



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KARACİĞER TRANSPLANTASYONU YAPILAN
HASTALARDA SARKOPENİ SIKLIĞI,
SARKOPENİNİN PROGNOZA ETKİSİ VE
KARACİĞER TRANSPLANTASYONU SONRASINDA
SARKOPENİ SEYRİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Can KILINÇ

Antalya, 2022



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KARACİĞER TRANSPLANTASYONU YAPILAN
HASTALARDA SARKOPENİ SIKLIĞI,
SARKOPENİNİN PROGNOZA ETKİSİ VE
KARACİĞER TRANSPLANTASYONU SONRASINDA
SARKOPENİ SEYRİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Can KILINÇ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İnci SÜLEYMANLAR

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir.”

Antalya, 2022

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, desteğini bizden esirgemeyen ve emeği geçen, başta Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mustafa Ender TERZİOĞLU olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgilerinden çok şey öğrendiğim ve çalışmalarımda değerli fikirleri ile bana yol gösteren, tez sürecimde yardımını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. İnci SÜLEYMANLAR'a,

Uzmanlık eğitimim sırasında birlikte çalıştığım; hekim arkadaşlarım, hastanemizdeki tüm hemşire, yardımcı sağlık personeli ve sekreterlere, tezimdeki radyolojik verilerin analizi için desteğini esirgemeyen Dr.Öğr. Üyesi Ayşe KEVEN'e,

Hayatım boyunca maddi manevi desteğini her zaman hissettiğim değerli büyüklerim Celal KAPLAN ve Ülkü Kaplan'a, abim Bahattin KILINÇ'a, sevgili aileme, varlığı ile bana her zaman güç ve umut veren biricik eşim İrem TÜMKAYA KILINÇ'a ve canım oğlum Atlas'a

Sonsuz teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
Tablolar Dizini	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Giriş	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Karaciğer Hastalığı	3
2.1.2. Etiyoloji	3
2.1.2.1. Alkolik Karaciğer Hastalığı	3
2.1.2.2. Kronik Viral Hepatit	4
2.1.2.2.1. Kronik Hepatit B	4
2.1.2.2.2. Kronik Hepatit D	5
2.1.2.2.3. Kronik Hepatit C	5
2.1.2.3. Otoimmün Hepatit (OİH)	6
2.1.2.4. Primer Biliyer Kolanjit	7
2.1.2.5. Primer Sklerozan Kolanjit	7
2.1.2.6. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH)	8
2.1.2.7. Genetik ve Metabolik Nedenler	9
2.2. Karaciğer Sirozu	10
2.2.1. Tanım	10
2.2.2. Epidemiyoloji	10
2.2.3. Etiyoloji	10
2.2.4. Patogenez	11
2.2.5. Sınıflandırma	11
2.2.6. Klinik	12
2.2.6.1. Semptomlar	12
2.2.6.2. Fizik Muayene	13
2.2.6.3. Laboratuvar	15
2.2.6.4. Radyolojik Bulgular	17
2.2.7. Tanı	17

2.2.8. Prognoz	18
2.2.9. Child-Pugh skorlaması	19
2.2.10. MELD Skoru	20
2.2.11. Siroz Komplikasyonları	20
2.3. Karaciğer Transplantasyonu	27
2.3.1. Karaciğer Transplantasyon Endikasyonları	28
2.3.1.1. Akut Karaciğer Yetmezliği	28
2.3.1.2. Kronik Karaciğer Yetmezliği	28
2.3.1.3. Karaciğer Maligniteleri	30
2.3.1.4. Metabolik Karaciğer Hastalıkları	30
2.3.1.5. Vasküler Bozukluklar	31
2.3.2. Karaciğer Naklinin Kontraendikasyonları	31
2.3.3. Karaciğer Transplantasyon Komplikasyonları	33
2.3.3.1. Erken Komplikasyonlar	35
2.3.3.2. Uzun Dönem Komplikasyonlar	40
2.4. Sarkopeni	44
2.4.1. Tanımı	44
2.4.2. Epidemiyoloji	44
2.4.3. Etiyoloji	45
2.4.4. Histopatoloji	46
2.4.5. Klinik Bulgu ve Semptomlar	46
2.4.6. Teşhis	47
2.4.7. Tedavi	48
2.4.8. Sirozlu Hastalarda Sarkopeni	49
3. MATERYAL VE METOD	55
3.1. İstatistiksel Analiz	57
4. BULGULAR	57
5. TARTIŞMA	69
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	82
7. ÖZET	84
8. ABSTRACT	86
9. KAYNAKLAR	88

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

HCC	Hepatosellüler Kanser
BT	Bilgisayarlı tomografi
NAYKH	nonalkolik yağlı karaciğer hastalığıdır
HAV	hepatit A virüsü
HBV	hepatit B virüsü
HCV	hepatit C virüsü
HDV	hepatit D (delta) virüsü
HEV	hepatit E virüsü
HBsAg	hepatit B yüzey antijeni
HbcAg	hepatit B core antijeni
HBeAg	hepatit B e antijeni
ALT	alanin aminotransferaz
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
OİH	Otoimmün Hepatit
ANA	anti nükleer antikor
ASMA	anti düz kas antikoru
anti LKM1	anti liver kidney mikrozomal 1 antikoru
PBK	Primer biliyer kolanjit
AMA	antimitokondriyal antikor
PSK	Primer sklerozan kolanjit
IBH	inflamatuvar bağırsak hastalığı
NAYKH	Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
AST	aspartat aminotransferaz
GGT	Gamaglutamil transpeptidaz
USG	Ultrasonografi
CTP	Child-Turcotte-Pugh
SBP	Spontan Bakteriyel Peritonit
HPS	Hepatopulmoner Sendrom
AFP	alfa-fetoprotein
PVT	Portal ven trombozu
PAB	pulmoner arter basıncının

BMI	Bazal metabolik index
HPS	Hepatopulmoner Sendrom
DM	Diyabetes Mellitus
DEXA	Dual Enerji x-ray absorbsiyometri
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
EWSGOP	European Working Group on Sarcopenia in Older People
FDA	Food and Drug Administration
BCAA	dallı zincirli amino asit
SMI	İskelet kası indexi
PMI	psoas kas kitle indexi
Na	Sodyum

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Kronik karaciğer hastalığı etiyojisi	10
2.2. Child-Pugh sınıflandırması	20
2.3. Portal hipertansiyon sonucu gelişen komplikasyonlar:	21
2.4. Karaciğer naklinin kontrendikasyonları	31
2.5. Karaciğer transplantasyonunun komplikasyonları	34
4.1. Çalışma Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri	58
4.2. Obezite ile Sarkopeni Varlığı Arasındaki İlişki	59
4.3. Laboratuvar Parametreleri Ortanca Değerleri	60
4.4. Cinsiyet ile Sarkopeni Sıklığı Arasındaki İlişki	60
4.5. Sarkopeni Varlığı ile Siroz Komplikasyonları Arasındaki İlişki	61
4.6. Sarkopeni Varlığı ile Laboratuvar Bulguları Arasındaki İlişki	61
4.7. MELD Skorlarına Göre Mortalite ve Sarkopeni Varlığı Arasındaki İlişki	62
4.8. Sarkopeni Varlığı ile Child Pugh Skor Yüksekliği Arasındaki İlişki	62
4.9. Sarkopeni Varlığı ve Mortalite Parametreleri Arasındaki İlişki	63
4.10. Sarkopeni Varlığı ve Cinsiyetlere göre Mortalite Parametreleri Arasındaki İlişki	63
4.11. Sarkopeni Varlığı ile Posttransplant Enfeksiyon Varlığı Arasındaki İlişki	64
4.12. Cinsiyetlere göre posttransplant enfeksiyon varlığı ve sarkopeni varlığı arasındaki ilişki	65
4.13. Transplantasyon sonrası hastanede ve yoğun bakımda yatış süreleri ile sarkopeni varlığı arasındaki ilişki	66
4.14. Komplikasyon Sıklığı	67
4.15. Komplikasyon Varlığı ile Sarkopeni Arasındaki İlişki	68
4.16. Nakil öncesi ve sonrası sarkopeni durumu ile mortalite arasındaki ilişki	69

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Giriş

Karaciğer transplantasyonu, son dönem karaciğer hastalığı, akut karaciğer yetmezliği ve primer karaciğer malignitesi olan hastalarda kesin tedavidir. Karaciğer transplantasyonu sonrası sağkalıma katkıda bulunan birçok faktör arasında donör ve alıcı ile ilgili değişkenler, immünosupresif tedavi yönetimi ve cerrahi faktörler bulunmaktadır (1). Cerrahi teknik, organ koruma, perioperatif yönetim ve immünosupresif tedavinin yanı sıra iyileştirilmiş donör ve alıcı seçimindeki belirgin ilerlemeler karaciğer transplantasyonu alıcılarının sağkalım oranlarını artırmıştır. Karaciğer transplantasyonu sonrası sağkalım 2000’li yıllardan beri istikrarlı bir şekilde artış eğilimi göstermektedir (2). Bununla birlikte, hastaların uzun süreli sağkalımını etkileyen faktörler tam olarak anlaşılamamıştır. İskelet kası kütlesi ve kas fonksiyonu kaybı olarak tanımlanan sarkopeni, sirozlu hastalarda genel popülasyona göre daha yaygındır ve olumsuz klinik sonuçlarla ilişkilidir (3). Bilgisayarlı tomografi (BT) taraması ve manyetik rezonans görüntüleme, iskelet kası kütlesini değerlendirmek ve sarkopeniyi saptamak için altın standartlar olarak kabul edilir. Üçüncü veya dördüncü lomber vertebra (L3 veya L4) seviyesindeki psoas veya diğer kasların kesit alanı ölçümleri ile belirlenen sarkopeni, sirozlu hastalarda genel mortalite (4), bekleme listesi mortalitesi (5), nakil sonrası ciddi enfeksiyonlarla sepsis (6) ve ameliyat sonrası daha uzun hastanede kalış süresi ile ilişkilendirilmiştir (7). Sarkopeni ve karaciğer transplantasyonunun sonuçları arasındaki ilişki son zamanlarda yapılan birkaç çalışmada incelenmiştir. Karaciğer transplantasyonu öncesi sarkopeni varlığı, daha fazla postoperatif komplikasyon ve daha uzun hastanede kalış süresi ile ilişkilidir (8). Bununla birlikte, karaciğer transplantasyonu öncesi sarkopeni varlığının, transplantasyon sonrası uzun süreli sağkalım ile negatif ilişkili olup olmadığı tartışmalıdır. Kötü prognozla ilişkili olması ve karaciğer naklinden sonra düzelmemesi, hatta kötüleşmesi nedeniyle sarkopeninin tanınması çok önemlidir. Bu çalışmada karaciğer transplantasyonu uygulanmış olan hastalarda nakil öncesi çekilen BT’de radyolojik olarak kas kitlesi ölçümü ile sarkopeninin retrospektif olarak değerlendirilmesi ve bu hastalarda sarkopeninin nakil sonrasında mortalite

ve morbidite için prediktif değer olarak tanımlanması ve karaciğer nakli sonrasında çekilen BT’de tekrar sarkopeni değerlendirilmesi yapılarak, sarkopeni saptanan hastalarda sarkopenin seyrinin değerlendirilmesi, denovo sarkopeninin gelişimi ve nakil sonrası sarkopeninin yine mortalite ve morbidite üzerine etkisinin ortaya konularak karaciğer transplantasyonu yapılan hastaların prognozunda düzelme, mortalitelerinde azalma ve hayat kalitesinde artış olması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Karaciğer Hastalığı

Siroz; karaciğer mimarisinin bozulması, yaygın nodüllerin oluşumu, vasküler reorganizasyon, neoanjiyogenez ve ekstrasellüler matriksin birikmesi ile sonuçlanan kronik karaciğer hastalığının son aşamasıdır (9). Kronik karaciğer hastalığı hepatit zemininde, sirozdaki hepatik dekompanzasyona veya hepatosellüler karsinomaya (HCC) ilerleyebilen, dünya çapında önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Kronik karaciğer hastalığının en yaygın etiyolojileri; viral hepatit enfeksiyonları, alkolün kötüye kullanımı ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığıdır (NAYKH) (10).

2.1.2. Etiyoloji

2.1.2.1. Alkolik Karaciğer Hastalığı

Alkolik karaciğer hastalığı dünya çapında en yaygın kronik karaciğer hastalığı türüdür. Alkolik karaciğer hastalığı, alkolik yağlı karaciğerden hepatik inflamasyon ile karakterize olan alkolik steatohepatite ilerleyebilir ve sonunda fibrozis, siroz ve bazı durumlarda HCC'ye yol açabilir. Ek olarak, şiddetli alkolik steatohepatit (sirozlu veya sirozsuz), karaciğer yetmezliği ve yüksek mortalite ile ilişkili alkolik karaciğer hastalığının akut klinik prezentasyonu olan alkolik hepatite yol açabilir. Günde 40 gram ve daha fazla alkol tüketiminde alkolik yağlı karaciğer hastalığı gelişir. Bununla birlikte bazı kişilerde daha ileri hastalığa neden olabilir (alkolik siroz, alkolik hepatit). Genetik, epigenetik ve genetik olmayan faktörler, alkolik karaciğer hastalığının spektrumundaki bireyler arası varyasyonu açıklayabilir. Alkolik yağlı karaciğer hastalığının patogenezi; hepatik steatoz, oksidatif stres, asetaldehit aracılı toksisite, sitokin ve kemokin kaynaklı inflamasyonu içerir. Alkolik karaciğer hastalığı teşhisi, hastaların alkol kullanımının sorgulanması ve ileri karaciğer hastalığı belirtilerinin değerlendirilmesiyle konulur. Alkol alımının sonlandırılması alkolik karaciğer hastalığının tüm aşamalarında en iyi tedavidir. Siroz ve HCC gibi ilerlemiş hastalık durumunda karaciğer nakli gerekebilir. Bu nedenle acilen yeni tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır (11).

2.1.2.2. Kronik Viral Hepatit

Viral hepatitler milyonlarca insanı etkileyen önemli küresel bir halk sağlığı sorunudur ve yüksek derecede morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Biyolojik olarak ilişkisiz beş hepatotropik virüs, küresel viral hepatit yükünün çoğunun nedenidir; hepatit A virüsü (HAV), hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV), hepatit D (delta) virüsü (HDV) ve hepatit E virüsü (HEV). HBV, HCV, HDV ve bazen HEV de kronik enfeksiyonlara neden olabilirken, HAV kronik enfeksiyonlara neden olmaz. HBV ve HCV, önemli kronik morbidite ile ilişkilidir. Dünyada, tahminen 257 milyon kişi HBV ile ve 71 milyon kişi HCV ile enfektidir (12). 2017 yılında yayınlanan ilk küresel hepatit raporuna (13) göre, 2015 yılında 1,4 milyon kişinin viral hepatit enfeksiyonu ve komplikasyonlarına bağlı olarak öldüğü tespit edilmiştir. Bu ölümlerin %90'ından fazlası, kronik HBV ve kronik HCV enfeksiyonunun sonuçları olan siroz ve HCC'den kaynaklanmaktadır.

2.1.2.2.1. Kronik Hepatit B

HBV, Hepadnaviridae ailesinden bir DNA virüsüdür. Hem akut hem de kronik hepatite neden olan hepatotropik, zarflı, çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Viral partikülün önemli bileşenleri arasında hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), hepatit B core antijeni (HBcAg) ve hepatit B e antijeni (HBeAg) bulunur (14). Dünyada 250 milyondan fazla HBV taşıyıcısının olduğu ve bunların yılda yaklaşık 600.000'inin HBV ile ilişkili karaciğer hastalığından öldüğü tahmin edilmektedir. Akut HBV enfeksiyonunun teşhisi, HBsAg ve HBcAg'sine karşı IgM antikorunun saptanmasına dayanır. Çoğu hasta için temel tedavi, destek tedavisidir. Akut HBV enfeksiyonu sonrasında fulminan hepatit gelişme olasılığı %1'den azdır ve immünkompetan yetişkinlerde kronik HBV enfeksiyonuna ilerleme olasılığı %5'ten azdır. Kronik HBV enfeksiyonunun teşhisi, HBsAg pozitifliğinin altı aydan uzun süre devam etmesiyle konulur. Kronik HBV enfeksiyonunun yönetimi karmaşıktır ve klinik değişkenler (örneğin, karaciğer iltihabı ve/veya sirozun varlığı veya yokluğu), hastanın enfeksiyona karşı immünolojik yanıtı (örneğin, HBeAg varlığı), virolojik faktörler (örneğin; HBV viral yükü ve genotip) ve hastalığın ilerlemesi için risk faktörleri (örneğin; >40 yaş, ailede HCC öyküsü) dahil olmak üzere birçok faktöre bağlıdır. Kronik HBV'de tedaviye başlama kararı öncelikle sirozun varlığı, alanin aminotransferaz (ALT) düzeyine ve HBV DNA düzeyine bağlıdır. Başvuru

anında tedavi adayı olmayan ve tedaviyi ertelemeye karar verilen hastalarda karaciğer hastalığı ve/veya HBV replikasyonu daha sonra aktif hale gelebileceğinden karaciğer biyokimyasal testleri, HBV DNA ve HBeAg durumları izlenmelidir. Antiviral tedavinin hedefleri, HBV DNA'nın baskılanması, HBeAg kaybı (başlangıçta HBeAg-pozitif olan hastalarda) ve HBsAg kaybıdır. Kronik HBV için antiviral ajanlar, pegile interferon veya nükleos(t)id analoglarıdır (örneğin, entekavir ve tenofovir) (15). Antiviral tedavinin ana hedefleri, HBV replikasyonunun ve hepatik inflamasyonun baskılanması ve böylece siroz ve HCC'ye ilerlemesinin engellenmesidir. Koagülopati veya uzun seyirle karakterize şiddetli akut hepatit B, nükleos(t)id analogları ile tedavi edilebilir. Akut fulminan hepatik yetmezlik gelişmesi durumunda tedavi seçeneği olarak karaciğer nakli düşünülmelidir (12).

2.1.2.2.2. Kronik Hepatit D

HDV, yalnızca HBV enfeksiyonu olan kişilerde replike olabilen defektif bir virüstür. HDV; ya HBV ile koenfeksiyon ya da kronik HBV üzerine eklenmiş enfeksiyon (süperenfeksiyon) yoluyla bulaşabilir. Kronik hepatit B'li hastaların yaklaşık %5 ila %10'unun, HDV ile koenfekte olduğu tahmin edilmektedir (16).

2.1.2.2.3. Kronik Hepatit C

HCV, Flaviviridae ailesine ait zarflı tek sarmallı bir RNA virüsüdür. 8 farklı genotipte sınıflandırılmaktadır. İnsanlar, HCV için tek doğal konaktır. HCV enfeksiyonunun kuluçka süresi 14 ila 180 gündür. Enfekte kişilerin %15'inden azında akut hastalık gelişir. Viral klirens bu kişilerin yaklaşık %15'inde doğal olarak meydana gelirken geri kalanında kronik HCV gelişir (12). Kronik hepatit C'li hastaların yaklaşık üçte birinde, özellikle HBV, Şistozomiyazis, HIV, alkol kullanımı, obezite ve insülin direnci gibi belirli koenfeksiyonları ve komorbiditeleri olan erkeklerde 30 yıl içinde siroz gelişir (17). Hepatit C esas olarak kan yoluyla bulaşır. Özellikle madde kullanımı olan kişilerde kontamine iğne kullanımıyla bulaş riski belirgin olarak artar. Perinatal bulaş HCV ile enfekte anne bebeklerinin yaklaşık %3 ila %10'unda görülür (18). HCV bulaşının özellikle HIV pozitif homoseksüel erkeklerde cinsel ilişki ile sık görüldüğü tespit edilmiştir (19). HCV enfeksiyonunun tanısı, seroloji (anti-HCV IgG) ve kanda HCV RNA tespiti ile

konulur. Anti-HCV IgG, enfeksiyonla ömür boyu temas için biyobelirteç iken, HCV RNA aktif enfeksiyon teşhisi için esastır. Koruyucu olmayan anti-HCV IgG pozitifliği, enfeksiyonun rezolüsyonundan sonra devam edebilir. HCV RNA, HCV enfeksiyonu tedavisine yanıtı izlemede çok önemlidir (20). Kronik HCV enfeksiyonunun virolojik kanıtı olan tüm hastalar (yani, altı aylık bir süre boyunca saptanabilir HCV viral seviyesi) antiviral tedavi gerekliliği açısından değerlendirilmelidir. Tedavi ile HCV RNA'yı ortadan kaldırmaktaki amaç, tüm nedenlere bağlı ölümlerde, karaciğer transplantasyonu ihtiyacında, hepatoselüler karsinom gelişim oranlarında ve karaciğerle ilgili komplikasyonlarda azalmayı sağlamaktır. Direkt etkili antiviraller, oldukça etkili ve ulaşılabilir olup HCV ile enfekte bireylerin çoğunda tedavi için uygun seçenektir (21). Tedavi rejimi ve süresi karaciğer hastalığının evresine ve HCV genotipine göre değişebilir. Neredeyse tüm naif hastalarda direkt etkili antivirallerle 8 ila 12 hafta içinde enfeksiyon klirensi elde edilebilirken, sirozlu hastalarda daha uzun tedavi gerekebilir. Özellikle dekompanse karaciğer hastalığı olan, nakil için uygun olmayan ve karaciğer nakli için uygun olup Model for End-Stage Liver Disease(MELD) skoru 18'in altında olan tüm HCV RNA pozitif hastalara mümkün olan en kısa sürede tedavi başlanmalıdır. MELD skoru 18'den büyük olup karaciğer transplantasyonu yapılabilecek hastalar nakil sonrası da etkin şekilde tedavi edilmelidir (12).

2.1.2.3. Otoimmün Hepatit (OİH)

OİH, daha sık olarak kadınlarda görülen ve her yaşta ortaya çıkabilen, karaciğerin kronik, inflamatuvar bir hastalığıdır. Genellikle dolaşımdaki otoantikorlar ve yüksek serum globulin seviyeleri ile karakterizedir. Hastalık akut hepatit olarak başlayabilir, kronik karaciğer hastalığı ve siroza ilerleyebilir. OİH'nin klinik belirtileri, heterojen ve dalgalı bir yapıya sahiptir. Hastalık spektrumu asemptomatik hastalıktan akut karaciğer yetmezliğine neden olacak kadar değişkenlik gösterebilir. Tanı, karakteristik serolojik ve histolojik bulguların varlığında ve diğer kronik karaciğer hastalığı nedenlerinin dışlanmasıyla konulur. Hastalığın klinik ve laboratuvar özelliklerine bakılarak sıklıkla şüphelenilebilir ve tipik bulguları olan hastalarda karaciğer biyopsisi her zaman gerekli olmayabilir (22). OİH'nin patogenezi ve tedavi yanıtıyla ilişkisiz olduğu düşünülen fakat

hastalık sınıflandırılmasında kullanılan otoantikörler mevcuttur. OİH ile kliniği uyumlu olan hastalarda serumda ilk olarak, anti nükleer antikor (ANA), anti düz kas antikoru (ASMA) ve anti liver kidney mikrozomal 1 antikörünün (anti LKM1) varlığına bakılır. Eğer tüm bu belirteçler negatif ve yine de OİH şüphesi varsa anti soluble liver antijene karşı gelişen antikor, anti-aktin antikörleri ve atipik perinükleer anti-nötrofil sitoplazmik antikörlerinin bakılması önerilir (22, 23). Hastaların yaklaşık %10'unda serolojik testler negatif de saptanabilir(24). Otoimmün hepatitin başlangıç tedavisi tipik olarak tek başına glukokortikoid veya glukokortikoid ile kombine olarak kullanılan azatioprindir (22) . Tedaviye rağmen otoimmün hepatitli hastaların yaklaşık %10 ila 20'sinde karaciğer nakli gerekmektedir. Postoperatif dönemde akut rejeksiyon atakları diğer hepatitlere kıyasla daha sık görülmektedir (25) .

2.1.2.4. Primer Biliyer Kolanjit

Primer biliyer kolanjit (PBK), genellikle 30 ila 65 yaşları arasında görülen, çoğunluğunu (%90 ila 95) kadınların oluşturduğu nadir görülen bir hastalıktır. PBK 'li hastalar asemptomatik olabileceği gibi halsizlik, yorgunluk ve kaşıntı gibi semptomlarlada başvurabilirler. Diğer klinik belirtiler ise sarılık, kolestatik karaciğer enzimlerinde yükseklik, antimitokondriyal antikor (AMA) pozitifliği ile siroz belirti ve semptomları olabilir. PBK'li hastalarda görülebilen yaygın laboratuvar anormallikleri; alkalen fosfataz yüksekliği, AMA ve ANA pozitifliği ve hiperlipidemidir. Diğer bulgular arasında aminotransferazlarda hafif yükselmeler ve yüksek bilirubin seviyesi sayılabilir. PBK 'nin komplikasyonları siroz, HCC, metabolik kemik hastalığı ve malabsorpsiyondur. Ursodeoksikolik asit, PBK' lı hastalarda ilk tedavi seçeneğidir ve kullanımı ile hastalık progresyonunda ve mortalitede azalma saptanmıştır (26).

2.1.2.5. Primer Sklerozan Kolanjit

Primer sklerozan kolanjit (PSK), intrahepatik ve/veya ekstrahepatik safra kanallarının inflamatuvar yıkımı ile karakterize, safra stazına, fibrozise ve nihayetinde siroza neden olan ve sıklıkla karaciğer transplantasyonu gerektiren, nadir görülen kronik kolestatik bir karaciğer hastalığıdır (27, 28). PSK erkeklerde daha sık görülür ve tipik görülme yaşı 30 ila 40 yaş arasındır (29).Çoğu vaka ,

genellikle PSK gelişiminden önce meydana gelen inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBH) ile birlikte ortaya çıkar. Hastalarda en sık görülen semptomlar; karın ağrısı, kaşıntı, sarılık ve yorgunluktur (30). PSK'nin etiyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır ancak artan kanıtlar , çevresel maruziyetin genetik olarak duyarlı bireylerde anormal bir immün yanıtı neden olarak kolanjiyosit hasarına neden olduğunu desteklemektedir (31). PSK ilerleyici bir hastalıktır ve hastalığın progresyonunu durduracak etkili bir tıbbi tedavi henüz tanımlanmamıştır. PSK'nin tedavi yönetimi temel olarak semptomların ve komplikasyonların ele alınmasına odaklanır (32). Karaciğer transplantasyonu, hastaların yaklaşık %40'ında nihai olarak gerekli olan, son dönem PSK'li hastalarda yaşamı uzatan tek terapötik yaklaşımdır. PSK nedeniyle yapılan karaciğer transplantasyonu, diğer karaciğer transplantasyonu endikasyonlarına kıyasla mükemmel bir sonuca sahiptir ancak hastalık tekrarlayabilir ve nakil sonrası morbidite ile sonuçlanabilir (33, 34).

2.1.2.6. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH)

Hepatosteatoz, intrahepatik yağ oranının karaciğerin ağırlığının en az % 5'i olması olarak tanımlanmaktadır(35). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), karaciğer yağlanmasına neden olabilecek başka hiçbir durum (örneğin, ağır alkol tüketimi) olmadığında oluşan hepatik steatoz varlığıdır. NAYKH siroza ilerleyebilir ve muhtemelen kriptojenik sirozun önemli bir nedenidir. NAYKH, nonalkolik yağlı karaciğer (NAYK) ve nonalkolik steatohepatit (NASH) olmak üzere ikiye ayrılır. NAYK'de hepatik steatoz, belirgin inflamasyon kanıtı olmaksızın mevcuttur, oysaki NAYK'de hepatik steatoz, histolojik olarak alkolik steatohepatitten ayırt edilemeyen hepatik inflamasyon ile birlikte. NAYKH'li hastalar genellikle asemptomatiktir, ancak NAYK'li hastaların bazılarında yorgunluk, halsizlik ve müphem sağ üst karın ağrısı gibi şikayetler görülebilir. NAYKH tanısı genellikle aminotransferaz enzim yüksekliği araştırılırken veya herhangi bir nedenle abdominal görüntüleme yapılırken insidental olarak konulur. NAYKH'li hastalarda aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) seviyelerinde hafif veya orta düzeyde yükselmeler olabilir, normal aminotransferaz seviyeleri NAYKH'yi dışlamaz. NAYKH'li hastalardaki radyografik bulgular; ultrasonda ekojenite artışı, BTde hepatik atenüasyondaki azalma ve manyetik rezonans görüntülemeye yağ sinyal artışıdır.

NAYKH'nin kesin teşhisi aşağıdakilerin tümünü gerektirir:

- Görüntüleme veya biyopsi ile hepatik steatozun gösterilmesi
- Önemli miktarda alkol alımının dışlanması
- Hepatik steatozun diğer nedenlerinin dışlanması
- Eşlik eden başka bir kronik karaciğer hastalığının olmaması (36).

Nonalkolik steatohepatitli hastaların yaklaşık %30'unda siroz gelişir ve siroz gelişen bir çok hastada karaciğer transplantasyon ihtiyacı oluşabilir (37).

2.1.2.7. Genetik ve Metabolik Nedenler

Genetik hepatitler; hereditör hemokromatazis, Wilson hastalığı, $\alpha 1$ antitripsin eksikliği, kistik fibrozis; metabolik hepatitler ise NAYKH, lipid depo hastalıkları (Gaucher, Niemann-Pick, Tangier, Fabry) ve porfirilerdir (38).

Hereditör hemakromatozis; otozomal resesif geçişli bir demir emilim bozukluğudur. Bağırsaktan demir emilimini düzenleyen HFE genini içeren mutasyon nedeniyle, demir yüksek düzeyde gastrointestinal sistemden emilir ve toplam vücut demirinde (ferritin ve hemosiderin gibi) patolojik bir artış olur. Bu süreç, organ fibrozisine neden olan hidroksil serbest radikallerinin oluşumuna yol açar (9). Klinik olarak ciltte renk değişikliği, karaciğer sirozu, HCC, kalp yetmezliği, diyabet, hipogonadizm ve artralji bulguları ile prezente olabilir. Tedavide aralıklı flebotomi uygulanır (39).

Wilson hastalığı; ATP7B mutasyonu nedeniyle defektif protein sentezinden kaynaklanan bozuk bakır metabolizmasıyla karakterize bir hastalıktır. Klinik olarak asemptomatik bir durumdan fulminan karaciğer yetmezliğine, sirozlu veya sirozsuz karaciğer hastalığına, nörolojik ve psikiyatrik semptomlara kadar değişkenlik gösterebilir. Tedavide medikal olarak D-penisilamin ve trientin gibi şelatörler kullanılır (40).

$\alpha 1$ antitripsin eksikliği; $\alpha 1$ proteinaz inhibitör eksikliği olarak da bilinen başlıca karaciğer ve akciğerin tutulumuyla seyreden ve çeşitli diğer bulgular ile ilişkili genetik bir hastalıktır. $\alpha 1$ antitripsin düzeyindeki azalma akciğer ve karaciğer dokusunun anormal degradasyonuna neden olup amfizeme ve siroza yol

açmaktadır. Akciğer hastalığı olanlarda α 1 antitripsin replasmanı fayda sağlamakta iken karaciğer hastalığında faydalı değildir (41).

2.2. Karaciğer Sirozu

2.2.1.Tanım

Karaciğer sirozu hepatositlerde meydana gelen inflamasyon, nekroz, hücreler arası matriksin aşırı artması sonucu oluşan yaygın fibrozis ve nodüler rejenerasyon ile karakterize kronik ve ilerleyici bir karaciğer hastalığıdır (42). Etiyolojisi farklı olsa da karaciğer sirozunda ortak bulgular; yaygın fibrozis ve nodül varlığıdır ve bu iki parametre de siroz tanısı için birlikte görülmelidir. Sadece bağ dokusu artışı (örnek, konjenital hepatik fibröz) veya sadece rejenerasyon nodüllerinin bulunması (örnek, nodüler rejeneratif hiperplazi) tanımlama için yeterli değildir. Hepatoselüler yetmezlik ve portal hipertansiyon (PHT) sonucu oluşan siroz kliniği ile hastalık oldukça mortal seyreder (43).

2.2.2. Epidemiyoloji

Karaciğer sirozu, tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen ülkemizde ve dünyada mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir sağlık sorunudur. Siroz sıklığı **200-300/100000** olup vakaların yaklaşık %80'i 25-64 yaş arasındadır (44). Amerika Birleşik Devletleri'nde siroz hastalığı ölüm nedenleri arasında erkekler için 10, kadınlar için 12. sırada iken (45) ülkemizde kırsal bölgede yaşayanlarda 14, kentsel bölgede yaşayanlarda ise 19. sıradadır (46).

2.2.3. Etiyoloji

Siroz etiyolojisinde viral hepatitler ve alkol en sık nedendir. Batı Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde daha çok aşırı alkol kullanımına bağlı ortaya çıkarken, Türkiye'nin de içinde olduğu az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelere en sık kronik viral hepatit zemininde gelişmektedir(47).

Tablo 2.1. Kronik karaciğer hastalığı etiyolojisi (43)

Viral hepatitler
Alkol
Nanolkalkolik steatohepatit
Metabolik • Hemakromatozis • Wilson hastalığı • Alfa 1 antitripsin eksikliği • Tip 4 glokojenezis • Galaktozemi • Trizonemi
Primer biliyer siroz (PBS)
Primer sklerozan kolanjit
Hepatik ven çıkış darlıkları • Budd-Chiari sendromu • Kalp yetmezliği
Otoimmün hepatit
İlaçlar ve toksinler

2.2.4. Patogenez

Karaciğer sirozu, etiyolojiden bağımsız karaciğer parankiminde dejenerasyon, rejenerasyon ve fibrozis ile karakterize kronik bir süreçtir (48). Kronik karaciğer hastalığının ilerlemesinin nedeni; kronik parankimal hasarlanma, inflamasyon ve yara iyileşme yanıtının olup karaciğer fibrogenezinin sürekli aktive olmasıdır (49). Siroz oluştuğunda tüm karaciğer içerisinde parankimi hepatosellüler rejeneratif nodüllere ayıran fibröz septalar meydana gelir (48). Karaciğerde oluşan fibröz septalar hepatosit gruplarını nodüllere ayırır ve subendotelyal kollajen birikimi nedeniyle sinüzoidler ile hepatositler arası madde alışverişi bozulur. Perisinüzoidal stellat hücreler karaciğer sirozunda artan kollajenin başlıca kaynağıdır (50). Esas görevi A vitamini ve yağ depolamak olan perisinüzoidal stellat hücreler, fibrozis gelişimi sırasında aktif hale gelerek miyofibroblast benzeri hücrelere farklılaşır ve düz kas α -aktini gibi proteinleri eksprese eder. Serbest radikaller, büyüme faktörleri, sitokinler, transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β), interlökinler, peroksizom proliferatör aktive reseptörü- γ (PPAR- γ) ve leptinin, stellat hücrelerin aktivasyonunu ve kollajen sentezini başlatan uyarılar olduğu varsayılmaktadır (51).

2.2.5. Sınıflandırma

Siroz tarihsel olarak morfolojik olarak mikronodüler, makronodüler ve mix tip olarak sınıflandırılmıştır:

Mikronodüler siroz; çapı 3 mm'den küçük nodüllerle karakterize sirozdur (alkol, hemokromatoz, kolestatik siroz nedenleri).

Makronodüler siroz; 3 mm'den büyük çeşitli büyüklükte nodüller ile karakterize sirozdur (kronik viral hepatite sekonder).

Mikstnodüler siroz; sirotik karaciğerlerin büyük kısmı bu grup içerisinde olup, makro ve mikronodüler tipin özelliklerinin birlikte gözlendiği sirozdur.

Tarihsel açıdan önemli olmasına rağmen, morfolojik sınıflandırma sisteminin bir takım sınırlamaları olması nedeniyle bu sınıflandırmanın kullanımı büyük ölçüde terk edilmiştir. Sınıflandırmanın diğer bir kısıtlaması; karaciğer hastalığı ilerledikçe karaciğerin morfolojik görünümünün değişebilmesi, mikronodüler sirozun genellikle makronodüler siroza ilerleyebilmesidir (52, 53). Diğer bir kısıtlama ise, günümüzde mevcut olan serolojik belirteçler, siroz etiyolojisini belirlemek için karaciğerin morfolojik görünümünden daha spesifik olmasıdır. Örneğin; antimitokondriyal antikorlar, primer biliyer kolanjit için %98 özgüllüğe sahiptir (54). Karaciğer morfolojisinin doğru bir şekilde değerlendirilmesi ancak cerrahi, laparoskopi veya otopsi ile elde edilebilirken, günümüz klinik pratiğinde etiyolojik tanı koymak için daha az invaziv yöntemler vardır (52).

2.2.6. Klinik

Sirozun klinik belirtileri, nonspesifik semptomları (örneğin, anoreksiya, kilo kaybı, halsizlik, yorgunluk) veya hepatik dekompanseasyon belirti ve semptomlarını (sarılık, kaşıntı, üst gastrointestinal kanama belirtileri, asitten abdominal distansiyon, hepatik ensefalopatiye bağlı konfüzyon) içerebilir (52).

2.2.6.1. Semptomlar

Kompanse sirozu olan hastalar asemptomatik olabilir veya anoreksiya, kilo kaybı, halsizlik ve yorgunluk gibi nonspesifik semptomlar bildirebilirler. Dekompanse sirozlu hastalar sarılık, kaşıntı, üst gastrointestinal

kanama belirtileri (hematemez, melena, hematokezya), abdominal distansiyon veya hepatik ensefalopatiye bağlı konfüzyon ile başvurulabilir (55). Hastalarda yorgunluk, kolay morarma, alt ekstremitte ödemi, ateş, kilo kaybı, ishal, kaşıntı, karında şişkinlik, konfüzyon veya uyku bozuklukları (muhtemelen ensefalopatiyi gösterir) görülebilir (52). Kadınlarda, amenore veya düzensiz adet kanaması olarak ortaya çıkabilen kronik anovulasyon yaygındır (56). Sirozlu erkeklerde hipogonadizm gelişerek impotans, infertilite, libido kaybı ve testis atrofisi ortaya çıkabilir (57).

2.2.6.2. Fizik Muayene

Sirozlu hastalarda sarılık, spider anjiyom, jinekomasti, asit, splenomegali, palmar eritem, çomak parmak ve asteriks dahil olmak üzere bir dizi fizik muayene bulgusu tanımlanmıştır (52).

Kan Basıncında Azalma; Siroz ilerledikçe, hastaların ortalama arter basıncında genellikle düşüş olur (58). Daha önce hipertansif olan hastalar normotansif veya hipotansif hale gelebilir. Ortalama arter basıncındaki azalma hepatorenal sendromun gelişimine katkıda bulunur ve sağkalımın önemli bir göstergesidir.

Cilt Bulguları; Sirozlu hastalarda sıklıkla sarılık ve spider anjioma gelişir. Artan serum bilirubininden dolayı cilt, sklera ve mukozalar sararır. Genellikle sarılık, bilirubin 2 ila 3 mg/dL'den büyük olana kadar saptanamaz. Hiperbilirubinemi ayrıca idrarın koyu renkli görünmesine neden olabilir (52). Spider anjiyomlar, birçok küçük damarla çevrili merkezi bir arteriyolden oluşan vasküler lezyonlardır. En sık gövde, yüz ve üst ekstremitelerde bulunurlar. Spider anjiyomların patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır ancak bunların seks hormonu metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklandığına inanılmaktadır (59).

Baş ve Boyun Bulguları; Sirozlu hastalarda baş ve boyun bulguları arasında parotis bezi büyümesi ve fetor hepatikus yer alabilir. Parotis bezi büyümesi tipik olarak alkolik karaciğer hastalığı olan hastalarda görülür ve muhtemelen siroza değil alkole bağlıdır. Genişleme genellikle hiperfonksiyonel parotis bezinden ziyade yağ infiltrasyonu, fibrozis ve ödeme bağlıdır (60). Fetor hepatikus, sirozlu bir hastanın nefesinden gelen tatlı, keskin kokuyu ifade

eder. Varlığı altta yatan ciddi portosistemik şanti düşündüren artan dimetil sülfür konsantrasyonlarından kaynaklanır (61).

Göğüs Bulguları; Jinekomasti, sirozlu hastaların yaklaşık üçte ikisinde görülür. Muhtemelen adrenal bezden salgılanan androstenodionun artışı, androstenodionun östrona aromatisasyonunun artması ve östronun östradiole dönüşümünün artması altta yatan nedendir (62). Erkeklerde ayrıca göğüs, koltuk altı ve kasık kıllarının kaybı gibi feminizasyonu yansıtan başka özellikler de gelişebilir (52).

Karın Bulguları; Karın muayenesindeki bulgular arasında hepatomegali, splenomegali, asit, kaput medusa ve Cruveilhier-Baumgarten üfürümü bulunur.

Asit; eriton boşluğunda sıvı birikmesidir. Asitli hastalardaki fiziksel bulgular arasında abdominal distansiyon, sıvı dalgası ve karın perküsyonunda matite bulunur (63).

Hepatomegali; sirotik karaciğer normalden büyük, küçük veya normal boyutta olabilir. Palpe edilebilen karaciğer varlığı karaciğer hastalığını gösterebilirken, palpe edilemeyen karaciğer bunu dışlamaz. Palpe edilebilen sirotik karaciğer sıkı ve nodüler bir kıvama sahiptir (52).

Splenomegali; sirozlu hastalarda sık görülür. Özellikle nonalkolik sirozu olan hastalarda yaygındır (64). Splenomegalinin primer olarak portal hipertansiyon sonucu gelişen kırmızı pulpa konjesyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (52).

Kaput medusa; karın alt duvarının damarları normalde alttan iliofemoral sisteme drene olur, üst karın duvarının venleri ise üstte göğüs duvarı ve aksilladaki venlere direne olur. Sirozun bir sonucu olarak portal hipertansiyon meydana geldiğinde, normalde yaşamın erken dönemlerinde oblitere olan ven açılabilir. Portal venöz sistemden gelen kan, periumblikal venler yoluyla umblikal vene ve nihayetinde karın duvarı damarlarına şant edilerek bunların belirginleşmesine neden olabilir. Bu görünümün efsanevi Gorgon Medusa'nın kafasına (kaput) benzediği söylenmiştir(52).

Cruveilhier-Baumgarten Üfürümü; portal hipertansiyonu olan hastalarda osküte olabilen venöz bir üfürümdür. Portal sistem ile umbilikal ven kalıntısı

arasındaki kollateral bağlantılardan kaynaklanır. Steteskop epigastrium üzerine yerleştirildiğinde en iyi şekilde duyulur (52).

Genitoüriner Bulgular; Sirozlu erkeklerde hipogonadizm gelişmesi nedeniyle testis atrofisi olabilir(52).

Ekstremitte Bulguları; Sirozlu bir hastada görülebilecek ekstremitte bulguları; palmar eritem, tırnak değişiklikleri, clubbing, hipertrofik osteoartropati ve Dupuytren kontraktürü yer alabilir. Palmar eritem; avuç içinde özellikle tenar ve hipotenar kabartılarının olduğu alanlarda, parmak pulpasında ve parmağın dorsal bölgesine kadar kızarıklık olmasıdır ve değişmiş seks hormonu metabolizmasından kaynaklandığına inanılmaktadır (52).

Nörolojik bulgular; Hepatik ensefalopatili hastalarda flapping tremor (uzatılmış, dorsifleksiyona getirilmiş ellerin çift taraflı, asenkron çırpma hareketleri) görülebilir. Üremi ve şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda da asteriks görülebilir (52).

2.2.6.3. Laboratuvar

Sirozlu hastalarda çeşitli laboratuvar anormallikleri görülebilir. Yaygın anormallikler arasında yüksek serum bilirubin, anormal aminotransferazlar, yüksek alkalın fosfataz ve gama-glutamil transpeptidaz, uzamış protrombin zamanı ve INR, hiponatremi ve trombositopeni bulunur.

Karaciğer Fonksiyon Testleri: Karaciğer fonksiyon testleri terimi yaygın olarak kullanılmasına rağmen karaciğerin sağlığını gösteren testlerin çoğu, karaciğer fonksiyonunun doğrudan ölçümü olmadığı için kesin değildir. En yaygın laboratuvar testleri arasında serum aminotransferazlar, alkalın fosfataz ve gama-glutamil transpeptidaz, serum bilirubini ve sentetik fonksiyon testleri (esas olarak serum albümi konsantrasyonu ve protrombin zamanı) bulunur (52).

Aminotransferazlar: AST ve ALT sirozlu hastalarda genellikle orta derecede yükselir. AST, ALT'den daha sık yükselir. Normal aminotransferaz düzeyi siroz tanısını dışlamaz (65). Alkolik karaciğer hastalığı dışındaki çoğu kronik hepatit formunun AST/ALT oranı birden küçüktür. Bununla birlikte kronik hepatit siroza ilerledikçe AST/ALT oranı artar (66).

Alkalen fosfataz (ALP): ALP siroz durumunda genellikle yükselir ancak normalin üst sınırının iki ila üç katından daha azdır. Primer sklerozan kolanjit veya PBS gibi altta yatan kolestatik karaciğer hastalığı olan hastalarda daha yüksek seviyeler görülebilir (52).

Gamaglutamil transpeptidaz (GGT): GGT düzeyi, karaciğer hastalığında ALP ile oldukça iyi korelasyon gösterir ancak spesifik değildir. Alkol kaynaklı kronik karaciğer hastalığında GGT seviyeleri tipik olarak diğer nedenlere göre çok daha yüksektir (52).

Bilirubin: Kompanse sirozda bilirubin seviyeleri normal olabilir ancak siroz ilerledikçe bilirubin düzeyi yükselir. PBS'li hastalarda yükselen serum bilirubin düzeyi, kötü prognoz göstergesidir (67).

Albümin: Sadece karaciğerden sentezlenir. Karaciğerin sentez işlevi kötüleşen siroz ile düştükçe albümin seviyeleri düşer. Bu nedenle, sirozun şiddetini derecelendirmeye yardımcı olmak için serum albümin seviyeleri kullanılabilir. Hipoalbüminemi, kalp yetmezliği, nefrotik sendrom, protein kaybettiren enteropati veya yetersiz beslenme gibi diğer birçok durumda görülebileceğinden karaciğer hastalığına spesifik değildir (52).

Protrombin Zamanı: Pıhtılaşma faktörlerinin çoğu karaciğerde sentezlenir. Protrombin zamanı, hepatik sentez disfonksiyonun derecesini yansıtır. Sirozik karaciğerin pıhtılaşma faktörlerini sentezleme yeteneği azaldıkça protrombin zamanı uzar. Kötüleşen koagülopati, hepatik disfonksiyonun ciddiyeti ile ilişkilidir (68).

Serum Biyokimyası: Hiponatremi sirozlu ve asitli hastalarda yaygındır ve serbest su atamama ile ilişkilidir. Bu aşırı antidiüretik hormon salgılanmasından kaynaklanır (69). Hiponatremi, siroz son dönem karaciğer hastalığına doğru ilerledikçe sıklıkla derinleşir (70). Siroz ilerledikçe hastalarda serum kreatinininde ilerleyici bir artış ile hepatorenal sendrom gelişebilir (71).

Hematolojik Anormallikler: Sirozlu hastalarda genellikle değişen derecelerde sitopeni dahil olmak üzere bir dizi hematolojik anormallik bulunur. Trombositopeni en sık görülen hematolojik anormallik iken, lökopeni ve

anemi hastalığın seyrinde daha sonra gelişir (72). Trombositopeni esas olarak eşlik eden konjestif splenomegali ile portal hipertansiyondan kaynaklanır. Büyümüş bir dalak, dolaşımdaki trombosit kütlelerinin %90'ına kadar geçici olarak sekestrasyona neden olabilir. Bu durum nadiren trombosit sayısının 50.000/mL'den az olmasına neden olur ve eşlik eden koagülopati ile komplike olmadıkça klinik bir problem ortaya çıkarır (73).

Diğer Anormallikler: Globulinler sirozlu hastalarda artma eğilimindedir. Bu, portal venöz kandaki bakteriyel antijenlerin karaciğerden lenfoid dokuya şantına sekonder olabilir ve immünoglobulin üretimini indükler. IgG'nin belirgin yükselmeleri otoimmün hepatitin varlığına dair bir ipucu olabilir. Artmış IgM seviyeleri, PBS'li hastaların %90 ila 95'inde mevcuttur (74).

2.2.6.4. Radyolojik Bulgular

Ultrasonografi(USG); siroz tanısında ve mevcut siroz zemininden gelişen HCC'yi taramak için yaygın olarak uygulanabilen, en ucuz ve noninvaziv olması nedeni ile ilk seçenek olarak en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Sirotik karaciğerde USG'de karaciğer kontürlerinde düzensizlik, sağ lob atrofisi, sol lob ve kaudat lob hipertrofisi, sol lob açısında küntleşme, parankim ekosunda nodüleriteye bağlı düzensizlik, kabalaşma ve heterojenite gözlenir. Portal hipertansiyon bulguları olan portal venöz damar sisteminde genişleme, porto-sistemik kolleteraller, splenomegali ve asit görülebilir (75, 76).

BT ve Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG); sirozun erken döneminde morfolojik değişiklikleri saptayamayabilir. Ancak karaciğerdeki nodüler lezyonları, loblardaki atrofik ve hipertrofik değişiklikleri ve hastalığın ilerleyen dönemlerinde varisleri saptar (77).

2.2.7. Tanı

Çoğu kronik karaciğer hastalığı, klinik olarak dekompanse siroz gelişene kadar asemptomatiktir. Dekompanse edici olaylar arasında asit, sepsis, varis kanaması, ensefalopati ve nonobstrüktif sarılık bulunur. Sentez fonksiyonu bozulmuş bir karaciğerin, USG, BT veya MR'da düzensiz ve nodüler bir karaciğer görüntüsünün eşlik etmesi siroz tanısı için yeterlidir. Diğer bulgular arasında

normalden küçük karaciğer, splenomegali ve portosistemik kolleteral varlığı yer alır. Ayırıcı tanılar; konjenital hepatik fibrozis (rejeneratif nodüllerin olmadığı fibrozis), nodüler rejeneratif hiperplazi (nodül var ama fibrozis yok) ve nonsirotik portal hipertansiyonu içerir. Kesin tanı karaciğer biyopsisi ile konulur ve belirsizlik durumlarında etiyoolojiyi doğrulayabilir ancak nadiren ihtiyaç duyulur. Biyopsi alınırken transjuguler yaklaşım, perkütan yaklaşım ile eşit kalitede örnekler verir; güvenlidir ve ayrıca hepatik ven basınç gradiyent ölçümü yoluyla ek prognostik bilgiler sağlar (78).

Bununla birlikte; erken evre sirozda, konvansiyonel görüntülemeler yanlış negatif tanıya yol açabilir. Bu nedenle başka stratejilere ihtiyaç vardır. Noninvaziv fibrozis belirteçleri giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bunlar; indirekt serum belirteçlerini (basit, yaygın olarak bulunabilen endeksler), fibrozisin biyobelirteçlerini ölçen direkt serum belirteçlerini ve transient elastografi gibi görüntüleme yöntemlerini içerir. Bu testler, sadece etiyooloji bilindikten sonra kullanılmalı ve yorumlanmalıdır (79).

2.2.8. Prognoz

Sirozun prognozu, etiyooloji, hastalık ciddiyeti, komplikasyonların varlığı ve komorbid hastalıklar gibi bir dizi faktörden etkilendiği için oldukça değişkendir. Dekompansasyon geliştiğinde (örneğin hastada varis kanaması, hepatik ensefalopati veya spontan bakteriyel peritonit gelişir) mortalite artar (80).

Kompanse siroz: Majör komplikasyon gelişmemiş sirozlu hastalar kompanse sirozlu olarak sınıflandırılır. Kompanse sirozlu hastaların medyan sağkalımı >12 yıldır. Varisi olan ancak varis kanaması gelişmemiş hastaların prognozu, varissiz kompanse sirozu olan hastalardan daha kötüdür (bir yıllık ölüm oranları % 3.4'e karşı % 1.0) (81).

Dekompanse siroz: Varis kanaması, asit, spontan bakteriyel peritonit, HCC, hepatorenal sendrom veya hepatopulmoner sendrom gibi siroz komplikasyonları gelişen hastaların dekompanse siroz olduğu kabul edilmiştir ve kompanse sirozu olanlara göre daha kötü prognoza sahiptir.

Yayınlanan bir derlemede, dekompanse sirozlu ve Child-Pugh skoru ≥ 12 olan veya MELD skoru ≥ 21 olan hastalarda medyan sağkalımın 6 aydan daha kısa olduğu gösterilmiştir (82).

Ortalama arter basıncı sağkalım ile ilgili önemli bir faktördür. Karaciğer sirozu ve asiti olan 139 hastadan oluşan bir seride, ortalama arteriyel basıncın ≤ 82 mmHg olması sağkalımın önemli bir göstergesi olarak bulunmuştur. Ortalama arter basıncı 82 mmHg'nin altında olan hastalarda sağkalım 24 ayda %20 ve 48 ayda %0'dı (ortalama arter basıncı > 82 mmHg olan hastalarda sırasıyla %70 ve %50) (83).

Dekompanse sirozlu hastalarda kötü sağkalım ile ilişkili diğer faktörler; inotrop desteği gerektiren hipotansiyon, serum kreatinin > 1.5 mg/dL ve sarılık ile birlikte siroz komplikasyonları nedeniyle yoğun bakım ünitesine yatış, hepatopulmoner sendrom ve hızlı ilerleyen hepatorenal sendrom yer almaktadır.

Klinik ve laboratuvar bilgilerine dayalı olarak sirozlu hastaların prognozunu tahmin etmeye yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yaygın olarak kullanılan iki model, Child-Pugh sınıflandırması ve MELD'tir (80).

2.2.9. Child-Pugh skorlaması

Child ve Turcotte skorlama sistemlerini ilk kez 1964'te portokaval şant cerrahisi ilişkili mortaliteyi öngörebilmek için geliştirmişlerdir (84). Pugh ise 1973'te bunu güncelleyerek beslenme durumu yerine albumini koymuştur. Sonraki güncellemelerde de protrombin zamanındaki uzama eklenmiştir (85).

Child-Turcotte-Pugh (CTP) skoru hastanın prognozu ile korelidir ve klinik olarak oldukça sık kullanılır (86). CTP skoru hesaplanırken asit derecesi, ensefalopati düzeyi, total bilirubin seviyesi, albümin değeri ve PT uzama süresi (INR değeri) hesaplanarak buna karşılık gelen puanlar toplanır (47). Child-Pugh Skorlama sisteminde skor 5 ila 15 arasında değişmektedir. 5 veya 6 puan alan hastalarda Child-Pugh sınıf A siroz (iyi kompanse siroz), 7 ila 9 puan arasında olanlarda Child-Pugh sınıf B siroz (önemli fonksiyonel bozukluk) ve puanları 10 ila 15 arasında olanlar Child-Pugh sınıf C sirozuna (dekompanse siroz) sahiptir (80).

1 ve 2 yıllık yaşam beklentisi sırasıyla Child Pugh A’da %100 ve %85, Child-Pugh B’de %80 ve %60, Child-Pugh C’de %45 ve %35’dir. CTP skoru 10 ve üzerinde olan sirozlu hastaların 1 yıllık beklenen mortalitesi %50 civarındadır (47).

Tablo 2.2. Child-Pugh sınıflandırması (80)

Parametre	Puan		
	1	2	3
Asit	Yok	Hafif	Şiddetli
Bilirubin	<2 mg/dL(<34,2 mikromol/L)	2-3 mg/dL (34.2 ile 51,3 mikromol/L)	>3 mg/dL (>51,3 mikromol/L)
Albümin	>3,5 g/dL (35 g/L)	2,8 ila 3,5 g/dL (28 ila 35 g/L)	<2.8 g/dL (<28 g/L)
Protrombin zamanı			
Uzama	<4	4-6	>6
INR	<1,7	1.7-2.3	>2.3
Ensefalopati	Yok	Grade 1-2	Grade 3-4

2.2.10. MELD Skoru

MELD skoru sistemi ilk olarak Malinchoc ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup, 2002 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde kullanılmaya başlanmıştır (87). Sirozlu hastalarda prognozu tahmin etmek için kullanılır ve bilirubin düzeyi, kreatinin, INR ve siroz etiyolojisine dayanır. MELD skoru, karaciğer nakli bekleyen hastaların nakil önceliğinin belirlenmesinde kullanılmaktadır (80).

$$\text{MELD} = 3.8 \cdot \log_e(\text{serum bilirubin [mg/dL]}) + 11.2 \cdot \log_e(\text{INR}) + 9.6 \cdot \log_e(\text{serum creatinine [mg/dL]}) + 6.4$$
 formülü ile hesaplanır (88).

2.2.11. Siroz Komplikasyonları

Sirozlu hastalar çeşitli komplikasyonlara karşı hassastır ve bu nedenle yaşam beklentileri önemli ölçüde etkilenmektedir.

Başlıca komplikasyonlar; portal hipertansiyon, hepatik ensefalopati, HCC, portal ven trombozu (PVT)'dur. Bu komplikasyonlar geliştiğinde hastalarda dekompanse siroz geliştiği kabul edilir (80).

Portal hipertansiyon komplikasyonları

Siroz komplikasyonlarının çoğu portal hipertansiyon sonucu gelişir. Portal hipertansiyon, asit ve diğer komplikasyonların patogeneze katkıda bulunan dolaşımsal, vasküler, fonksiyonel ve biyokimyasal anormalliklerin yanı sıra venöz kollaterallerin (varisler) oluşumuna yol açabilir.

Tablo 2.3. Portal hipertansiyon sonucu gelişen komplikasyonlar:

Asit
Hepatik ensefalopati
Varis kanaması
Spontan bakteriyel peritonit
Hepatorenal sendrom
Portal hipertansif gastropati
Hepatik hidrotoraks
Hepatopulmoner sendrom
Portopulmoner hipertansiyon
Sirotik kardiyomiyopati

Varis kanaması: Varis kanaması olan hastalar tipik olarak hematemez ve/veya melena ile başvurur. Tipik olarak endoskopik varis bant ligasyonu ile tedavi edilir. Diğer tedaviler arasında endoskopik skleroterapi ve transjuguler intrahepatik portosistemik şant yerleştirilmesi yer alır (89). Varis kanaması gelişen hastalarda mortalite yüksektir. Varis kanamasını kontrol etmek için modern tekniklerle sağkalım iyileşmiş olsa da, ölüm oranları hala yüksektir (30 günlük mortalite yüzdesi %15 ila 20 arasında değişmektedir.) (90).

Portal hipertansif gastropati: Portal hipertansif gastropati (konjestif gastropati), portal hipertansiyonu olan hastalarda son derece yaygın olmasına rağmen, kanamanın önemli nedenlerinden biridir. Gastropatinin şiddeti; portal basınç seviyesi, hepatik vasküler direnç seviyesi ve hepatik kan akışındaki azalmanın derecesi ile ilişkilidir (91).

Asit: Sağlıklı bir insanda normal şartlarda periton boşluğunda 50 ml'den az miktarda yüksek proteinli (4 g/dl) sıvı bulunur. Periton boşluğunda normalden daha fazla sıvı birikmesiyle asit oluşur. Asitin en sık nedeni karaciğer sirozudur (92). Sirozun en sık görülen majör komplikasyonudur. Kompanse karaciğer sirozundan dekompanse siroza geçişin en önemli bulgusudur (90). Kompanse sirozluların yaklaşık %50-60'ında 10 yıl içinde asit oluşur ve asit oluşumunu takip eden 2 yıl içerisinde olguların yaklaşık %50'si kaybedilir (93). Yeni saptanan tüm asitlerde asitin nedenini saptamak ve enfeksiyonu dışlamak için tanısal parasentez yapılmalıdır (94). Serum albümininden asit albümini çıkarılarak saptanan serum-asit albümin gradienti $\geq 1,1$ g/dL ise %97 doğruluk oranı ile portal hipertansiyon nedeniyle olduğu düşünülür (95). Asit tedavisinde tuz kısıtlaması ve diüretikler kullanılmaktadır (96). Düşük sodyumlu diyet ve maksimum diüretik tedaviye rağmen devam eden asit varsa, refrakter asit olarak tanımlanır ve refrakter asit tedavisinde tekrarlanan geniş volümlü parasentez ile albumin infüzyonu ve transjuguler intrahepatik portosistemik şant tedavileri uygulanabilir (97, 98). Refrakter asit, sirozlu hastaların yaklaşık %5-10'unda görülür ve bu hasta grubunda iki yıllık mortalite oranı %50'nin üzerindedir (94).

Spontan Bakteriyel Peritonit (SBP): Asit sıvısının bağırsak perforasyonu veya başka bir enfeksiyon odağı olmaksızın, genellikle tek bir mikroorganizmaya bağlı kendiliğinden gelişen enfeksiyonudur. SBP'li hastalarda genellikle ileri siroz vardır. MELD skoru arttıkça, SBP riski de artar. SBP'yi erken tanımak önemlidir ve etkin tedavi için çok kısa bir fırsat aralığı vardır. SBP erken tanınmaz ise şok meydana gelebilir ve çoklu organ yetmezliği gelişebilir. SBP tanısı asit örneğinden alınan kültürde üreme, asit sıvısında mutlak polimorfonükleer lökosit sayısının ≥ 250 hücre/mm³ ten daha fazla olması ve SBP nedenlerinin dışlanması ile konulur. Ateş, karın ağrısı/hassasiyet ve mental durum değişikliği gibi semptomları gelişen ileri sirozu olan asitli hastalarda SBP'den şüphelenilmelidir. SBP'nin diğer belirti ve semptomları arasında diyare, paralitik ileus, hipotansiyon, hipotermi yer alır. Laboratuvar bulguları arasında ise lökositoz, metabolik asidoz ve azotemi görülebilir. Yaygın karın ağrısı, peritonitin ayırt edici özelliğidir. Bununla birlikte, asit varlığından dolayı SBP'de ağrı çok hafif olabilir. SBP'den şüphelenilen hastalar için, kültür sonuçlarını beklerken, dar spektrumlu antibiyotikler yerine üçüncü kuşak sefalosporinler (örneğin; sefotaksim, seftriakson) ile tedavi önerilir. SBP'nin

tedavisi için kullanılan antibiyotikler, SBP'nin en sık etkeni olan mikroorganizmaları (örneğin; E.coli, Klebsiella) kapsamalı ve asit sıvısına iyi penetre olmalıdır. Sefotaksim (her sekiz saatte bir 2 g intravenöz) uygun mikrobiyal kapsama sağlar ve asit sıvısına geçişi iyidir. Sipprofloksasin, sefalosporin alamayan hastalar için iyi bir alternatiftir. Duyarlılık testinin sonuçları elde edildikten sonra antibiyotik tedavisi yeniden düzenlenmelidir (99).

Hepatorenal sendrom: Hepatorenal sendrom; siroz, şiddetli alkolik hepatit, akut karaciğer yetmezliği veya daha az sıklıkla metastatik bir tümör nedeniyle ileri karaciğer hastalığı olan bir hastada böbrek yetmezliği gelişimini ifade eder. Portal hipertansiyon tarafından tetiklenen splanknik dolaşımdaki arteriyel vazodilatasyon, hepatorenal sendromda hemodinamik değişikliklerde ve böbrek fonksiyonundaki azalmada merkezi bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Öngörülen en önemli mekanizma, splanknik dolaşımda başta nitrik oksit olmak üzere artan vazodilatörlerin üretimi ve aktivitesidir. Karaciğer hastalığı daha şiddetli hale geldikçe, kalp debisinde ilerleyici bir artış ve sistemik vasküler dirençte düşüş olur. Son değişiklik, kısmen renin-anjiyotensin ve sempatik sinir sistemlerinin hipotansiyona bağlı aktivasyonundan kaynaklanan renal ve femoral vasküler dirençteki lokal artışlara rağmen meydana gelir. Sirozlu ve asitli hastalarda hepatorenal sendrom, bir ve beş yılda sırasıyla yaklaşık %20 ve %40 oranında ortaya çıkar. Akut karaciğer hastalığı olan hastalarda hepatorenal sendrom yaklaşık %25 ila 30 oranında görülür. Hepatorenal sendrom, yerleşik veya klinik olarak belirgin akut veya kronik karaciğer hastalığı olan bir hastada genellikle aşağıdaki özelliklerle karakterize edilir:

- Serum kreatininde ilerleyici bir artış
- Normal idrar sedimenti
- Günde 500 mg'dan daha az proteinüri
- Çok düşük sodyum atılım hızı (yani idrar sodyum konsantrasyonu 10 mEq/L'den az)
- Şiddetine bağlı olarak nonoligüri veya oligüri

Böbrek fonksiyonundaki azalma hızına bağlı olarak, hepatorenal sendromun iki formu tanımlanmıştır:

- Tip 1 hepatorenal sendrom daha ciddi tiptir. İki haftadan daha kısa bir süre içinde serum kreatinin düzeyinin en az iki kat artarak 2.5 mg/dL'den daha yüksek bir değere gelmesidir. Tanı anında, tip 1 hepatorenal sendromlu bazı hastaların idrar çıkışı günde 400-500 mL'den azdır.
- Tip 2 hepatorenal sendrom, tip 1 hastalıkta gözlenenenden daha az şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanır. Tip 2 hepatorenal sendromlu hastalardaki başlıca klinik özellik, diüretiklere dirençli asittir ve tip 1 hepatorenal sendroma göre böbrek fonksiyonlarındaki bozulma daha yavaş gelişir. Hepatorenal sendromun tanısı, yalnızca akut veya subakut böbrek hasarının diğer potansiyel nedenleri ekarte edildikten sonra kabul edilen bir dışlama tanısıdır.

Hepatorenal sendrom için ideal tedavi, alkolik hepatitin tedavisi, dekompanse hepatit B'nin etkili antiviral tedavisi veya karaciğer transplantasyonu ile karaciğer fonksiyonunun iyileştirilmesidir (71).

Vazokonstriktif ajanlar (özellikle terlipressin) ve albümin birinci basamak tedavi seçeneğidir. Tüm hastalar medikal tedaviye yanıt vermez. Yanıt veren hastalarda bile karaciğer nakli yapılmadığında erken ölüm oranları çok yüksektir (100).

Hepatik Hidrotoraks: Sirozlu bir hastada altta yatan kardiyopulmoner hastalık olmaksızın gelişen plevral efüzyon varlığı olarak tanımlanır. Asit sıvısının diyaframdaki defektler yoluyla plevral boşluğa hareketinden kaynaklanır ve genellikle sağ taraflıdır. Hepatik hidrotoraks tedavisi, diüretikler ve sodyum kısıtlamasını içerir. Konservatif tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, tekrarlanan terapötik torasentez veya transjuguler intrahepatik portosistemik şant gerektirebilir. Hepatik hidrotoraks gelişen hastalar karaciğer nakli için değerlendirilmelidir. Hepatik hidrotorakslı hastalara göğüs tüpü yerleştirilmemelidir. Çünkü bu hastalara göğüs tüpü yerleştirilmesi büyük miktarda protein ve elektrolit kaybına, enfeksiyona, böbrek yetmezliğine ve kanamaya neden olabilir (80).

Hepatopulmoner Sendrom (HPS): Siroz ve/veya portal hipertansiyonun pulmoner bir komplikasyonudur ve sirozlu hastaların %30 kadarında görülür. Bu hastalarda pulmoner mikrovasküler elastikiyet ve yapıdaki değişiklikler sonucu

hipoksemi gelişir. Hipokseminin derecesi karaciğer hastalığının ciddiyeti ile tam olarak korele olmasa da, HPS'li hastalar, HPS'si olmayan sirozlu hastalara göre daha yüksek mortaliteye sahiptir. HPS'de hipoksemiye yol açan mekanizmaların tanımlanmasında ilerleme kaydedilmiştir. Ancak bugüne kadar karaciğer transplantasyonu dışında HPS için herhangi bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır (101).

Sirotik Kardiyomiyopati: Karaciğer sirozunda kardiyak ve dolaşım sal disfonksiyonun varlığı 1960'dan beri bilinmektedir ve yalnızca alkolik kardiyomiyopatiye atfedilmiştir. Son yirmi yılda sirozlu hastalarda kardiyak disfonksiyonu tanımlamak için sirotik kardiyomiyopati terimi kullanılmaya başlandı. Spesifik tanı araçlarının olmaması nedeniyle sirotik kardiyomiyopati tanısı koymak zordur. Sirotik kardiyomiyopati, sistolik disfonksiyon, diyastolik disfonksiyon ve elektrofizyolojik anormallikler ile karakterizedir. Artan mortalite ve postoperatif komplikasyonlar ile birlikte karaciğer nakli dışında şu anda spesifik bir tedavisi yoktur (102).

Hepatik Ensefalopati

Hepatik ensefalopati veya portosistemik ensefalopati, ileri karaciğer yetmezliği olan hastalarda meydana gelen, geri dönüşümlü bir beyin fonksiyon bozukluğu sendromudur. Aşık ar hepatik ensefalopati, sirozlu hastaların %30 ila 45'inde ve transjuguler intrahepatik portal sistemik şantlı hastaların %10 ila 50'sinde gelişir (103, 104). Hepatik ensefalopatinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Nörotransmitter yollarındaki düzensizlik, serebral kan akımındaki düzensizlikler ve sistemik inflamatuvar yanıt gibi birçok faktör patogeneizde suçlanmaktadır (104). Hepatik ensefalopati, bilişsel eksiklikler ve bozulmuş nöromüsküler fonksiyon ile karakterizedir. Hepatik ensefalopatili hastalardaki bilişsel bulgular, özel testler yapılmadan (minimal hepatik ensefalopati) belirgin olmayan ince kusurlardan dikkat, tepki süresi ve çalışma belleğinde bozulma ile daha açık bulgulara kadar değişir. Şiddetli hepatik ensefalopatisi olan hastalarda ensefalopati ilerleyerek hepatik koma gelişebilir. Nöromüsküler bozukluklar bradikinezi, hiperrefleksi, rijidite, miyoklonus ve asteriksi içerir. Günlük uyku düzenindeki bozukluklar (uykusuzluk ve aşırı uyku), hepatik ensefalopatinin yaygın ilk belirtileridir ve tipik olarak diğer zihinsel durum

değişiklikleri veya nöromüsküler semptomlardan önce gelir (105). Hepatik ensefalopatiyi çoğu kez presipite eden bir neden vardır. Bunlar arasında en sık; enfeksiyonlar, gastrointestinal sistem kanamaları, kabızlık, diyetle aşırı protein alımı, kusma, ishal, üremi, aşırı diürez, alkol, sedatif ve hipnotik ilaçlar, opiat analjezikler, metabolik alkaloz, hipokalemi ve diğer elektrolit bozuklukları, albümin infüzyonu olmadan büyük volümlü parasentez, hipoksi, hipoglisemi, anemi, hipotansiyon ve cerrahi girişim vardır. Presipite eden nedenin tedavisi ile genelde düzelir (106). Patognomonik bir bulgusu olmayan hepatik ensefalopati tanısı, organik bir santral sinir sistemi patolojisinin ekarte edilmesi ve metabolik koma tablosunun karaciğer hastalığına bağlı olduğunun tespiti ile konulur. Tedavi, predispozan koşulların düzeltilmesini ve laktuloz, laktitol veya rifaksimın gibi ilaçlarla amonyak üretimini ve emilimini azaltmayı içerir. Hepatik ensefalopati hastalar için genel destekleyici bakım dehidratasyon ve elektrolit anormalliklerinden kaçınmayı, beslenme desteği sağlamayı ve güvenli bir ortam sağlamayı içerir (107). Hepatik ensefalopati kliniği oluştuktan sonra 1 yıllık sürvey %42, 3 yıllık sürvey %23 bulunmuştur. Hepatik ensefalopati gelişen hastalar karaciğer transplantasyonu gereksinimi açısından değerlendirilmelidir (47).

Hepatosellüler Karsinoma

Sirozlu hastalarda HCC gelişme riski belirgin şekilde artar. Kronik hepatiti olan çoğu hasta, siroz gelişene kadar HCC açısından yüksek risk altında değildir. Bu kuralın istisnaları, siroz yokluğunda HCC geliştirebilen kronik HBV enfeksiyonu olan hastalardır. Sirozun bazı nedenleri HCC için nispeten yüksek bir riske sahiptir. HBV, HCV, nonalkolik steatohepatit ve hemokromatoz kaynaklı sirozu olan hastalar HCC gelişimi açısından daha yüksek risk altındayken, OİH ve Wilson hastalığından kaynaklanan sirozu olanlar daha düşük riske sahiptir. Karaciğerin geniş fonksiyonel rezervi nedeniyle, HCC'li hastalar, hastalık seyrinin başlarında sıklıkla asemptomatiktir ve tanı sıklıkla gecikir. Kompanse sirozu olan bir hastada dekompanseasyon meydana gelmesi HCC'nin geliştiğine dair klinik şüphe uyandırmalıdır. HCC'nin diğer yaygın belirti ve semptomları ağrı, erken doyma, tıkanma sarılığı ve ele gelen kitledir ve bunlar genellikle tümörün kitle etkisiyle ilişkili olarak ortaya çıkar. Serum alfa-fetoprotein düzeyindeki belirgin yükselmeler veya karakteristik radyografik bulguların varlığı HCC tanısını akla

getirir. Yüksek alfa-fetoprotein, akut veya kronik hepatit, gonadal tümörler ve gebelikte de görülebileceğinden HCC için spesifik değildir ve HCC'li hastaların önemli bir kısmında, özellikle tümör küçük olduğunda, AFP normal seviyelerde olabilir (80). HCC tanısı; görüntüleme yöntemleri, alfa-fetoprotein ve gereklilik halinde biyopsi yapılarak konulmaktadır. HCC tedavisi; cerrahi, transplantasyon, ablatif tedavileri içeren küratif tedaviler ve palyatif tedaviler olmak üzere iki biçimde yapılmaktadır (47). Ortotopik karaciğer transplantasyonu ve cerrahi rezeksiyon, küratif tedavi seçenekleridir. Ortotopik karaciğer transplantasyonu sadece tümör rezeksiyonuyla kalmayıp altta yatan karaciğer hastalığını da iyileştirdiği için en iyi tedavi stratejisidir (108).

Portal Ven Trombozu

Karaciğer sirozunun doğal seyri sırasında ortaya çıkabilen bir komplikasyondur. PVT gelişimi asemptomatik olabileceği gibi portal hipertansiyon ve hepatik dekompanseasyona yol açarak hayatı tehdit eden durumlara neden olabilir. Portal akıştaki staz, kompleks edinsel hiperkoagülabilitate bozuklukları ve endotelial disfonksiyona yol açan eksojen faktörler, PVT gelişimi için anahtar faktörlerdir. PVT oluşumu tahmin edilemez olmaya devam etmektedir ve doğal seyri, prognostik önemi ve tedavisi ile ilgili birçok konu hala belirsizdir. Özellikle çoğu PVT vakasında spontan rezolüsyon veya hastalık stabilitesi meydana gelse de, spontan rekanalizasyondan sonra hastalığın progresyonuna veya nüksetmesine zemin hazırlayan faktörler henüz netlik kazanmamıştır. PVT tedavisinde antikoagülasyon ve transjuguler intrahepatik portosistemik şant, güvenli ve etkili kabul edilir ve optimal tedavi süresi hala bilinmese bile seçilmiş vakalarda önerilir (109). Antikoagülasyon tedavi kararı hastanın kanama riskini, özellikle de özofagus varislerini hesaba katarak verilmelidir (80).

2.3. Karaciğer Transplantasyonu

İlk insan karaciğer nakli operasyonu 1963'te Thomas Starzl tarafından gerçekleştirilmiştir(110). Karaciğer transplantasyonu akut karaciğer yetmezliği, son dönem karaciğer hastalığı ve primer karaciğer malignitesi olan hastalarda önemli bir tedavi seçeneğidir, ancak çoğu karaciğer hastalığı için birincil tedavi yöntemi değildir. Karaciğer transplantasyonu nadiren altta yatan hastalığı tedavi

eder. Bu nedenle, bir hastaya transplantasyon kararı verilirken, cerrahinin, tekrarlayan hastalığın ve uzun süreli immünoşüpresyonun doğal risklerinin transplantasyonun potansiyel faydalarına karşı kar zarar oranı göz önünde bulundurulmalıdır (111).

2.3.1. Karaciğer Transplantasyon Endikasyonları

Karaciğer nakli endikasyonları listesi, geri dönüşü olmayan ve tedavi edilebilen son dönem karaciğer hastalığının tüm nedenlerini içerir. 1997'de Amerikan Organ Nakli Hekimleri Derneği ve Amerikan Karaciğer Hastalığı Araştırmaları Derneği, son dönem karaciğer hastalığı olan hastalar için minimum liste kriterlerini ortaya koydu.

Listeye hak kazanmak için, hastanın transplantasyon yapılmadan 1 yıl içinde beklenen sağkalımının $\leq 90\%$ olması gerekir. Karaciğer nakli, uzun süreli sağkalım ve daha iyi bir yaşam kalitesini sağlamalıdır (112).

2.3.1.1. Akut Karaciğer Yetmezliği

Akut karaciğer yetmezliği, sirozu veya bilinen karaciğer hastalığı olmayan bir hastada ensefalopati ve bozulmuş sentetik fonksiyon ($\text{INR} \geq 1.5$) ile birlikte şiddetli akut karaciğer hasarının gelişmesiyle tanımlanır (111). Fulminan hepatik yetmezlik ensefalopati, sarılık ve koagülopati ile karakterizedir. Karaciğer nakli yapılan tüm hastaların %5-6'sını oluşturur (113). Batıda, asetaminofen toksisitesi akut karaciğer yetmezliğinin önde gelen nedenidir ve hepatit A, E, B ve seronegatif hepatit diğer yaygın etiyolojik faktörlerdir.

2.3.1.2. Kronik Karaciğer Yetmezliği

Kronik karaciğer yetmezliğinde nakil yapılması için en önemli gösterge siroz gelişimidir. Fakat tek başına siroz varlığı karaciğer nakil endikasyonu için yeterli değildir (114). Transplantasyon genellikle, bir hastada portal hipertansiyon komplikasyonu veya bozulmuş karaciğer fonksiyonunun bir belirtisi olduğunda düşünülür (115). Varis kanaması, asit ve ensefalopati son dönem karaciğer

hastalığının başlıca belirtileridir ve dekompanseasyon belirteçleri olarak tanımlanır. Dekompansasyonun başlangıcı, önemli ölçüde bozulmuş sağkalım ile ilişkilidir. Sirozlu hastalar, (MELD) skoru ≥ 15 olduğunda tipik olarak karaciğer nakli için adaydır. Bununla birlikte, portal hipertansiyonu olan ancak MELD skoru düşük olan Child B sirozu olan bazı hastalar karaciğer transplantasyonu için aday olabilir. Transplantasyon değerlendirmesi tipik olarak bir hastanın MELD skoru >10 olduğunda başlatılır. Ayrıca hastaların, standart MELD istisna noktalarına uygun komplikasyonları veya durumları varsa karaciğer nakli gerekebilir. Çünkü kronik karaciğer hastalığı ile ilişkili sağkalımı azaltan ancak MELD skora sisteminde doğrudan hesaba katılmayan bazı durumlar vardır.

MELD istisna noktalarına hak kazanan koşullar şunları içerir:

- Hepatoselüler karsinoma
- Hepatopulmoner sendrom
- Portopulmoner hipertansiyon (tedavi ile ortalama arter basıncının <35 mmHg'de tutulabilmesi şartıyla)
- Ailesel amiloid polinöropati
- Primer hiperoksalüri
- Kistik fibrozis
- Hilar kolanjiokarsinom
- Hepatik arter trombozu

Son olarak, hastaların karaciğer hastalıklarıyla ilgili ancak standart MELD istisna noktaları için uygun olmayan karmaşık tıbbi durumları olabilir. Klinisyenler biyolojik MELD skorunun bir hastanın gerçek karaciğer ile ilgili morbidite ve mortalitesini yeterince yansıtmadığına inanıyorsa veya komplikasyonların hastanın yaşam kalitesini ciddi şekilde bozduğuna inanıyorsa karaciğer naklini düşünebilir. Bu komplikasyonlardan bazıları şunlardır:

Antibiyotik baskılayıcı tedavi gören veya tekrarlayan biliyer müdahale gerektiren primer sklerozan kolanjitli hastalarda tekrarlayan kolanjit

Refrakter asit

Refrakter hepatik ensefalopati

Refrakter varis kanaması

Kronik kan kaybına yol açan portal hipertansif gastropati
PBSlu hastada inatçı kaşıntı (111).

2.3.1.3. Karaciğer Maligniteleri

Siroz, yıllık %2 ila %8'lik bir hepatosellüler karsinom insidansı ile ilişkilidir(116). Karaciğer transplantasyonu, küratif tedavi olma avantajını sunduğu ve böylece nüks riskini en aza indirdiği için erken evrelerde HCC tedavisinin temel dayanağı haline gelmiştir.

Bu hastaları transplantasyon listesine almak için çeşitli kriterler oluşturulmuştur. Milan kriterleri erken evre HCC'yi, vasküler invazyon ve metastaz yokluğunda tek lezyonu 5 cm'den küçük olan veya 3'ten fazla lezyonu olmayan, hiçbir lezyonu 3 cm'den fazla olmayanlar olarak tanımlar (117). Bununla birlikte, California Üniversitesi, San Francisco, (UCSF) kriterleri (total tümör yükü 8 cm veya daha az olan; tek lezyonu olup ≤ 6.5 cm olan veya en büyüğü ≤ 4.5 cm olan 3 veya daha az lezyon olan) kullanıldığında ve hastalar Milan kriterleriyle karşılaştırıldığında transplantasyon sonrasında benzer bir sonuç elde edilmiştir (118). HCC'li hastalarda MELD skoru düşük olabilir ve bu durum tedavi edilmezse hastalıklarının ölümcül olmasına rağmen bu hastalara öncelik verilmesini ve hatta listeye alınmasını engelleyebilir. Bu hastalara tümörün evresine göre öncelik verildiğinden, T1 lezyonu olanlara 20, T2 lezyonlarına 24 puan verilir (119). Bu hastalar transplantasyon için beklerken, genellikle kesin tedaviye bir köprü olarak ya transarteriyel kemoembolizasyona ya da radyofrekans ablasyona tabi tutulurlar. Karaciğerin transplantasyon endikasyonu olan diğer yaygın olmayan primer karaciğer maligniteleri, epiteloid hemanjiyoendotelyoma ve hepatoblastomdur. Karaciğerin metastatik lezyonları kötü prognoza sahiptir. Dolayısıyla transplantasyon endikasyonu oluşturmazlar. Bununla birlikte, nöroendokrin tümörler ve kolon adenokarsinomları primerin çıkarılmasından sonra prosedürün ardından iyi bir sonuca sahip olabilirler (113).

2.3.1.4. Metabolik Karaciğer Hastalıkları

Dekompanseasyona ve geri dönüşü olmayan hasara neden olan metabolik karaciğer hastalıkları transplantasyon endikasyonudur. Bunlar; Wilson hastalığı,

herediter hemokromatoz ve α 1-antitripsin eksikliği hastalığıdır. Bu hastalıklar ayrıca diğer organ sistemlerini de etkilerler. Bu nedenle, nakil öncesi nakli engelleyebilecek sistemik hastalığı ekarte etmek için ilgili sistemin değerlendirilmesi gerekir. Tip-1 hiperoksalüri veya ailevi homozigot hiperkolesterolemi gibi sentetik karaciğer fonksiyonları bozulmadan ekstrahepatik organları etkileyen diğer metabolik bozukluklar, ilgili metabolik bozukluk düzeltildikçe transplantasyon endikasyonlarıdır. Çocukluk çağında transplantasyon endikasyonu oluşturan metabolik bozukluklar; üre siklüs defektleri, Criggler-Najjar sendromu, tirozinemi ve kistik fibrozistir (113).

2.3.1.5. Vasküler Bozukluklar

Budd-Chiari sendromu, hepatik venler ve/veya inferior vena cava seviyesinde hepatik venöz çıkışın tıkanması ile karakterizedir. Miyeloproliferatif bozukluklar (%50), malignite (%10), hiperkoagülabilité durumları (%15), inferior vena cava'daki ağlar ve paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (%5) ile ilişkilidir. Hastaların yaklaşık %20'sinde herhangi bir neden bulunamaz. Bu hastalarda transplantasyon endikasyonları, siroz ve akut dekompanseasyon olarak belirlenmiştir. Bu hastaların genellikle nakil prosedüründen sonra ömür boyu antikoagülan tedavi kullanması gerekir (120).

2.3.2. Karaciğer Naklinin Kontraendikasyonları

Karaciğer nakil endikasyonu olan hastalarda Tablo 2.4'deki durumlar varsa nakil için kontrendikasyon oluşturur.

Tablo 2.4. Karaciğer naklinin kontrendikasyonları (113)

Mutlak kontrendikasyonlar	Göreceli kontrendikasyonlar
Şiddetli kardiyopulmoner hastalık	İlerlemiş yaş
Ekstrahepatik malignite (tedavi için onkolojik kriterleri karşılamayan)	Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu
Aktif alkol/madde kötüye kullanımı	Kolanjiokarsinom

Akut alkolik hepatit	Diffüz portal ven trombozu
Aktif enfeksiyon/kontrolsüz sepsis	
Psikososyal destek eksikliği/tıbbi gerekliliklere uyum sağlayamama	
Beyin ölümü	

Şiddetli Kardiyopulmoner Hastalık

Hepatopulmoner sendromdan (HPS) kaynaklanan şiddetli pulmoner hipertansiyon veya hipoksemi, transplantasyon sırasında hastalar için yüksek risk oluşturur. Ortalama pulmoner arter basıncının (PAB) ≥ 50 mmHg olması, işlem sonrası mortalite %100 olduğu için transplantasyon için mutlak bir kontrendikasyondur. PAB'ı 35-50 mmHg arasında olan hastalar transplantasyon sonrası %50 mortaliteye sahiptir. Ortalama PAB değeri < 35 mmHg olan hafif pulmoner hipertansiyonlu hastalar nakil için uygun adaylardır (121). HPS'li hastalarda mortalite, arteriyel hipoksemi (< 50 mmHg PaO₂) varlığında yaklaşık %30'a yükselir (122). Oksijene bağımlı kronik obstrüktif hava yolu hastalığı ve ilerlemiş pulmoner fibrozis transplantasyon için kontrendikasyondur. Oysa reaktif hava yolu hastalığı, hepatik hidrotoraks, kas kaybı ve enfeksiyon geri dönüşümlü durumlar olarak sadece rölatif kontrendikasyonlardır. Semptomatik koroner arter hastalığı, şiddetli ventriküler disfonksiyon, ileri kardiyomiyopati, şiddetli kalp kapak hastalığı ve zayıf ventriküler fonksiyona sahip aort stenozu transplantasyon için mutlak kontrendikasyonlardır. Miyokard iskemisinin giderildiği baypas cerrahisi veya revaskülarizasyon ve anjiyoplasti sonrasında bu hastalar transplantasyon için listelenebilir (113).

Aktif Alkol ve Madde Suistimali

Aktif alkol alımı veya madde kötüye kullanımı transplantasyon için mutlak kontrendikasyondur. Nakil öncesi alkolden uzak durma çoğu transplant programında zorunluluktur ancak alkol alımının kesilme süresi iyi tanımlanmamıştır (6 ay genellikle gereklidir) (123).

Psikososyal Destek

Nakil sonrası hastalar, iyi bir sosyal desteğe ihtiyaç duyarlar. Bunun yokluğunda, immünosupresif ilaçların kullanımına uyum eksikliğinin olması ve sonuçta greft kaybına yol açması muhtemeldir (113).

Yaş

İleri yaş kardiyopulmoner risk faktörleri ile ilişkilidir. Yaşlı hastalarda, şiddetli kardiyopulmoner hastalık ve malignite gibi mutlak kontrendikasyonları ekarte etmek için kapsamlı değerlendirme gerekir. 60-65 yaş üstü hastaların, 1. ve 5. yılda daha genç olanlara göre daha düşük sağkalım oranlarına sahip oldukları gösterilmiştir (124). Ancak artık birçok merkez transplantasyon için eşik değer olarak 70 yaşı kabul etmekte ve bu şekilde iyi sonuçlar alınmıştır (125).

Obezite

Morbid obez hastalarda (Bazal metabolik index (BMI) > 40), artmış kardiyovasküler morbidite nedeniyle transplantasyondan sonra 5 yıllık mortalite artmıştır (126). BMI>35 kg/m² olan alıcılar, transplantasyon merkezinin politikasına göre kişiselleştirilmiş bir yaklaşım gerektirir.

HIV Enfeksiyonu

Daha önce HIV, imünosupresyon ile hastalığın ilerlemesi korkusu nedeniyle transplantasyon için mutlak bir kontrendikasyondur. Ancak oldukça etkili antiretroviral ilaçlar ile virüs kontrolü sağlanmıştır ve transplantasyon şimdi seçenek olarak sunulmaktadır. Bu hastalarda transplantasyon için mutlak kontrendikasyon çoklu ilaca dirençli kontrolsüz HIV hastalığı, lökoensefalopati, ileri derecede malnütrisyon, yaşam desteği gereksinimi ve fırsatçı enfeksiyonları içerir (127). Bu hastalarda nakil, HIV enfeksiyonlarının yönetiminde uzman olan kişilerle birlikte işbirliği içinde yapılmalıdır.

Diğer Enfeksiyonlar

Pnömoni, sepsis, bakteriyemi, osteomyelit ve mantar enfeksiyonu transplantasyondan önce uygun şekilde tedavi edilmelidir ve bunlardan herhangi birinin devam eden varlığı mutlak kontrendikasyondur (113).

2.3.3. Karaciğer Transplantasyon Komplikasyonları

Karaciğer transplantasyonunun başarısı son yirmi yılda istikrarlı bir şekilde arttı ve ilk karaciğer nakli yapıldığı zamandan beri birçok ilerleme kaydedildi. Komplikasyonlar hem nakilden hemen sonra hem de uzun vadede ortaya çıkabilir. İlk dönemde üstesinden gelinmesi gereken ana sorun, akut rejeksiyonun önlenmesi ile birlikte cerrahi sonrası sağkalımdır. Hastaların daha uzun süre hayatta kalmasıyla, uzun vadeli takip ile birlikte temel olarak transplant alıcılarını etkileyen yeni problemler ortaya çıkmıştır (128). Transplantasyon sonrası erken dönemdeki ana komplikasyonlar; greftin işlevi (disfonksiyon ve rejeksiyon), cerrahi teknik, enfeksiyonlar (bakteriyel, fungal ve viral) ve sistemik problemler (pulmoner, renal veya nörolojik) ile ilgilidir. Uzun dönem komplikasyonlar tipik olarak uzun süreli immünosupresif tedavinin bir sonucudur ve diyabetes mellitus, sistemik arteriyel hipertansiyon, de novo neoplazi, organ toksisitelerini, özellikle nefrotoksisiteyi içerir (129). Transplantasyon sonrası gelişebilen komplikasyonlar erken ve uzun dönem komplikasyonlar olarak ikiye ayrılabilir. Erken ve uzun dönem komplikasyonlar tablo 5’de verilmiştir .

Tablo 2.5. Karaciğer transplantasyonunun komplikasyonları (128)

Erken komplikasyonlar	Uzun dönem komplikasyonlar
Medikal komplikasyonlar; • Hemodinamik komplikasyonlar • Solunumsal değişiklikler • Renal disfonksiyon • Nörolojik komplikasyonlar	Kronik rejeksiyon Renal yetmezlik Arteriyel hipertansiyon

	Diabetes mellitus
Cerrahi teknik ile ilgili;	Dislipidemi
• Post-op kanama • Vasküler komplikasyonlar • Safra yolu komplikasyonları	Obezite
	İskelet sistemi komplikasyonları
Greft disfonksiyonu;	Nörolojik komplikasyonlar
• Primer zayıf fonksiyon • Akut selüler rejeksiyon • Rekürren viral hepatitler	Malignensiler
İnfeksiyonlar;	
• Bakteriyel • Viral • Fungal	

2.3.3.1. Erken Komplikasyonlar

Ameliyat sonrası teknik ve organik medikal komplikasyonlar, primer disfonksiyon, greft rejeksiyonu ve enfeksiyonlar başlıca kısa vadeli komplikasyonlardır.

Teknik komplikasyonlar

Teknik komplikasyonların prevalansı ortalama %26'dır. Arteriyel komplikasyonlar, özellikle hepatik arter trombozu, (prevalans %1,5 ila %25 arasında değişir) en sık görülenleridir.

Hepatik arter trombozu gelişimi; zayıf arteriyel akım, artmış sinüzoidal direnç, arter yaralanması, anastomoz darlığı ve hiperkoagülabilité durumu gibi birçok nedene bağlanmıştır. Semptomlar oldukça değişken olup gelişim ve tanı

zamanlamasına bağlıdır. Tromboz erken bir aşamada meydana geldiğinde, tipik olarak greftin iskemisine/nekrozuna yol açar. Aksine, daha sonraki bir zaman aralığında meydana geldiğinde, genellikle biliyer komplikasyonlara (intrahepatik biliyomalar ve biliyer stenoz) yol açar ancak greft fonksiyonunu korur. Tanı doppler USG, seçici arteriyogram veya BT taraması ile doğrulanır. Akut formda tromboliz tedavisi, cerrahi radyoloji ile gerçekleştirilebilir. Arteriyel tromboembektomi, girişimsel radyoloji veya cerrahi müdahale ile yapılabilecek bir alternatif olabilir. Bu seçeneklerin başarısız olduğu hastalarda acilen yeniden transplantasyon gerekebilir. Geç formda, tedavi esas olarak trombozdan kaynaklanan biliyer komplikasyonları önlemeye/tedavi etmeye odaklanır. Antibiyotik tedavisi, perkütan drenaj, biliyoenterik bypass veya elektif re-transplantasyon potansiyel yaklaşımlardır. Genel olarak, arteriyel tromboz tanısı konan hastaların %50-70'inde re-transplantasyon gerekir (128).

Portal ven trombozu; genel prevalansı %2-3 olan nadir bir komplikasyondur. Transplantasyon öncesi oluşan portal tromboz, splenektomi ve geçirilmiş portal hipertansiyon cerrahisi ile ilişkilidir. Akut formda, klinik tabloya karaciğer yetmezliği semptomları hakimken; geç formda aksine, portal hipertansiyon tipik prezentasyondur. Bazı durumlarda, sadece venöz anastomoz darlığı vardır. Bu durumlarda anjiyografi ile perkütan dilatasyon sorunu çözebilir. Ek seçenekler arasında cerrahi rezeksiyon ve ardından venöz greft ile/greft olmadan doğrudan anastomoz yer alır(130, 131).

Biliyer komplikasyonlar; özellikle canlı donörden yapılan karaciğer transplantasyonlarının aşıl topuğu olarak kabul edilir. Biliyer fistül ilk olarak, teknik hatalara veya safra yolu iskemisine sekonder anastomoz açılmasına bağlı olarak ilk ayda ortaya çıkabilir. Ayrıca T-tüp'ün çekildiği üçüncü ayda sık görülen bir komplikasyondur. Klinik tablo, asemptomatik bir hastada kolestatik enzimlerin yükselmesinden bakteriyel kolanjite bağlı septik şok gelişime kadar değişkenlik gösterebilir (132). Ameliyat sonrası erken dönemdeki kanama, bazı serilerde %20'ye ulaşan değişken prevalansa sahip başka bir potansiyel komplikasyondur. Önceden var olan koagülopati, ameliyat sırasında gelişen önemli kanamalar ve/veya ani zayıf sentetik fonksiyon bu komplikasyonla ilişkili faktörlerden bazılarıdır. Tipik olarak transplantasyondan sonraki ilk 48 saat içinde teşhis edilir

ve çoğu durumda konservatif bir yaklaşımla azalır. Olguların %10-15'inde tekrar ameliyat gerekir ve kanamanın nedeni bunların sadece %50'sinde bulunur (133, 134).

Medikal Komplikasyonlar

Nakil olumlu geliştiğinde, hasta spontan solunumda, korunmuş böbrek fonksiyonu ve giderek artan karaciğer aktivitesi ile birlikte hemodinamik olarak stabildir ve uyanıktır. Komplikasyonlar geliştiğinde yoğun bakımda kalış süresi uzar ve mortalite artar. Nakil sonrası erken dönemde küresel ölüm oranı yaklaşık %5-10'dur. Nakil sonrası bu erken dönemde beklenen en sık komplikasyonlar hemodinamik değişiklikler, solunumsal, renal ve nörolojik komplikasyonlardır (128).

Hemodinamik komplikasyonlar; nakil sonrası erken dönemde sık görülür. Bunlardan en yaygın olanı, esas olarak immünosupresif ilaçların etkisinden, yoğun ağrı varlığından veya aşırı sıvı replasmanına sekonder hipervolemiden kaynaklanan arteriyel hipertansiyondur. Genellikle kalsiyum kanal inhibitörleri ve/veya diüretik verilmesi ile kontrol edilir. Hepatik reperfüzyona ve transplantın kendisine bağlı olarak özellikle serum sodyumu, potasyumu, kalsiyumu ve magnezyumundaki elektrolit değişiklikleri kardiyak aritmiye neden olabilir ve bu nedenle hızlı tedavi edilmesi gerekir. Eğer bu değişiklikler uzun süreli devam ederse, asidoz, böbrek veya karaciğer yetmezliği gibi ek faktörler dışlanmalıdır (128).

Solunumsal değişiklikler; ventilasyon kapasitesinin azalmasına neden olan herhangi bir abdominal cerrahinin sonucu olarak veya diyafram motilitesinde azalma ve/veya asit varlığı ile birlikte ortaya çıkabilir. Ağırlıklı olarak sağda olan plevral kaçak, bazı serilerde %100'e varan bir prevalans ile en sık görülen komplikasyondur.

Belirleyici faktörler, önceden var olan hipoproteinemi, ameliyat sırasında büyük miktarlarda sıvı replasmanı yapılması ve böbrek yetmezliğinin gelişmesidir. Bu koşullar ayrıca interstisyel ödem ve akut pulmoner ödem için zemin hazırlayabilir. Mekanik ventilasyondan erken ayrılma, olumlu sonucun dolaylı bir göstergesidir. Primer greft yetmezliği, kanama, solunum yolu enfeksiyonu, respiratuvar distres sendromu veya embolijenik problemler cerrahiye sekonder mekanik ventilasyondan ayrılmayı zorlaştırabilir (135).

Renal disfonksiyon; bu dönemde böbrek fonksiyonundaki değişikliklerle ilişkili potansiyel birçok neden vardır. Önceden böbrek fonksiyon bozukluğu varlığı, perioperatif kanama, hipotansiyon ile vasküler klempleme, nefrotoksik ilaç kullanımı, sepsis, şok durumu ve greft fonksiyon bozukluğu bu nedenlerden bazılarıdır. Renal disfonksiyon, 2-3 mg/dL'nin üzerinde bir kreatinin seviyesi ve/veya bazal serum kreatinininde %50'den fazla bir artış ile tanımlanır. Klinik belirtiler, oligüri, 0,5 mL/kg/saat'ten daha az diürez, elektrolit değişiklikleri, asit, ödem olan asit/baz bozuklukları ve ameliyat sonrası ikinci ve dördüncü günler arasındaki kreatinin düzeylerindeki artıştır. Yeterli renal perfüzyonu sağlamak için övolemik durumun sürdürülmesi gerektiğinden, agresif sıvı replasmanı yapılması gerekebilir (128).

Nörolojik komplikasyon; hem ameliyata hem de kullanılan ilaçlara yanıt olarak hastanın durumu değişebilir. Potansiyel komplikasyonlar arasında koagülopati ve hipertansiyona bağlı intrakraniyal kanama, hemoraji veya hipoksiye bağlı hipoksik iskemik ensefalopati ve siklosporin, takrolimus veya antibiyotiklerin etkisine bağlı konvülsiyonlar yer alır. İlaç toksisitesine ve/veya önceden var olan koşullara (alkol, diyabet...) bağlı olarak miyopatiler veya nöropatiler de gelişebilir. En sık görülen nörolojik değişiklikler, ajitasyon ve konfüzyon epizodları ile oryantasyon bozukluğudur; tipik olarak konservatif tedaviye yanıt verirler (136).

Greft Disfonksiyonu

Nakledilen karaciğer transaminazların ilerleyici azalması, faktör V, protrombin ve trombositlerin artması, asidozun kontrolü, amonyumun normalleşmesi, iyi safra üretimi ve ensefalopatinin yokluğu ile kendini gösteren normal bir postoperatif seyir izleyebilir. Greft disfonksiyonu postoperatif erken dönemde (erken disfonksiyon) veya hastanın takibinde geç dönemde (tipik olarak orijinal hastalığın tekrarlaması veya kronik rejeksiyon ile ilişkili) ortaya çıkabilir.

Erken greft disfonksiyonu şunlardan kaynaklanabilir:

- 1) Greftin kendi sorunları (primer disfonksiyon, nonspesifik kolestatik sendrom, rejeksiyon)
- 2) Cerrahi tekniğin komplikasyonları (vasküler veya biliyer komplikasyonlar)

3) İlaç ilişkili karaciğer toksisitesi (örneğin; siklosporin) veya enfeksiyonlar (CMV, bakteriyel) gibi diğer nedenler

Primer greft yetmezliği, postoperatif ilk yedi gün içinde hastanın ölümüne veya re-transplantasyonuna neden olan, bireyin yaşamını sürdürmek için zayıf karaciğer fonksiyonunun olduğu klinik durum olarak tanımlanır. Nakil sonrası erken dönemdeki en ciddi durumlardan biridir. Karaciğer enzimlerinin yükselmesi, bozulmuş safra eliminasyonu, ensefalopati ve koagülopati ile birlikte karaciğerin ani işlevsizliği ile karakterizedir. İnsidansı %5-10 olarak tahmin edilmektedir. Bir dizi predispozan durum olmasına rağmen (ileri yaş, hemodinamik instabilite, suboptimal donörler, soğuk iskemi süresi, reperfüzyon hasarı, bağırsak endotoksinlerinin salınımı, ilaç ilişkili karaciğer toksisitesi) komplikasyonun kesin nedeni bilinmemektedir. Greft disfonksiyonu geliştiğinde 24-48 saat sonra klinik durumda gerileme gözlenmezse çoklu organ yetmezliği gelişimini önlemek için mümkün olan en kısa sürede re-transplantasyon düşünülmelidir. Bu durumda re-transplantasyon ilişkili mortalite çok yüksektir (137, 138).

Rejeksiyon

İmmüsupresyonun yokluğunda, nakledilen bir organ her zaman progresif immün aracılı saldırı yaşar. Rejeksiyon hiperakut, akut ve kronik olarak ayrılabilir. Hiperakut yanıtlar dakikalar ile saatler içinde ortaya çıkar, antikor ve kompleman aracılıdır ve genellikle geri dönüşümsüzdür. Akut rejeksiyon hücre aracılıdır, günler ile aylar içinde meydana gelebilir ve şu anda mevcut olan çeşitli immüsupresif ilaçlar kullanılarak tersine çevrilebilir. Kronik rejeksiyon genellikle birkaç ay içinde meydana gelir, mevcut tedaviye yanıt vermeyebilir ve greft kaybı nedeni olabilir (137, 138). Artan serum transaminaz seviyeleri olan ve özellikle subterapötik kan seviyelerinde immünosupresif tedavi alan karaciğer nakli alıcılarında tanı düşünülmelidir. Tanıyı doğrulamak için karaciğer biyopsisi zorunludur. Tedavi, başlangıçtaki immünosupresif dozlarının artışlarına, daha güçlü bir ajana geçişe (örneğin, siklosporinden takrolimusa), ilave bir ajanın (mikofenolat mofetil) eklenmesine ve intravenöz bolus pulse kortikosteroidlerin verilmesine dayanır. Tekrarlayan akut rejeksiyon epizodları, ikinci sıra immünosupresif ajanların verilmesine ihtiyaç olduğunu gösterebilir (139, 140).

Enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar, hastanın ölümüne neden olabilecek ana komplikasyonlardan biridir. Nakil yapılan hastaların yarısından fazlasında en az bir enfeksiyon gelişir ve karaciğer nakli alıcılarındaki ölümlerin yarısından fazlasından enfeksiyonlar sorumludur. Enfeksiyon kaynağı şunlar olabilir:

- a. Donör organ ve transfüze edilen kan ürünleri (özellikle sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüsü, HBV ve HCV gibi viral enfeksiyonlar),
- b. Önceki enfeksiyonun yeniden aktivasyonu,
- c. Eksojen mikroorganizmalar veya endojen floradaki mikroorganizmalar tarafından oluşturulan invazyon

Enfektif organizma ve enfeksiyonun tipi, transplantasyon sonrası geçen süre ile yakından ilişkilidir. İlk ay boyunca enfeksiyonlar tipik olarak hastane kaynaklıdır. İkinci aydan altıncı aya kadar olan daha yüksek immünosupresyon alınan aradönemde, bakteriyel enfeksiyonlar (fırsatçı bakteriler), viral enfeksiyonlardan (özellikle sitomegalovirüs, HCV, Epstein-Barr ve adeno-virüslerin tekrarı) daha az görülür. Viral enfeksiyonları azalan sıklık sırasına göre mantarlar (Pneumocystis Jirovecii, Candida, Aspergillus ,Kriptokokkozis), bakteriler (Mycobacteria, Nokardia ve Listeria) ve parazitler izler (141). Altıncı aydan sonra nakledilen organın normal çalışması ve minimum immunsupresif dozlar ile bakteriyel enfeksiyonların sıklığı genel popülasyona benzer rakamlara iner ve bu dönemde enfeksiyon nedenleri toplum kaynaklı patojenik bakterilerdir. Bu dönemdeki enfeksiyonlar esas olarak solunum yollarını etkiler ve en sık etkenler Pnömonokok ve Hemofilus influenza'dır.

2.3.3.2. Uzun Dönem Komplikasyonlar

Transplantasyonun ilk yıllarında, karaciğer transplantasyonu çok kritik durumdaki hastalar için deneysel bir prosedürdü ve son tedavi seçeneği olarak görülüyordu. Bu koşullarda, uzun vadeli komplikasyonlar pek fazla endişe yaratmıyordu. Günümüzde, çoğu nakil merkezinde sağ kalımın artmasıyla birlikte, uzun vadede gelişen ve immünosupresif tedaviyle yüksek oranda ilişkili olan komplikasyonlara giderek daha fazla dikkat edilmektedir. En sık görülen komplikasyonlar kronik böbrek yetmezliği, sistemik arteriyel hipertansiyon,

diabetes mellitus, dislipidemi, obezite, kemik veya nörolojik komplikasyonlar, de novo tümörlerin gelişimidir.

Kronik Rejeksiyon

Kronik rejeksiyon genellikle nakilden en az 6 ay sonrasına kadar belirgin değildir. En sık klinik ve biyokimyasal kolestaz ile ortaya çıkar. Kronik rejeksiyonun doğrulanması için karaciğer biyopsisinde küçük safra kanalları kaybının ve obliteratif anjiyopatinin gösterilmesi gerekir. Erken evrelerde, değişiklikler yoğun portal trakt infiltrasyonu ve safra kanalı endoteliti ile birlikte akut rejeksiyonu taklit edebilir. Arter dallarının köpüksü makrofajlarla infiltrasyonunun varlığı tanıyı destekler (142). Tedavi, akut rejeksiyonla aynı prensiplere dayanmaktadır. Bilirubin düzeyi 10 mg/dl'nin üzerine çıktığında, immünosupresif tedaviye yanıt yaygın değildir ve karaciğer nakli düşünülmelidir.

Kronik Böbrek Hasarı

Transplantasyon sonrası gelişen kronik böbrek hasarı, kalsinörin inhibitörlerinin (siklosporin ve takrolimus) kullanımı ile yakından ilişkilidir. Prevalans, kronik böbrek hasarını tanımlamak için kullanılan kritere ve böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan yöntemle bağlı olarak değişkendir. Belirgin böbrek hasarı, serum kreatinin seviyesinin 2.3 mg/dl'nin üzerinde veya glomerüler filtrasyon hızının 50 ml/dk'nın altında olması ile tanımlanır. Kalsinörin inhibitörlerine bağlı kronik nefrotoksisite, vasküler hasarı, tübüler atrofiyi ve interstisyel fibrozu içerir. Nakil sonrası ilk yılda böbrek yetmezliği gelişiminde rol oynayan risk faktörleri, ileri alıcı yaşı, nakil sonrası CMV enfeksiyonu, ameliyat sırasında veya ameliyat sonrası aşamada hemen diyaliz ihtiyacı ve yeniden nakildir.

Arteriyel Hipertansiyon

Arteriyel hipertansiyon karaciğer nakli alıcılarında sık görülen bir komplikasyondur. Prevalansı, transplantasyon sonrası ilk aylarda %50-70 arasında değişir. Daha sonrasında muhtemelen immünosupresif dozların azaltılmasına bağlı olarak azalır. Arteriyel hipertansiyon, takrolimus içeren immünosupresyon protokollerinde siklosporin içerenlere göre daha az sıklıkta ve daha geç görülür. Steroidler de hipertansiyon gelişiminde önemli bir rol oynar ve steroidlerin kesilmesi kan basıncının düzelmesiyle ilişkilidir. Arteriyel hipertansiyon

tedavisinin genel prensipleri, düşük sodyum diyeti ve kilo kaybı gibi genel popülasyondakilere benzerdir (143).

Diyabetes Mellitus(DM)

Hastalarda %4 ila %20 oranında transplantasyondan sonra DM gelişir. Prevalans, transplantasyondan bu yana geçen süreye ve özellikle immünosupresif ilaçlara bağlıdır. Transplantasyon sonrası ilk dönemde, muhtemelen yüksek dozlarda kalsinörin inhibitörü ve steroid kullanımına bağlı olarak DM çok sık görülür. Uzun süreli steroid kullanımı, insülin direnci gelişimine zemin hazırlar. Ek olarak, siklosporin ve takrolimus, insülin sentezi ve sekresyonunun değişmesine neden olabilir. Ek risk faktörleri; ileri alıcı yaşı, ailede diyabet öyküsü, obezite ve rejeksiyon epizodlarının sayısıdır (144, 145).

Dislipidemi

Nakil sonrası değerlendirmede %17-66 oranında diyet ve/veya farmakolojik tedavi gerektirebilecek serum lipid değişiklikleri gelişir. Transplantasyon sonrası hiperlipidemi etiyolojisi, diyet, genetik yatkınlık, de novo DM, transplantasyon sonrası böbrek fonksiyon bozukluğu ve immünosupresif tedavi gibi birçok faktörü içerir. Özellikle, steroidler, VLDL'nin artan hepatik sekresyonunun ve bunun LDL'ye dönüşümünün aracılık ettiği hiperlipidemi başlangıcında önemli bir rol oynar. Kalsinörin inhibitörü kullanımı ayrıca hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi gelişimi ile de ilişkilidir. Sirolimus, ana yan etkisi hiperlipemi olan bir immünosupresif ilaçtır.

Diyet, kilo verme, DM'nin ve arteriyel hipertansiyonun sıkı kontrolü ile birlikte sigara içme ve içkiyi bırakma başlangıç önlemleridir. İkincil olarak, pravastatin gibi HMG-CoA redüktaz inhibitörü ilaçlar ikinci sıra alternatif olarak kullanılabilir (128).

Obezite

Obezite, transplantasyon yapılan hastalarda prevalansı %15-40 arasında değişen çok sık görülen bir komplikasyondur. Transplantasyondan sonraki ilk bir yıl en fazla kilo alımının olduğu dönemdir. Obezite gelişiminde, transplantasyon öncesi obezite varlığı, transplantasyon sonrası sedanter yaşam tarzı ve transplantasyon sonrası daha fazla gıda alımı dahil olmak üzere birçok faktör rol

oynamaktadır. İlaçlar da obezite gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır; siklosporin ile obezite sıklığı takrolimusa göre daha fazla görünmektedir. Obez hastalarda ilk 6 ay içinde steroidlerin kesilmesi faydalı olabilir. Tedavide ilk adımlar diyet ve fiziksel egzersizin aşamalı olarak başlatılmasını içermelidir (144, 145).

Kemik komplikasyonları

Osteopeni, özellikle kolestatik hastalığı olan, ilerlemiş kronik karaciğer hastalarında sık görülür. Küresel olarak, karaciğer nakli alıcılarının %20-40'ında travmatik kemik kırıkları mevcuttur. Kolestatik hastalık nedeniyle nakil yapılan ve tekrar nakil yapılan hastalarda bu prevalans %65'e çıkmaktadır. En sık yerleşim yerleri vertebralar ve kaburgalardır. Karaciğer hastalığının patogenezi ile ilişkili hormonal değişiklikler, uzun süreli immobilizasyon ve özellikle steroidler olmak üzere immünosupresif tedavi gibi birçok faktör suçlanmıştır. Kalsiyum, D vitamini, kalsitonin ve bifosfonatlar, transplantasyon sonrası osteoporozu önlemek için kullanılmıştır. Ancak en iyi yaklaşım konusunda henüz bir fikir birliğine varılamamıştır (146, 147).

Nörolojik Komplikasyonlar

Kalsinörin inhibitörü kullanılan karaciğer nakli alıcılarının büyük bir kısmında, belli bir dereceye kadar nörotoksisite gelişir. Prevalans takrolimus ile siklosporine göre biraz daha yüksek görünmektedir. En sık görülen semptom olan tremor, genellikle kalsinörin inhibitörlerinin doz azaltımına yanıt verir. Baş ağrısı, parestezi ve uykusuzluk, görülebilecek diğer şikayetlerdir. Kronik baş ağrısı, kalsinörin inhibitörü dozlarının azaltılmasıyla düzelebilir; başka bir neden tanımlanmazsa, beta blokerler, trisiklik antidepresanlar ve kalsiyum kanal blokerlerinin kullanılması faydalı olabilir (136).

Maligniteler

Nakil sonrası gelişen de novo malignite, organ naklinin iyi bilinen bir komplikasyonudur. Solid organ nakli yapılan hastalarının %5-15'inde, normal popülasyonda görülenin iki katına çıkan kanser prevalansı ile de novo tümör gelişir. İmmünsupresyonun süresi ve yoğunluğu, transplantın tipi ve transplantasyona neden olan hastalık bu komplikasyonla ilişkili bilinen faktörlerdir. Malign tümörler

transplantasyondan sonra herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Kaposi sarkomu, ardından lenfoproliferatif bozukluklar genellikle en erken gelişenlerdir. Daha sonrakiler vulva ve perinenin cilt tümörleri ve karsinomlarıdır. Alkolik siroz nedeniyle nakil yapılan hastalarda daha yüksek oranda orofaringeal kanser tanımlanmışken HCV-sirozu nedeniyle nakil yapılan hastalarda lenfoproliferatif sendromlardaha sık görülmektedir. Nakil yapılan hastadaki malign tümörlerin doğal seyri, normal popülasyondan farklı olma eğilimindedir; daha erken yaşta ortaya çıkarlar, teşhis edildiklerinde daha ileri evrede olma eğilimindedirler, daha agresiftir ve doğrudan tümörle ilişkili yüksek mortaliteye neden olur (148, 149).

2.4. Sarkopeni

2.4.1. Tanımı

Sarkopeni, yaygın ve ilerleyici kas kütlesi kaybı, kas gücünde azalma ve sonucunda ortaya çıkan fonksiyonel bozulma ile karakterize bir sendromdur (150). Sarkopeni terimi ilk olarak 1984'te Rosenberg tarafından yaşa bağlı kas kütlesi kaybı bağlamında kullanılmıştır.

Sarkopeninin ilk tanımları kas kütlesi kaybına odaklanmıştır, hastalık sürecinin bir parçası olarak kas kuvvetindeki kayıp ve fiziksel bozulma dikkate alınmamıştır (151). 2010 Avrupa Yaşlı İnsanlarda Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP), sarkopeniyi, fiziksel sakatlık, düşük yaşam kalitesi ve ölüm gibi olumsuz sonuç riski taşıyan, ilerleyici ve genel iskelet kası kütlesi kaybı ve kas gücü kaybı ile karakterize bir sendrom olarak tanımlamıştır.

2.4.2. Epidemiyoloji

Sarkopeninin rapor edilen prevalansında önemli bir değişkenlik vardır. Birleşik Krallık'ta toplumda yaşayan yaşlı yetişkinler (ortalama yaş 67) üzerinde yakın zamanda yapılan bir araştırmada, EWGSOP kriterleri kullanılarak sarkopeni prevalansının erkeklerde %4.6 ve kadınlarda %7.9 olduğu bulunmuştur (152). Amerika Birleşik Devletleri'nde, ortalama yaşı 70.1 olan yaşlı yetişkinler arasında yapılan bir araştırma, sarkopeni prevalansının %36.5 kadar yüksek olduğunu bildirilmiştir (153). Toplumda yaşayan yaşlı yetişkinlerden oluşan bir Japon

popülasyonunda sarkopeni prevalansı erkeklerde %2,5 ila %28,0 ve kadınlarda %2,3 ila %11,7 arasında (yağsız vücut kütleini ölçmek için çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi [DEXA] kullanılarak) ve erkeklerde %7,1 ila %98,0 ve kadınlarda %19,8 ila %88,0 arasında olduğu (biyoelektrik empedans analizi ile ölçülmüştür) bulunmuştur (154). Sarkopeni prevalansı ile ilgili veriler arasında ciddi farklar görülmektedir. Sarkopeni tanısında kullanılan ölçüm yöntemlerinin ve referans değerlerinin farklılık göstermesi; sarkopeni prevalansının yaş, cinsiyet, ırk ve yaşam yeri (hastane, bakımevi, ev) gibi faktörlerden oldukça fazla etkilenmesi bu farklılığın nedenlerindendir (150).

2.4.3. Etiyoloji

Sarkopeni, çoğu kişi tarafından yaşlanmanın kaçınılmaz bir parçası olarak kabul edilir. Ancak sarkopeninin derecesi oldukça değişkendir ve belirli risk faktörlerinin varlığına bağlıdır. Azalmış kas aktivitesi ile ilgili tüm durumlar sarkopeniye yatkınlık oluşturur (örneğin; hareketsiz yaşam tarzı, hastaneye yatış, hareketsiz kalma, uzun süreli yatak istirahati). Bazı hastalıklar; endokrin bozukluklar, maligniteler, kronik inflamatuvar hastalıklar ve ileri organ yetmezliği (kalp, akciğer, karaciğer, böbrek veya beyin) gibi kronik inflamasyon ve metabolik düzensizlikler yoluyla sarkopeni gelişimine neden olabilirler (155).

Sarkopeni gelişimi için risk faktörleri farklı kategorilerde gruplandırılabilir:

Kişisel Faktörler: Yaş ve cinsiyetin sarkopeni prevalansını etkilediği iyi bilinmektedir (156). Ayrıca, düşük doğum ağırlığı da dahil olmak üzere, yaşamın erken dönemlerindeki olaylar, yaşamın ilerleyen dönemlerinde sarkopeni riskini artırır ve çeşitli genetik özellikler, yaşam boyunca kas metabolizmasını ve döngüsünü etkiler (157).

Hormonal Faktörler ve İnflamasyon: Çeşitli hormon (örneğin, testosteron, östrojenler, büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü-1) düzensizlikleri yaşlanma ile tanımlanmıştır ve azalan kas kütlesi ile ilişkilidir (158). Yaşlanma sürecinin bir özelliği olan kronik düşük dereceli (subklinik) inflamasyon da sarkopeninin patogeneğinde rol oynar (159). Son olarak, miyositlerdeki mitokondriyal disfonksiyonun yaşlanmayla birlikte kas kaybına önemli bir katkıda bulunduğu düşünülmektedir (160).

Yaşam Tarzı Alışkanlıkları: Gıda alımında ve özellikle protein alımında azalma, sedanter yaşam şekli veya yaşam boyu fiziksel aktivitede azalma, alkol kötüye kullanımı ve tütün kullanımı dahil olmak üzere yaşam tarzı seçimlerinin tümü, yüksek sarkopeni riski ile ilişkilendirilmiştir (161).

Kronik Sağlık Koşulları: Birçok uzun süreli sağlık durumu (bilişsel bozulma, duygudurum bozuklukları, diyabet ve son dönem organ hastalıkları dahil) hızlandırılmış kas kütlesi ve gücü kaybı ile ilişkilidir (161).

2.4.4. Histopatoloji

Erken sarkopeni, kas boyutunda azalma ile karakterizedir. Zamanla, kas dokusu kalitesinde de azalma meydana gelir. Kas dokusu kalitesindeki azalma, kas liflerinin yağ ile yer değiştirmesi, fibroziste artış, kas metabolizmasındaki değişiklikler, oksidatif stres ve nöromusküler kavşağın dejenerasyonu ile karakterizedir (162). Kas liflerindeki histolojik değişiklikleri inceleyen çalışmalar, sarkopeninin ağırlıklı olarak tip II (hızlı kasılan) kas liflerini etkilediğini, tip I (yavaş kasılan) liflerin ise çok daha az etkilendiğini ortaya koymaktadır (163). Sarkopenide tip II liflerin boyutu %50'ye kadar küçülebilir. Yaşlıların kas kesitlerini genç bireylerinkilerle karşılaştıran histolojik çalışmalar, dokuzuncu dekatta en az %50 daha az tip I ve tip II lifi olduğunu ortaya çıkarmaktadır (164). Anatomik ve elektrofizyolojik çalışmalardan elde edilen sonuçlar, yaşlanma ile birlikte ön boynuz hücrelerinin ve ventral kök liflerinin kaybını göstermektedir (165). Bu değişiklikler ise kronik bir nöropatik sürecin, azalmış kas kütlesine yol açan motor nöron kaybına katkıda bulunduğunu düşündürülebilir. Yaşam tarzı, hormonlar, inflamatuvar sitokinler ve genetik faktörler gibi diğer faktörler de bu histolojik değişiklikleri etkiler.

2.4.5. Klinik Bulgu ve Semptomlar

Yaşsız kas kütlesindeki kayıp sarkopeninin ayırt edici belirgin özelliiktir. Vücut bileşimindeki değişikliğin tespiti obezite, yağ kütlesindeki değişiklikler ve/veya ödem varlığında güçleşebilir. Bu nedenle kilo, ekstremiteler veya bel çevresindeki değişiklikler, kas kütlesi değişikliklerinin güvenilir göstergeleri

olmayabilir. Sarkopeninin tanınması, genellikle hiçbir semptom göstermediği için zordur (166).

2.4.6. Teşhis

Sarkopeninin değerlendirilmesi için, kas kuvvetinin ve kas kütlesinin objektif olarak ölçülmesi gereklidir. Sarkopeni değerlendirmesi yürüme hızı, el kavrama kuvveti ve baldır çevresi ölçümü, biyoempedans analizi (BIA), görüntüleme yöntemleri (Dual Enerji x-ray absorbsiyometri (DEXA), BT ve manyetik rezonans görüntüleme) olmak çeşitli yöntemler kullanılarak yapılır. Bu önlemlerin hiçbiri sarkopeni değerlendirmesi için çok hassas veya spesifik değildir (167, 168). 1998'de Baumgartner ve arkadaşları, sarkopeni için standart bir ölçü olarak normal bir referans popülasyonla karşılaştırıldığında DEXA ile belirlenen yağsız vücut kütlesini kullanmayı önermiştir. Sarkopeni tanımlanırken, cinsiyete özgü sağlıklı genç yetişkinler için yağsız kütle ortalamasının 2 standart sapma altı cut-off noktası olarak belirlenlenmiştir. Bu metodoloji, pratik ve negatif sonuçlar için prediktif olduğu için umut vermiştir (169). Ayrıca, osteoporoz teşhisi için 1996 Dünya Sağlık Örgütü DEXA metodolojisine benzerliği göz önüne alındığında, osteoporoz taramasında kullanılan aynı tarama, hastaya herhangi bir ek maliyet veya radyasyon maruziyeti olmadan sarkopeninin derecesini tahmin etmek için kullanılabilir. Bununla birlikte, bu yöntemin, DEXA'nın toplam vücut kütlesine göre kas veya kas kütlesi içindeki su tutulmasını veya yağ infiltrasyonunu ayırt etme yeteneği gibi çeşitli sınırlamaları vardır. Bazı araştırmacılar bu sınırlamaları açıklamak için çeşitli yöntemler önermiştir ancak bugüne kadar sarkopeni teşhisi için evrensel olarak kabul edilmiş bir yöntem yoktur. Sarkopeninin ilk tanımı, European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) geriatrik beslenme ve kronik zayıflama hastalıklarında kaşeksi-anoreksiya özel ilgi grupları tarafından revize edildi (170).

Sarkopeni şu şekilde tanımlanmıştır (konsensüs beyanı):

1. Aynı cinsiyetten ve etnik kökenden genç yetişkinlerde (üçüncü NHANES popülasyonunda 18-39 yaş arası) ölçülen kas kütlesinin ortalamasının 2 standart sapmadan daha düşük olması.

2. Düşük yürüme hızı (örn. 4 dakikalık yürüme testinde 0,8 m/s'nin altında yürüme hızı)

European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) sarkopeni için aşağıdaki tanı kriterlerini önermiştir:

1. İskelet kası kütle indeksinin erkeklerde 8.90 kg/m²' den, kadınlarda ise 6.37 kg/m² den daha az olduğu düşük kas kütlesi olması.

2. El kavrama kuvvetinin, erkeklerde 30 kg'dan ve kadınlarda 20 kg'dan daha düşük olması

3. Yürüme hızının 0,8 m/s'den daha yavaş olduğu düşük fiziksel performans varlığı (171).

Sarkopeni tanısı için, düşük kas kütlesi varlığına ek olarak düşük kas kuvveti veya düşük fiziksel performansın varlığını gerekir. Ek olarak, EWGSOP, düşük kas kütlesi varlığına ve fonksiyonel bozuklukluğun varlığına veya yokluğuna bağlı olarak sarkopeninin 3 farklı kategoride evrenlenmesini önermiştir.

2.4.7. Tedavi

Sarkopeni yönetimi için beslenme, yeterli miktarda makro besin ve mikro besin alımı sağlanarak optimize edilmelidir. Beslenme şu şekilde özetlenebilir; günde 24 ila 36 kcal/kg kalori alınmalı, 3 öğüne eşit olarak dağıtılmış şekilde 1.0-1.5 g/kg günlük protein alımı sağlanmalıdır. Fiziksel aktivite, özellikle direnç antrenmanı, kas gücünü ve fiziksel performansı artırmanın temel taşıdır. The American College of Sport Medicine(ACSM) ve American Heart Association(AHA), zayıf yaşlı kişilerde bile kas boyutunda ve gücünde artış elde etmek için haftada 2 veya 3 kez ağırlık çalışması önermektedir (172, 173). Egzersizin faydalı etkileri, bir miyostatin inhibitörü olan follistatin'in hepatik sentezini arttırarak ve büyüme hormonu ve testosteron gibi anabolik hormon salınımını arttırarak ortaya çıkar (174). Şu anda, kombine beslenme takviyesi ve egzersiz stratejisi, sarkopeni yönetiminde en umut verici olan gibi görünmektedir. Şu anda sarkopeni tedavisi için Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmış hiçbir ajan bulunmamaktadır. Sarkopeni tedavisinde testosteron ve diğer anabolik steroidler de araştırılmıştır. Bu ajanların kas gücü ve kütlesi üzerinde ılımlı bir pozitif etkisi vardır, ancak erkeklerde prostat kanseri riskinde artış,

kadınlarda virilizasyon ve genel olarak kardiyovasküler olay riskinde artış gibi yan etkiler nedeniyle sınırlı kullanımları vardır (175). Sarkopeniyi tedavi etme potansiyeli olan ilaçlar arasında testosteron ve anabolik steroidler, miyostatin antikorları, aktivin reseptör antikorları ve grelin agonisti olan anamorelin yer almaktadır (176).

2.4.8. Sirozlu Hastalarda Sarkopeni

Kas kütlesi ve fonksiyon kaybı veya sarkopeni, sirozun en yaygın özelliklerinden biridir ve sirozlu hastalarda gelişen sarkopeni morbidite ve mortaliteye önemli ölçüde katkıda bulunur. Sirozlu hastalarda sarkopeni prevalansının %40-70 olduğu tahmin edilmektedir (177). Karşılaştırma yapmak gerekirse sirozda yıllık özofagus varis kanaması insidansı %10-15, refrakter asit %5-10 ve hepatosellüler karsinom %3-5 oranında görülür (3). Sadece aşikar hepatik ensefalopati, sarkopeniyle benzer prevalansa sahiptir ve ilginç bir şekilde sarkopeni varlığı ile yakın bir korelasyona sahiptir (178). Sirozda sarkopeni prevalansı, karaciğer yetmezliğinin neden olduğu benzersiz metabolik düzensizlikler nedeniyle diğer gastrointestinal hastalıklardan çok daha yüksektir. Örneğin inflamatuvar bağırsak hastalığında sarkopeni prevalansı sadece %21'dir (179).

Sirozda sarkopeniye katkıda bulunabilecek birçok faktör vardır, ancak bunların kesin rolleri tam olarak anlaşılmamıştır. Spesifik yollar hastalar arasında farklılık gösterebilir sarkopeni sonuç olarak kas oluşumu ve kas yıkımı arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Malnütrisyonun sirozdaki sarkopenide majör rol oynadığına inanılmaktadır. Azalmış toplam enerji alımı, sirozlu hastalarda daha yüksek sarkopeni prevalansı ile ilişkilendirilmiştir. Sirozlu hastalarda TNF-alfa gibi artmış inflamatuvar mediyatörlerin neden olduğu mide bulantısı ve anoreksi, asit nedeni artan karın içi basıncının neden olduğu karın ağrısı ve değişmiş bağırsak hareketliliği dahil olmak üzere oral alımının azalmasının birçok potansiyel nedeni vardır (180). Sirozda tat alma bozukluğu yaygındır ve tuz kısıtlaması yemekten alınan zevki de etkileyebilir ve her ikisi de kalori alımını etkileyebilir (181). Hastalar ayrıca, ensefalopatiyi önlemek için protein kısıtlamasının gerekli olduğuna dair uygunsuz ve modası geçmiş tavsiyeler nedeniyle yetersiz protein alabilir.

Yeterli kalori alımıyla bile malabsorpsiyon, sirozda net negatif enerji dengesine katkıda bulunabilir. Azalmış safra akışının, D vitamini de dahil olmak üzere yağların ve yağda çözünen vitaminlerin emilim bozukluğuna neden olabileceği iyi bilinmektedir (182). Ayrıca sirozda değişen bağırsak hareketliliğinin, ince bağırsakta aşırı bakteriyel çoğalmanın ve bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin her birinin besinlerin hem emilimini hem de kullanımını etkileyebileceğine dair artan kanıtlar vardır (183). Alkol kötüye kullanımı, besin emilimini de bozabilen, eşlik eden pankreas yetmezliğine neden olabilir.

Miyostatin, satellit hücre farklılaşması ve çoğalmasının baskın negatif düzenleyicisidir. Artmış miyostatin seviyelerinin yaşlanma sarkopenisinin altında yatan başlıca itici güçlerden biri olduğu düşünülmektedir. Ancak miyostatin seviyesindeki artışın nedenleri tam olarak anlaşılamamıştır (184). Miyostatinin bloke edilmesi, hayvan modellerinde yaşlanma sarkopenisinde kas gücünü ve işlevini artırır (185). Sirozlu hastaların kontrol gruplarına göre serum miyostatin seviyelerinin anlamlı olarak daha yüksek oldukları gösterilmiştir (sırasıyla sirotiklerde ve kontrollerde 0,53 lg/mL'ye karşılık 0,13 lg/mL, $P= 0,002$) (186). Sirozlu hastalarda yapılan kas biyopsileri de kontrol gruplarına kıyasla önemli ölçüde artmış miyostatin ekspresyonu göstermiştir (187). Artmış miyostatin seviyeleri sirozda sarkopeniye önemli bir katkıda bulunabilse de, nedeni belirsizdir. Muhtemel bir mekanizma, sirozda amonyak seviyelerinin sıklıkla yükselmesi ve bunun miyostatin ekspresyonunu arttırmasıdır. Sirozda serum testosteron seviyelerindeki ve IGF-1 seviyelerindeki azalma, muhtemelen normalde miyostatin ekspresyonunu baskılamak için hareket ettiğinden, yüksek miyostatin seviyelerine katkıda bulunur (188,189).

Sirozdaki metabolik değişiklikler, yetersiz beslenmeden ve kas protein üretimindeki azalmadan çok daha karmaşıktır. Siroz, glukoneogenez için vücut yağının ve protein depolarının uygunsuz kullanımı ile açlık durumunu taklit eder. Enerji kaynağı olarak yağ ve protein kullanımına geçişin, alternatif kaynaklardan glikoz üretme ihtiyacıyla sonuçlanan hepatik glikojen depolarındaki azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir (189). Bir çalışma, gece boyunca 12 saatlik açlık sırasında karbonhidrattan elde edilen enerji kullanımının sirozlu hastalarda sadece %13 olduğunu, bu oranın normal kişilerde %39 olduğunu göstermiştir (190). Diğer

birkaç çalışma sirozda artan ketogenez ve amino asit tüketimini belgelemiştir (3, 191). Sirozlu hastalarda vücut yağ ve protein depolarının tüketimi, kısmen inflamatuvar mediatörlerin kronik up regülasyonu tarafından yönlendirilen dinlenme sırasındaki enerji harcamasında genel bir artışla daha da kötüleşir (192). Glikoneogenez için amino asitlerin kullanımına yönelik metabolik geçiş, sirozlu hastalarda dolaşımdaki dallı zincirli amino asitlerin (BCAA'lar) düzeylerinin azalmasına neden olur (193). BCAA'lar iskelet kası ve kas dokusunun tercih edilen enerji kaynağı olduğu için kas yıkımını daha da artırabilir (194).

Siroz, TNF-alfa ve interlökin-1 ve interlökin-6 gibi diğer inflamatuvar mediatörlerin seviyelerinin yükseldiği bir proinflamatuvar durumdur (195). Erkeklerde, testosteron seviyeleri, düşük ve suprafizyolojik seviyelerde kas kütlesi ile ilişkilidir (196). Testesteronun kasta dual pozitif etkisi vardır. Hem miyostatin üretimini inhibe ederek stellat hücre aktivitesinin inhibisyonunu engeller ,hem de IGF-1 seviyelerini arttırarak mTOR aktivasyonuna ve kas protein sentezi artışına neden olur (197) .Sirozlu erkeklerin %90 kadarında hipotalamik-hipofiz-testis aksının tüm seviyelerindeki kusurlar nedeniyle düşük testosteron seviyeleri vardır (198). Ek olarak, testosteronu güçlü bir şekilde bağlayan ve böylece serbest testosteronda daha da büyük bir azalmaya yol açabilen SHBG sıklıkla yükselir (199). Sirozlu erkeklerde düşük testosteron düzeylerinin sarkopeniye katkıda bulunma olasılığı, testosteron düzeyleri, sarkopeni ve genel mortalite arasında bir korelasyon olduğunu gösteren bazı çalışmalar tarafından desteklenmektedir (200). IGF-1 düzeylerinin sirozda düşük olduğu rapor edilmiştir, bunun da kas protein sentezinin mTOR aracılı aktivasyonunun azalmasına ve miyostatin düzeylerinin artmasına neden olması beklenir (189). IGF-1 seviyesindeki düşme ile yaşlanmaya bağlı sarkopeni arasında bir ilişki saptanmış olsa da sirozda benzer bir ilişki kurulmamıştır (201).

Sarkopeninin sirozdaki prognostik önemi, karaciğer transplantasyonu bekleyen hastalarda prognozu tahmin etmek için en yaygın olarak kullanılan MELD skorundan bağımsız olarak mortalite ile ilişkili olduğuna dair çok sayıda raporla daha iyi anlaşılmaktadır (4, 202). Geriatrik popülasyonlarda olduğu gibi, MELD skorundan bağımsız olarak, fonksiyonel kırılabilirlik ölçütleri sirozda sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Bir sirotik kohortunda 6 dakikalık yürüme testindeki her 100

m'lik azalma, bağımsız olarak azalmış sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (203). MELD skorundan bağımsız olarak sarkopeni tanı kriterlerini karşılayan hastalarda, olmayanlara kıyasla mortalitenin 2.3 ila 5.4 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Sarkopeni artmış mortalite ile ilişkili olmasına rağmen, sarkopeninin tersine çevrilmesinin sağkalımı iyileştirdiğini gösteren kanıtlar vardır. Transjuguler intrahepatik portosistemik şant sonuçlarının incelendiği bir çalışmada, 57 hastanın 41'inde şant sonrası kas kütlelerinde iyileşme görüldü. 12 aylık mortalite, sarkopenisi düzelen hastalarda %9.8'iken sarkopenisi devam edenlerde ise %43.5'idi (204). Bu sonuçlar, hasta grubunda kas kütlelerini iyileştirmek için stratejilerin belirlenmesinin önemini vurgulamaktadır. Hem nakil öncesi hem de nakil sonrası popülasyonlarda sarkopeni, artan enfeksiyon riski ile ilişkilendirilmiştir. Kas kütlelerini ölçmek için L3 SMI kullanan bir çalışmada sarkopeni ile ilişkili mortalitedeki artışın sepsis ile ilişkili ölümlerdeki artışa bağlanabileceğini göstermiştir (4). Karaciğer nakli sonrası, kas kütlelerinin en düşük persentile'de olduğu hastalarda, en yüksek persentile kıyasla enfeksiyon riskinin dört kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (6). Yaşlılarda sarkopeni de enfeksiyon riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (205). Yaşlı popülasyonun zaten özellikle yüksek sepsis ilişkili ölüm riski altında olduğu düşünüldüğünde, siroz da sarkopeni ve mortalite arasındaki ilişkiyi açıklayabilir (206).

Sarkopeni ayrıca, hastane yatış süresinin uzaması ve sağkalımın azalması dahil olmak üzere, nakil sonrası daha kötü sonuçlarla da ilişkilidir ve bu nedenle hastaların sarkopeni temelinde önceliklendirilmesi uygun bir strateji olmayabilir. Erkek transplant alıcılarında, kas kütlelerindeki her %10'luk artış, %9 daha kısa hastane yatış süresi ve %12 daha kısa YBÜ'de kalış süresi ile ilişkilendirilmiştir (207). Mortalite üzerindeki etkilerine ek olarak sarkopeni sirozda yaşam kalitesinin düşmesine katkıda bulunur. Kas güçsüzlüğü egzersiz kabiliyetini sınırlar, günlük yaşamın basit aktivitelerini derinden etkileyebilir ve ayrıca yorgunluğa katkıda bulunabilir. Bu etkiler topluma ve işgücüne katılımı ciddi şekilde etkileyebilir. Değişen kas fizyolojisinin de sirozda sık görülen ve yaşam kalitesini etkileyen, önemli bir faktör olarak tanımlanan kas kramplarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (208, 209). Sarkopeninin kendisi de metabolik fonksiyonda karaciğer hastalığının ilerlemesine daha fazla katkıda bulunabilecek ikincil değişikliklere yol açabilir. Kas, insülin aracılı glikoz alımına önemli ölçüde katkıda

bulunan metabolik olarak aktif bir dokudur (210). Sonuç olarak sarkopeni, karaciğer fibrozunun hızlandırılmış progresyonu ve HCC gelişimi ile ilişkilendirilen glukoz alımını azaltır ve insülin direncini artırır (211).

Sadece kalori alımını artırmak sirozda sarkopeni gelişimini engellemez. Bununla birlikte, yüksek enerjili, yüksek proteinli bir diyetin nitrojen retansiyonunu iyileştirebileceğini gösteren kanıtlar vardır (191). Sirozlu hastalarda rutin diyet içeriği yeterli protein alımını ve akşam geç saatlerde kompleks karbonhidrat içeren uzun etkili enerji kaynaklarının tüketimini içermelidir. Sirozda BCAA düzeylerinin düşük olduğu göz önüne alındığında, lösin takviyesinin potansiyel terapötik rolü araştırılmıştır. Bu yaklaşım teorik olarak kas için bir enerji substratı sağlar ve ayrıca mTOR yolunun aktivasyonu yoluyla kas protein sentezini uyarır. Bir Cochrane incelemesi, BCAA uygulamasının klinik olarak belirgin hepatik ensefalopatiyi iyileştirdiği sonucuna varmıştır. Bununla birlikte, sirotiklerde özellikle kas kütlesini değerlendiren BCAA tedavisinin randomize kontrollü çalışmaları eksiktir (212). Fiziksel aktivite eksikliğinin sirozlu hastalarda sarkopeni ve daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğuna dair kanıtlar olmasına rağmen, fizik tedavinin sarkopeniyi tersine çevirebileceğine dair spesifik bir kanıt yoktur (213). Hafif şiddette fizik tedavinin daha fazla kas kaybını önlemeye ve fiziksel işlevi sürdürmeye yardımcı olabileceğini önermek mantıklı görünmektedir. Direnç veya kardiyovasküler antrenmanın hangisinin daha etkili olup olmadığı hala belirsizdir, ancak yaşlanma sarkopenisi üzerine yapılan çalışmalarda fiziksel egzersiz programının plaseboya kıyasla faydası olduğu ortaya çıkmıştır (150). Sirozlu hastalarda fizik tedavi enerji harcanmasını artırarak protein katabolizmasını hızlandırabilir. Bu açıdan hastaların dikkatle izlenmesi gerekir. Tolere edilebilirse, haftada üç ila dört kez 30-40 dakika yürüyüş ve haftada iki ila üç kez el ağırlıkları gibi hafif ağırlıkları kaldırılması önerilebilir.

İlerlemiş siroz ve komplikasyonlarının kesin tedavisi karaciğer naklidir. Birkaç çalışma, transplantasyonun kas kütlesi üzerindeki etkisini özel olarak araştırmıştır ve mevcut veriler çelişkilidir. Transplantasyon ile sarkopeniye katkıda bulunan nedenlerin çoğu, normal hepatosit fonksiyonunun ve portal basıncının restorasyonu ile ortadan kaldırılır, ancak kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri ve mTOR inhibitörleri gibi immünosupresif ilaçların hepsinin kas kütlesini

olumsuz etkilediği bilinmektedir. Yayınlanmış veriler, karaciğer transplantasyonundan sonra kas kütlesinin aynı olabileceğini, artabileceğini veya azalabileceğini göstermektedir (214, 215). Bu konuyu daha iyi açıklığa kavuşturmak için daha fazla araştırmaya ve daha uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır.



3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız retrospektif kesitsel bir çalışmadır. Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Organ Nakli Merkezinde 2016-2020 yılları arasında karaciğer sirozu (ICD kodu K74) tanısı ile tetkik ve takip edilen, takiplerinde karaciğer transplantasyonu uygulanmış olan 163 hasta dahil edildi. Araştırma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi; Organ Nakli Kliniği ve Polikliniği, Organ Nakli Araştırma Laboratuvarı Merkezlerinde yürütüldü ve veriler toplandı. Araştırma hasta dosyaları, hastane veritabanı (Miamed) taranması suretiyle hasta verileri toplanarak retrospektif olarak yapıldı. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından çalışma onaylandı .

Hastaların araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- Hastaların karaciğer transplantasyon öyküsü olması,
- 18 yaş ve üstü, 65 yaş ve altında, klinik, laboratuvar verilerine tam olarak ulaşılabilir hastalar olması,
- Nakil öncesinde BT ile abdomen görüntülemesi yapılmış olması,

Hastaların araştırmadan çıkarılma kriterleri:

- Önerilen yaş aralığında olmamak,
- Yeterli klinik, laboratuvar ve görüntüleme verisine ulaşamayan hastalar,
- Fulminan karaciğer yetmezliği olan hastalar ,
- Multiviseral nakil yapılan hastalar ,
- Daha önceden karaciğer nakli yapılmış olan hastalar

Tüm hastaların, bilgisayarlı tomografi çekiminden önceki üç ay içinde bakılmış en yakın tarihli biyokimyasal testleri; trombosit (PLT) değeri, koagülasyon [INR] ve biyokimyasal testler [kreatinin (Kr), albümin (Alb), total bilirubin (T. Bil), sodyum(Na)] Akdeniz Üniversitesi laboratuvarlarında analiz edilerek sonuçlara retrospektif olarak hasta dosyaları ve hastane veritabanından ulaşıldı. Hastaların elde edilen bilgilerinden yaşları, boyları, kiloları kaydedildi ve hastaların vücut kitle indeksi (VKİ), Child-Pugh ve MELD skorları hesaplandı. Hastaların dosyaları veya hastane veritabanından alınan anamnezlerinden siroz

etiyojileri [alkol, hepatit B (HBV), hepatit C (HCV), hepatit D (HDV), nonalkolik steatohepatit (NASH), otoimmün hepatit (OİH), Primer Biliyer Siroz (PBS), Budd-Chiari Sendomu, kriptojenik, kardiyak] , abdomen bilgisayarlı tomografi tarihleri, siroz komplikasyonlarının varlığı [asit, spontan bakteriyel peritonit (SBP), hepatik ensefalopati (HES), varis ve varis kanaması, portal ven trombozu (PVT), hepatosellüler karsinom (HCC)], nakil sonrası gelişen; vasküler komplikasyonlar (portal ven trombozu, portal ven darlığı, hepatik ven trombozu, hepatik ven darlığı, hepatik arter darlığı, hepatik arter oklüzyonu, splenik ven darlığı, splenik ven trombozu), biliyer komplikasyonlar (biliyer kaçak, biliyer striktür, kolanjit, bilioma), enfeksiyonlar (bakteriyel enfeksiyonlar, fungal enfeksiyonlar, viral enfeksiyonlar) re-laparotomi ihtiyacı, rejeksiyon durumu, postoperatif yoğun bakım yatış süresi, postoperatif hastane kalış süresi, persistan steroid kullanım durumu, nakil sonrası gelişen diyabetes mellitüs durumu, mortalite durumu araştırıldı ve kaydedildi. Re-laparotomi herhangi bir nedenle tekrar laparotomi gerektiren cerrahi komplikasyonlar olarak belirlendi. Enfeksiyonlar, hastanede yatmayı veya uzun süreli intravenöz antimikrobiyal tedavi gerektiren enfeksiyonlar ile kalıcı sakatlık veya ölümle sonuçlanan enfeksiyonlar olarak tanımlandı.

Standart immünosupresif tedavi bir kalsinörin inhibitörü (takrolimus veya siklosporin), mikofenolat mofetil ve kortikosteroidden oluşuyordu. Persistan steroid kullanımı herhangi bir neden ile 3 aydan daha uzun süre steroid kullanan hastalar olarak belirlendi. Nakil sonrası diyabetes mellitüs gelişimi steroid tedavisinin kesilmesinden sonra insülin veya oral hipoglisemik ajan ihtiyacının devam etmesi ve açlık plazma glukozunun 126 mg/dl nin üstünde veya hba1c nin 6.5 değerinin üzerinde olması şeklindenhj belirlendi. Hastalara greft disfonksiyonunun klinik veya biyokimyasal belirtilerini gösterdiğinde karaciğer biyopsisi yapıldı. Rejeksiyon karaciğer biyopsisi ile histopatolojik olarak belirlendi.

Hastaların herhangi bir sebeple çekilmiş olan tüm batin BT görüntülemeleri Akdeniz Üniversitesi Radyoloji bölümündeki çalışma istasyonuna aktarıldı. Hastaların bilgisayarlı tomografi incelemeleri Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji bölümünde bulunan 128 detektörlü BT cihazı (Somatom Definition Edge, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) ile gerçekleştirildi. Çok fazlı çekim protokolü yapılan olgularda diyafram seviyesinden simfizis pubis bitene dek çekim

yapıldı. 110 ml non iyonik iyotlu kontrast madde 4-5 ml/sn hızda otomatik enjektör kullanılarak antekubital ven yoluyla verildi.

Çekim parametreleri olarak 16x1.5 mm'lik dedektör kolimasyonu, 120 kV'lık tüp voltajı, 0,5 sn'lik gantri rotasyonu ve 180-220 mA tüp akımı kullanıldı. Multidetektör BT görüntüleri network aracılığı ile iş istasyonuna gönderildi. Görüntüler 1,5 mm kalınlığında, 1,5 mm'lik rekonstruksiyon intervali ile rekonstrükte edildi. Sarkopeni değerlendirmek için, L3 vertebra seviyesinde psoas, erector spinae, quadratus lumborum, transversus abdominis, external and internal oblikler, ve rectus abdominis kas alanları aksiyel planda portovenöz faz BT görüntüleri 14 yıllık deneyime sahip radyolog tarafından başka bir çalışma istasyonunda (Syngo via, Siemens Medical System, Erlangen, Germany) manuel olarak ölçüldü. L3 vertebra seviyesinde kas alanı ölçülerek L3 iskelet kası indeksi (L3-SMI) [toplam kesitsel kas alanının boyun karesine (cm^2/m^2) bölünmesi] hesaplandı. Sonuçlar santimetrekare olarak ifade edildi. Sarkopenik hastaların tanımlanması için cut-off değerleri erkekler ve kadınlar için sırasıyla $52.4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ve $38.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ idi.

3.1. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for Social Science) 22.0 programı kullanılmıştır. Sayısal verilerin normalitesi Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılmayan sayısal verilerin gösterimi ortalama (minimum-maksimum) şeklinde olurken, kategorik veriler ise yüzde (%) ile gösterilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmalarında ki-kare testi kullanılırken, normal dağılmayan sayısal verilerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edilmiş olup, $p=0.000$ olan değerler, $p<0.001$ olarak belirtilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma grubunun demografik ve klinik özellikleri Tablo 1’de sunulmuştur

Tablo 4.1. Çalışma Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri

Cinsiyet	<i>Kadın (n,%)</i>	(45, 27.6)
	<i>Erkek (n,%)</i>	(118, 72.4)
Yaş Ortancası (min-maks)	52.00 (22-66)	
Vücut Kitle İndeksi Ortancası (min-maks)	25.30 (18-44)	
Preoperatif SMI İndeksi Ortancası (min-maks)	42.25 (19.20-73.46)	
Cinsiyete Göre Preoperatif SMI İndeks Ortancası (min-maks)	<i>Kadın</i>	35.16 (22.10-65.11)
	<i>Erkek</i>	45.21 (19.20-73.46)
Sarkopeni	<i>Yok (n,%)</i>	(43, 26.4)
	<i>Var (n, %)</i>	(120,73.6)
Siroz Etiyolojisi	<i>HBV(n, %)</i>	(52, 31.5)
	<i>HCV(n, %)</i>	(12, 7.3)
	<i>Alkol (n, %)</i>	(21,12.7)
	<i>NASH (n, %)</i>	(1, 0.6)
	<i>PBS (n, %)</i>	(3, 1.8)
	<i>Diğer (n, %)</i>	(4, 2.4)
	<i>HBV+Alkol (n, %)</i>	(7, 4.2)
	<i>HCV+Alkol (n, %)</i>	(1, 0.6)
	<i>Kriptojenik (n, %)</i>	(38, 23.0)
	<i>Wilson (n, %)</i>	(2, 1.2)
	<i>HBV+Delta (n, %)</i>	(6, 3.6)
	<i>Budd Chiari (n, %)</i>	(6, 3.6)
	<i>PSK (n, %)</i>	(8, 4.8)
	<i>Otoimmün Hepatit (n, %)</i>	(2, 1.2)
	<i>Var (n, %)</i>	(92, 56.4)
	<i>Yok (n, %)</i>	(71, 43.6)
Asit	<i>Var (n, %)</i>	(32, 19.6)
	<i>Yok (n, %)</i>	(131, 80.4)
Hepatik Ensefalopati	<i>Var (n, %)</i>	(32, 19.6)
	<i>Yok (n, %)</i>	(131, 80.4)
Özefagus Varis Kanaması	<i>Var (n, %)</i>	(4, 2.5)
	<i>Yok (n, %)</i>	(159, 97.5)
Spontan Bakteriyel Peritonit	<i>Var (n, %)</i>	(4, 2.5)
	<i>Yok (n, %)</i>	(159, 97.5)
Posttransplant Hastanede Kalış Gün Ortancası (Min-maks)	22 (1-203)	
Posttransplant Yoğun Bakım Ünitesinde Kalış Gün Ortancası (Min-maks)	3.00 (1-27)	
PosttransplantDM gelişimi	<i>Var (n, %)</i>	(53, 32.9)
	<i>Yok (n, %)</i>	(108, 67.1)
Persistan Steroid Kullanımı	<i>Var (n, %)</i>	(62, 38.5)
	<i>Yok (n, %)</i>	(99, 61.5)
PosttransplantBT çekilme süre ortancası (ay) (min-maks)	6.00 (1-51)	

Çalışma grubunun %72.4’ü erkek iken, çalışma grubunun yaş ortancası 52 (22-66)’dır. Çalışma grubunun vücut kitle indeks ortancası 25.30 (18-44) iken,

preoperatif SMI indeksi ortancası 42.25 (19.20-73.46)'dir. Olguların %73.6'sında sarkopeni saptanmıştır.

Sarkopenik hastaların VKİ ortalamaları, sarkopenik olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür (VKİ medyan değerleri, sırasıyla 24.46 ± 3.53 ve 30.43 ± 4.45 , $p < 0.001$).

Olgulardaki siroz etiyolojisinin dağılımı şu şekildedir; %31.5'inde HBV, %23'ünde kriptojenik, %12.7'sinde alkol, %7.3'ünde HCV, %4.2'sinde HBV(+) alkolik siroz olguları saptanmıştır.

Olguların %56.4'ünde asit saptanmışken, ensefalopati saptanan olgu sayısı 32'dir (%19.6). Varis kanaması olguların %19.6'sında görülürken, spontan bakteriyel peritonit, olguların %2.5 (n:4) saptanmıştır.

Transplantasyon sonrası yoğun bakım ünitesinde kalış gün ortancası 3.00 (1-27) gün iken, nakil sonrası BT çekilme süre ortancası 6.00 (1-51) aydır.

Nakil sonrası DM gelişen kişiler, çalışma popülasyonunu %32.9'unu oluşturmakta iken, olguların %61.5'inde persistan steroid kullanımı mevcuttur.

Obezite ile sarkopeni arasındaki ilişki Tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Obezite ile Sarkopeni Varlığı Arasındaki İlişki

Obezite Durumu	Sarkopeni		
	Var	Yok	p*
Zayıf	8	0	<0.001
Normal	65	1	
Gürbüz	37	20	
Tip 1 Obezite	9	16	
Tip 2 Obezite	1	5	
Tip 3 Obezite	0	1	
Toplam	120	43	
* ki-kare testi ile değerlendirilmiştir.			

Olgular BMI değerlerine göre, zayıf, normal, gülbüz, Tip 1 ve Tip 2 ve Tip 3 obezite olmak üzere gruplandırılmıştır. Bu gruplarda sarkopenisi olan olguların normal BMI indeksine sahip olma oranı, sarkopenisi olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p < 0.001$).

Sarkopenisi olmayan olguların Tip 2 ve Tip 3 Obez olma oranları, sarkopenisi olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p<0.001$).

Tablo 4.3’de çalışma grubunun laboratuvar parametrelerinin ortanca değerleri belirtilmiştir.

Tablo 4.3. Laboratuvar Parametreleri Ortanca Değerleri

Laboratuvar Parametreleri	Ortanca (Minimum-Maksimum)
Kreatinin	0.76 (0.36-1.78)
MELD Skoru	17.00 (6-34)
Sodyum	136.00 (119-144)
Total Bilirübin	1.84 (0.28-26.75)
Albümin	3.12 (1.83-4.53)
ALT	31.00 (1.44-482.00)
INR	1.42 (0.89-41.00)

Olguların kreatinin konsantrasyon ortancası 0.76 (0.36-1.78), MELD skor ortancası 17.00 (6-34), Na konsantrasyon ortancası 136.00 (119-144), total bilirübin konsantrasyon ortancası 1.84 (0.28-26.75), albümin konsantrasyon ortancası 3.12 (1.83-4.53), ALT ortancası 31.00 (1.44-482.00) ve INR ortancası 1.42 (0.89-41.00)’dir.

Tablo 4.4’de cinsiyet ile sarkopeni sıklığı arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Cinsiyet ile Sarkopeni Sıklığı Arasındaki İlişki

	Sarkopeni		
	Var	Yok	p*
Kadın	33	12	0.95
Erkek	87	31	
Toplam	120	43	
* ki-kare testi ile değerlendirilmiştir.			

Kadınların % 62.2’sinde sarkopeni saptanırken, erkeklerin %77.9’unda sarkopeni saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p:0.95$).

Sarkopeni varlığı ile siroz komplikasyonları arasındaki ilişki Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Sarkopeni Varlığı ile Siroz Komplikasyonları Arasındaki İlişki

Siroz Komplikasyonları		Sarkopeni		p*
		Var	Yok	
Asit	Var	72	20	0.92
	Yok	48	23	
Ensefalopati	Var	23	9	0.48
	Yok	97	34	
Spontan Bakteriyel Peritonit	Var	3	1	0.94
	Yok	117	42	
Varis Kanaması	Var	28	4	0.27
	Yok	9	39	

Asit saptanan 92 olgudan 68'inde; ensefalopati saptanan 32 olgudan 22'sinde, spontan bakteriyel peritonit saptanan 4 olgudan 3'ünde ve varis kanaması saptanan 32 olgudan 26'sında sarkopeni varlığı de tespit edilmiştir.

Siroz komplikasyonları ile sarkopeni varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur (p değerleri, sırasıyla, 0.92, 0.48, 0.94 ve 0.27).

Tablo 4.6'da sarkopenisi olan ve olmayan hastalardaki laboratuvar bulgularının ortanca değerlerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Sarkopeni Varlığı ile Laboratuvar Bulguları Arasındaki İlişki

Laboratuvar Bulguları	Sarkopeni		p*
	Var	Yok	
	<i>Ortanca (Min-Maks)</i>	<i>Ortanca (Min-Maks)</i>	
Kreatinin	0.76 (0.36-1.78)	0.76 (0.40-1.13)	0.26
Sodyum	136.00 (119-144)	137.00 (124-143.60)	0.12
Total Bilirübin	1.85 (0.28-26.75)	1.83 (0.50-16.90)	0.90
Albümin	3.18 (1.83-4.53)	3.00 (1.93-4.22)	0.22
ALT	30.00 (1.44-482.00)	34.00 (12-119)	0.45
MELD Skoru	17.00 (6-34)	16.00 (7-33)	0.35
INR	1.41 (0.89-41.00)	1.45 (1.02-3.48)	0.40
* Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir.			

Sarkopenisi olan olguların kreatinin konsantrasyon ortancası 0.76 (0.36-1.78), sodyum konsantrasyon ortancası 136.00 (119-144), total bilirübin ortancası

1.85 (0.28-26.75, albümin konsantrasyon ortancası 3.18 (1.83-4.53), ALT ortancası 30.00 (1.44-482.00), MELD skor ortancası 17.00 (6-34), Child-Pugh skor ortancası 2.00 (1-3) ve INR skor ortancası 1.41 (0.89-41.00)'dır.

Sarkopeni varlığı ile laboratuvar değerleri medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.

MELD skorlarına göre mortalite ve sarkopeni varlığı arasındaki ilişki Tablo 4.7 'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. MELD Skorlarına Göre Mortalite ve Sarkopeni Varlığı Arasındaki İlişki

MELD	Sarkopeni	Mortalite		p*
		Var	Yok	
<15	Var	6	36	0.20
	Yok	0	10	
≥15	Var	61	17	0.66
	Yok	6	27	

* Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir.

MELD Skoru <15 olan olgularda mortalite ile sarkopeni varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p:0.20)

MELD Skoru ≥ 15 olan olgularda mortalite ile sarkopeni varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p:0.66)

Tablo 4.8 'de sarkopeni varlığı ile Child Pugh Skor yüksekliği arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Sarkopeni Varlığı ile Child Pugh Skor Yüksekliği Arasındaki İlişki

Child-Pugh	Transplantasyon Öncesi Sarkopeni		p*
	Var	Yok	
	(n)	(n)	
Child Pugh A	40	11	0.17
Child Pugh B	53	24	
Child Pugh C	27	8	

* Ki-Kare Testi ile değerlendirildi.

Çalışmamızda sarkopenisi olan 120 hastanın 40'ının Child-Pugh kategorisi A, 53' nün Child-Pugh kategorisi B, ve 27 hastanın ise Child-Pugh kategorisi C

idi.Sarkopenisi olmayan 43 hastanın 11'nin Child-Pugh kategorisi A, 24' ünün Child-Pugh kategorisi B, ve 8 hastanın ise Child-Pugh kategorisi C idi .

Sarkopeni varlığı ile Child Pugh Skor yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p:0.17) .

Sarkopeni varlığı ile mortalite değerleri arasındaki ilişki Tablo 4.9 'da sunulmuştur. Mortalitesi olan hastalar içinde bu analiz yapılmıştır

Tablo 4.9. Sarkopeni Varlığı ve Mortalite Parametreleri Arasındaki İlişki

Mortalite Parametreleri		Sarkopeni		
		Var	Yok	p*
Mortalite	Var	23	6	0.443
	Yok	97	37	
Üç Aylık Mortalite	Var	3	2	0.608
	Yok	117	41	
Bir Yıllık Mortalite	Var	11	3	1.0
	Yok	109	40	
* Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir.				

Çalışma grubunda mortalite belirlenen 29 olgudan 23'ünde, üç aylık mortalite saptanan 5 hastanın 3'ünde ve bir yıllık mortalite saptanan 14 hastanın 11'inde sarkopeni saptanmıştır.

Çalışma grubumuzda 3 aylık sağkalım oranları, sarkopenik olan ve sarkopenik olmayan hastalar için sırasıyla %98 ve %95'tir.

Çalışma grubumuzda 1 yıllık sağkalım oranları, sarkopenik olan ve sarkopenik olmayan hastalar için %91 ve %93'tür.

Mortalite parametreleri ile sarkopeni varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur. (Mortalite, üç aylık ve bir yıllık mortalite için sırasıyla p değerleri, 0,443, 0.608 ve 1.0'dır).

Cinsiyetlere göre mortalite değerleri ve sarkopeni varlığı arasındaki ilişki Tablo 4.10 'da tanımlanmıştır.

Tablo 4.10. Sarkopeni Varlığı ve Cinsiyetlere göre Mortalite Parametreleri Arasındaki İlişki

Cinsiyet	Mortalite Parametreleri		Sarkopeni		
			Var	Yok	p*
Erkek	Mortalite	Var	19	5	0.498
		Yok	68	26	
	Bir Yıllık Mortalite	Var	10	4	1.0
		Yok	77	27	
Kadın	Mortalite	Var	4	1	1.0
		Yok	29	11	
	Bir Yıllık Mortalite	Var	3	1	1.0
		Yok	30	11	
* Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir.					

Erkek bireylerde mortalite saptanan 24 olgunun 19'ünde ve bir yıllık mortalite saptanan 14 olgunun 10'unda sarkopeni varken, kadın olgularda mortalite saptanan 5 olgunun 4'ünde ve bir yıllık mortalite saptanan 4 olgunun 3'ünde sarkopeni vardır.

Cinsiyetlerdeki mortalite parametreleri ile sarkopeni varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur.

Sarkopeni varlığı ile posttransplant enfeksiyon varlığı arasındaki ilişki Tablo 4.11'de sunulmuştur.

Tablo 4.11. Sarkopeni Varlığı ile Posttransplant Enfeksiyon Varlığı Arasındaki İlişki

Posttransplant Enfeksiyon	Sarkopeni		
	Var	Yok	p*
Yok	63	29	0.52
Bakteriyel	29	7	
Fungal	1	0	
Bakteriyel +Fungal	2	1	
Mikroorganizma İzole Edilemeyen Enfeksiyonlar	24	6	
Toplam	119	43	
* Ki-Kare testi ile değerlendirilmiştir			

Posttransplant dönemde enfeksiyon saptanmayan 92 olgunun 63'ünde, bakteriyel enfeksiyon saptanan 36 olgunun 29'unda, fungal enfeksiyon saptanan 1 olguda, bakteriyel ve fungal enfeksiyon saptanan 3 olgunun 2'sinde ve mikroorganizma izole edilemeyen 30 olgunun 24'ünde sarkopeni saptanmıştır.

Sarkopenisi olmayan 43 olgunun 7'sinde (%16.3) ile sarkopenisi olan 120 olgunun 29'unda (%24.4) transplantasyon sonrası bakteriyel enfeksiyon saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p:0.69) .

Posttransplant dönemde görülen enfeksiyon varlığı ile sarkopeni varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur (p:0.52).

Cinsiyetlere göre posttransplant enfeksiyon varlığı ve sarkopeni varlığı arasındaki ilişki Tablo 4.12'de tanımlanmıştır.

Tablo 4.12. Cinsiyetlere göre posttransplant enfeksiyon varlığı ve sarkopeni varlığı arasındaki ilişki

Cinsiyet	Posttransplant Enfeksiyon	Sarkopeni		
		Var	Yok	p*
Kadın	Yok	9	12	0.08
	Bakteriyel	12	4	
	Fungal	0	0	
	Bakteriyel +Fungal	1	0	
	Mikroorganizma İzole Edilemeyen Enfeksiyonlar	6	1	
Erkek	Yok	54	17	0.75
	Bakteriyel	17	3	
	Fungal	1	0	
	Bakteriyel +Fungal	1	1	
	Mikroorganizma İzole Edilemeyen Enfeksiyonlar	18	5	
* Ki-Kare testi ile değerlendirilmiştir.				

Kadın bireylerde, posttransplant enfeksiyon saptanmayan 21 olgunun 9'unda, bakteriyel enfeksiyon saptanan 16 olgunun 12'sinde, bakteriyel ve fungal enfeksiyon saptanan bir olguda ve mikroorganizma izole edilemeyen enfeksiyonların bulunduğu 7 olgunun 6'sında sarkopeni saptanmıştır.

Erkek bireylerde, posttransplant enfeksiyon saptanmayan 71 olgunun 54'ünde, bakteriyel enfeksiyon saptanan 20 olgunun 17'sinde, fungal enfeksiyon saptanan 1 olguda, bakteriyel ve fungal enfeksiyon saptanan 2 olgudan birinde ve

mikroorganizma izole edilemeyen enfeksiyonların bulunduğu 23 olgudan 18'inde sarkopeni saptanmıştır.

Cinsiyetlerdeki posttransplant enfeksiyon varlığı ile sarkopeni varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur.

Transplantasyon sonrası hastanede ve yoğun bakımda yatış süreleri ile sarkopeni varlığı arasındaki ilişki Tablo 4.13'de gösterilmiştir.

Tablo 4.13. Transplantasyon sonrası hastanede ve yoğun bakımda yatış süreleri ile sarkopeni varlığı arasındaki ilişki

Gün	Sarkopeni		p*
	Var Ortanca (min-maks)	Yok Ortanca (min-maks)	
Hastanede Yatış	22.50 (1-203)	21.00 (12-199)	0.468
Yoğun Bakım Ünitesinde Yatış	3.00 (1-27)	3.00 (2-16)	0.172

Sarkopenisi olan olguların hastanede yatış süreleri medyan 22.50 (1-203) gün iken, sarkopenisi olmayan olguların ise 21.00 (12-199) gündür.

Sarkopenisi olan olguların yoğun bakım ünitesinde yatış süre medyan 3.00 (1-27) gün iken, sarkopenisi olmayan olguların ise 3.00 (2-16) gündür .

Transplantasyon sonrası hastanede ve yoğun bakımda yatış süreleri ile sarkopeni varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p değerleri sırasıyla 0.468 ve 0.172).

Komplikasyon sıklığı Tablo 4.14 'de gösterilmiştir.

Re-laparotomi	Yok (n,%)	(120, 73.6)
	Var (n,%)	(42, 25.8).

Biliyer Komplikasyon	<i>Yok(n, %)</i>	(117, 71.8)
	<i>Striktür(n, %)</i>	(25, 15.3)
	<i>Kaçak (n, %)</i>	(4, 2.5)
	<i>Kolanjit (n, %)</i>	(1, 0.6)
	<i>Kolanjit + Biliyer Kaçak (n, %)</i>	(3, 1.8)
	<i>Kolanjit + Biliyer Kaçak+ Striktür (n, %)</i>	(1, 0.6)
	<i>Bilioma (n, %)</i>	(8, 4.9)
	<i>Bilioma+Striktür (n, %)</i>	(4, 2.5)
Graft Rejeksiyonu	<i>Yok (n, %)</i>	(133, 81.6)
	<i>Akut Sellüler Rejeksiyon-Orta (n, %)</i>	(5, 3.1)
	<i>Akut Sellüler Rejeksiyon-Hafif (n, %)</i>	(16, 9.8)
	<i>Geç Akut Sellüler Rejeksiyon (n, %)</i>	(5, 3.1)
	<i>Akut Şiddetli Rejeksiyon (n, %)</i>	(3, 1.8)
	<i>Var, Biyopsi Yok (n, %)</i>	(1, 0.6)
Vasküler Komplikasyonlar	<i>Yok (n, %)</i>	(141, 86.5)
	<i>Hepatik Arter Oklüzyonu (n, %)</i>	(7, 4.3)
	<i>Hepatik Ven Oklüzyonu (n, %)</i>	(1, 0.6)
	<i>Portal ven trombüsü+ portal ven darlığı (n, %)</i>	(3, 1.8)
	<i>Portal ven darlığı (n, %)</i>	(4, 2.5)
	<i>Splenik ven trombüsü ve tıkanıklığı (n, %)</i>	(2, 1.2)
	<i>Portal ven trombüsü+ hepatik arter oklüzyonu (n, %)</i>	(1, 0.6)
	<i>Hepatik ven Trombüsü (n, %)</i>	(2, 1.2)

Tablo 4.14. Komplikasyon Sıklığı

Hastalarda görülen komplikasyon sıklığı incelendiğinde;

Hastaların %25.8'sine (n:42) relaparotomi yapılmıştır.Hastaların %15.3'ünde biliyer striktür saptanmışken, %4.9'unda bilioma mevcuttur. Hastaların %18.4'ünde graft rejeksiyonu saptanmışken, akut-sellüler hafif rejeksiyon, en sık saptanan rejeksiyon türüdür. Tüm hastaların %9.8'inde bulunmaktadır..Hastaların %13.5'sinde vasküler komplikasyon gelişmiştir . En sık

görülen vasküler komplikasyon, tüm olguların %4.3'ünü oluşturan hepatik arter oklüzyonudur.

Komplikasyon varlığı ile sarkopeni varlığı arasındaki ilişki Tablo 15'de gösterilmiştir.

Tablo 4.15. Komplikasyon Varlığı ile Sarkopeni Arasındaki İlişki

Komplikasyon		Sarkopeni		p*
		Var	Yok	
Re-Laparatomi	Var	28	14	0.20
	Yok	92	28	
Biliyer	Var	37	9	0.21
	Yok	83	34	
Vasküler	Var	15	5	0.85
	Yok	103	38	
Graft Rejeksiyonu	Var	23	7	0.67
	Yok	97	36	
* Ki-Kare testi ile değerlendirildi.				

Re-laparatomisi olan 42 hastanın 28'inde, biliyer komplikasyonu bulunan 46 hastanın 37'sinde, vasküler komplikasyonu bulunan 20 hastanın 15'inde ve graft rejeksiyonu komplikasyonu olan 30 hastanın 23'ünde sarkopeni mevcuttur.

Komplikasyon varlığı ile sarkopeni varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (re-laparatomi, biliyer, vasküler ve graft rejeksiyonu komplikasyonları için p değeri sırasıyla; 0.20, 0.21, 0.85 ve 0.67 'dır).

Nakil öncesi ve sonrası sarkopeni ile mortalite arasındaki ilişki Tablo 4.16'da gösterilmiştir.

Tablo 4.16. Nakil öncesi ve sonrası sarkopeni durumu ile mortalite arasındaki ilişki

Nakil Öncesi ve Sonrası	Mortalite		p*
	Var	Yok	
Nakil Öncesi Sarkopenisi Olmayan, Nakil Sonrası Sarkopenisi Bulunan	3	20	0.54
Nakil Öncesi ve Sonrası Sarkopeni Durumu Değişmeyen	16	71	
Nakil Öncesi Sarkopenisi Olan, Nakil Sonrası Sarkopenisi Bulunmayan	0	5	
Toplam	19	96	115

Nakil sonrası BT bulgularına erişilen 115 hastanın 78'inde nakil öncesi sarkopeni saptanmış iken, 35 hastanın nakil öncesi sarkopenisi bulunmamaktadır.

Nakil öncesi sarkopenisi bulunan 78 hastanın 76'sında (%97.4) nakil sonrası da sarkopeni saptanmışken, nakil öncesi sarkopenisi bulunmayan 35 hastanın 19'unda (%54.2) nakil sonrası sarkopeni saptanmıştır. Nakil öncesi sarkopeni saptanma durumu ile nakil sonrası dönemde de sarkopeni saptanma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0.001$).

.Nakil öncesi sarkopenisi olan 78 hastanın 76'sında nakil sonrası sarkopeni devam etmektedir. Nakil öncesi sarkopenisi olan, ancak nakil sonrası sarkopenisi devam etmeyen 5 hastadan hayatını kaybeden hasta yoktur.

Nakil öncesi ve sonrasında sarkopeni durumunda bir değişiklik olmayan (nakil öncesi ve sonrası mevcut olan ve nakil öncesi ve sonrası sarkopenisi bulunmayan hastalar) 87 hastanın sağkalımı % 81,6 nakil öncesinde sarkopenisi bulunmayan, ancak nakil sonrası sarkopenisi bulunan 23 hastanın sağkalımı %87,0 ve nakil öncesinde sarkopenisi bulunan, ancak nakil sonrası sarkopenisi mevcut olmayan 5 hastanın sağkalımı %100,0 olarak saptanmıştır. Grupların sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p:0,54$).

5. TARTIŞMA

Siroz kronik karaciğer hastalığının son aşamasıdır ve sirozun tek küratif tedavisi karaciğer naklidir. Karaciğer nakilleri maliyetli ve oldukça morbid prosedürlerdir. Verimli ve etkili bakım sağlama çabalarının artmasıyla, perioperatif dönemde daha yoğun kaynak kullanımına ihtiyaç duyan hastaların belirlenmesine çok dikkat edilmiştir. Greft tahsisi, bekleme listesindeki mortaliteyi tahmin etmek için kullanılan MELD skorunu temel almaktadır. Bununla birlikte, bu skor transplantasyon sonrası mortalitenin zayıf bir tahmincisidir ve MELD skoru ile yansıtılmayan ancak hasta ve/veya greft kalitesi ile ilgili çok sayıda faktör postoperatif komplikasyonları artırabilir(216).

Karaciğer transplantasyonu sonrası sağkalıma katkıda bulunan birçok faktör arasında donör ve alıcı ile ilgili değişkenler, immünosupresif tedavi yönetimi ve cerrahi faktörler bulunmaktadır(1). Cerrahi tekniği, organ koruma, perioperatif yönetim ve immünosupresif tedavinin yanı sıra iyileştirilmiş donör ve alıcı seçimindeki belirgin ilerlemeler karaciğer transplantasyonu alıcılarının sağkalım oranlarını artırmıştır. Karaciğer transplantasyonu sonrası sağkalım 2000’li yıllardan beri istikrarlı bir şekilde artış eğilimi göstermektedir (2). Bununla birlikte, hastaların uzun süreli sağkalımını etkileyen faktörler tam olarak anlaşılamamıştır.

İskelet kası kütlesi ve kas fonksiyonu kaybı olarak tanımlanan sarkopeni, sirozlu hastalarda genel popülasyona göre daha yaygındır ve olumsuz klinik sonuçlarla ilişkilidir (3). Bilgisayarlı tomografi taraması ve manyetik rezonans görüntüleme, iskelet kası kütlesini değerlendirmek ve sarkopeniyi saptamak için altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilir. Üçüncü veya dördüncü lomber vertebra (L3 veya L4) seviyesindeki psoas veya diğer kasların kesit alanı ölçümleri ile belirlenen sarkopeni, sirozlu hastalarda genel mortalite (4), bekleme listesi mortalitesi (5), nakil sonrası ciddi enfeksiyonlar ile sepsis (6) ve ameliyat sonrası daha uzun hastanede kalış süresi ile ilişkilendirilmiştir (7). Sarkopeni ve karaciğer transplantasyonunun sonuçları arasındaki ilişki son zamanlarda yapılan birkaç çalışmada incelenmiştir. Karaciğer transplantasyonu öncesi sarkopeni varlığı, daha fazla postoperatif komplikasyon ve daha uzun hastanede kalış süresi ile ilişkilidir (8). Bununla birlikte, karaciğer transplantasyonu öncesi sarkopeni varlığının, transplantasyon sonrası uzun süreli sağkalım ile negatif ilişkili olup olmadığı

tartışmalıdır. Kötü prognozla ilişkili olması ve karaciğer naklinden sonra düzelmemesi, hatta kötüleşmesi nedeniyle sarkopeninin tanınması çok önemlidir.

Bizim çalışmamızda da karaciğer transplantasyonu uygulanmış olan hastalarda nakil öncesi çekilen BT'sinde radyolojik olarak kas kitlesi ölçümü ile sarkopeninin retrospektif olarak değerlendirilmesi ve bu hastalarda sarkopeninin nakil sonrasında mortalite ve morbidite için prediktif değer olarak tanımlanması ve karaciğer nakli sonrasında çekilen bilgisayarlı tomografide tekrar sarkopeni değerlendirilmesi yapılarak, sarkopeni saptanan hastalarda sarkopenin seyrinin değerlendirilmesi ve nakil sonrası sarkopeninin yine mortalite ve morbidite üzerine etkisinin ortaya konularak karaciğer transplantasyonu yapılan hastaların prognozunda düzelme, mortalitelerinde azalma ve hayat kalitesinde artış olması amaçlanmıştır.

Kas kütlesi ve fonksiyon kaybı veya sarkopeni, sirozun en yaygın özelliklerinden biridir ve sirozlu hastalarda gelişen sarkopeni morbidite ve mortaliteye önemli ölçüde katkıda bulunur (177). Sirozlu hastalarda sarkopeni prevalansı yüksektir. BT ile değerlendirilen iskelet kası kütlesinin karaciğer nakli bekleyen veya yapılan hastalardaki sonucunu inceleyen bir meta-analizde (19 çalışma, 3803 hasta); ortalama iskelet kası indeksinin 43.0 ile 54.3 cm²/m², sarkopeni prevalansının ise % 22.2 ile % 70 arasında değiştiği görülmüştür (217). Karaciğer sirozu bulunan ve transplantasyon yapılan 182 hastanın kesitsel görüntülemelerinin analiz edildiği S. Carias ve arkadaşlarının çalışmasında 108 (%59) hastada nakil öncesinde sarkopeni saptanmıştır (218). Karaciğer nakli yapılan hastalarda nakil sonrası yeni gelişen sarkopeninin sağkalım üzerindeki etkisini inceleyen 145 hastanın BT görüntülemelerinin analiz edildiği Ja Young Jeon ve arkadaşlarının çalışmasında 52 (% 36) hastada transplantasyon öncesinde sarkopeni saptanmıştır (1). Karaciğer sirozu bulunan 142 hastanın kesitsel görüntülemelerinin analiz edildiği Tandon ve arkadaşlarının çalışmasında 58 hastada (%41) sarkopeni saptanmıştır (5). Montano-Loza ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında abdominal BT taramasındaki L3 SMI değerlendirilerek karaciğer sirozu tanılı 112 hastanın 45'inde (% 40) sarkopeni varlığı tespit edilmiştir (4). C. Tsien ve arkadaşlarının prospektif çalışmasında abdominal BT taramasında karaciğer sirozu tanılı 53 hastanın 33'ünde (% 62,3) sarkopeni varlığı

tespit edilmiştir (215). Bizim çalışmamızda karaciğer sirozu tanılı 163 hasta sarkopeni tanısı açısından literatürde altın standart kabul edilen kesitsel görüntüleme yöntemi ile değerlendirilmiş, iskelet kası indeksi (L3-SMI, cm^2/m^2) medyan değerinin 42.25 (19.20-73.46) cm^2/m^2 olduğu görülmüştür. Çalışma popülasyonumuzda 120 (%73.6) hastada sarkopeni varlığı tespit edilmiştir. Literatür ile uyumlu olarak karaciğer sirozu tanılı hastalarda sarkopeni prevalansının normal popülasyona kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Sarkopeni oranlarının geniş bir aralıkta bildirilmesi siroz evrelerinin ve popülasyonlarının farklı olmasına sarkopeni tanısında farklı görüntüleme yöntemlerinin ve farklı cutt-off değerlerinin kullanılması bağlanmaktadır.

S.Carias ve arkadaşlarının karaciğer sirozu bulunan ve transplantasyon yapılan 182 hastanın dahil edildiği çalışmasında 108 hastada sarkopeni erkeklerde (82, %75) kadınlara (26, %24) göre daha yaygındı (218). Hanai ve arkadaşlarının çalışmasında, iskelet kas indeksi erkeklerde kadınlardan daha yüksek olmasına rağmen, sarkopeni prevalansı erkeklerde kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (%81.6'ya karşı %50, $p < 0.001$) (219). Karaciğer sirozu bulunan 142 hastanın kesitsel görüntülemelerinin analiz edildiği Tandon ve arkadaşlarının çalışmasında, karaciğer transplantasyonu (58/142) için listelenen hastaların %41'i sarkopenikti ve median iskelet kas kitle indeksi (L3-SMI) erkeklerde [50,8 cm^2/m^2 (IQR $\frac{1}{4}$ 44.2-57.7 cm^2/m^2)] kadınlara göre [44,9 cm^2/m^2 (IQR $\frac{1}{4}$ 40,2-50,0 cm^2/m^2), $P < 0,001$] daha yüksek olmasına rağmen, , sarkopeni erkeklerde daha yaygındı (%54'e karşı %21, $P < 0,001$) (5). Bizim çalışmamızda sarkopeni prevalansı erkek hastalarda %77.9, kadın hastalarda %62,2 bulunmuştur. Sarkopeni saptanan 120 hastanın 92'sinin erkek (%76.6), 28'inin kadın (%23.4) olduğu görülmüştür. Erkek cinsiyette sarkopeni saptanma sıklığı, kadın cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0.04$). Enerji üretiminde kadınlarda ağırlıkla yağ depoları kullanılırken, erkeklerde iskelet kas depoları kullanılmaktadır (220). Kadınlarda kronik karaciğer hastalığının erken döneminde etkilenmeye başlayan ancak ileri evrelerinde bile varlığını sürdüren büyük bir yağ dokusu rezervi bulunmaktadır. Hastalığının ilerleyen dönemlerinde yağ rezervindeki azalmaya kas kütlesindeki kayıplar da eşlik etmektedir (221). Sarkopeninin erkek cinsiyette daha sık olmasının nedeni bu olabilir. Ek olarak kadın ve erkek arasında iskelet kası döngüsüne katkısı bulunan cinsiyet hormonu

farkı diğer bir faktör olabilir. Erkeklerde sirozun ilk etkilerinden birinin kas kütlesinde ve kas gücünde azalma olduğu gösterilmiştir. Sirozlu erkeklerde feminizasyon, hipogonadizm ve jinekomasti ile sonuçlanan ileri karaciğer hastalığında seks hormonu değişiklikleri rol oynayabilir. Bu durum, karaciğer hastalığının ilerlemesiyle aşamalı olarak azalan testosteron düzeyleri ile açıklanabilir (222).

S. Carias ve arkadaşlarının karaciğer sirozu bulunan ve transplantasyon yapılan 182 hastanın dahil edildiği çalışmada ortalama VKİ'si $30,1 \pm 5,7$ kg/m² idi. Hastaların 101'inde (%48,8) obezite saptandı. Nakil öncesi sarkopenisi olan 108 hastanın 38'inde (%35,2) obezite vardı ve 70'i (%64,8) obez değildi (218). Tandon ve arkadaşlarının karaciğer sirozu bulunan 142 hastanın kesitsel görüntülemelerinin analiz edildiği çalışmada medyan kuru ağırlık VKİ, sarkopenik hastalar [24.2 kg/m², IQR = 20,4-26.2 kg/m²] ve sarkopenik olmayan hastalar [26.4 kg/m² (23.5-30.1 kg/m²), $P < 0.001$] arasında önemli ölçüde farklılık göstermiştir. Yine bu çalışmada daha düşük VKİ, artan sarkopeni prevalansı ile ilişkilendirilmiştir [BMI 18,5 kg/m² (zayıf kilolu) ile %100 (8/8), BMI 18,6-25 kg/m² (normal ağırlık) ile %46 (29/63) ve %30 (21/71) a BMI > 25 kg/m² (fazla kilolu), $P < 0,001$] (5). Montano-Loza ve arkadaşlarının çalışmasında sarkopenik siroz hastalarında daha düşük VKİ olmasına rağmen ($26 \pm 0,7$ vs $29 \pm 0,8$ kg/m², $p=0.003$), sadece bir hastada VKİ'nin ≤ 18.5 kg/m²'nin altında olduğu görülmüştür (4). Karaciğer nakli yapılan hastalarda nakil sonrası yeni gelişen sarkopeninin sağkalım üzerindeki etkisini inceleyen 145 hastanın BT görüntülemelerinin analiz edildiği Ja Young Jeon ve arkadaşlarının çalışmasında sarkopenisi olan hastaların ortalama VKİ 'i sarkopenisi olmayanlara göre daha düşük ($P < 0.001$) saptanmıştır (1). Bizim çalışmamızda hastalar VKİ değerlerine göre, zayıf, normal, gürbüz, Tip 1 ve Tip 2 ve Tip 3 obezite olarak gruplandırılmıştır. Sarkopenik hastaların VKİ ortalamaları, sarkopenik olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür (VKİ değerleri, sırasıyla 24.46 ± 3.53 ve 30.43 ± 4.45 , $p < 0.001$). Sarkopenisi olmayan olguların Tip 2 ve Tip 3 obez olma oranları, sarkopenisi olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p < 0.001$). Sarkopenik hastaların daha düşük vücut kitle indeksine sahip olmasının kas kitlesindeki azalmanın bir yansıması olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda sarkopenisi bulunan 120 hastanın arasında VKİ'ye göre zayıf (≤ 18.5 kg/m²) kabul edilen 7 (%8.4) hasta

saptanmıştır. Sarkopenisi bulunan 120 hastanın arasında VKİ' ye göre tip 1 obez ($VKİ \geq 30.0 - 34.9 \text{ kg/m}^2$) kabul edilen 12 (%10) hasta, tip 2 obez kabul edilen ($VKİ \geq 35.0 - 39.9 \text{ kg/m}^2$) 1 (%1.2) hasta saptanmıştır. Bu durum sarkopeniyi saptamak için kullandığımız ölçüm tekniğinin siroz hastalarında vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksini etkileyen sıvı retansiyonundan bağımsız olması ile açıklanabilir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak sarkopeninin sadece düşük kilolu hastalarda olmadığı, vücut kitle indeksine göre normal-gülbüz-obez kabul edilen siroz hastalarında gizli kalabilen bir klinik durum olduğu ortaya konmuştur.

Harimoto ve arkadaşlarının karaciğer transplantasyonu sonrası sarkopeni ve cerrahi sonuçlar arasındaki ilişkiyi araştıran prospektif çalışmasında, sarkopenisi olan hastalarda, sarkopenisi olmayanlara göre total bilirubin ,C-reaktif protein ve MELD skorunun önemli ölçüde daha yüksek olduğu , protrombin süresinin ise daha kısa olduğu saptanmıştır (223). Paternostro ve arkadaşlarının çalışmasında, sarkopenisi bulunan hastalarda, sarkopenisi bulunmayan hastalara göre daha yüksek serum bilirubin düzeyi saptanmıştır (1.95'e 1.53 mg/dL, $p=0.031$), asit ve hepatik ensefalopati açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.189$, $p=0.609$) (224). 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 (7). Bizim çalışmamızda asit saptanan 92 hastanın 68'inde; hepatik ensefalopati saptanan 32 hastanın 22'sinde, spontan bakteriyel peritonit saptanan 4 hastanın 3'ünde ve varis kanaması saptanan 32 hastanın 26'sında sarkopeni tespit edilmiştir. Siroz komplikasyonları ile sarkopeni varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p değerleri sırasıyla, 0.92, 0.48, 0.94 ve 0.27'dir). Yine çalışmamızda sarkopenisi olan hastaların kreatinin medyan değeri 0.76 (0.36-1.78), serum sodyumu medyan değeri 136.00 (119-144), total bilirubin medyan değeri 1.85 (0.28-26.75, albümin medyan değeri 3.18 (1.83-4.53), ALT medyan değeri 30.00 (1.44-482.00), MELD skor medyan değeri 17.00 (6-34) ve INR medyan değeri 1.41 (0.89-41.00)'dir. Sarkopeni varlığı ile laboratuvar değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p değerleri sırası ile 0.26 ,0.12 , 0.90 , 0.22 , 0.45 ,0.35, 0.27 ve 0.40).

Çalışmamızda sarkopenisi olan 120 hastanın 40'nın Child-Pugh kategorisi A, 53'nün Child-Pugh kategorisi B, ve 27 hastanın ise Child-Pugh kategorisi C idi. Sarkopenisi olmayan 43 hastanın 11'nin Child-Pugh kategorisi A, 24'ünün Child-Pugh kategorisi B, ve 8 hastanın ise Child-Pugh kategorisi C idi. Çalışmamızda sarkopeni varlığı ile Child Pugh Skor yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p:0.17$).

Golse ve arkadaşlarının karaciğer sirozu bulunan ve transplantasyon yapılan 256 hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmada üç aylık, bir yıllık ve beş yıllık genel sağkalım oranları sarkopenik grupta sarkopenik olmayan gruba göre anlamlı olarak daha kötüydü (sırasıyla %82'ye karşı %98, %59.2'ye karşı %94,5 ve %53,6'ya karşı %79,8, $p<0,001$) (225). Hamaguchi ve arkadaşlarının transplantasyon öncesi psoas kası kitle indexi (PMI) ölçümü ile sarkopeni değerlendirilmesi yapılan ve 200 hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmada genel sağkalım oranı düşük PMI'lı hastalarda (88 hasta), normal/yüksek PMI'lı hastalardan (112 hasta , $P< 0.001$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük saptanmıştır. Düşük PMI'sı ve normal PMI'sı olan hastalar için medyan sağkalım süreleri sırasıyla 17.6 (50.2 - 69.7) ve 33.9 (50.5 - 70.2) ay olarak saptanmıştır (226). Piravisani ve arkadaşlarının karaciğer sirozu nedeni ile transplantasyon yapılan 138 hastanın kesitsel görüntülemelerinin analiz edildiği retrospektif çalışmada ortalama sağkalım 1. , 3. ve 5. yılda sırasıyla %82.6, %76.5 ve %69.5 olarak saptanmıştır. Sarkopenisi olan ve olmayan gruplar arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($P = 0.30$). M. Kalafateli ve arkadaşlarının transplantasyon öncesi psoas kas kitle indexi (PMI) ölçümü ile sarkopeni değerlendirilmesi yapılan ve 232 hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmada düşük L3-PMI , yüksek 12 aylık mortalite riski ile anlamlı şekilde ilişkili saptanmıştır ($OR = 0,996$, %95 GA = 0,992-0,999) (227). Karaciğer sirozu bulunan 142 hastanın kesitsel görüntülemelerinin analiz edildiği Tandon ve arkadaşlarının çalışmada, bekleme listesi mortalitesi sarkopenik hastalarda sarkopenik olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($P = 0.04$) (5). Montano-Loza ve arkadaşlarının çalışmada sarkopenisi olan ve sarkopenisi olmayan hastalar için 1 yıllık sağkalım sırasıyla %89 ve %91 olarak ve 5 yıllık sağkalım ise %74 ve %76 olarak saptanmış olup ($P = 0.2$),sarkopenisi olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (7).

Bizim çalışmamızda mortalite belirlenen 29 olgudan 23'ünde, üç aylık mortalite saptanan 5 hastanın 3'ünde ve bir yıllık mortalite saptanan 14 hastanın 11'inde sarkopeni saptanmıştır. Çalışma grubumuzda 3 aylık sağkalım oranları, sarkopenik olan ve sarkopenik olmayan hastalar için sırasıyla %98 ve %95'tir. Çalışma grubumuzda 1 yıllık sağkalım oranları, sarkopenik olan ve sarkopenik olmayan hastalar için %91 ve %93'tür. Çalışmamızda oransal ve numerik olarak sağ kalım sarkopenisi olmayan hastalarda daha iyi olmasında rağmen, mortalite parametreleri ile sarkopeni varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur. (Mortalite, üç aylık ve bir yıllık mortalite için sırasıyla p değerleri, 0,443, 0,608 ve 1,0'dır).

Tandon ve arkadaşlarının çalışmasında sarkopeni tespiti için MRG ve BT ile L3 SMI değerlendirmesi yapılmıştı. M. Kalafateli ve arkadaşları ile Hamaguchi ve arkadaşlarının çalışmasında ise sarkopeni değerlendirmesinde psoas kas kesit indexini (PMI) değerlendirdikleri için değerlendirme teknikleri farklıydı. Bizim çalışmamızda ise sarkopeni değerlendirilmesi BT ile L3 SMI ölçülerek yapılmış olup; sarkopeni tanısında kullanılan ölçüm yöntemlerinin ve referans değerlerinin farklılık göstermesi; sarkopeni prevalansının yaş, cinsiyet, ırk ve yaşam yeri (hastane, bakımevi, ev) gibi faktörlerden oldukça fazla etkilenmesi sonuçlarımızın farklı olmasını açıklayabilir. Sirozlu hastalarda sarkopeni tanısı için, yeterli eşik değerleri konusunda bir fikir birliğine varılamamıştır. Çoğu çalışma sarkopeniyi Prado tarafından önerilen L3 SMI eşik değerlerini kullanarak tanımlamıştır (L3 SMI: kadınlar için $\leq 38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ve erkekler için $\leq 52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$). Ayrıca, Prado tarafından önerilen eşik değerler 250 Kanadalı obez kanser hastasında düşük kas kitlesi ve mortalite için tabakalandırma analizi kullanılarak belirlendiğin kanser hastalarından farklı olan sirozlu hastaların prognozu için eşik değerler optimal olmayabilir, bu durum bizim hastalarımız için yetersiz sınıflandırılmaya yol açmış olabilir. Bir meta analizde Asya popülasyonlarındaki sarkopeninin, Batı popülasyonlarındaki sarkopeniye göre mortalite üzerinde daha fazla etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (228). Bizim çalışmamızın sonuçlarının literatürdeki bazı çalışmalardan farklı olmasının nedeni; çalışma popülasyonumuzun Asyalı ve Batılı bireylere göre ırksal özelliklerinin, vücut boyutunun, diyet rejimlerinin ve yaşam kalitesinin farklı olmasına bağlanabilir. Ek olarak çalışma popülasyonumuzdaki hasta sayısının azlığı da sonuçlarımızın farklı yorumlanmasına neden olmuş olabilir.

İskelet kası birçok sitokin ve peptit salgılayan bir organdır. Sarkopeni meydana geldiğinde, hormonal ve biyokimyasal değişiklikleri indükler ve dolaşımdaki endotoksinleri arttırır. Bu durum, bağışıklık fonksiyonunda azalmaya ve artan hepatik ensefalopati riskine bağlı olarak enfeksiyon riskinde artışa yol açar (229).

Montano-Loza ve arkadaşlarının çalışmasında sarkopenik hastalarda sarkopenik olmayan hastalara kıyasla karaciğer transplantasyonundan sonraki ilk 90 gün içinde daha yüksek bakteriyel enfeksiyon sıklığı saptanmasına karşın (%26'ya karşı %15, $P = 0.04$), hastalar arasında viral enfeksiyonların (%3'e karşı %4, $P=0.5$) ve mantar enfeksiyonlarının (%2'ye karşı %1, $P = 0.6$) görülme sıklıklarında anlamlı bir fark saptanmamıştır (7). M. Kalafateli ve arkadaşlarının transplantasyon öncesi psoas kas kitle indexi L3 PMI ölçümü ile sarkopeni değerlendirilmesi yapılan ve 232 hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmasında 76 (%32.8) hastada transplantasyon sonrası enfeksiyon saptanmıştır. Hastanede yatış sırasında mantar enfeksiyonu, bakteriyemi, solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu ve intraabdominal enfeksiyon oranları sırasıyla %5.2 (n=12), %15.1 (n=35), %13.8 (n=32), %15.9 (n=37), ve %16,4 (n= 38) olarak saptanmıştır. Enfeksiyon tipi ile L3 PMI arasında bir ilişki saptanmamıştır (227). 4.037 hastayı içeren 20 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde sarkopeni saptanan hastalarda karaciğer nakli sonrasında sepsis ve ciddi enfeksiyon oranının sarkopenisi olmayan hastalara göre 2.8 kat (95% CI, 1.15–6.87; $P < .05$) daha yüksek olduğu saptanmıştır (228). Bizim çalışmamızda posttransplant dönemde enfeksiyon saptanmayan 92 olgunun 63'ünde, bakteriyel enfeksiyon saptanan 36 olgunun 29'unda, fungal enfeksiyon saptanan 1 olguda, bakteriyel ve fungal enfeksiyon saptanan 3 olgunun 2'sinde ve mikroorganizma izole edilemeyen 30 olgunun 24'ünde sarkopeni saptanmıştır. Sarkopenisi olmayan 43 hastanın 7'sinde (%16.3) ve sarkopenisi olan 120 hastanın 29'unda (%24.4) transplantasyon sonrası bakteriyel enfeksiyon saptanmıştır. Sarkopenisi olan ve olmayan gruplar arasında transplantasyon sonrası bakteriyel enfeksiyon sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p:0.69$). Posttransplant dönemde görülen tüm enfeksiyonların varlığı ile sarkopeni varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p:0.52$).

Karaciğer nakli olan hastalarda enfeksiyon, immünosupresyon dâhil farklı nedenlerden kaynaklanabilir. Enfeksiyon, immünosupresyonun en yoğun uygulandığı ilk 1 yılda yaygındır. Karaciğer nakli sonrası ilk 4 haftada ortaya çıkan enfeksiyonlar daha çok cerrahiden, donörden ve hastanın kendisinden kaynaklanırken, sonraki ilk 1 yıllık dönemde *Pneumocystis jirovecii*, Cytomegalovirus ve Epstein-Barr virüsü gibi fırsatçı enfeksiyonlar ve anastomoz sorunlarından kaynaklı olabilmektedir. Karaciğer nakli sonrası erken dönemde bakteriyel pnömoni, 1 yıldan sonra ise toplum kökenli pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları, geç viral ve fırsatçı enfeksiyonlar görülmektedir (230, 231). Çalışmamızda nakil öncesi geçirilmiş enfeksiyonların ve eski kültür üremelerinin potansiyel etkisini, yine nakil öncesinde hastane ve yoğun bakıma yatış durumu hesaba katmadık. Çoğu hasta, en azından başlangıçta, standart protokolümüze göre benzer immünosupresyon rejimleri almış olsa da tüm hastalarda aynı değildir. Ayrıca bazı hastalar (rejeksiyon atağı geçirenler) daha yüksek dozlarda immünosupresif tedavi almış olup iki grup arasında nakil sonrası enfeksiyon görülme sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamasının nedeni tüm bu etkenlere bağlanabilir.

Montano-Loza ve arkadaşlarının çalışmasında karaciğer transplatasyonu sonrasında sarkopenik hastaların hastanede kalış sürelerinin daha uzun olduğu gösterilmiştir (40 ± 4 'e karşı 25 ± 3 gün; $P=0,005$) (7). DiMartini ve arkadaşlarının çalışmasında medyan toplam hastanede kalış süresi 15.0 gün, medyan yoğun bakımda kalış süresi 5.5 gündü. Sarkopenisi olan ve olmayan hasta grupları arasında toplam hastanede geçirilen gün sayısı [$\chi^2(6, n = 211) = 1250.09, P < 0.001$] ve YBÜ'de geçirilen gün sayısı [$\chi^2(6, n = 219) = 1257.09, P < 0.001$] arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (207). M. Kalafateli ve arkadaşlarının transplantasyon öncesi PMI ölçümü ile sarkopeni değerlendirilmesi yapılan ve 232 hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmasında medyan yoğun bakımda kalış süresi 3 (0-88) gün olarak saptanmıştır. Yoğun bakımda 5 günden fazla kalan hasta sayısı 48 (%20,7)'dir. Ortalama hastanede kalış süresi 22 (11-389) gün olarak saptanmıştır . 20 günden fazla hastanede kalan hasta sayısı 132 (%56.9)'dir. L3 PMI (OR = 0.996, %95 CI = 0.994-0.999); 20 gün den daha uzun süre hastanede kalış için bağımsız bir öngörücü iken, 5 günden daha uzun süreli yoğun bakımda kalma süresi sarkopenisi olan ve olmayan hastalar için istatistiksel olarak anlamlı

bulunmamıştır (227). C. Tsien ve arkadaşlarının karaciğer sirozu nedeni ile transplantasyon yapılan 53 hastayı içeren prospektif çalışmasında nakil sonrası medyan hastanede kalış süresi $13,0 \pm 9,3$ (gün), medyan yoğun bakımda kalış süresi $3,2 \pm 1,7$ (gün) olarak saptanmış ve nakil öncesi psoas kas alanının, hastanede kalış süresi, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi, Child-Pugh skoru veya MELD skoru ile korelasyon göstermediği saptanmıştır ($P > 0.1$) (215). Bizim çalışmamızda ise sarkopenisi olan olguların medyan hastanede yatış süreleri 22.00 (1-203) gün iken, sarkopenisi olmayan olguların ise 21.00 (11-199) gündür. Çalışmamızda Sarkopenisi olan olguların hastanede yatış süreleri medyan 22.50 (1-203) gün iken, sarkopenisi olmayan olguların ise 21.00 (12-199) gündür. Sarkopenisi olan olguların yoğun bakım ünitesinde yatış süre medyan 3.00 (1-27) gün iken, sarkopenisi olmayan olguların ise 3.00 (2-16) gündür .

Transplantasyon sonrası hastanede ve yoğun bakımda yatış süreleri ile sarkopeni varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p değerleri sırasıyla 0.468 ve 0.172).

Englesbe ve arkadaşlarının preoperatif kesitsel görüntülerde ölçülen yağsız psoas kas boyutu ve cerrahi sonuçlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmasında postoperatif komplikasyon oranlarının, yağsız psoas kas alanındaki her 1000 mm²'lik azalma için istatistiksel olarak anlamlı olarak %67 oranında arttığını ortaya koymuştur (OR: 1.67 , $P = 0.005$) (232). Golse ve arkadaşlarının karaciğer sirozu bulunan ve transplantasyon yapılan 256 hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmasında sarkopenisi olan hasta grubunda sarkopenisi olmayan hasta grubuna göre nakil sonrası daha az akut akut rejeksiyon görülmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmamıştır ($P = 0.09$) (225). Bizim çalışmamızda hastalarda görülen komplikasyon sıklığı incelendiğinde; hastaların %25.8'sine (n:42) re-laparotomi yapılmıştır. Hastaların %15.3'ünde biliyer striktür saptanmışken, %4.9'unda bilioma mevcuttur. Hastaların %18.4'ünde greft rejeksiyonu saptanmışken, akut-sellüler hafif rejeksiyon, en sık saptanan rejeksiyon türüdür ve tüm hastaların %9.8'inde bulunmaktadır. Hastaların %13.5'sinde vasküler komplikasyon gelişmiştir. En sık görülen vasküler komplikasyon, tüm olguların %4.3'ünü oluşturan hepatik arter oklüzyonudur. Re-laparatomisi olan 42 hastanın 28'inde, biliyer komplikasyonu bulunan 46 hastanın 37'sinde, vasküler

komplikasyonu bulunan 20 hastanın 15'inde ve greft rejeksiyonu komplikasyonu olan 30 hastanın 23'ünde sarkopeni mevcuttur. Çalışmamızda komplikasyon varlığı ile sarkopeni varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (re-laparotomi, biliyer, vasküler ve greft rejeksiyonu komplikasyonları için p değeri sırasıyla; 0.20, 0.21, 0.85 ve 0.67'dir).

Sarkopeni sirozun en sık görülen komplikasyonlarından biridir ve sarkopeninin karaciğer nakli öncesi, sırası ve sonrasında sonuçlara olumsuz etkileri vardır. Karaciğer nakli sirozun biyokimyasal anormalliklerini ve komplikasyonlarını tersine çevirir ancak sarkopeniyi en azından ilk iyileşme evresinde tersine çevirmede başarısız olabilir. Yazarların çoğunluğu tarafından bildirilen yağsız vücut kütlelerinin nakil sonrası iyileşmesi optimalin altında olmuştur ve hastalık öncesi seviyelere ulaşmıyor gibi görünmektedir. Bazı yazarlar sarkopeninin karaciğer naklinden sonra erken dönemde kötüleştiğini öne sürmüşlerdir ancak sarkopeninin geç dönemde ilerlemesine ilişkin veriler az ve çelişkilidir (233).

Montano-Loza ve arkadaşlarının çalışmasında karaciğer nakli öncesi sarkopenisi olan 112 hastanın, 47' sinin (%42) karaciğer nakli sonrası ortalama 50 ± 6 ayda (medyan=43 ay, aralık = 1-138 ay) ikinci BT taramaları analiz edilmiş L3 SMI değerleri, erkek hastalarda (46 ± 1 'e karşı 45 ± 1 cm²/m², P = 0.8) ve kadın hastalarda (38 ± 2 'ye karşı 34 ± 1 cm²/m² , P=0.1) karaciğer nakli öncesi değerlerden istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. 47 hastanın 13'ünde (%28), sarkopeninin karaciğer nakli sonrası düzeldiği görülmüştür. Ayrıca karaciğer transplantasyonundan sonra sarkopenisi düzelen hastalarda sarkopenisi düzelmeyen hastalara göre sağ kalımın daha iyi olduğu saptanmıştır (119 ± 12 'ye karşı 67 ± 9 ay, P=0.05) (7). S. Carias ve arkadaşlarının karaciğer sirozu bulunan ve transplantasyon yapılan 182 hastanın BT görüntülemeleri ile L3 SMI'nın değerlendirildiği çalışmasında nakil öncesi sarkopenisi olan 108 hastanın 59'u nakil sonrası 6. ayda BT taraması ile yeniden değerlendirilmiş ve 59 hastanın 56'sı (%95) sarkopenik kalmıştır. 6. ayda sarkopenisi olan 56 hastanın 31'inde 1. yılda tekrar BT değerlendirilmesi yapılmış ve sarkopenin 31(%100) hastanın tamamında devam ettiği saptanmıştır. Bu 31 hastanın, 6. ayda ve 1. yılda medyan L3 SMI sırası ile 35 ve 36 idi ve L3 SMI'da hafif bir artışa olmasına rağmen bu artış istatistiksel

olarak anlamlı bulunmamıştır ($P = 0.33$). Nakil öncesi değerlendirmede sarkopenisi olmayan 76 hastanın 20'sinde (%26) nakilden 6 ay sonra sarkopeni gelişmiştir (218). C. Tsien ve arkadaşlarının karaciğer sirozu nedeni ile transplantasyon yapılan 53 hastayı içeren prospektif çalışmasında nakil öncesi 33 (%62.3) hastada sarkopeni saptanmış, bu 33 hastanın nakil sonrası sadece 2'sinde (%6.1) sarkopeni düzelirken kalan 31 (%93.9) hastada sarkopeninin düzelmediği saptanmıştır. Yine bu çalışmada karaciğer nakli öncesi sarkopenisi olmayan 20 hastanın 15'inde (%75) nakil sonrası sarkopeni geliştiği saptanmıştır (215). Bizim çalışmamızda nakil sonrası medyan BT çekilme süresi 6 (1-51) aydır. Nakil sonrası BT bulgularına erişilen 115 hastanın 78'inde nakil öncesi sarkopeni saptanmış iken, 35 hastanın nakil öncesi sarkopenisi bulunmamaktadır.

Nakil öncesi sarkopenisi bulunan 78 hastanın 76'sında (%97.4) nakil sonrası da sarkopeni saptanmışken, nakil öncesi sarkopenisi bulunmayan 35 hastanın 19'unda (%54.2) nakil sonrası sarkopeni saptanmıştır. Nakil öncesi sarkopeni saptanma durumu ile nakil sonrası dönemde de sarkopeni saptanma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p < 0.001$).

Nakil öncesi sarkopenisi olan 78 hastanın 76'sında nakil sonrası sarkopeni devam etmektedir. Nakil öncesi sarkopenisi olan, ancak nakil sonrası sarkopenisi devam etmeyen 5 hastadan hayatını kaybeden hasta yoktur.

Nakil öncesi ve sonrasında sarkopeni durumunda bir değişiklik olmayan (nakil öncesi ve sonrası mevcut olan ve nakil öncesi ve sonrası sarkopenisi bulunmayan hastalar) 87 hastanın sağkalımı % 81,6 nakil öncesinde sarkopenisi bulunmayan, ancak nakil sonrası sarkopenisi bulunan 23 hastanın sağkalımı %87,0 ve nakil öncesinde sarkopenisi bulunan, ancak nakil sonrası sarkopenisi mevcut olmayan 5 hastanın sağkalımı %100,0 olarak saptanmıştır. Grupların sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p:0,54$).

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde nakil sonrası sarkopeninin devam ettiği ve nakil öncesinde sarkopenisi olmayan hastaların önemli bir kısmında de-novo sarkopeni geliştiği saptanmıştır. Karaciğer nakli sonrası dönemdeki sarkopeni varlığının altta yatan patogenezi ve rol alan mediyatörler tam olarak kesinleşmemiştir fakat immünsupresif ilaçların, özellikle kortikosteroidler ve mTOR inhibitörlerinin, iskelet kası üzerindeki olumsuz etkisi

bilinmekte ve nakil sonrası sarkopenide anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca çalışmalar, tekrarlayan hastaneye yatışlarının, nakil sonrası enfeksiyonların ve böbrek yetmezliğinde sarkopeninin düzelmemesinde etkisi olabileceğini göstermiştir (233).

Nakil sonrası geç dönemde sarkopeninin ilerlemesine ilişkin veriler sınırlıdır. De novo sarkopeni, istatistiksel olarak önemsiz olmasına rağmen, mortalite üzerinde olası bir etkiyle klinik olarak ilişkili olabilir, ancak bunu göstermek için daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. De novo sarkopeni, muhtemelen karmaşık bir nakil sonrası seyrin bir belirtecidir ve kafa karıştırıcı faktörlerin tanımlanması gerekir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda önemli bir klinik tablo olan sarkopeninin karaciğer sirozu tanısı bulunan hastalarda yüksek oranda bulunduğu ve vücut kitle indeksinden bağımsız olduğu gösterilmiştir. Özellikle erkek hastaların sarkopeni açısından risk altında olduğu görülmüştür. Sarkopeninin nakil sonrası düzelmediği, aksine nakil öncesinde sarkopenisi olmayan hastaların önemli bir kısmında nakilden sonra sarkopeni geliştiği ortaya konmuştur. Sarkopeninin tanısında günümüzde altın standart kabul edilen ve asit varlığından etkilenmeyen kesitsel görüntüleme kullanımı çalışmamızın güçlü yönüdür. Bununla birlikte analizimizin kısıtlılıkları; tek merkezli, retrospektif tasarım nedeniyle kas gücünün veya fiziksel performansın değerlendirilememesi, hasta sayısının azlığı, sirozlu hastalarda sarkopeni için önceden belirlenmiş standart değerler bulunmadığından kanserli birey popülasyonunda onaylanmış cut-off değerlerine dayanan bir tanımlama kullanmamızdır. Karaciğer transplantasyonu yapılan sirozlu hastalarda sarkopeni ile

ilgili prospektif, çok merkezli ve daha büyük hasta grupları içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. ÖZET

Karaciğer Transplantasyonu Yapılan Hastalarda Sarkopeni Sıklığı, Sarkopeninin Prognoza Etkisi ve Karaciğer Transplantasyonu Sonrasında Sarkopeni Seyri

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

Materyal ve Metod : Çalışma, 18 yaş ve üstü ile 65 yaş ve altı toplam 163 hastayı içermektedir.

Hastalar Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Organ Nakli Merkezinde takip edilmişlerdir.

Hastalara Ocak 2016 ile Aralık 2020 arasında karaciğer sirozu teşhisi konulmuş, abdomen bilgisayarlı tomografisi yapılmış, laboratuvar ve görüntüleme verileri tam olarak erişilebilir ve tamamlanmış durumdaydı.

Nakil öncesi ve sonrası çekilen karın bilgisayarlı tomografi (BT) incelemelerinden elde edilen L3-SMI verilerine göre hastalar sarkopenisi olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldılar. Nakil öncesi sarkopeni varlığının belirlenen demografik, klinik, laboratuvar bulguları, siroz komplikasyonları, prognoz , mortalite , nakil sonrası komplikasyonları ile ilişkisi ve nakil sonrası sarkopeni seyri incelenmiştir .

Bulgular : Çalışmaya dahil edilen karaciğer sirozu hastalarının abdomen BT görüntülemeleri üzerinden hesaplanan L3-SMI'ne göre sarkopeni prevalansı %73.6 (120/163) olarak tespit edilmiştir. Sarkopeni saptanan hastaların %77.9'unun (92/120) erkek olduğu gözlenmiştir. Erkek hastalarda sarkopeni sıklığı kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p: 0.04).

Sarkopenik hastaların VKİ ortalamaları, sarkopenik olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür (VKİ medyan değerleri , sırasıyla 24.46 ± 3.53 ve 30.43 ± 4.45 , $p<0.001$). Karaciğer transplantasyonu yapılan siroz hastalarında saptanan sarkopeninin; Child Pugh ve MELD skorlaması, laboratuvar bulguları, siroz komplikasyonlarından olan asit, ensefalopati, varis kanaması ve hepatoselüler kanser, nakil sonrası; enfeksiyonlar, yoğun bakım ve hastanede yatış süresi ve mortalite ile ilişkisi saptanamamıştır.

Sonuç:

Karaciğer sirozu olan hastalarda sarkopeninin vücut kitle indeksinden bağımsız olarak yüksek oranda var olduğu gösterilmiştir. Özellikle erkek hastaların sarkopeni gelişmesi açısından risk altında olduğu saptanmıştır. Sarkopeninin nakil sonrası düzelmediği , aksine nakil öncesinde sarkopenisi olmayan hastaların önemli bir kısmında nakilden sonra sarkopeni geliştiği ortaya konmuştur.

8. ABSTRACT

Objective: Sarcopenia, which is commonly seen in patients with liver cirrhosis, of the liver is associated with an increase in the rate of complications of cirrhosis and decreases the quality of life and survival. It adversely affects the prognosis after transplantation. In our study, it was aimed to determine the frequency of sarcopenia in patients with liver cirrhosis and to investigate its relationship with the complications of cirrhosis and the prognosis of the disease.

Materials and Methods: The study included 163 patients between the ages of 18 and 65. They were followed up in the Organ Transplantation Center of Akdeniz University Hospital. Patients were diagnosed with cirrhosis of the liver between January 2016 and December 2020, had a computed tomography. Laboratory and imaging data were fully accessible and completed.

According to L3-SMI data obtained from abdominal computed tomography (CT) examinations taken before and after transplantation, patients were divided into two groups as those with and without sarcopenia.

Demographic, clinical and laboratory findings, complications of cirrhosis, prognosis, mortality, the relationship between the presence of sarcopenia before transplantation and post-transplant complications and the course of sarcopenia after transplantation were examined.

Results: The prevalence of sarcopenia was 73.6% (120/163) according to L3-SMI calculated on abdominal CT scans of liver cirrhosis patients included in the study. It was observed that 77.9% (92/120) of the patients with sarcopenia were male. The prevalence of sarcopenia in male patients was found to be statistically significantly higher than in females ($p: 0.04$). The mean BMI of sarcopenic patients was statistically significantly lower than non-sarcopenic patients (median BMI values of 24.46 ± 3.53 and 30.43 ± 4.45 , respectively, $p < 0.001$).

Sarcopenia detected in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation; had no relationship with Child-Pugh and MELD scoring, laboratory findings and complications of cirrhosis such as ascites, encephalopathy, variceal bleeding and hepatocellular carcinoma. No relationship was found between Sarcopenia was not

also related to postransplant infections, duration of intensive care unit and hospitalization period and mortality.

Conclusion: It has been shown that sarcopenia is present at a high rate in patients with liver cirrhosis, independent of body mass index. It has been determined that especially male patients are at risk for the development of sarcopenia. It has been shown that sarcopenia does not improve after transplantation, on the contrary, sarcopenia develops after transplantation in a significant proportion of patients who did not have sarcopenia before transplantation.

Keywords: Cirrhosis, Sarcopenia, Liver transplantation



9. KAYNAKLAR

1. Jeon JY, Wang H-J, Ock SY, Xu W, Lee J-D, Lee JH, et al. Newly developed sarcopenia as a prognostic factor for survival in patients who underwent liver transplantation. *PLoS One*. 2015;10(11):e0143966.
2. Song A, Avelino-Silva V. II, Pecora, RAA, Pugliese, V., D'Albuquerque, LAC, and Abdala. E; 2014.
3. Dasarathy S. Consilience in sarcopenia of cirrhosis. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2012;3(4):225-37.
4. Montano–Loza AJ, Meza–Junco J, Prado CM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012;10(2):166-73. e1.
5. Tandon P, Ney M, Irwin I, Ma MM, Gramlich L, Bain VG, et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transplantation*. 2012;18(10):1209-16.
6. Krell RW, Kaul DR, Martin AR, Englesbe MJ, Sonnenday CJ, Cai S, et al. Association between sarcopenia and the risk of serious infection among adults undergoing liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2013;19(12):1396-402.
7. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Baracos VE, Prado CM, Ma M, Meeberg G, et al. Severe muscle depletion predicts postoperative length of stay but is not associated with survival after liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2014;20(6):640-8.

8. Masuda T, Shirabe K, Ikegami T, Harimoto N, Yoshizumi T, Soejima Y, et al. Sarcopenia is a prognostic factor in living donor liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2014;20(4):401-7.
9. Sharma A, Nagalli S. Chronic Liver Disease. StatPearls. Treasure Island (FL)2021.
10. Liu C-J, Kao J-H, editors. Global perspective on the natural history of chronic hepatitis B: role of hepatitis B virus genotypes A to J. *Seminars in liver disease*; 2013: Thieme Medical Publishers.
11. Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, Gao B, Gual A, Lackner C, et al. Alcoholic liver disease. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4(1):1-22.
12. Lanini S, Ustianowski A, Pisapia R, Zumla A, Ippolito G. Viral Hepatitis: Etiology, Epidemiology, Transmission, Diagnostics, Treatment, and Prevention. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2019;33(4):1045-62.
13. WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis, 2016–2021. Geneva (Switzerland): March 3, 2019.
14. Schinzari V, Barnaba V, Piconese S. Chronic hepatitis B virus and hepatitis C virus infections and cancer: synergy between viral and host factors. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015;21(11):969-74.
15. Anna SF Lok M. Hepatitis B virus: Overview of management: UpToDate; [updated Jul 02, 2019]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-overview-of-management?search=chronic%20hepatit%20b&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2549025809.
16. Chen H-Y, Shen D-T, Ji D-Z, Han P-C, Zhang W-M, Ma J-F, et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2019;68(3):512-21.
17. Lingala S, Ghany MG. Natural history of hepatitis C. *Gastroenterology Clinics*. 2015;44(4):717-34.

18. Yeung C-Y, Lee H-C, Chan W-T, Jiang C-B, Chang S-W, Chuang C-K. Vertical transmission of hepatitis C virus: Current knowledge and perspectives. *World journal of hepatology*. 2014;6(9):643.
19. Lanini S, Easterbrook PJ, Zumla A, Ippolito G. Hepatitis C: global epidemiology and strategies for control. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016;22(10):833-8.
20. Araujo AC, Astrakhanseva IV, Fields HA, Kamili S. Distinguishing acute from chronic hepatitis C virus (HCV) infection based on antibody reactivities to specific HCV structural and nonstructural proteins. *Journal of Clinical Microbiology*. 2011;49(1):54-7.
21. Chopra S, Pockros PJ. Overview of the management of chronic hepatitis C virus infection. UpToDate, Waltham, MA(Accessed on April 20, 2018): <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-chronichepatitis-c-virus-infection>. 2013.
22. Heneghan MA. Overview of autoimmune hepatitis. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020.
23. Fan L-Y, Tu X-Q, Cheng Q-B, Zhu Y, Feltens R, Pfeiffer T, et al. Cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4 gene polymorphisms confer susceptibility to primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis in Chinese population. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2004;10(20):3056.
24. Efe C, Ozaslan E, Wahlin S, Purnak T, Muratori L, Quarneti C, et al. Antibodies to soluble liver antigen in patients with various liver diseases: a multicentre study. *Liver International*. 2013;33(2):190-6.
25. Busuttil RW, Klintmalm GB. Transplantation of the Liver E-Book: Elsevier Health Sciences; 2014.
26. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of primary biliary cholangitis (primary biliary cirrhosis) [Internet]. 2021. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-primary-biliary-cholangitis-primary-biliary-cirrhosis?search=primer%20biliary%20cirrhosis&source=search_result&selectedTitle=1~141&usage_type=default&display_rank=1#H27

27. Dyson JK, Beuers U, Jones DE, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *The Lancet*. 2018;391(10139):2547-59.
28. Lee Y-M, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *New England Journal of Medicine*. 1995;332(14):924-33.
29. Rabiee A, Silveira MG. Primary sclerosing cholangitis. *Translational gastroenterology and hepatology*. 2021;6.
30. Kaplan GG, Laupland KB, Butzner D, Urbanski SJ, Lee SS. The burden of large and small duct primary sclerosing cholangitis in adults and children: a population-based analysis. *American Journal of Gastroenterology*. 2007;102(5):1042-9.
31. Yokoda RT, Carey EJ. Primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2019;114(10):1593-605.
32. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *New England Journal of Medicine*. 1997;336(10):691-5.
33. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison EM. ACG clinical guideline: primary sclerosing cholangitis. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2015;110(5):646-59.
34. Ravikumar R, Tsochatzis E, Jose S, Allison M, Athale A, Creamer F, et al. Risk factors for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Journal of hepatology*. 2015;63(5):1139-46.
35. Nassir F, Rector RS, Hammoud GM, Ibdah JA. Pathogenesis and Prevention of Hepatic Steatosis. *Gastroenterology & hepatology*. 2015;11(3):167-75.
36. Sheth SG, Chopra S. Epidemiology, clinical features, and diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *UpToDate Waltham, MA*. 2017.
37. Toprak D. Hepatosteatoz (Yağlı Karaciğer Hastalığı). *The Journal of Turkish Family Physician*. 2011;2(2):50-7.
38. Farkas S, Hackl C, Schlitt HJ. Overview of the indications and contraindications for liver transplantation. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2014;4(5).

39. Bagdasarian N. Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine. Jama. 2010;304(14):1615-.
40. Rodriguez-Castro KI, Hevia-Urrutia FJ, Sturniolo GC. Wilson's disease: A review of what we have learned. World J Hepatol. 2015;7(29):2859-70.
41. Townsend S, Edgar R, Ellis P, Kantas D, Newsome P, Turner A. Systematic review: the natural history of alpha-1 antitrypsin deficiency, and associated liver disease. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2018;47(7):877-85.
42. Popper H, Zak FG. Pathologic aspects of cirrhosis. The American journal of medicine. 1958;24(4):593-619.
43. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system: John Wiley & Sons; 2008.
44. Leon DA, McCambridge J. Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. The Lancet. 2006;367(9504):52-6.
45. Anderson RN, Smith BL. Deaths: leading causes for 2001. 2003.
46. Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet-Etkililik Projesi Hastalık Yüğü. Final Rapor. Türkiye: T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI, REFİK SAYDAM HIFZISSİHHA MERKEZİ BAŞKANLIĞI; 2004.
47. Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. Kolorektal polipler ve polipozis sendromları Medikal ve Nobel Yayıncılık. 2007:963-70.
48. WANLESS IR. Pathogenesis of cirrhosis. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2004;19:S369-S71.
49. Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. Molecular aspects of medicine. 2019;65:37-55.
50. Friedman SL. Liver fibrosis—from bench to bedside. Journal of hepatology. 2003;38:38-53.
51. Guzman G. On the origin of hepatic fibrosis. Archives of pathology & laboratory medicine. 2004;128(11):1212-4.

52. Goldberg E, Chopra S. Cirrhosis in adults: Etiologies, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate, Waltham, MA(Accessed on March 19, 2017). 2015.
53. Fauerholdt L, Schlichting P, Christensen E, Poulsen H, Tygstrup N, Juhl E. Conversion of micronodular cirrhosis into macronodular cirrhosis. *Hepatology*. 1983;3(6):928-31.
54. Van de Water J, Cooper A, Surh CD, Coppel R, Danner D, Ansari A, et al. Detection of autoantibodies to recombinant mitochondrial proteins in patients with primary biliary cirrhosis. *The New England journal of medicine*. 1989;320(21):1377-80.
55. Angeli P, Albino G, Carraro P, Pria M, Merkel C, Caregaro L, et al. Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a causal relationship. *Hepatology*. 1996;23(2):264-73.
56. Burra P, Germani G, Masier A, De Martin E, Gambato M, Salonia A, et al. Sexual dysfunction in chronic liver disease: is liver transplantation an effective cure? *Transplantation*. 2010;89(12):1425-9.
57. van Thiel DH, Gavalier JS, Spero JA, Egler KM, Wight C, Sanghvi AT, et al. Patterns of hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction in men with liver disease due to differing etiologies. *Hepatology*. 1981;1(1):39-46.
58. Phillip SG, Runyon BA. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2014;60(3):643-53.
59. Pirovino M, Linder R, Boss C, Köchli H, Mahler F. Cutaneous spider nevi in liver cirrhosis: capillary microscopical and hormonal investigations. *Klinische Wochenschrift*. 1988;66(7):298-302.
60. Dutta SK, Dukehart M, Narang A, Latham PS. Functional and structural changes in parotid glands of alcoholic cirrhotic patients. *Gastroenterology*. 1989;96(2):510-8.
61. Tangerman A, Meuwese-Arends M, Jansen JM. Cause and composition of foetor hepaticus. *The Lancet*. 1994;343(8895):483.

62. Van Thiel DH, Gavaler JS, Schade RR, editors. Liver disease and the hypothalamic pituitary gonadal axis. Seminars in liver disease; 1985: © 1985 by Thieme Medical Publishers, Inc.
63. Cattau EL, Benjamin SB, Knuff TE, Castell DO. The accuracy of the physical examination in the diagnosis of suspected ascites. *Jama*. 1982;247(8):1164-6.
64. Soper NJ, Rikkers LF. Effect of operations for variceal hemorrhage on hypersplenism. *The American Journal of Surgery*. 1982;144(6):700-3.
65. Ellis G, Goldberg DM, Spooner RJ, Ward M. Serum enzyme tests in diseases of the liver and biliary tree. *American journal of clinical pathology*. 1978;70(2):248-58.
66. Williams AL, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis relationship to cirrhosis. *Gastroenterology*. 1988;95(3):734-9.
67. Krzeski P, Zych W, Kraszewska E, Milewski B, Butruk E, Habor A. Is serum bilirubin concentration the only valid prognostic marker in primary biliary cirrhosis? *Hepatology*. 1999;30(4):865-9.
68. Friedman LS, Chopra S, Travis A. Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests. *Up to Date*. 2014.
69. Asbert M, Ginès A, Ginès P, Jiménez W, Clària J, Saló J, et al. Circulating levels of endothelin in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1993;104(5):1485-91.
70. PAPADAKIS MA, FRASER CL, ARIEFF AI. Hyponatraemia in patients with cirrhosis. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1990;76(1):675-88.
71. Runyon BA, Sterns R, Forman J. Hepatorenal syndrome. *Uptodate [Serial online]* Version. 2015;19.
72. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, et al. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009;7(6):689-95.
73. Pratt D. Evaluation of the liver. A: laboratory tests. *Schiff's disease of the liver*. 1999:205-44.

74. Triger D, Wright R. Hyperglobulinaemia in liver disease. *The Lancet*. 1973;301(7818):1494-6.
75. Nash K GI. Açıklamalı Klinik Vakalar Hepatoloji. 1. Baskı ed: Wiley-Blackwell; 2015.
76. İliçin B, Süleymanlar, Ünal. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları 2012. 1283-579 p.
77. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndromes. *Gut*. 2000;46(1):1-4.
78. Cholongitas E, Quaglia A, Samonakis D, Senzolo M, Triantos C, Patch D, et al. Transjugular liver biopsy: how good is it for accurate histological interpretation? *Gut*. 2006;55(12):1789-94.
79. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1293-302. e4.
80. Goldberg E, Chopra S. Cirrhosis in adults: Overview of complications, general management, and prognosis. U: UpToDate, Runyon BA ur, Robson KM ur UpToDate [Internet]. 2017.
81. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *Journal of hepatology*. 2006;44(1):217-31.
82. Salpeter SR, Luo EJ, Malter DS, Stuart B. Systematic review of noncancer presentations with a median survival of 6 months or less. *The American journal of medicine*. 2012;125(5):512. e1-. e16.
83. Llach J, Ginès P, Arroyo V, Rimola A, Titó L, Badalamenti S, et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology*. 1988;94(2):482-7.
84. Child C, Surgery T. portal hypertension. *The liver and portal hypertension*. Edited by Child CG. Philadelphia: Saunders; 1964.
85. Pugh R, Murray-Lyon I, Dawson J, Pietroni M, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Journal of British Surgery*. 1973;60(8):646-9.

86. Sands B. Gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis, management. Philadelphia, PA: Saunders; 2002.
87. Sherck JP, Shatney CH. ICU scoring systems do not allow prediction of patient outcomes or comparison of ICU performance. Critical care clinics. 1996;12(3):515-23.
88. Bambha K, Kamath PS. Model for end-stage liver disease (MELD). UpToDate online www uptodate com Accessed. 2019;5.
89. Sanyal AJ, Bajaj JS. Prediction of variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. UpToDate, Inc, Website (www uptodate com). 2010.
90. D'Amico G, De Franchis R, Group CS. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. Hepatology. 2003;38(3):599-612.
91. Cubillas R, Rockey DC. Portal hypertensive gastropathy: a review. Liver international. 2010;30(8):1094-102.
92. Asit ÇY. Tanı, ayırıcı tanı ve klinik özellikler. İstanbul Tıp Fak Ders Kitapları'nda. 2001:345-68.
93. Reif S, Blendis L. Portal hypertension and ascites. Pediatric Gastrointestinal Disease. 2000;233.
94. Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. Gut. 2006;55(suppl 6):vi1-vi12.
95. Ö Ş. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji: MN Medikal ve Nobel Tıp Kitap Evleri; 2007. 501–17 p.
96. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. Hepatology. 2009;49(6):2087-107.
97. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine 18E Vol 2 EB: McGraw Hill Professional; 2012.

98. Ginés P, Arroyo V, Quintero E, Planas R, Bory F, Cabrera J, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites: results of a randomized study. *Gastroenterology*. 1987;93(2):234-41.
99. Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis in adults: Clinical manifestations. 2013.
100. Francoz C, Durand F, Kahn JA, Genyk YS, Nadim MK. Hepatorenal syndrome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2019;14(5):774-81.
101. Koch DG, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome. *Clinics in liver disease*. 2014;18(2):407-20.
102. Elleuch N, Mrabet S, Slama AB, Jaziri H, Hammami A, Brahim A, et al. Cirrhotic cardiomyopathy. *La Tunisie medicale*. 2020;98(3):206-10.
103. Romero-Gómez M, Boza F, García-Valdecasas MS, García E, Aguilar-Reina J. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96(9):2718-23.
104. Boyer TD, Haskal ZJ. AASLD PRACTICE GUIDELINES AASLD Practice Guidelines: The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) in the Management of Portal Hypertension. 2009.
105. Ferenci P. Hepatic encephalopathy: Pathogenesis. UpToDate (Runyon, BA, Ed[^], Eds), Uptodate, Waltham, MA. 2015.
106. Memik F, Dolar E, Karacığer sirozu Tabak F, editör Klinik Gastroenteroloji I Baskı, İstanbul. 2005:626-33.
107. Ferenci P. Hepatic encephalopathy in adults: treatment. UpToDate. 2014.
108. Lurje I, Czigany Z, Bednarsch J, Roderburg C, Isfort P, Neumann UP, et al. Treatment strategies for hepatocellular carcinoma—a multidisciplinary approach. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(6):1465.
109. Faccia M, Ainora ME, Ponziani FR, Riccardi L, Garcovich M, Gasbarrini A, et al. Portal vein thrombosis in cirrhosis: Why a well-known complication is still matter of debate. *World journal of gastroenterology*. 2019;25(31):4437.

- 110.Zarrinpar A, Busuttil RW. Liver transplantation: past, present and future. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2013;10(7):434-40.
- 111.Dove LM, Brown R. Liver transplantation in adults: Patient selection and pretransplantation evaluation. UpToDate, Waltham, MA. 2017.
- 112.Lucey MR, Brown KA, Everson GT, Fung JJ, Gish R, Keefe EB, et al. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Liver Transplantation and Surgery*. 1997;3(6):628-37.
- 113.Varma V, Mehta N, Kumaran V, Nundy S. Indications and contraindications for liver transplantation. *International journal of hepatology*. 2011;2011.
- 114.D'Amico G. Developing concepts on MELD: delta and cutoffs. *Journal of hepatology*. 2005;42(6):790-2.
- 115.Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown Jr R, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology*. 2014;59(3):1144-65.
- 116.Sherman M, editor *Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening*. Seminars in liver disease; 2005: Copyright© 2005 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
- 117.Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(11):693-700.
- 118.Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001;33(6):1394-403.
- 119.Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver transplantation*. 2001;7(7):567-80.

- 120.Klein AS. Management of Budd-Chiari syndrome. Liver Transplantation. 2006;12(S2):S23-S8.
- 121.Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. Liver transplantation. 2000;6(4):443-50.
- 122.Krowka MJ, Porayko MK, Plevak DJ, Pappas SC, Steers JL, Krom RA, et al., editors. Hepatopulmonary syndrome with progressive hypoxemia as an indication for liver transplantation: case reports and literature review. Mayo Clinic Proceedings; 1997: Elsevier.
- 123.Lim JK, Keefe EB. Liver transplantation for alcoholic liver disease: current concepts and length of sobriety. Liver Transplantation. 2004;10(S10):S31-S8.
- 124.Keswani RN, Ahmed A, Keefe EB. Older age and liver transplantation: a review. Liver transplantation. 2004;10(8):957-67.
- 125.Lipshutz GS, Hiatt J, Ghobrial RM, Farmer DG, Martinez MM, Yersiz H, et al. Outcome of liver transplantation in septuagenarians: a single-center experience. Archives of Surgery. 2007;142(8):775-84.
- 126.Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. Hepatology. 2002;35(1):105-9.
- 127.FINK SA, BROWN JR RS. Current indications, contraindications, delisting criteria, and timing for liver transplantation. Transplantation of the Liver: Elsevier; 2005. p. 95-114.
- 128.Moreno R, Berenguer M. Post-liver transplantation medical complications. Annals of hepatology. 2006;5(2):77-85.
- 129.Munoz SJ, Rothstein KD, Reich D, Manzarbeitia C. Long-term care of the liver transplant recipient. Clinics in liver disease. 2000;4(3):691-710.
- 130.Pastacaldi S, Teixeira R, Montalto P, Rolles K, Burroughs AK. Hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation: a review of nonsurgical causes. Liver transplantation. 2001;7(2):75-81.

131. Vivarelli M, Cucchetti A, La Barba G, Bellusci R, De Vivo A, Nardo B, et al. Ischemic arterial complications after liver transplantation in the adult: multivariate analysis of risk factors. *Archives of surgery*. 2004;139(10):1069-74.
132. Moser MA, Wall WJ. Management of biliary problems after liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2001;7(11B):s46-s52.
133. MOTSCHMAN TL, TASWELL HF, BRECHER ME, RAKELA J, GRAMBSCH PM, LARSON-KELLER JJ, et al., editors. Intraoperative blood loss and patient and graft survival in orthotopic liver transplantation: their relationship to clinical and laboratory data. *Mayo Clinic proceedings*; 1989: Elsevier.
134. de Boer MT, Molenaar IQ, Hendriks HG, Slooff MJ, Porte RJ. Minimizing blood loss in liver transplantation: progress through research and evolution of techniques. *Digestive surgery*. 2005;22(4):265-75.
135. Snowden CP, Hughes T, Rose J, Roberts DR. Pulmonary edema in patients after liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2000;6(4):466-70.
136. Lewis M, Howdle P. Neurologic complications of liver transplantation in adults. *Neurology*. 2003;61(9):1174-8.
137. Deschênes M, Belle SH, Krom RA, Zetterman RK, Lake JR. Early allograft dysfunction after liver transplantation: a definition and predictors of outcome¹. *Transplantation*. 1998;66(3):302-10.
138. Demetris AJ. Central venulitis in liver allografts: considerations of differential diagnosis. *Hepatology*. 2001;33(5):1329-30.
139. Lovell MO, Speeg KV, Halff GA, Molina DK, Sharkey FE. Acute hepatic allograft rejection: a comparison of patients with and without centrilobular alterations during first rejection episode. *Liver transplantation*. 2004;10(3):369-73.
140. Varotti G, Grazi GL, Vetrone G, Ercolani G, Cescon M, Gaudio MD, et al. Causes of early acute graft failure after liver transplantation: analysis of a 17-year single-centre experience. *Clinical transplantation*. 2005;19(4):492-500.

141. Singh N. The current management of infectious diseases in the liver transplant recipient. *Clinics in liver disease*. 2000;4(3):657-73.
142. Demetris AJ. Spectrum of chronic hepatic allograft rejection and arteriopathy and the controversy of centrilobular necrosis. *Liver transplantation*. 2000;6(1):102-3.
143. Gonwa TA. Hypertension and renal dysfunction in long-term liver transplant recipients. *Liver transplantation*. 2001;7(11):S22-S6.
144. Navasa M, Bustamante J, Marroni C, González E, Andreu H, Esmatjes E, et al. Diabetes mellitus after liver transplantation: prevalence and predictive factors. *Journal of hepatology*. 1996;25(1):64-71.
145. Correia IM, Rego LO, Lima AS. Post-liver transplant obesity and diabetes. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2003;6(4):457-60.
146. Bjørø K, Brandsaeter B, Wiencke K, Bjørø T, Godang K, Bollerslev J, et al. Secondary osteoporosis in liver transplant recipients: a longitudinal study in patients with and without cholestatic liver disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2003;38(3):320-7.
147. Hay JE, Guichelaar MM. Evaluation and management of osteoporosis in liver disease. *Clinics in liver disease*. 2005;9(4):747-66.
148. Berenguer M, Prieto M, Bustamante M, Carrasco D, Lopez-Andujar R, Mir J, et al. Incidence of de novo neoplasms after liver transplantation. *Medicina clinica*. 1998;111(13):481-4.
149. Benlloch S, Berenguer M, Prieto M, Moreno R, Juan FS, Rayón M, et al. De novo internal neoplasms after liver transplantation: increased risk and aggressive behavior in recent years? *American Journal of Transplantation*. 2004;4(4):596-604.
150. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age and ageing*. 2014;43(6):748-59.

151. Roubenoff R. Origins and clinical relevance of sarcopenia. *Canadian journal of applied physiology*. 2001;26(1):78-89.
152. Patel HP, Syddall HE, Jameson K, Robinson S, Denison H, Roberts HC, et al. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older people in the UK using the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition: findings from the Hertfordshire Cohort Study (HCS). *Age and ageing*. 2013;42(3):378-84.
153. Brown JC, Harhay MO, Harhay MN. Sarcopenia and mortality among a population-based sample of community-dwelling older adults. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2016;7(3):290-8.
154. Kim H, Hirano H, Eda Hiro A, Ohara Y, Watanabe Y, Kojima N, et al. Sarcopenia: Prevalence and associated factors based on different suggested definitions in community-dwelling older adults. *Geriatrics & gerontology international*. 2016;16:110-22.
155. Marzetti E, Anne Lees H, Eva Wohlgemuth S, Leeuwenburgh C. Sarcopenia of aging: underlying cellular mechanisms and protection by calorie restriction. *Biofactors*. 2009;35(1):28-35.
156. Reginster J-Y, Cooper C, Rizzoli R, Kanis JA, Appelboom G, Bautmans I, et al. Recommendations for the conduct of clinical trials for drugs to treat or prevent sarcopenia. *Aging clinical and experimental research*. 2016;28(1):47-58.
157. Calvani R, Miccheli A, Landi F, Bossola M, Cesari M, Leeuwenburgh C, et al. Current nutritional recommendations and novel dietary strategies to manage sarcopenia. *The Journal of frailty & aging*. 2013;2(1):38.
158. Maria Martone A, Lattanzio F, Marie Abbatecola A, La Carpia D, Tosato M, Marzetti E, et al. Treating sarcopenia in older and oldest old. *Current pharmaceutical design*. 2015;21(13):1715-22.
159. Calvani R, Marini F, Cesari M, Tosato M, Anker SD, Von Haehling S, et al. Biomarkers for physical frailty and sarcopenia: state of the science and future developments. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2015;6(4):278-86.

160. Marzetti E, Calvani R, Cesari M, Buford TW, Lorenzi M, Behnke BJ, et al. Mitochondrial dysfunction and sarcopenia of aging: from signaling pathways to clinical trials. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2013;45(10):2288-301.
161. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Topinková E, Michel J-P. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2010;13(1):1-7.
162. Ryall JG, Schertzer JD, Lynch GS. Cellular and molecular mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and weakness. *Biogerontology*. 2008;9(4):213-28.
163. Doherty TJ. Invited review: aging and sarcopenia. *Journal of applied physiology*. 2003.
164. Lexell J, Taylor CC, Sjöström M. What is the cause of the ageing atrophy?: Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15-to 83-year-old men. *Journal of the neurological sciences*. 1988;84(2-3):275-94.
165. Doherty TJ, Brown WF. Age-related changes in the twitch contractile properties of human thenar motor units. *Journal of Applied Physiology*. 1997;82(1):93-101.
166. Peterson SJ, Mozer M. Differentiating sarcopenia and cachexia among patients with cancer. *Nutrition in clinical practice*. 2017;32(1):30-9.
167. Cesari M, Fielding RA, Pahor M, Goodpaster B, Hellerstein M, Van Kan GA, et al. Biomarkers of sarcopenia in clinical trials—recommendations from the International Working Group on Sarcopenia. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2012;3(3):181-90.
168. Van Kan GA, Cedarbaum J, Cesari M, Dahinden P, Fariello R, Fielding R, et al. Sarcopenia: biomarkers and imaging (International Conference on Sarcopenia research). *The journal of nutrition, health & aging*. 2011;15(10):834-46.

169. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *American journal of epidemiology*. 1998;147(8):755-63.
170. Muscaritoli M, Anker S, Argiles J, Aversa Z, Bauer J, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. *Clinical nutrition*. 2010;29(2):154-9.
171. Cruz-Jentoft A. European Working Group on Sarcopenia in Older People: Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Report of the European Workign Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39:412-23.
172. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007;116(9):1094.
173. Williams MA, Haskell WL, Ades PA, Amsterdam EA, Bittner V, Franklin BA, et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2007;116(5):572-84.
174. Kraemer RR, Castracane VD. Novel insights regarding mechanisms for treatment of sarcopenia. *Metabolism-Clinical and Experimental*. 2015;64(2):160-2.
175. Sakuma K, Yamaguchi A. Sarcopenia and age-related endocrine function. *International journal of endocrinology*. 2012;2012.
176. Morley JE. Treatment of sarcopenia: the road to the future. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2018;9(7):1196.
177. Scaglione S, Kliethermes S, Cao G, Shoham D, Durazo R, Luke A, et al. The epidemiology of cirrhosis in the United States. *Journal of clinical gastroenterology*. 2015;49(8):690-6.

- 178.Das A, Dhiman RK, Saraswat VA, Verma M, Naik SR. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2001;16(5):531-5.
- 179.Bryant R, Ooi S, Schultz C, Goess C, Grafton R, Hughes J, et al. Low muscle mass and sarcopenia: common and predictive of osteopenia in inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015;41(9):895-906.
- 180.Tsiaousi ET, Hatzitolios AI, Trygonis SK, Savopoulos CG. Malnutrition in end stage liver disease: recommendations and nutritional support. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2008;23(4):527-33.
- 181.Madden AM, Bradbury W, Morgan MY. Taste perception in cirrhosis: its relationship to circulating micronutrients and food preferences. *Hepatology*. 1997;26(1):40-8.
- 182.Romiti A, Merli M, Martorano M, Parrilli G, Martino F, Riggio O, et al. Malabsorption and nutritional abnormalities in patients with liver cirrhosis. *The Italian journal of gastroenterology*. 1990;22(3):118-23.
- 183.Quigley EM, Stanton C, Murphy EF. The gut microbiota and the liver. Pathophysiological and clinical implications. *Journal of hepatology*. 2013;58(5):1020-7.
- 184.White TA, LeBrasseur NK. Myostatin and sarcopenia: opportunities and challenges-a mini-review. *Gerontology*. 2014;60(4):289-93.
- 185.Siriatt V, Salerno MS, Berry C, Nicholas G, Bower R, Kambadur R, et al. Antagonism of myostatin enhances muscle regeneration during sarcopenia. *Molecular Therapy*. 2007;15(8):1463-70.
- 186.García PS, Cabbabe A, Kambadur R, Nicholas G, Csete M. Elevated myostatin levels in patients with liver disease: a potential contributor to skeletal muscle wasting. *Anesthesia & Analgesia*. 2010;111(3):707-9.
- 187.Tsien C, Davuluri G, Singh D, Allawy A, Ten Have GA, Thapaliya S, et al. Metabolic and molecular responses to leucine-enriched branched chain amino acid supplementation in the skeletal muscle of alcoholic cirrhosis. *Hepatology*. 2015;61(6):2018-29.

- 188.Kovacheva EL, Sinha Hikim AP, Shen R, Sinha I, Sinha-Hikim I. Testosterone supplementation reverses sarcopenia in aging through regulation of myostatin, c-Jun NH2-terminal kinase, Notch, and Akt signaling pathways. *Endocrinology*. 2010;151(2):628-38.
- 189.Valdés JA, Flores S, Fuentes EN, Osorio-Fuentealba C, Jaimovich E, Molina A. IGF-1 induces IP3-dependent calcium signal involved in the regulation of myostatin gene expression mediated by NFAT during myoblast differentiation. *Journal of cellular physiology*. 2013;228(7):1452-63.
- 190.Owen O, Trapp V, Reichard G, Mozzoli M, Moctezuma J, Paul P, et al. Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis. *The Journal of clinical investigation*. 1983;72(5):1821-32.
- 191.Dichi JB, Dichi I, Maio R, Correa CR, Angeleli AY, Bicudo MH, et al. Whole-body protein turnover in malnourished patients with child class B and C cirrhosis on diets low to high in protein energy. *Nutrition*. 2001;17(3):239-42.
- 192.Müller MJ, Böttcher J, Selberg O, Weselmann S, Böker KH, Schwarze M, et al. Hypermetabolism in clinically stable patients with liver cirrhosis. *The American journal of clinical nutrition*. 1999;69(6):1194-201.
- 193.Dam G, Sørensen M, Buhl M, Sandahl TD, Møller N, Ott P, et al. Muscle metabolism and whole blood amino acid profile in patients with liver disease. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2015;75(8):674-80.
- 194.Dejong CH, van de Poll MC, Soeters PB, Jalan R, Olde Damink SW. Aromatic amino acid metabolism during liver failure. *The Journal of nutrition*. 2007;137(6):1579S-85S.
- 195.Tilg H, Wilmer A, Vogel W, Herold M, Nölchen B, Judmaier G, et al. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology*. 1992;103(1):264-74.
- 196.Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, Singh AB, Bhasin D, Berman N, et al. Testosterone dose-response relationships in healthy young men. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 2001.

197. Ibebunjo C, Eash JK, Li C, Ma Q, Glass DJ. Voluntary running, skeletal muscle gene expression, and signaling inversely regulated by orchidectomy and testosterone replacement. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2011;300(2):E327-E40.
198. Handelsman DJ, Strasser S, McDonald JA, Conway AJ, McCaughan GW. Hypothalamic-pituitary-testicular function in end-stage non-alcoholic liver disease before and after liver transplantation. *Clinical endocrinology*. 1995;43(3):331-7.
199. Zietz B, Lock G, Plach B, Drobnik W, Grossmann J, Schölmerich J, et al. Dysfunction of the hypothalamic-pituitary-glandular axes and relation to Child-Pugh classification in male patients with alcoholic and virus-related cirrhosis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2003;15(5):495-501.
200. Sinclair M, Grossmann M, Angus PW, Hoermann R, Hey P, Scodellaro T, et al. Low testosterone as a better predictor of mortality than sarcopenia in men with advanced liver disease. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2016;31(3):661-7.
201. Caregaro L, Alberino F, Amodio P, Merkel C, Angeli P, Plebani M, et al. Nutritional and prognostic significance of insulin-like growth factor 1 in patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 1997;13(3):v-190.
202. Kim TY, Kim MY, Sohn JH, Kim SM, Ryu JA, Lim S, et al. Sarcopenia as a useful predictor for long-term mortality in cirrhotic patients with ascites. *Journal of Korean medical science*. 2014;29(9):1253-9.
203. Carey EJ, Steidley DE, Aql BA, Byrne TJ, Mekeel KL, Rakela J, et al. Six-minute walk distance predicts mortality in liver transplant candidates. *Liver Transplantation*. 2010;16(12):1373-8.
204. Tsien C, Shah SN, McCullough AJ, Dasarathy S. Reversal of sarcopenia predicts survival after a transjugular intrahepatic portosystemic stent. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2013;25(1):85-93.

205. Cosquéric G, Sebag A, Ducolombier C, Thomas C, Piette F, Weill-Engerer S. Sarcopenia is predictive of nosocomial infection in care of the elderly. *British Journal of Nutrition*. 2006;96(5):895-901.
206. Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, Rodriguez de Lope C, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology*. 2012;55(5):1551-61.
207. DiMartini A, Cruz Jr RJ, Dew MA, Myaskovsky L, Goodpaster B, Fox K, et al. Muscle mass predicts outcomes following liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2013;19(11):1172-80.
208. Marchesini G, Bianchi G, Amodio P, Salerno F, Merli M, Panella C, et al. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2001;120(1):170-8.
209. Mehta SS, Fallon MB. Muscle cramps in liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013;11(11):1385-91.
210. Kalyani RR, Corriere M, Ferrucci L. Age-related and disease-related muscle loss: the effect of diabetes, obesity, and other diseases. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2014;2(10):819-29.
211. Hung C-H, Wang J-H, Hu T-H, Chen C-H, Chang K-C, Yen Y-H, et al. Insulin resistance is associated with hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C infection. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2010;16(18):2265.
212. Gluud LL, Dam G, Les I, Cordoba J, Marchesini G, Borre M, et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(9).
213. Toshikuni N, Arisawa T, Tsutsumi M. Nutrition and exercise in the management of liver cirrhosis. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(23):7286.
214. Bergerson JT, Lee JG, Furlan A, Sourianarayanan A, Fetzer DT, Tevar AD, et al. Liver transplantation arrests and reverses muscle wasting. *Clinical transplantation*. 2015;29(3):216-21.

215. Tsien C, Garber A, Narayanan A, Shah SN, Barnes D, Eghtesad B, et al. Post-liver transplantation sarcopenia in cirrhosis: a prospective evaluation. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2014;29(6):1250-7.
216. Golse N, Bucur PO, Ciacio O, Pittau G, Sa Cunha A, Adam R, et al. A new definition of sarcopenia in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2017;23(2):143-54.
217. Van Vugt J, Levolger S, De Bruin R, van Rosmalen J, Metselaar H, IJzermans J. Systematic review and meta-analysis of the impact of computed tomography-assessed skeletal muscle mass on outcome in patients awaiting or undergoing liver transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2016;16(8):2277-92.
218. Carias S, Castellanos AL, Vilchez V, Nair R, Dela Cruz AC, Watkins J, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is strongly associated with sarcopenic obesity in patients with cirrhosis undergoing liver transplant evaluation. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2016;31(3):628-33.
219. Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, Ohnishi S, Imai K, Suetsugu A, et al. Sarcopenia impairs prognosis of patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2015;31(1):193-9.
220. Riggio O, Angeloni S, Ciuffa L, Nicolini G, Attili A, Albanese C, et al. Malnutrition is not related to alterations in energy balance in patients with stable liver cirrhosis. *Clinical nutrition*. 2003;22(6):553-9.
221. Meza-Junco J, Montano-Loza AJ, Baracos VE, Prado CM, Bain VG, Beaumont C, et al. Sarcopenia as a prognostic index of nutritional status in concurrent cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Journal of clinical gastroenterology*. 2013;47(10):861-70.
222. Peng S, Plank LD, McCall JL, Gillanders LK, McIlroy K, Gane EJ. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;85(5):1257-66.
223. Harimoto N, Yoshizumi T, Izumi T, Motomura T, Harada N, Itoh S, et al., editors. Clinical outcomes of living liver transplantation according to the

- presence of sarcopenia as defined by skeletal muscle mass, hand grip, and gait speed. *Transplantation Proceedings*; 2017: Elsevier.
224. Paternostro R, Lampichler K, Bardach C, Asenbaum U, Landler C, Bauer D, et al. The value of different CT-based methods for diagnosing low muscle mass and predicting mortality in patients with cirrhosis. *Liver International*. 2019;39(12):2374-85.
 225. Golse N, Nunez J, Mazzotta A, Cano L, Bergeat D, Sulpice L, et al. Personalized preoperative nomograms predicting postoperative risks after resection of perihilar cholangiocarcinoma. *World Journal of Surgery*. 2020;44(10):3449-60.
 226. Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S, Fujimoto Y, Ogawa K, Mori A, et al. Impact of quality as well as quantity of skeletal muscle on outcomes after liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2014;20(11):1413-9.
 227. Kalafateli M, Mantzoukis K, Choi Yau Y, Mohammad AO, Arora S, Rodrigues S, et al. Malnutrition and sarcopenia predict post-liver transplantation outcomes independently of the Model for End-stage Liver Disease score. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2017;8(1):113-21.
 228. Kim G, Kang SH, Kim MY, Baik SK. Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2017;12(10):e0186990.
 229. Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *Journal of hepatology*. 2016;65(6):1232-44.
 230. Neuberger JM, Bechstein WO, Kuypers DR, Burra P, Citterio F, De Geest S, et al. Practical recommendations for long-term management of modifiable risks in kidney and liver transplant recipients: a guidance report and clinical checklist by the consensus on managing modifiable risk in transplantation (COMMIT) group. *Transplantation*. 2017;101(4S):S1-S56.
 231. Haddad L, Marciano S, Cleres M, Zerega A, Piñero F, Orozco F, et al., editors. *Characteristics of Liver Transplantation in Argentina: A Multicenter Study*. *Transplantation proceedings*; 2018: Elsevier.

- 232.Englesbe MJ, Lee JS, He K, Fan L, Schaubel DE, Sheetz KH, et al. Analytic Morphomics, Core Muscle Size, and Surgical Outcomes. *Annals of Surgery*. 2012;256(2):255-61.
- 233.Dasarathy S. Posttransplant sarcopenia: an underrecognized early consequence of liver transplantation. *Digestive diseases and sciences*. 2013;58(11):3103-11.

