepatic fibrosis: pathogenesis and principles of therapy*. 2001. **5**(2): p. 315-334.
37. Sherlock, S., J. Dooley, and A. Lok, *Sherlock's diseases of the liver and biliary system*. 2011: Wiley-Blackwell.
38. Hernandez-Gea, V. and S.L.J.A.r.o.p.m.o.d. Friedman, *Pathogenesis of liver fibrosis*. 2011. **6**: p. 425-456.
39. Schaffner, F. and H.J.G. Popper, *Capillarization of hepatic sinusoids in man*. 1963. **44**(3): p. 239-242.
40. Cassiman, D., et al., *Hepatic stellate cell/myofibroblast subpopulations in fibrotic human and rat livers*. 2002. **36**(2): p. 200-209.
41. Schuppan, D., et al. *Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis*. in *Seminars in liver disease*. 2001. Copyright© 2001 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
42. Moreira, R.K.J.A.o.p. and I. medicine, *Hepatic stellate cells and liver fibrosis*. 2007. **131**(11): p. 1728-1734.
43. Kumar, A. and A.J.P.E.S. AK, Fausto. *Robbins and cotran pathologic basis of disease*. 2005. **7**: p. 556.
44. Olaso, E., et al., *DDR2 receptor promotes MMP-2-mediated proliferation and invasion by hepatic stellate cells*. 2001. **108**(9): p. 1369-1378.
45. Wanless, I.R., et al., *Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension*. 1995. **21**(5): p. 1238-1247.
46. Hansen, L., et al., *Symptom distress in patients with end-stage liver disease toward the end of life*. 2015. **38**(3): p. 201.
47. Schuppan, D. and N.H.J.T.L. Afdhal, *Liver cirrhosis*. 2008. **371**(9615): p. 838-851.
48. Schiff, E.R., W.C. Maddrey, and K.R. Reddy, *Schiff's diseases of the liver*. 2017: John Wiley & Sons.
49. Burch, R.E., et al., *Decreased taste and smell acuity in cirrhosis*. 1978. **138**(5): p. 743-746.
50. Angeli, P., et al., *Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a causal relationship*. 1996. **23**(2): p. 264-273.
51. Ghent, C.N., J.R.J.T.Y.j.o.b. Bloomer, and medicine, *Itch in liver disease: facts and speculations*. 1979. **52**(1): p. 77.
52. Kaplan, M.M.J.N.E.J.o.M., *Primary biliary cirrhosis*. 1996. **335**(21): p. 1570-1580.
53. Bosch, J. and J.C.J.J.o.h. García-Pagán, *Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension*. 2000. **32**: p. 141-156.

54. Dancygier, H. and J.N. Rogart, *Physical Examination*, in *Clinical Hepatology*. 2010, Springer. p. 309-316.
55. HARRINGTON, J.F.J.A.o.i.m., *White fingernails*. 1964. **114**(2): p. 301-306.
56. Hoffmann, G.F. and P. McKiernan, *Liver disease*, in *Inherited Metabolic Diseases*. 2017, Springer. p. 203-226.
57. Martin, P.J.G.-C.M.t.e.P., PA: Elsevier Saunders, *Approach to the patient with liver disease*. 2016.
58. Youn, J., et al., *Characteristics of neurological Wilson's disease without Kayser–Fleischer ring*. 2012. **323**(1-2): p. 183-186.
59. Takahara, T., M. Iwai, and W.M. Tsui, *Liver Cirrhosis*, in *Diagnosis of Liver Disease*. 2019, Springer. p. 61-73.
60. Krowka, M.J.J.G., *Hepatopulmonary syndromes*. 2000. **46**(1): p. 1-4.
61. Friedman, S. and T.J.C.T.o.M.n.e.P. Schiano, Pa.: Saunders, *Cirrhosis and its sequelae*. 2004: p. 936-44.
62. Dufour, D.R., et al., *Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests*. 2000. **46**(12): p. 2027-2049.
63. Dufour, D.R., et al., *Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring*. 2000. **46**(12): p. 2050-2068.
64. Neimark, E., M.L. Schilsky, and B.L.J.A.m.c. Shneider, *Wilson's disease and hemochromatosis*. 2004. **15**(1): p. 175.
65. Scheig, R.J.P.C.C.i.O.P., *Evaluation of tests used to screen patients with liver disorders*. 1996. **23**(3): p. 551-560.
66. Heller, M.T. and M.E.J.U.i.U. Tublin, An Issue of Radiologic Clinics of North America, E-Book, *The Role of Ultrasonography in the Evaluation of Diffuse Liver*. 2015. **52**(6): p. 1163.
67. Tchelepi, H., et al., *Sonography of diffuse liver disease*. 2002. **21**(9): p. 1023-1032.
68. Zhou, H.-y., et al., *Patterns of portosystemic collaterals and diameters of portal venous system in cirrhotic patients with hepatitis B on magnetic resonance imaging: Association with Child-Pugh classifications*. 2015. **39**(3): p. 351-358.
69. Bravo, A.A., S.G. Sheth, and S.J.N.E.J.o.M. Chopra, *Liver biopsy*. 2001. **344**(7): p. 495-500.
70. Heidelbaugh, J.J. and M.J.A.f.p. Sherbondy, *Cirrhosis and chronic liver failure: part II. Complications and treatment*. 2006. **74**(5): p. 767-776.
71. Hoeper, M.M., M.J. Krowka, and C.P.J.T.L. Strassburg, *Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome*. 2004. **363**(9419): p. 1461-1468.
72. Burra, P.J.B.P. and R.C. Gastroenterology, *Liver abnormalities and endocrine diseases*. 2013. **27**(4): p. 553-563.
73. D'Amico, G., G. Garcia-Tsao, and L.J.J.o.h. Pagliaro, *Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies*. 2006. **44**(1): p. 217-231.
74. Child, C.G.J.T.I. and p. hypertension., *Surgery and portal hypertension*. 1964: p. 50-52.
75. Pugh, R., et al., *Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices*. 1973. **60**(8): p. 646-649.
76. Cholongitas, E., et al., *A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation*. 2006. **12**(7): p. 1049-1061.
77. Serin, E.J.Ö.A., Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ. Türk Gastroenteroloji Vakfı Gastroenteroloji. Fersa matbaacılık, *Boyacıoğlu S. Siroz komplikasyonları ve tedavisi*. 2002: p. 525-541.
78. Hammel, P., et al., *Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct*. 2001. **344**(6): p. 418-423.
79. Stratton, R.J., C.J. Green, and M. Elia, *Disease-related malnutrition: an evidence-based approach to treatment*. 2003: Cabi.
80. WHO, *Malnutrition; fact sheet*. 2018.

81. Scrinis, G.J.G.F.S., *Reframing malnutrition in all its forms: a critique of the tripartite classification of malnutrition*. 2020. **26**: p. 100396.
82. Chen, C.C.H., L.S. Schilling, and C.H.J.J.o.a.n. Lyder, *A concept analysis of malnutrition in the elderly*. 2001. **36**(1): p. 131-142.
83. Russell, C., M.J.B.A.f.P. Elia, and E. Nutrition, *Nutrition Screening Survey in the UK in 2008*. 2009.
84. Alberda, C., et al., *Malnutrition: etiology, consequences, and assessment of a patient at risk*. 2006. **20**(3): p. 419-439.
85. Kalaitzakis, E., et al., *Altered postprandial glucose, insulin, leptin, and ghrelin in liver cirrhosis: correlations with energy intake and resting energy expenditure*. 2007. **85**(3): p. 808-815.
86. Müller, M.J., et al., *Mechanism of insulin resistance associated with liver cirrhosis*. 1992. **102**(6): p. 2033-2041.
87. Erice, E., et al., *Insulin resistance in patients with cirrhosis and portal hypertension*. 2012. **302**(12): p. G1458-G1465.
88. Moctezuma-Velázquez, C., et al., *Nutritional assessment and treatment of patients with liver cirrhosis*. 2013. **29**(11-12): p. 1279-1285.
89. Moore, C. and A.C.J.C.I.d. Stein, *assessment and Management of nutrition status in the Hospitalized Patient With Cirrhosis*. 2018. **12**(4): p. 113.
90. hepatology, E.A.f.t.S.o.t.L.J.J.o., *EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease*. 2019. **70**(1): p. 172-193.
91. Eghtesad, S., H. Poustchi, and R.J.M.E.j.o.d.d. Malekzadeh, *Malnutrition in liver cirrhosis: the influence of protein and sodium*. 2013. **5**(2): p. 65.
92. Keller, U.J.J.o.c.m., *Nutritional laboratory markers in malnutrition*. 2019. **8**(6): p. 775.
93. Fock, R.A., et al., *Study of lymphocyte subpopulations in bone marrow in a model of protein–energy malnutrition*. 2010. **26**(10): p. 1021-1028.
94. Wang, X., et al., *Neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with malnutrition risk estimated by the Royal Free Hospital–Nutritional Prioritizing Tool in hospitalized cirrhosis*. 2021.
95. Biyik, M., et al., *Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio independently predicts survival in patients with liver cirrhosis*. 2013. **25**(4): p. 435-441.
96. Lehnert, M.E., et al., *Estimation of body water compartments in cirrhosis by multiple-frequency bioelectrical-impedance analysis*. 2001. **17**(1): p. 31-34.
97. Madden, A.M. and M.Y.J.N. Morgan, *The potential role of dual-energy X-ray absorptiometry in the assessment of body composition in cirrhotic patients*. 1997. **13**(1): p. 40-45.
98. Borhofen, S.M., et al., *The royal free hospital-nutritional prioritizing tool is an independent predictor of deterioration of liver function and survival in cirrhosis*. 2016. **61**(6): p. 1735-1743.
99. Campbell, K.L., *Nutritional management in pre-dialysis chronic kidney disease: An investigation of methods for nutritional assessment and intervention in pre-dialysis chronic kidney disease*. 2007, Queensland University of Technology.
100. Montano-Loza, A.J., et al., *Sarcopenic obesity and myosteatosis are associated with higher mortality in patients with cirrhosis*. 2016. **7**(2): p. 126-135.
101. Montano-Loza, A.J., et al., *Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis*. 2012. **10**(2): p. 166-173. e1.
102. Alberino, F., et al., *Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis*. 2001. **17**(6): p. 445-450.
103. Younossi, Z., et al., *Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis*. 2019. **69**(6): p. 2672-2682.

104. Younossi, Z., et al., *Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention*. 2018. **15**(1): p. 11-20.
105. Traub, J., et al., *Validation of malnutrition screening tools in liver cirrhosis*. 2020. **12**(5): p. 1306.
106. Lai, J.C., et al., *Malnutrition, frailty, and sarcopenia in patients with cirrhosis: 2021 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases*. 2021. **74**(3): p. 1611-1644.
107. Campillo, B., et al., *Evaluation of nutritional practice in hospitalized cirrhotic patients: results of a prospective study*. 2003. **19**(6): p. 515-521.
108. Meza-Junco, J., et al., *Sarcopenia as a prognostic index of nutritional status in concurrent cirrhosis and hepatocellular carcinoma*. 2013. **47**(10): p. 861-870.
109. Hasegawa, Y., et al., *Temporal muscle thickness as a new indicator of nutritional status in older individuals*. 2019. **19**(2): p. 135-140.
110. Sharma, P., et al., *Handgrip strength as an important bedside tool to assess malnutrition in patient with liver disease*. 2017. **7**(1): p. 16-22.
111. Yılmaz, E., E.M. Arsava, and M. Topcuoglu, *SS-91 TEMPORAL KAS ULTRASONOGRAFİK MORFOMETRİSİ: İNMEDE SARKOPENİNİN YENİ ÖLÇÜTÜ*. 2019.
112. Sam, J. and G.C.J.L.I. Nguyen, *Protein–calorie malnutrition as a prognostic indicator of mortality among patients hospitalized with cirrhosis and portal hypertension*. 2009. **29**(9): p. 1396-1402.
113. Teiusanu, A., et al., *Nutritional status in cirrhotic patients*. 2012. **7**(4): p. 284.
114. Thabut, D., et al., *Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure*. 2007. **46**(6): p. 1872-1882.
115. Öztürk, Z.A., et al., *Is increased neutrophil lymphocyte ratio remarking the inflammation in sarcopenia?* 2018. **110**: p. 223-229.
116. Arora, S., et al., *608 the development and validation of a nutritional prioritising tool for use in patients with chronic liver disease*. 2012(56): p. S241.

8. ÖZGEÇMİŞ

Zengin Aydın DEMİRBAŞ 21.03.1985 tarihinde Trabzon'da doğdu. 2003 yılında başladığı lisans eğitimini 2011 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Trabzon'da tamamladı. İlk görev yeri Kastamonu Devlet Hastanesi idi. Sonra Trabzon Akçaabat Haçkalıbaşa Devlet Hastanesi Acil Polikliniği'nde pratisyen hekim olarak 2.5 yıl çalıştı. Sonra Rize Özel Şar Hastanesinde 1.5 yıl pratisyen hekim olarak görev yaptı. 11.07.2017'de Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda başladığı uzmanlık öğrenimini halen devam ettirmektedir. Orta seviyede İngilizce bilmektedir. Evli ve bir çocuk babasıdır.



EK 1- The Royal Free Hospital- Nutritional Prioritizing Tool Assessment (RFH-NPT Değerlendirme)
[116]

