

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ  
GASTROENTEROLOJİ ENSTİTÜSÜ**

**DEKOMPANSE SİROZLU HASTALARDA KAS KİTLESİNİN  
KORUNMASINDA FİZİK EGZERSİZ VE BESLENMENİN ROLÜ**

**DOKTORA TEZİ**

**Uzm. Dr. Fatma GÜLDEN YÜKSEL**

**Gastroenteroloji ve Hepatoloji Anabilim Dalı  
Gastroenteroloji ve Hepatoloji Doktora Programı**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hakan ŞENTÜRK**

**OCAK 2024**

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ  
GASTROENTEROLOJİ ENSTİTÜSÜ**

**DEKOMPANSE SİROZLU HASTALARDA KAS KİTLESİNİN  
KORUNMASINDA FİZİK EGZERSİZ VE BESLENMENİN ROLÜ**

**DOKTORA TEZİ**

**Uzm. Dr. Fatma GÜLDEN YÜKSEL**

**178901005**

**Gastroenteroloji ve Hepatoloji Anabilim Dalı  
Gastroenteroloji ve Hepatoloji Doktora Programı**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hakan ŞENTÜRK**

**OCAK 2024**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün 178901005 numaralı Doktora Öğrencisi Fatma GÜLDEN YÜKSEL ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları, yerine getirdikten sonra hazırladığı “**DEKOMPANSE SİROZLU HASTALARDA KAS KİTLESİNİN KORUNMASINDA FİZİK EGZERSİZ VE BESLENMENİN ROLÜ**” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

**Tez Danışmanı: Prof Dr. Hakan ŞENTÜRK**  
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

**Jüri Üyeleri:** **Prof. Dr. Ali Tüzün İNCE**  
Bezmialem Vakıf Üniversitesi  
**Prof. Dr. Ashı ÇİFTÇİBAŞI ÖRME**  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi  
**Prof. Dr. Metin BAŞARANOĞLU**  
Bezmialem Vakıf Üniversitesi  
**Doç. Dr. İbrahim Hakkı KÖKER**  
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Teslim Tarihi : 07 Şubat 2024**

**Savunma Tarihi: 19 Ocak 2024**

## ÖNSÖZ

Öncelikle tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Hakan Şentürk'e çalışmamın her aşamasında göstermiş olduğu destek ve yakın ilgi için,

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı değerli öğretim görevlileri ve yan dal araştırma görevlilerine, özellikle Prof. Dr. Gülseren Seven, Prof. Dr. Ali Tüzün İnce' ye ayırdıkları zaman ve emekleri için,

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Teoman Aydın'a katkıları için,

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı öğretim görevlilerinden Dr. Öğr. Üyesi İsmail Yurtsever' e ve Radyolog Doç. Dr. Dilek Hacer Çeşme'ye katkıları için,

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diyetisyenlerinden Zülal Kayıran'a çalışmaya verdiği destekleri için,

Beni büyütüp bugünlere getiren sevgili annem ve babama ve varlığıyla hayatıma kattıklarından dolayı canım aileme,

İçtenlikle teşekkür ederim.

**Dr. Fatma Gülden YÜKSEL**

**İç Hastalıkları Uzmanı**

## **BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlamasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurullar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

**Dr. Fatma Gülden YÜKSEL**

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iv
BEYAN.....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
KISALTMALAR .....	viii
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xii
ÖZET.....	xiii
SUMMARY .....	xv
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Karaciğer .....	5
2.1.1. Normal karaciğer fonksiyonları .....	5
2.1.1.1. Endokrin fonksiyonları.....	5
2.1.1.2. Pıhtılaşma fonksiyonu .....	6
2.1.1.3. Plazma proteinleri sentez ve sekresyonu.....	6
2.1.1.4. Sindirim fonksiyonu.....	6
2.1.1.5. Organik madde metabolizması.....	6
2.1.1.6. Kolesterol metabolizması.....	6
2.1.1.7. Salgılama ve aritma fonksiyonu .....	6
2.2. Karaciğer Sirozu.....	7
2.2.1. Tanımı, tarihçesi.....	7
2.2.2. Epidemiyoloji .....	7
2.2.3. Etiyoloji.....	9
2.2.4. Patogenez .....	10
2.2.5. Sınıflama .....	13
2.2.6. Semptomlar ve klinik bulgular .....	14
2.2.7. Laboratuvar bulguları.....	15
2.2.8. Radyolojik bulgular.....	16
2.2.9. Tanı .....	17
2.2.10. Siroz komplikasyonları .....	18
2.2.10.1. Asit .....	19
2.2.10.2. Spontan bakteriyel peritonit .....	19
2.2.10.3. Varis kanaması .....	20
2.2.10.4. Hepatik ensefalopati .....	21
2.2.10.5. Hepatosesüler karsinom .....	23
2.2.11. Prognoz .....	23
2.2.12. Tedavi.....	24
2.3. Sarkopeni .....	25
2.3.1. Tanım .....	25
2.3.2. Epidemiyoloji.....	26
2.3.3. Etiyoloji.....	27
2.3.4. Patofizyoloji .....	28

2.3.5. Klinik bulgu ve semptomlar .....	28
2.3.6. Sınıflama ve evreleri .....	28
2.3.7. Tanı .....	29
2.3.8. Tedavi.....	30
2.3.9. Sirozlu hastalarda sarkopeni .....	31
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>33</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>39</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>49</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....</b>	<b>55</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>56</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>68</b>
EK A: Etik Kurul Kararı .....	68
EK B: Hasta Grubu Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu .....	69
EK C: Kontrol Grubu Hasta Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu .....	72
EK D:Yorgunluk Şiddet Ölçeği .....	75
EK E: Subjektif Global Assessment .....	76
EK F: 6 dakika yürüme testi .....	78
EK G: Berg-Denge Anketi.....	79
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>82</b>

## KISALTMALAR

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>ADH</b>	: Anti diüretik hormon
<b>AFP</b>	: Alfa fetoprotein
<b>ALP</b>	: Alkalen fosfataz
<b>ALT</b>	: Alanin amino transferaz
<b>AST</b>	: Aspartat amino transferaz
<b>BCAA</b>	: Dallı zincirli amino asit
<b>BİA</b>	: Biyoelektriksel impedans analizi
<b>BKİ</b>	: Beden kitle indeksi
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>CCR</b>	: Kemokin reseptörü
<b>CCRL</b>	: Kemokin ligandı
<b>CDC</b>	: Amerika Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi
<b>CEA</b>	: Karsino embriyonik antijen
<b>CTP</b>	: Child-Turcotte-Pugh
<b>DEXA</b>	: Dual enerji x-ray absorbsiyometri
<b>DM</b>	: Tip 2 Diyabetes mellitus
<b>EASL</b>	: Avrupa Karaciğer Çalışma Grubu
<b>EBL</b>	: Endoskopik bant ligasyonu
<b>EGF</b>	: Epidermal growth factor
<b>ESM</b>	: Ekstra sellüler matriks
<b>ESPEN</b>	: Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği
<b>EWGSOP</b>	: Yaşlılarda Sarkopeni Üzerine Avrupa Çalışma Grubu
<b>Frailty</b>	: Kırılganlık
<b>GF</b>	: Büyüme faktörü
<b>GFR</b>	: Glomerüler filtrasyon hızı
<b>GGT</b>	: Gama glutamil transferaz
<b>HBV</b>	: Hepatit B virüsü

<b>HCC</b>	: Hepatoselüler kanser
<b>HCV</b>	: Hepatit C virüsü
<b>HDV</b>	:Hepatit D virüsü
<b>HES</b>	: Hepatik ensefalopati
<b>HGS</b>	: Handgrip strength
<b>HSC</b>	: Hepatic Stellate Cell
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>HVPG</b>	: Hepatik venöz basınç gradienti
<b>Ig G</b>	: İmmünglobulin G
<b>Ig M</b>	: İmmünglobulin M
<b>IGF-1</b>	: İnsülin like growth faktör-1
<b>INR</b>	: International normalized ratio
<b>L3</b>	: Lomber 3
<b>LDH</b>	: Laktat dehidrogenaz
<b>MAC</b>	: Mid arm circumference
<b>MELD</b>	: Model of end stage Liver Disease
<b>MF</b>	: Miyofibroblast
<b>MR</b>	: Magnetik Rezonans
<b>MTC</b>	: Mid thigh circumference
<b>Na</b>	: Sodyum
<b>NAFLD</b>	: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı
<b>NASH</b>	: Non alkolik steatohepatit
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>NSBB</b>	: Non selektif beta bloker
<b>OİH</b>	: Otoimmün hepatit
<b>PBS</b>	: Primer biliyor siroz
<b>PDGF</b>	: Platelet derive growth factor
<b>PHT</b>	: Portal hipertansiyon
<b>PLT</b>	: Platelet
<b>PMTH</b>	: Psoas muscle thickness per height

<b>PSK</b>	: Primer sklerozan kolanjit
<b>PVT</b>	: Portal ven trombozu
<b>RCT</b>	: Randomize kontrollü çalışma
<b>SAAG</b>	: Serum asit albumin gradienti
<b>SBP</b>	: Spontan bakteriyel peritonit
<b>SMI</b>	: Sceletal muscle index
<b>STAT</b>	: Sinyal transduser ve transkripsiyon aktivatörü
<b>T3</b>	: Triiyodotironin
<b>T4</b>	: Tiroksin
<b>TGF</b>	: Transforming growth factor
<b>TST</b>	: Triceps skinfold thickness
<b>VEGF</b>	: Vasküler endotelyal growth factor

## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 2.1.</b> Siroz etiyojisi. ....	10
<b>Tablo 2.2.</b> Sirozun semptom ve bulgulari.....	14
<b>Tablo 2.3.</b> Karaciğer fibrozis ve sirozu gösteren non invaziv testler. ....	18
<b>Tablo 4.1.</b> Hastaların bazal klinik ve demografik özelliklerinin her iki grupta karşılaştırılması .....	40
<b>Tablo 4.2.</b> Hastaların bazal laboratuvar özelliklerinin her iki grupta karşılaştırılması .....	42
<b>Tablo 4.3.</b> Bazal ve 12. hafta laboratuvar değerlerinin 2 grup arasında karşılaştırılması .....	43
<b>Tablo 4.4.</b> Bazal ve 12. hafta anket ve antropometrik ölçümlerin gruplar arası karşılaştırılması .....	44
<b>Tablo 4.5.</b> Dekompanse sirozlu hastalarda karaciğer sentez ve sekresyon fonksiyonlarının ve grup içi başlangıç ve 12. haftada ölçümlerinin kıyaslanması .....	45
<b>Tablo 4.6.</b> Dekompanse sirozlu hastalarda antropometrik ölçümlerin, SMI, kas gücü ve kas fonksiyon göstergelerinin grup içi başlangıç ve 12. haftada ölçümlerinin kıyaslanması.....	46
<b>Tablo 4.7.</b> Hastaların SGA durumlarının (beslenme) her 2 grupta başlangıç ve bitiş değerlerine göre sıklığı.....	47

## ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 3.1.** İskelet kas alanı ve psoas kas kalınlığının (psoas transvers çap) BT ile L3 seviyesinden ölçümü ..... 36
- Şekil 3.2.** Çalışma akışının şematik gösterimi ..... 37



## ÖZET

### DEKOMPANSE SİROZLU HASTALARDA KAS KİTLESİNİN KORUNMASINDA FİZİK EGZERSİZ VE BESLENMENİN ROLÜ

**Amaç:** Karaciğer sirozunda yüksek prevalansa sahip olan sarkopeni hastalarda diğer siroz komplikasyonlarını artırmakta, yaşam kalitesini ve sağ kalımı azaltmakta ve transplantasyon sonrası prognozu kötü etkilemektedir. Çalışmamızda dekompanse karaciğer sirozlu hastalarda kas kitlesini korumak için fizik egzersiz ve beslenmenin rolünü araştırmayı amaçladık.

**Giriş:** Sarkopeni, kas kitle ve fonksiyon kaybı olarak tanımlanmakta ve dekompanse sirozda sık görülen bir komplikasyondur, bunun yanında prognozu negatif etkileyen bir faktördür. Tanıda altın standart yöntem bilgisayarlı tomografidir (BT).

**Yöntem:** Bunu gerçekleştirmek için prospektif, randomize klinik çalışmaya alınan 31 dekompanse karaciğer sirozlu hasta kontrol altına alınamayan asit, kontrol altına alınamayan kanama ve MELD $\geq$ 15, hepatoselüler kanser, diğer maligniteler, GFR<60 ml/dk, kontrol altında olmayan DM, kontrol altında olmayan pulmoner yetmezlik ve kontrol altında olmayan kalp yetmezliği olanlar dışlandıktan sonra iki gruba randomize edilmiştir. 3 aylık periyotta tedavi grubuna diyet ve egzersiz, kontrol grubuna da diyet ve plasebo egzersiz verilmiştir. Hastalar çalışmanın başında ve 12. haftada antropometrik (beden kitle indeksi, orta üst kol çevresi, orta uyluk çevresi, triseps cilt altı kalınlığı) ölçümler, laboratuvar analizleri, anketler (subjektif global değerlendirme anketi, yorgunluk şiddet ölçeği, berg-denge analizi), hand grip strength test, 6 dk yürüme testi ve üst abdomen tomografi ile değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Aktif egzersiz ve pasif egzersiz yapan gruplarda 1. ve 2. ölçümler karşılaştırıldığında MELD Na kontrol grubunda bazale göre 12. Haftada anlamlı olarak artmıştır (p=0,048). Prealbumin değeri, kontrol grubunda 2. ölçümlerde anlamlı şekilde artmıştır (p=0,029). INR değeri aktif egzersiz grubunda 12. haftada anlamlı olarak azalmıştır (p=0,013). Dekompanse sirozlu hastaların her 2 grup içinde başlangıç ve 12. hafta değerleri ayrı ayrı karşılaştırılmıştır, kilo ve BKİ kontrol grubunda ilk

değerine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,017$ ,  $p=0,018$ ). Bunun yanında 6 dakika yürüme testi hem aktif egzersiz hem de pasif egzersiz grubunda başlangıç düzeylerine göre hastalarda anlamlı olarak artmıştır (sırasıyla  $p=0,027$ ,  $p=0,036$ ). Aktif egzersiz grubunda SGA A olanların oranı 3 ay sonunda %28,6'dan %54,6'ya yükselmiştir. Pasif egzersiz grubunda sadece 1 kişinin (%6,25) SGA düzeyi olumlu yönde değişerek SGA B + sarkopeni + kaşeksiden SGA A + sarkopeniye değiştiği izlenmiştir.

**Sonuç:** Direnç egzersizi; objektif veri olmasa da kas gücü ve kas kitlesini artırmış, SGA sonucunu ve INR'yi iyileştirmiştir. 6 dakika yürüme testi, yorgunluk şiddet ölçeği, Berg-denge testi ve prealbumin her iki grupta olumlu yönde değişmiştir. Ayrıca çalışma süresince hiçbir hastada HES tablosu görülmemiştir.

**Anahtar kelimeler:** Sarkopeni, iskelet kas indeksi, dekompanse siroz

## SUMMARY

### THE ROLE OF PHYSICAL EXERCISE AND NUTRITION IN THE PREVENTATION OF MUSCLE MASS IN PATIENTS WITH DECOMPENSATED CIRRHOSIS

**Purpose:** Sarcopenia, which has a high prevalence in liver cirrhosis, increases other cirrhosis complications in patients, reduces quality of life and survival, and negatively affects prognosis after transplantation. In our study, we aimed to investigate the role of physical exercise and nutrition in preventing muscle mass in decompensated cirrhosis.

**Introduction:** Sarcopenia is defined as loss of muscle mass and function and is a common complication in decompensated cirrhosis, as well as a factor that negatively affects prognosis. The gold standard method for diagnosis is computed tomography.

**Method:** To achieve this, 31 patients with decompensated liver cirrhosis were included in a prospective, randomized clinical study with uncontrolled ascites, uncontrolled bleeding and MELD $\geq$ 15, hepatocellular cancer, other malignancies, GFR $<$ 60 ml/min, uncontrolled DM, were excluded. After excluding those with uncontrolled pulmonary insufficiency and uncontrolled heart failure, they were randomized into two groups. During a 3-month period, the treatment group was given diet and resistance exercise, and the control group was given diet and placebo exercise. At the beginning of the study and at the 12th week, patients were evaluated using anthropometric (body mass index, mid-upper arm circumference, mid-thigh circumference, triceps subcutaneous thickness) measurements, laboratory analyses, questionnaires (subjective global assessment, fatigue severity scale, Berg-balance analysis), hand grip strength test, 6-minute walk test, and upper abdominal tomography (CT).

**Findings:** When the 1st and 2nd measurements were compared in the active exercise and passive exercise groups, MELD Na increased significantly in the 12th week compared to the baseline in the control group ( $p=0.048$ ). Prealbumin value increased significantly in the second measurement as in the control group ( $p=0.029$ ). The INR value decreased significantly in the active exercise group at the 12th week ( $p=0.013$ ). The initial and 12th week values of patients with decompensated cirrhosis were compared separately in both groups, and weight and BMI were found to be significantly higher than the initial value in the control group ( $p=0.017$ ,  $p=0.018$ , respectively). In addition, the 6-minute walk test increased significantly in patients compared to the initial levels in both the active exercise and passive exercise groups ( $p=0.027$ ,  $p=0.036$ , respectively). The rate of those with SGA A in the active exercise group increased from 28.6% to 54.6% after 3 months. It was observed that the SGA level of only one person (6.25%) in the passive exercise group changed positively, from SGA B + sarcopenia + cachexia to SGA A + sarcopenia.

**Results:** Resistance exercise; although there is no objective data, it increased muscle strength and muscle mass and improved SGA result and INR. 6-minute walk test, fatigue severity scale, Berg-balance test and prealbumin changed positively in both groups. In addition, no HES symptoms were observed in any patient during the study.

**Key words:** Sarcopenia, skeletal muscle index, decompensated cirrhosis

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Siroz, kronik karaciğer yaralanmasına ikincil olarak gelişen karaciğerin normal yapısının rejenerasyon nodülleri ile değiştiği diffüz fibrozisle karakterize bir hastalıktır [1]. Çeşitli, nedenler kronik karaciğer hasarına neden olabilir. Bunlar viral enfeksiyonlar, toksinler, kalıtsal ve otoimmün hastalıklar gibi büyük başlıklarda sayılabilir. Başlangıçta her hasarda skar dokusu oluşsa da karaciğer fonksiyonları bozulmazken, kronikleştikçe fibrotik süreç ilerler ve karaciğer fonksiyonları bozulmaya başlar. Asemptomatik dönem olan kompanse siroz, uzun sürebilir ve semptomların ortaya çıktığı döneme dekompanse siroz denilmektedir. Siroz, klinik olarak portal hipertansiyon ve hepatosellüler yetmezlik ile seyretmektedir [2]. Sarılık, özofagus varis kanaması, asit, hepatik ensefalopati (HES) bulgularından bir veya birkaçının gelişimi ile dekompanse döneme ilerlemiş olur.

Dünya genelinde her yıl bir milyondan fazla kişinin siroz nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir [3]. Alkol kullanımı ve kronik viral hepatitler en sık nedenler iken, son yirmi yılı aşkın süredir non alkolik steatohepatite (NASH) bağlı gelişen sirozda anlamlı artış olmuştur [4].

Siroz tanısı konulduktan sonra amaç, mümkünse hastalık etkenini ortadan kaldırmak veya azaltmak olmalıdır. Bununla beraber tedavideki amaçlar hepatik dekompanseasyonu geciktirmek, hepatosellüler kanser yönünden takip etmek önemlidir. Dekompanse sirozda spesifik tedavi olmamakta, komplikasyon geliştikçe onun tedavisine odaklanılmaktadır. Model for End Stage Liver Disease (MELD) skoru 15 ve üzerinde olunca hastalar son dönem karaciğer yetmezliğinin kesin tedavi yöntemi olan karaciğer nakli için değerlendirilmelidir.

Sarkopeni, kas kitle ve fonksiyon kaybı olarak tanımlanmakta ve dekompanse sirozda sık görülen bir komplikasyondur, bunun yanında prognozu negatif etkileyen bir faktördür. Başlangıçta kırılganlık (frailty) ile birlikte yaş ilişkili bir durum olarak düşünülse de günümüzde sarkopeninin neredeyse tüm kronik hastalıklarda izlenen bir durum olduğu kanısına varılmıştır. Dekompanse siroz olan hastalarda kırılganlık

ve/veya sarkopeni hastaların %50'sinden fazlasında izlenmekte olup nakil öncesi ve nakil sonrası durumlarda artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. [5]. Son yıllarda sarkopeni etyopatogenezini anlamak için yapılan çalışmalarda artış olmuştur. Dahası, erken tanı ve tedavi girişimlerine önem verilmeye başlanmıştır. Amerika Hastalık Korunma ve Kontrol Merkezi (CDC), 2016 yılında sarkopeniyi ICD-10 kodlamasıyla tanımlayarak klinisyenlerin farkındalığını artırmıştır [6]. Sarkopeni, kronik hastalıkların değiştirdiği kas fizyolojisinde metabolik ve endokrin sistemin değişiklikleri sonucu kas kitle ve fonksiyon kaybının gelişmesidir. Aslında kırılgenlikle iç içe geçmiş gibi olsa da ayrı olgulardır [5].

Patogenezinde; azalmış beslenme, malabsorbsiyon, vitamin eksiklikleri, azalmış egzersiz kapasitesi, hiperamonyeminin kas üzerine olumsuz etkileri, düşük dereceli sistemik enflamasyon hali, azalmış testosteron ve büyüme hormonu, artmış protein katabolizması, artmış insülin direnci sayılabilir [5]. Kırılgenlik ve sarkopeni son dönem karaciğer yetmezliği olgularında Meld skorundan bağımsız olarak nakil öncesi ve sonrası sonuçları negatif etkilemektedir [5]. Sarkopeni tanısı kas kitlesi, kas kuvveti ve fiziksel performans ölçümlerinin kombine değerlendirilmesiyle gerçekleştirilmelidir. Rutin pratikte çok çeşitli yöntemler kullanılsa da günümüzde doğrulanmış, referans aralıkları belirlenmiş altın standart yöntem bilgisayarlı tomografidir (BT). BT ile lumber 3 (L3) seviyesinden ölçülen paraspinal kas alanının (cm kare) boya (metre kare) oranı ile ölçülmektedir [5]. Carey ve arkadaşlarının cinsiyete göre belirlenmiş sarkopeni kesim noktaları erkeklerde 50 cm kare/metre kare, kadınlarda 39 cm kare /metre kare olarak saptanmıştır [7]. Bunun yanında sarkopeni tanısı için magnetik rezonans (MR) ile L3 seviyesi kas alanı ölçümü, indirekt ölçümlerden biyoelektrik impedans analizi (BIA), dual enerji x-ray absorpsiyometrisi (DEXA) ve antropometrik ölçümler olan hand grip strength test, 6 dk yürüme testi, orta üst kol çevre ölçümü, triseps cilt altı kalınlığı ölçümü yapılabilmektedir [5]. Günümüzde son dönem karaciğer yetmezliği hastalarında sarkopeni tedavisi için çeşitli stratejiler izlenmektedir. Bunların başlıcaları; yüksek kalori ve yüksek proteinli diyetler, dallı zincirli aminoasit (BCAA) takviyesi, geç akşam öğünü, egzersiz, varsa vitamin eksikliklerinin giderilmesi, testosteron kullanılması, beta hidroksi betametil bütirat takviyesi, amonyak düşürücü yöntemler sayılabilir.

Sirozda protein sentezi ve protein yıkımı arasındaki denge bozulmuştur. Değişmiş protein metabolizması, ekstra hepatik amonyak detoksifikasyonunda etkili olan

BCAA'nın düzeylerinin azalmasına neden olur bu da kas yıkımını hızlandırır [8]. Bozulmuş hepatik amonyak temizlenmesi, buna ek olarak porto sistemik şantla amonyak artışı, kas üzerine negatif etkilidir [8]. Çünkü amonyak miyotoksik olup, protein sentezinin azalmasına, otofajinin artmasına, iskelet kasında mitokondriyal oksidatif disfonksiyonla proteolize yol açar [8]. Kontraktıl proteinlerin post translasyonel modifikasyonu kas kontraktıl disfonksiyonu ve kas kitle kaybı ile sonuçlanır [8]. Fiziksel aktiviteler sirozlu hastalarda kas fonksiyon ve kitlesini iyileştirerek kardiyopulmoner fonksiyon ve yaşam kalitesini artırmaktadır [8]. Egzersiz reçeteleri, egzersiz sıklığı, yoğunluğu ve tipine göre değişmektedir [9]. Egzersiz tipinin optimal olanının aerobik ve direnç egzersizi kombine olanı olduğu belirtilmiştir [8]. Direnç egzersizinin uzun süreler tekrarlanması kas pretein turnoverını artırdığı için kas hipertrofisi ile sonuçlanır. Direnç egzersizinden sonraki 48 saate kadar da protein sentez artışı devam eder.

Bizim çalışmamızda da dekompanse sirozu olan hastalarda kas kitlesini korumak amacıyla yapılan fizik egzersiz ve beslenme desteğinin etkilerinin araştırılmasını konu aldık. Amacımız dekompanse sirozda sık görülen ve prognostik önemi olan sarkopeninin düzeltilmesine yönelik diyetin ve egzersizin tipinin ve etkilerinin araştırılmasıdır.

Bunu gerçekleştirmek için prospektif, randomize klinik çalışmaya alınan 31 dekompanse karaciğer sirozlu hasta kontrol altına alınamayan asit, kontrol altına alınamayan kanama ve MELD $\geq$ 15, hepatoselüler kanser, diğer maligniteler, GFR<60 ml/dk, kontrol altında olmayan DM, kontrol altında olmayan pulmoner yetmezlik ve kontrol altında olmayan kalp yetmezliği olanlar dışlandıktan sonra iki gruba randomize edilmiştir. 3 aylık periyotta tedavi grubuna diyet ve egzersiz, kontrol grubuna da diyet ve plasebo egzersiz verilmiştir. Hastalar çalışmanın başında ve sonunda antropometrik (beden kitle indeksi, orta üst kol çevresi, orta uyluk çevresi, triseps cilt altı kalınlığı) ölçümler, laboratuvar analizleri, anketler (subjektif global değerlendirme anketi, yorgunluk şiddet ölçeği, berg-denge testi), hand grip strength test, 6 dk yürüme testi ve üst abdomen tomografi ile değerlendirilmiştir.

Çalışmanın birincil sonlanım noktası; objektif kriterler ile kas kitlesinin korunması, ikincil sonlanım noktası yaşam kalitesi ve kas gücünün değerlendirildiği klinik testlerde stabilize sağlanmasıdır. Çalışmaya son verme kriterlerimiz; hastanın tedavi

protokolüne uyum sağlamaması, hayatı tehdit eden komplikasyon gelişmesi, transplantasyon gereksinimi ortaya çıkmasıdır.

Bugünkü bildiklerimiz sirozda sarkopeniyi düzeltmek için protein desteği ve egzersiz yapmanın gerekliliğidir. Ancak egzersiz türü, sıklığı ve diyet açısından tam olarak netlik kazanan bir program bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda dekompanse sirozlu hastalar iki gruba randomize edildikten sonra bir gruba relaksasyon egzersizi (plasebo egzersiz) diğer gruba kas güçlendirici egzersizler haftada 3 gün olmak üzere 3 ay uygulanmıştır ve 2 grubun sonuçları karşılaştırılmıştır. Diyet yönünden 2 grubu da aynı protokol uygulanmıştır. Literatürde buna benzer klinik çalışmalar olsa da bizim çalışmamız dekompanse sirozlu hastalarda ve MELD 15' in altında olanlarda gerçekleştirilmiştir, diyet ve kas güçlendirici egzersizle diyet ve relaksasyon egzersizi kıyaslanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Karaciğer**

Karaciğer, yetişkin bireylerde ağırlığı yaklaşık 1-1,5 kg olup yağsız vücut ağırlığının 1,5-2,5%’ ini oluşturur. Diafragmanın hemen altında, karın boşluğunun sağ üst bölgesinde yer alır ve sol üst kadrana doğru uzanım gösterir [10]. Sağ ve sol lob olarak ikiye ayrılır.

Karaciğer kardiyak outputun %25’ini alır (1500 mL/dk) [10]. Bu kan akımının iki kaynağı vardır: Portal ven aracılığı ile gelen venöz kan (%80), hepatik arter ile gelen arteriyel kandır (%20) [11]. Bu damarlardan gelen kanlar karaciğerde dağılır ve sonrasında sırasıyla santral ven, hepatik ven ve vena cava inferiora dökülürler [10]. Portal ven karaciğere ince bağırsaktan, mide ve dalaktan absorbe edilmiş madde ve pankreatik hormondan zengin kanı taşır [11].

Karaciğerin 2/3’ ünü oluşturan başlıca hücresi hepatositir. Diğer hücre tipleri ise bir retiküloendotelial sistem elemanı olan kuppfer hücresi, stellat hücre (İto veya yağ depo hücresi), endotel ve damar epitel hücreleri, safra kanalikül hücreleridir. Işık mikroskopisi ile izlendiğinde karaciğer periferinde portal alanın, merkezinde ise santral venin yer aldığı lobüllerden oluşur [11].

#### **2.1.1. Normal karaciğer fonksiyonları**

##### **2.1.1.1. Endokrin fonksiyonları**

Büyüme hormonuna cevap olarak insülin-like growth faktör I (IGF-I) sentezlemek, vitamin D aktivasyonuna katkıda bulunmak, tiroksinden (T4) triiyodotironin (T3) oluşmasını sağlamak, anjiotensinojen sentezlemek, hormonları metabolize etmek [12].

#### **2.1.1.2. Pıhtılaşma fonksiyonu**

Protrombin ve fibrinojen gibi çok sayıda pıhtılaşma faktörü üretmek, safra tuzları üreterek vitamin K'nın gastrointestinal emilimini sağlamak [12].

#### **2.1.1.3. Plazma proteinleri sentez ve sekresyonu**

Albumin, akut faz proteinleri, steroid hormon ve eser elementler için bağlayıcı proteinleri, lipoproteinleri sentezlemek [12].

#### **2.1.1.4. Sindirim fonksiyonu**

Yağların sindirim ve emiliminde gerekli olan safra asitlerinin sentez ve sekresyonu, duodenumdaki asidi nötralize etmek için bikarbonattan zengin inorganik iyon içeren sıvının sekresyonu [12]. Yağda eriyen vitaminlerin (A, D, E, K) emilimi, B12 ve folatın uptake'i, A, D ve K vitaminlerinin depolanması.

#### **2.1.1.5. Organik madde metabolizması**

Plazma glukozunu glikojen ve triaçilgliserole dönüştürmek, plazma aminoasitlerini serbest yağ asidine dönüştürmek, triaçilgliserol sentezleyip onları lipoprotein olarak sekrete etmek, uzamış açlıkta glikojenoliz ve glikoneogenez yoluyla kana glukoz sağlamak, uzamış açlıkta serbest yağ asitlerini ketona dönüştürmek, protein katabolizmasının son ürünü olan üreyi oluşturmak ve kana vermek [12].

#### **2.1.1.6. Kolesterol metabolizması**

Kolesterol sentezlemek ve kana salgılamak, plazma kolesterolünü safraya sekrete etmek, plazma kolesterolünü safra asitlerine dönüştürmek [12].

#### **2.1.1.7. Salgılama ve aritma fonksiyonu**

Bilurubin ve diğer safra pigmentlerini safraya salgılamak, safra yoluyla çok sayıda endojen ve yabancı organik molekülleri yanı sıra eser elementleri arıtmak, çok sayıda endojen ve eksojen moleküllerin biyotransformasyonunu sağlamak, yaşlı eritrositleri degrade etmektir [12].

## 2.2. Karaciğer Sirozu

### 2.2.1. Tanımı, tarihçesi

Siroz uzun bir enflamasyon dönemi sonucu normal karaciğer parankiminin fibrotik doku ve rejenerasyon nodülleri ile geri dönüşümsüz olarak yer değiştirmesi sonucu gelişen mortal bir hastalıktır [13]. Sirozun klinik prezantasyonları; hepatik hasar ve portal hipertansiyon ile ortaya çıkmaktadır.

Hipokrat (M.Ö. 460-377) kronik karaciğer hastalığında fizik muayene bulgularına dikkat çekmiş, son evre siroz hastasındaki bilinç bulanıklığı, sarılık, karın şişliği gibi bulguların önemini vurgulamıştır. Hipokrat ekolü asidin karaciğerin yumuşaması ile ilgili olduğuna inanmışlardır [14].

Siroz ya da eski Yunanca'da kullanılan şekliyle scirrhus, karaciğerin otopside görülen portakal kabuğu görünümünü tanımlamak için kullanılmıştır [15]. İlk kez 1826'da Rene Lannec tarafından Yunan dilindeki kavrulmuş, esmer anlamındaki 'kirrhos' kelimesinden alınarak karaciğerin otopsideki balmumu görünümünü anlatmak için kullanılmıştır [15].

1930 yılında Roessle, sirozun parankim dejenerasyonu, rejenerasyon ve bağ dokusu oluşumu süreçlerinden geçtiğini bildirerek hastalığın patogenezi ile ilgili ilk teoriyi ileri sürmüştür [14].

### 2.2.2. Epidemiyoloji

Toplumlar arasında değişiklik gösteren alkol tüketimi yaygınlığı ve viral enfeksiyon sıklığına bağlı olarak prevalansta coğrafi farklılık göstermekle beraber uzun yıllar hasta ve doktor tarafından fark edilmeden klinik olarak sessiz bir sürecin sonucunda oluştuğu için insidansı ve prevalansı tam olarak bilinmemektedir [16].

D

ünüyada siroz sıklığı 100 000 hastada 200-300 (25-400) olup vakaların yaklaşık %80'i 25-64 yaş arasındadır [16,17]. Siroz oranları ülkeler arasında oldukça değişkenlik göstermektedir [18]. Bazı bölgelerde mesela; Asya'nın merkezinde, Okyanusya, doğu ve batı Sub-Sahra Afrika'da, doğu Avrupa ve Latin Amerika merkezinde yüksek oranlar mevcuttur [18].

Etiyolojiye göre prevalansa bakıldığında alkolik siroz 3000/100.000, kriptojenik siroz 700/100.000, hemokromatozise bağlı siroz 1000/100.000, alfa-1 Antitripsin eksikliğine bağlı siroz 120/100.000, primer biliyer siroz (PBS) 90/100.000, Wilson hastalığında bağlı siroz 5/100.000 oranlarında bildirilmiştir [16].

Dünya genelinde yılda 2 milyon kişi karaciğer hastalığı nedeniyle ölmektedir, bunların 1 milyonun siroza bağlı nedenlerle, 1 milyonunun da viral hepatitler ve hepatoselüler kanser (HCC) nedeniyle olduğu bildirilmiştir [19]. Siroz dünya genelinde 11. en sık ölüm nedenidir [20]. Yaşa bağlı standardizasyon sağlandığında siroza bağlı ölümler dünyada en sık Mısır'da (hepatit C ve hepatit B prevalansı yüksek bölge), en düşük Singapur'da görülmektedir [21]. Hepatit B'ye bağlı sirozdan ölümlere bakıldığında dünya genelinde sırasıyla 1990 ve 2010 yılında 100000'de 5,8 ve 4,8 dir [18]. Aynı yıllarda Hepatit C'ye bağlı sirozdan ölümler ise sırası ile 100000'de 5,2 ve 4,4'tür [18]. Alkole bağlı sirozdan ölümler ise 100000'de 5,0 ve 4,3 diğer nedenlere bağlı sirozdan ölümler ise 100000'de 2,6 ve 2,2'dir [18]. Hepatit B'ye bağlı dünya genelinde ölümlere bakıldığında 2010'da gerileyerek 15. en sık ölüm nedeni olarak, hepatit C'ye bağlı ölümlerinde gerileyerek 25. en sık ölüm nedeni olduğu saptanmıştır [18]. Bunda hepatit B için etkin aşılama programının uygulanması, hepatit C bulaşımının önlenmesi ve alkol tüketimi azalmasının etkileri olduğu düşünülmektedir.

Diğer yandan dünyanın bazı bölgelerinde alkol tüketiminin yoğun olması, obezite ve diyabet oranındaki artışa paralel olarak non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) sebebiyle siroz insidansında artış bildirilmektedir [22,23].

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde siroz hastalığı ölüm nedenleri arasında erkekler için 10, kadınlar için 12. Sıradadır [24]. ABD'de Hepatit C ve alkole bağlı karaciğer hastalığı en önemli etyolojik nedenler iken, NAFLD en sık neden haline gelmiştir [25].

Türkiye'deki verilere bakıldığında sirozun ölüm sebepleri arasındaki sırası yaş grupları, cinsiyet ve kentsel veya kırsal alanda yaşamaya göre değişkenlik göstermektedir. Bu verilere göre siroz ölüm sebepleri arasında 60 yaş üzerindeki genel toplumda 16. sırada; kentsel bölgede 19. iken kırsal bölgede 14.; kırsal bölgede yaşayan 60 yaş üzeri erkekler açısından 13. sırada yer almaktadır [26,16].

### 2.2.3. Etiyoloji

Dünya genelinde en sık siroz nedenleri; alkol ilişkili karaciğer hastalığı, NAFLD (metabolik ilişkili yağlı karaciğer hastalığı, bu terminoloji şu an tam olarak kabul edilmemiştir), kronik viral hepatit B ve C' dir [19].

Karaciğer sirozunda etyolojik nedenlere bakıldığında batıda alkol ve hepatit C'nin en sık nedenler arasında iken; Asya'nın büyük kesiminde ve sub-Sahra Afrika'da hepatit B'nin en sık nedenler arasında yer aldığı görülmektedir [27]. Etiyolojik nedenler hemokromatoz ve Wilson hastalığında olduğu gibi genetik araştırmalar açısından, viral hepatit ve alkol de ise aile bireylerinin farkındalığı ve tedavi ve koruyucu önlemler açısından önemli olmaktadır [27].

Ülkemizde yapılan çalışmada karaciğer sirozunun en sık nedenleri olarak viral hepatitler %60, alkol %11, alkol + viral hepatitler %4, diğer nedenler (otoimmün hepatit, biliyer siroz, metabolik nedenler vb.) %9 oranında saptanmış ve %16'sında herhangi bir neden bulunamamıştır (kriptojenik siroz). Viral hepatit içinde Hepatit B virüsü (HBV) %42,6, Hepatit C virüsü (HCV) %34,5, Hepatit Delta virüsü (HDV) ise %15,7 oranında bulunmuştur [28].

**Tablo 2.1. Siroz etiyojisi [19,29,30].**

<b>Viral</b>	<b>Otoimmün</b>	<b>İlaç ve Toksin İlişkili (uzun süre kullanım)†</b>
•Hepatit B*	•Otoimmün hepatit	• Metotreksat
•Hepatit C*	•Primer biliyer kolanjit	• Amiodoron
•Hepatit D (Genellikle hepatit B enfeksiyona superimpoze)	•Primer sklerozan kolanjit	• Metildopa
<b>Alkol İlişkili</b>	<b>Biliyer</b>	• Vitamin A
•Alkol ilişkili karaciğer hastalığı*	• Biliyer atrezi	• Arsenik
<b>Metabolik and Genetik</b>	• Biliyer strüktür	• Vinil klorür
• Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı*	• Sekonder biliyer siroz	<b>Diğer Nedenler</b>
• Hemokromatozis	• Caroli hastalığı	• Sifiliz
• Wilson hastalığı	<b>Vasküler Nedenler</b>	• Sarkoidoz
• $\alpha$ 1-antitripsin eksikliği	• Budd-Chiari sendromu	<b>Kriptojenik Siroz (nedeni bilinmeyen)</b>
• Kistik fibrozis	• Veno-okluziv hastalık	
• Lizozomal asit lipaz eksikliği	Fontan-ilişkili karaciğer hastalığı	
• İlerleyici ailesel intrahepatik kolestaz	Kronik sağ kalp yetmezliği	
• Tirozinemi tip 1	Konstrüktif perikardit	
• Tip 4 kollajen depo hastalığı	Triküspit yetmezliği	
Porfiriya		
Abetalipoproteinemi		
Byler's hastalığı		
Hereditör hemorajik telenjektazi		
Hereditör fruktoz intoleransı		

\*Sirozun sık nedenleri. † Uzun süre kullanım terimi tam açıklanamamıştır çünkü eşlik eden obezite, alkol tüketimi bu süreci etkilemektedir.

#### **2.2.4. Patogenez**

Karaciğerin hücresel yapısının yaklaşık %65'ini hepatositler (parankimal hücreler), %35'ini ise non parankimal hücreler oluşturur. Non parankimal hücre topluluğunun büyük kısmı (%70) endotelial hücrelerdir. Kupffer hücreleri %20, yıldız hücreler (hepatic stellate cells, HSC) yaklaşık %10 kadardır. Ekstra sellüler matriksin (ESM) yapısında başta kollajen olmak üzere, proteoglikanlar, fibronektin, nidogen, undulin

(elastin), laminin, hyaluronat ve tenascin gibi matriks proteinleri bulunur. Bu proteinler karaciğerdeki çeşitli hücreler tarafından sentezlenip salgılanır [16,31].

‘Sirozda temel patogenetik olaylar, karaciğer hasarını takiben progresif fibrozis ve karaciğerin mikrovasküler yapısında reorganizasyondur. Normal karaciğerde intersitisiyel kollajenler (tip 1 ve tip 3) portal alanlar ve santral venler etrafında daha yoğundur, bazen Disse aralığında da yığınlar olabilir. Disse aralığında hepatositler boyunca yer alan kollajen (retikülin) ince iplikçikler halinde tip 4 kollajenden oluşmuştur. Sirozda tip 1 ve tip 3 kollajenler lobul içerisinde birikerek ince veya kalın septal yollar oluşturur. Septalarda yeni oluşan vasküler kanallar, portal bölgedeki (hepatit arter, portal ven) vasküler yapıları terminal hepatit venlere bağlar ve kanın parankim etrafında şantına neden olur.

Korunmuş parankimde Disse aralığında kollajen birikmesine bağlı olarak sinüzoidal endotelial hücrelerde fenestrasyon kaybı görülür. Böylece hepatositler ile plazma arasında madde geçişini sağlayan yapı bozularak özellikle hepatoselüler protein sekresyonu önemli ölçüde bozulur’ [32]. Bu olaya sinüzoidin kapillarizasyonu adı verilir.

‘Normalde hepatik ESM bir karaciğer dokusunun maksimum %3’ü kadardır. Sirozda fibrogenezin artıp fibrinolizisin azalması ile bu oran artmıştır. Bu durum hasarlı karaciğerde sadece skar birikimi değil vasküler mimariyi de bozmaktadır. Sirozda ana patolojik özellik fibröz septalarla çevrili rejeneratif nodüllerdir. Burada porto sistemik şantlar ve venöz tıkanıklık sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Portal yolları ve merkezi venleri birbirine bağlayan vaskülarize fibröz septa oluşumu anjiogenez tarafından uyarılır ve karaciğer parankimini atlayan portosistemik şanta katkıda bulunur. Portal hipertansiyon patofizyolojisindeki ilk olay sinüzoidlerde ortaya çıkmış vasküler dirençtir’ [33].

Fibrotik süreçte anahtar roldeki hücre HSC’dir [34]. Toksik, metabolik, viral kaynaklı yaralanmaya tepki olarak Disse aralığında bulunan inaktif İto hücresi, vitamin A depolarını azaltır ve ESM salgılayan kontraktıl miyofibroblasta (MF) dönüşür [33]. Proinflamatuvar, profibrinojenik ve promitojenik sitokin salınımını gerçekleştiren bu hücre sirozda %70 ağırlıkla ilk sıradadır [34]. Bunun yanında, portal fibroblastlar özellikle iskemi kolestaz durumlarında etkindir [33]. Fibrotik sürece katkı sağlayan bir diğer hücre grubu da kemik iliği kaynaklı hücreler ve dolaşımdaki fibrositlerdir [33]. Birkaç çalışma karaciğer hasarını takiben kemik iliğinin MF benzeri hücre sağladığını

göstermiştir [35-38]. Üçüncü hücre grubu da epitel hücrelerinin epitelyal mezenkimal transformasyon (EMT) olarak bilinen bir biyolojik süreçle ölü ya da hasarlı hepatit hücrelerin değiştirilmesine katkıda bulunabilir [33]. EMT, fibrojenik hücrelerin mezenkimal epitelyal geçişe uğrayabileceği ve epitelyal fenotipe geri dönebileceği çift yönlü dinamik bir süreçtir [39].

Karaciğer fibrozis mekanizmaları arasında başlıca sinyal yolları ve kullandıkları faktörler şöyle özetlenebilir: Büyüme faktörü (GF) sinyal yolağı; platelet derive growth faktör (PDGF), transforming growth faktör alfa (TGF- $\alpha$ ) epidermal growth faktör (EGF), vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) üzerinden etki etmektedir. Fibrojenik sinyal yalağı TGF- $\beta$ 1 üzerinden, kemokin yolağı; kemokin reseptör 5 (CCR5), CCR1, kemokin ligand 4 (CCRL4), CCRL9, kemokin reseptör 3 (CXCR3) üzerinden etki eder. Adipokin yolağı; leptin ve adiponektin üzerinden, nöroendokrin yolak ise; kannabinoid ve opioid sinyalleri, tiroid hormon ve serotonin üzerinden etki etmektedir [40]. 'İnflamatuvar sitokinler fibrozisten önce geldiği göz önüne alındığında fibroziste önemli rol oynar. Karaciğer hasarı sonrası kuppfer hücresi, HSC, doğal öldürücü hücre (NK), lenfosit ve dendritik hücreler inflamatuvar sitokin salgılar. STAT1 ve STAT3 karaciğer fibrozisinde önemli rol oynar. STAT1, HSC inhibisyonunu da içeren yollarla fibrozisi negatif etkiler. Adiponektin hepatit fibrogenezi in vivo ve in vitro olarak inhibe etmektedir. Gyrelin, hepatoselüler hasar ve yaralanmayı azaltmaktadır. Bunun yanında IL-10, follistatin de antifibrojenik sitokinlerdir' [33].

HSC, hasar boyunca intrahepatik kan akımını, uzun ve irileşmiş ayaksı sitoplazmik çıkıntıları ile perikapiller direnci düzenleyerek, kontraktıl fonksiyonu ile ve direkt sinüzoid kontraksiyonu ile gerçekleştirmektedir [33]. Bunun yanında bazı vasküler mediatörler de endotelin gibi HSC kasılmasını uyarır [33]. L-arginin den 3 nitrik oksit (NO) sentaz izoformu ile sentezlenen NO güçlü bir vazodilatördür. NO; otokrin yolla çözünebilir guanilat siklaz aracılığı ile hücre içi kalsiyumu azaltarak HSC gevşemesini sağlar, intrahepatik direnci azaltır. Sirozda sinüzoidal endotel hücrelerden NO sentezi azalmaktadır [33]. Sonuç olarak vazokonstrüktör ve vazodilatatör denge konstrüksiyon artışı ile bozulmaktadır.

İlerleyen karaciğer hasarı belli bölgelerde vasküler disorganizasyona ve hipoksiye neden olur. Hipoksi ile aktiflenen HSC, PDGF ve VEGF aracılığı ile anjiogenezi ve karsinogenezi tetiklemektedir [40,41].

### 2.2.5. Sınıflama

Sirozun morfolojik sınıflamasına göre;

1- Nodüllerin neredeyse bütünü 3 mm'den küçükse mikronodüler siroz olarak adlandırılır. Alkol, biliyer obstrüksiyon, venöz çıkış obstrüksiyonu, hemokromatozis mikronodüler paterndedir [42].

2- Nodüllerin çoğunluğu 3 mm'den büyükse makronodülerdir. Tropik ve subtropik bölgelerde sıktır [42]. Kronik viral hepatitler, Wilson, alfa-1 antitripsin eksikliği, otoimmün hepatit bu gruptadır.

3-Mikro ve makronodüller eşit miktarda ise mikst tip olarak kabul edilmektedir [42]. Sirozların çoğu bu gruptadır.

Bu sınıflandırma etyolojik nedeni yansıtmaması, sirozun mikronodüler başlasa da zamanla makronodüler hale dönebilmesi gibi nedenlerle kullanımı kısıtlıdır ve günümüzde daha çok tarihsel önemi vardır.

Etiyolojik sınıflamaya göre; viral nedenler, otoimmün hepatitler, biliyer nedenler, metabolik nedenler, ilaçlar ve toksik maddeler, vasküler nedenler, diğer nedenler olarak sınıflandırılır [16,43].

Siroz fonksiyonel sınıflamasında aminotransferazlara göre değerlendirilir. Hasta tanı aldıktan sonra takiplerinde aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) değerlerinde yükseklik olursa aktif; AST ve ALT değerleri normal olursa inaktif olduğunu gösterir [16,44]. Fakat her zaman güvenilir değildir [11].

Klinik evrelemeye göre ise semptomların ortaya çıkmadığı kompanse dönem ve semptomların görülmeye başladığı dekompanse dönem olarak sınıflandırılmaktadır.

Klinik açıdan bakıldığında hepatik venöz basınç gradiyentinin (HVPG) 10–12 mm Hg üzerine çıktığında kronik karaciğer hastalığının porto sistemik şantlar oluşturduğu ve sistemik bir hastalık haline geldiği bilinmektedir [45]. Splanknik dolaşım bölgesinde meydana gelen periferik arteriyel vazodilatasyon ve buna bağlı ortaya çıkan hiperdinamik sirkülasyon, dekompanse sirozun klinik bulgularına neden olmaktadır. Dekompansasyon durumunda; asit, varis kanaması, hepatik ensefalopati ve ikter bulgularından biri veya daha fazlası ortaya çıkmaktadır [16,46].

### 2.2.6. Semptomlar ve klinik bulgular

Sirozun klinik bulguları kompanse dönemde iştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik, güçsüzlük gibi spesifik olmayan şikayetleri içerir. Hepatik dekompanzasyon geliştiğinde sarılık, vücutta kaşıntı, karında şişlik, üst gastrointestinal kanama, hepatik ensefalopatiye bağlı konfüzyon görülebilir (Tablo 2.2.). Fizik muayene bulguları ikter, spider anjiomlar, jinekomasti, asit, splenomegali, palmar eritem, çomak parmak, asteriksis olabilir [47].

**Tablo 2.2. Sirozun semptom ve bulguları [47]**

<b>Semptomlar:</b>	<b>Bulgular:</b>
İştahsızlık	Hepatomegali
Kilo kaybı	Splenomegali
Güçsüzlük	Spider anjiomlar
Yorgunluk	Palmar eritem
Kas krampları	Parmaklarda çomaklaşma
Kolay morarma	Hipertrofik osteoartropati
(Kadınlarda) amenore/ oligomenore/ metroraji	Dupuytren kontraktürü
(Erkeklerde) iktidarsızlık/ düşük libido	Muehrcke tırnakları/Terry tırnakları
Kısırlık	Parotis bezi büyümesi
Sarılık	Jinekomasti/göğüs ve asiller kıl kaybı/testis atrofisi
Koyu idrar	Caput medusa
Kaşıntı	Cruveilhier baumgarten üfürümü
Hematemez/ melena/ hemotokezya	Assit (abdominal distansiyon, yer değiştiren matite)
Karın şişliği	Asteriksis
Alt extremitte ödemi	Fetor hepaticus
Konfüzyon veya uyku bozuklukları	

### 2.2.7. Laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulgularında, serum bilirubin, aminotransferazlarda artış, alkalen fosfataz (ALP) ve gama glutamil transferaz (GGT) artışı, uzamış protrombin zamanı/ International normalized ratio (INR), hipoalbuminemi, hiponatremi, trombositopeni bulunabilir [47].

Aspartat amino transferaz (AST) ve alanin amino transferaz (ALT) genellikle sirozda ılımlı yüksektir. Normal aminotransferaz düzeyleri sirozu dışlamamaktadır [48]. Alkol dışındaki nedenlerle gelişen kronik hepatitlerde AST/ALT oranı 1'den küçüktür. Eğer hastalık siroza ilerlerse AST/ALT oranı tersine dönmektedir [49, 50]. ALP sirozda genelde yüksektir ama genelde üst limitin 2/3'ünü geçmez. Daha yüksek oranlar sadece primer sklerozan kolanjit (PSK), primer biliyor siroz gibi altta yatan (PBS) kolestatik durumlarda beklenilir [47].

Bilirubin düzeyleri iyi kompanse sirozda normal iken, hastalık progrese oldukça düzeyler yükselmektedir ve kötü prognozla ilişkilidir [47]. Albumin tamamen karaciğer tarafından sentezlenen bir proteindir [47]. Karaciğerin sentez fonksiyonu azaldıkça sirozda albumin seviyesi düşmektedir. Ancak hipoalbuminemi siroza spesifik değildir; kalp yetmezliği, nefrotik sendrom, protein kaybettiren enteropatilerde de düşük beklenir [47]. Çoğu pıhtılaşma proteinleri karaciğerde sentezlenmektedir. Bu nedenle protrombin zamanı /INR uzaması sentez fonksiyonunun azalması ile ilişkilidir [47]. Hiponatremi ve asit sirozda yaygındır serbest suyun atılamaması nedeniyledir. Bu durum antidiüretik hormon (ADH) fazla salgılanmasından kaynaklanmaktadır [51].

Sirozlu hastalarda sitopenileri içeren hematolojik değişiklikler sıklıkla izlenmektedir. Trombositopeni en sık görülen hematolojik değişiklik iken hastalık seyrinde anemi, lökopeni de görülebilir [52]. Trombositopeni nedeni temel olarak portal hipertansiyon sonucu gelişen splenomegalidir. Büyümüş bir dalak dolaşımdaki trombositlerin %90'ını sekestre edebilir. Ama sirozda trombosit sayısının 50000 altına indiği durumlar sık değildir ve başka bir koagulopati eşlik etmiyorsa bu durum nadiren probleme neden olmaktadır [53]. Trombosit düşüklüğüne azalmış trombopoietin düzeyleri de muhtemelen katkıda bulunmaktadır [47].

Sirozda anemi multifaktöriyeldir. Akut ve kronik gastrointestinal kayıplar, folat eksikliği, alkolün direkt toksisitesi, hipersplenizm, kemik iliği baskılanması (hepatit

ilişkili plastik anemi de olduğu gibi), kronik haastalık anemisi, hemoliz nedenler arasındadır [47].

Lökopeni ve nötropeni hipersplenizm ile ilişkilidir [47].

Globulin düzeyleri sirozda artma eğilimindedir [47]. Bu durum bakteriyel antijenlerin portal venöz kan ile karaciğerden lenf dokusuna direkt şantı nedeniyle olabilir [54]. Belirgin immün globulin G (Ig G) düzeyleri otoimmün hepatiti akla getirmektedir, immün globulin M (Ig M) yüksekliği de PBS 'da %90-95 oranında izlenmektedir [47]. Anti mitokondriyal antikolar PBS 'lu hastaların yaklaşık %90'ında görülmektedir.

Viral hepatitlere yönelik hepatit B, C ve Delta virüsüne ait serolojik göstergeler araştırılmalıdır. Özellikle hastalarda HCV-RNA ve HBV-DNA bakılmalıdır. Alfa-fetoprotein (AFP) sirozda hafif artabilir, fakat sürekli bir artış olması hepatosellüler karsinom (HCC) gelişimi yönünden bir göstergedir, bu yüzden siroz tanısı konulduktan sonra AFP düzeyi 6 ayda bir kontrol edilmelidir [16].

Sirozun nadir görülen nedenlerini ortaya çıkarmak için serum demiri, serum ferritini, serum transferrin saturasyonu, serum bakır düzeyi, 24 saatlik idrarda bakır seviyesi, seruloplazmin düzeyi, alfa-1 antitripsin düzeyi, anti mitokondriyal antikor (AMA), anti nükleer antikor (ANA), anti düz kas antikor (ASMA), anti liver/kidney mikrosomal tip 1 antikor (Anti- LKM1) bakılmalıdır [55].

### **2.2.8. Radyolojik bulgular**

Sirozda, karaciğerin yapısının abdominal ultrasonografi, BT ve MR ile görüntülenmesinde nodüler, kenarlarının düzensiz boyutlarının sirozun ilerleyen evrelerinde büzüşüp küçüldüğü, sağ lobun atrofisi, sol lob ve kaudat lob hipertrofisi, portal hipertansiyona ilişkin bulgular (splenomegali, özofago gastrik varisler, kollateraller, asit), hepatopedal olan fizyolojik akım yönünün tersine döndüğü görülebilir. Normalde sağ hepatik vende akım trifazikken ileri fibroziste bifazik olur [56].

Displastik nodüllerde erken HCC gelişimini en iyi gösteren yöntem MRG'dir [57].

Transient elastografi (fibroscan) yöntemi karaciğerin fibrozisini değerlendirmeye yarayan bir diğer görüntüleme yöntemidir. Karaciğerdeki skar artışı, dokunun

sertliğinin (elastisite) de artışı ile ilişkilidir ve ultrason yöntemi ile yapılan elastografi ile bu sertlik ölçülür [58].

### 2.2.9. Tanı

Bütün hastalıklarda olduğu gibi siroz tanısında da öncelikle detaylı bir anamnez ve fizik muayene gereklidir. Yukarda bahsettiğimiz semptom ve bulguları olan hastalar ve daha önceden bilinen hepatit B, hepatit C olanlar, kronik alkol öyküsü olanlar, ailesinde genetik olarak siroz öyküsü olanlar, obez ve tip 2 diyabetli hastalar, 6 aydan uzun süredir açıklanamayan aminotransferaz ve kolestaz enzim yüksekliği olanlara siroz yönünden birtakım tetkikler yapılmalıdır.

Kompanse sirozda amaç, hepatik fibrozis derecesini belirlemek, portal hipertansiyon gelişimini değerlendirmek ve siroz nedenini saptamaktır [19]. Hepatik fibrozis genellikle artan dereceye göre 4 evrede incelenir [19]. Evre 3 ve evre 4 fibrozis (siroz) gelecekte karaciğer ilişkili mortalite ve morbidite göstergesidir [59, 60].

Karaciğer biyopsisi, fibrozisi değerlendirmek için altın standarttır ancak sadece bu nedenle ya da fibrozis derecesi için yapılmayıp bazı endikasyonlarda uygulanmaktadır [19]. Standart biyokimya testleri ve ultrasonografinin fibrozisi göstermede düşük sensitivite ve spesifitesi vardır (<%60) [61, 62]. Buna rağmen bazı belirteçler kombine uygulandığında fibrozis-4 indeksi [63], NAFLD fibrozis skoru [64] ve fibro test [65] fibrozis derecesini gösterebilir. Bu indirekt fibrozis metotlarından başka direkt karaciğer elastografisi hepatik fibrozis derecesini saptayabilir [66]. Elastografi karaciğer sertliğini, inflamasyon, hepatik konjesyon, biliyer obstrüksiyon olmadığı hallerde iyi değerlendirir [66,67]. MR elastografi, hepatik steatoz ve evre 4 fibrozisi göstermede diğer non invaziv metotlardan (standart ultrason elastografi ve fibroscan) üstün olabilse de evre 1, 2, 3 fibrozisi yakalamada diğerlerinden farklı bulunmamıştır [68]. Bunların yanında diğerlerinden pahalı ve ulaşılması birinci basamakta mümkün olmamaktadır. PBS tanısında antimitokondriyal antikor pozitifliği basit, hızlı ve güvenilir olarak kullanılabilir [69]. Hastaların %90'ında pozitiflik göstermektedir [11].

**Tablo 2.3. Karaciğer fibrozis ve sirozu gösteren non invaziv testler [19].**

	<b>Fibrozisi dışla</b>	<b>Stage 2'ye kadar fibrozis</b>	<b>Stage 3 veya 4 fibrozis</b>
Fibrozis-4 indeksi	<1,3	2,67- 3,25	> 3,25
NAFLD fibrozis skoru	<-1,455	Belirtilmemiş	> 0,676
Fibro test	<0,31	0,48- 0,72	> 0,72
Enhanced liver fibrozis (ELF)	<7,7	9,8-10,5	>10,5
Transient elastografi	<6 k Pa	8-12 kPa	> 12 kPa

Fibrozis tanısında kullanılan tüm değişkenlerin sensitivite ve spesifitesi > %90. Stage 1: hafif fibrozis, stage 2: önemli oranda fibrozis, stage 3: ilerlemiş fibrozis, stage 4: siroz. Fibrozis- 4 indeksi; yaş, ALT, AST, platelet kullanılarak hesaplanmaktadır. NAFLD fibrozis skoru; yaş, BKİ, AST/ ALT oranı, platelet, albumin, diyabet varlığı hesaplanarak bulunmaktadır. Fibro test; alfa-2 makroglobulin, haptoglobulin, apolipoprotein A1, bilirubin, GGT ile. ELF ise tip III prokolajen amino terminal peptid, metalloproteinaz 1 inhibitörü, hyaluronik asit ile hesaplanmaktadır.

Portal hipertansiyon (PHT) gelişmiş olgularda üst gastrointestinal sistem endoskopisi ile özofago gastrik bileşke varislerin varlığı değerlendirilmelidir [70].

### **2.2.10. Siroz komplikasyonları**

Vasküler direnci artıran iki unsur yapısal değişiklikler ve dinamik değişikliklerdir. Sinüzoidin kapillarizasyonu ve vasküler direncin artması, plazma hacminin azalması ile vasokonstrüktör ajanlar artmakta (renin aktivitesi, norepinefrin, aldosteron), vasküler endotelial growth faktör ve splanknik alandaki vasodilatör ajan NO artmaktadır [71].

Siroz ilişkili komplikasyonların çoğu PHT'la ilişkilidir [71]. Hepatik venöz basınç gradienti (HVPG) portal ven ve inferior vena cava arasındaki basınç farkıdır. Portal basınç, hepatic venöz basınç gradiyenti 5 mm Hg'dan yüksek olduğunda PHT başlamaktadır. Ancak basınç 10 mm Hg'dan yüksek olduğunda klinik açıdan anlamlı olmaktadır [71]. Komplikasyonların görülmesi hastanın dekompanse evreye geçtiğini göstermektedir.

Sirozun başlıca komplikasyonları; asit, spontan bakteriyel peritonit (SBP), hepatik ensefalopati, hepatik hidrotoraks, hepato pulmoner sendrom, hepato renal sendrom, porto pulmoner hipertansiyon, varis/varis kanaması, portal ven trombozu, portal hipertansif gastropati, sirotik kardiyomyopati, hepatoselüler kanser sayılabilir [71].

### **2.2.10.1. Asit**

Peritoneal boşlukta sıvı birikimidir. Asitli hastaların %85'inde neden sirozdur [71]. Asit gelişen hastaların yaklaşık %15'i 1 yıl içerisinde, %44'ü 5 yıl içerisinde ölmektedir [71]. Asit, sirozun en yaygın komplikasyonudur [72]. Asit gelişiminde etiolojide birinci basamak PHT gelişimidir [72].

Yeni saptanan tüm asitlerde enfeksiyonu ekarte etmek ve asitin nedenini ortaya koymak için tanısal parasentez yapılmalıdır [73]. Serum albümininden asit albümini çıkarılarak saptanan serum-asit albümin gradienti (SAAG) 1,1 g/dL ve üzerinde ise %97 doğruluk oranı ile PHT'a bağlı asitten söz edilir [73].  $SAAG \geq 1,1$  g/L ise siroz, kalp yetmezliği, nefrotik sendrom;  $SAAG < 1,1$  g/L ise malignite, pankreatit, tüberküloz akla gelmelidir [73].

Asit tedavisinde öncelikle diyetle sodyum kısıtlaması ve diüretikle tedavi edilmektedir. Sodyum 90 mmol/gün (5,2 g/gün) önerilmelidir [73]. Diüretik tedavisinde ilk seçenek spironolakton olup titrasyonla 400 mg/güne kadar artırılabilir [73]. Yeterli olmadığında furosemid titrasyonla 160 mg/güne kadar uygulanabilir [73]. Diüretik tedavisine dirençli asitlerde terapötik parasentez veya TIPS yerleştirme uygulanır [73]. Refrakter asit gelişen hastalarda nonselektif beta bloker (NSSB) kullanımı mortalite artışı ile ilişkili olabilir [74]. Refrakter asitli hastalarda, ortalama arteriyel kan basıncı  $< 90$  mm Hg veya sodyum  $< 130$  mmol/L ise NSBB önerilmemektedir [74]. Sirozlu hastalarda azalmış ortalama arteriyel basınç beklenen yaşam süresinin kısalması ile koreledir.

### **2.2.10.2. Spontan bakteriyel peritonit**

SBP, tanım olarak karında birikmiş asit sıvısının herhangi bir cerrahi girişim olmaksızın enfeksiyonu olarak ifade edilebilir. Bu hastaların neredeyse tamamına yakını siroz olup, yeni gelişen ateş, karın ağrısı, bilinç bulanıklığı gibi şikayetler olduğunda şüphelenilmesi gerekir. Bunun yanında bazı hastalar semptomatik olup

sadece hastaneye yatışta yapılan parasentezle tanı alabilir. Klinik şüphe az olsa da hasta başka nedenle hospitalize olsa da mutlaka parasentez yapılmalıdır. Örnek alınmadan önce ampirik antibiyotik başlanması uygun değildir. Yapılan çalışmalarda tek doz geniş spektrumlu antibiyotikten 6 saat sonra bile kültürde %86 üreme olmamıştır [75]. Alınan materyalde aerobik ve anaerobik kültür, hücre sayımı ve diferansiyasyonu, albumin, protein, glukoz, laktat dehidrogenaz (LDH), amilaz, bilirubin incelenmelidir. Hücre sayımında polimorf nükleer lökosit (nötrofil)  $\geq 250/mm^3$  ise SBP tanısı verilir. Çoğu vakada etken E. Coli, Klebsiella, seyrek de olsa streptokok ve stafilokoklardır. En kısa zamanda antibiyoterapiye başlanmalıdır. 5 gün intravenöz 3. kuşak sefalosporinler toplum kökenli çoğu ajanı tedavi edebilmektedir. Eğer kreatinin 1 mg/dl'den, kan üre azotu 30 mg/dl'den veya total bilirubin 4 mg/dl'den yüksek ise tedaviye ilk gün 1,5 g/kg (maksimum doz: 100 g) albumin, 3. gün 1 g/kg (maksimum doz: 100 g) albumin yapılmış randomize kontrollü çalışmalarda (RCT) hepato renal sendrom riskini azaltmış ve mortaliteyi %30'dan %10'a düşürmüştür [76]. Daha önce SBP geçiren tüm hastalara oral kinolon ile profilaksi önerilebilir [77].

SBP gelişiminde barsak motilitesinin azalması, bakteriyel aşırı çoğalma ve intestinal permeabilite artışı, mikrobiyatanın mezenterik lenf nodlarına translokasyonunu arttırmaktadır. Ayrıca kupffer hücrelerinde, nötrofil fonksiyonlarında bozukluk sıklıkla mevcut olup bu durumlar spontan bakteriyel peritonit oluşumunu kolaylaştırır [78]. Yapılan çalışmalarda NSBB'lerin SBPriskini azalttığı gösterilmiştir. Muhtemelen barsak hareketlerini arttırıp bakteriyel translokasyonu azaltarak [79] buna ek olarak intestinal geçirgenliği düzelterek bu etkiye neden olmaktadır [80].

Proton pompa inhibitörleri asitli hastalarda yapılan çalışmalarda SBP riskini 4,3 kat arttırmaktadır [81]. Bu nedenle peptik ülser kanaması gibi durumlar hariç kaçınmakta yarar vardır [82].

### **2.2.10.3. Varis kanaması**

Sirozda varis kanaması, asitten sonraki karşılaşılan en sık komplikasyondur. Hastalar hematemez ve/veya melena ile başvururlar.

Portal hipertansiyon, hepatosit yetmezliğinden ziyade sirozdaki çoğu komplikasyondan ve buna bağlı ölümden sorumludur [82]. HVPG, PHT'nun güçlü bir

göstergesidir ve prognostik öneme sahiptir [83]. Varis gelişimi ve dekompanzasyona geçiş HVPG  $\geq 10$  mm Hg olduğunda başlamaktadır.

Güncel kılavuzlara göre tüm sirozlu hastalar varis yönünden araştırılmalıdır [84].

Sirozlu hastalarda her yıl varis gelişme ve küçük varislerin büyüme riski %7'dir. [85] ve bu varislerin yıllık kanama riski %12'dir. [86].

Tedavide varis boyutuna bakılmaksızın NSBB, verilmelidir [82]. Bunun yanında orta ve büyük varislere endoskopik bant ligasyonu (EBL) uygulanmalıdır [82]. Primer profilaksi yani kanama olmadan önceki tedavi tüm varisli hastalara özellikle de büyük ve üzeri kırmızı noktalı varisi olanlara önerilmelidir [84]. NSBB ve EBL'nin kanamayı önleme ve mortaliteyi azaltmada eşit etkinlikte olduğu bildirilmiştir [87].

NSBB ler kardiyak outputu azaltıp, splanknik vazokonstrüksiyona neden olarak portal kan akımını bunun yanı sıra azigos ven kan akımı düşürerek varis basıncını azaltmaktadır [88]. NSBB'ler total vasküler kompliyansı da azaltmaktadır [89]. Karvedilol  $\beta$  bloker olup  $\alpha_1$ -bloj ile vazodilatasyon sağlar; intrahepatik vasküler direnci azaltır, bu da HVPG' de standart NSBB lere göre daha büyük düşmeye neden olmaktadır. Tedavi hedefinde HVPG ölçümü rutinde uygulanmaz bunun yerine NSBB ilacın dozu titre edilerek tolere edebileceği maksimum doza, kalp hızı  $<60$  /dk hedeflenerek uygulanır [86]. Karvedilol dozu kan basıncı ve kalp hızına göre ayarlanır, maksimum 25 mg/güne çıkılmaktadır çünkü yüksek dozlarda HVPG de azalma değişmemektedir [90].

Varis kanaması geçiren hastalara ilk 12 saatte intravenöz vasoaktif ilaçlar (terlipresin, somatostatin, okreotit 2-5 gün) ve endoskopik yöntemler tercihen EBL kombine uygulanmaktadır [91]. Varis Kanaması geçiren hastalar 5 gün antibiyotik tedavisi de almalıdırlar [92]. Antibiyotik tedavisi erken tekrar kanamayı ve mortaliteyi azaltmaktadır [93].

#### **2.2.10.4. Hepatik ensefalopati**

Hepatik ensefalopati; siroz, akut karaciğer yetmezliği, kronik üzerine akut karaciğer yetmezliği hastalarında görülen geri dönüşümlü nöropsikiyatrik fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanmıştır [94]. HE sinsi bir hastalıktır ve tanısı hafıza, konsantrasyon, kişilik değişiklikleri ve reaksiyon zamanında uzama ile güçlükle konabilir [95]. Tanıya HE denilmeden önce tüm mental durum değişikliği yapan diğer nedenler ekarte

edilmelidir. Tanısı ekartasyona dayanır ve altta yatan karaciğer yetmezliği bulguları fikir vermektedir. Sirozda HE gelişmesi kötü bir bulgudur çünkü 1 yıllık mortalite hızı %64'e yükselmektedir [96].

HE derecelendirmesi için West Haven kriterleri en sık kullanılanlardır [97].

Bu derecelendirme sisteminde evre 1'den 4'e kadar hastalar klinik tablonun şiddetlenmesine göre sınıflandırılmaktadır [97]. Evre 1'de dikkat eksikliği ve yakınları tarafından fark edilen kişilik değişiklikleri olur. Evre 2'de zaman disoryantasyonu ve buna ek olarak uygunsuz davranış ve letarji görülür. Evre 3'te stupor halinde ama uyaranlara yanıt verir. Hastalar yer ve durum disoryantasyonu ve tuhaf davranış sergilerler. Evre 4'te koma hali mevcuttur. Bazen HE'nin klinik bulguları olmadan hastaların beyin fonksiyonlarında nöropsikolojik ve nörofizyolojik ölçümlerde değişiklikler saptanır, bu da 5. Evre olarak sub klinik veya minimal hepatik ensefalopati olarak eklenmiştir [97].

Sirozlu hastaların yüzde 80'e varan kısmında minimal hepatik ensefalopati görülmektedir [98].

Uluslararası Hepatik Ensefalopati ve Nitrojen Metabolizması Derneği yeni başlayan oryantasyon bozukluğu veya asteriksisin aşikâr hepatik ensefalopatinin başlangıcı olarak tanımlamaktadır [99].

Enfeksiyonlar, gastrointestinal sistem kanamaları, kabızlık, diyetle aşırı protein alımı, dehidratasyon, üremi, aşırı diüretik kullanımı, alkol, hipno sedatif ilaçlar, elektrolit bozuklukları, cerrahi girişim hepatik ensefalopatiyi en sık presipite eden faktörler arasında yer alır [97].

Laboratuara bakıldığında yüksek amonyak düzeylerinin tek başına tanı evre veya prognoza etkisi yoktur [100, 101]. Diğer değişiklikler arasında elektrolit bozuklukları, anemi, enfeksiyon marker yüksekliği saptanabilir.

Tedavide ilk sırada halen laktüloz gelmektedir [71]. Bunun yanında rifaksimin, neomisin gibi bağırsaktan emilimi minimal olan antibiyotikler tercih edilmektedir. Yapılan çalışmalarda oral BCAA'nın epizodik aşikâr ve minimal HE'yi iyileştirdiği izlenmiştir [100]. Diğer yöntemlerle düzelmeyen HE'de tek tedavi seçeneği karaciğer naklidir [100].

### **2.2.10.5. Hepatosesüler karsinom**

HCC, dünya genelinde en yaygın kanserler arasında 6. sıradadır ve kansere bağlı ölümlerde ise 3. sırada yer almaktadır. [102]. Yıllık HCC insidansı %3-5 civarındadır [71]. HCC primer karaciğer kanserlerinin %90'dan fazlasıdır. Dünya genelinde hepatit C ve NASH arttıkça HCC insidansının da artacağı tahmin edilmektedir [102]. Siroz, HCC gelişimi için altta yatan en büyük risk faktörü olup, sirotik bir hastanın hayatı boyunca HCC geliştirme riski 1/3'tür [102]. Klavuzlar ultrasonografi ile 6 ayda bir taramanın küçük HCC'leri bile saptamada etkin olduğu için önermektedir. Buna alfa fetoprotein (AFP) de eklenerek yapılan çalışmalarda NAFLD sirozda HCC surveyansında duyarlılık artmış ancak özgüllük azalmıştır [71]. Bundan başka tanıda kontrastlı BT, kontrastlı MR da kullanılmaktadır.

Tanıda biyopsi seçilmiş hastalarda gerekmektedir. HCC riski yüksek olmayan durumlarda, kardiyak ya da vasküler kaynaklı sirozlarda, CA-19-9 veya karsino embriyonik antijen (CEA) yüksekliği olan durumlarda, kolanjiyelüler kanser veya metastaz düşünülüyorsa, hasta karaciğer nakli için değerlendiriliyorsa biyopsi yapılır.

Hastalar çoğunlukla asemptomatiktir. Ancak sirozda dekompanse olabilir. Diğer semptomlar, karın ağrısı, ele gelen kitle, tıkanma ikleri, erken doyma veya hiperkalsemi, hipoglisemi, diyar, eritrositoz gibi paraneoplastik sendromlar olabilir.

Hepatosellüler karsinom tedavisi; cerrahi, transplantasyon, ablatif tedavileri içeren küratif tedaviler ve palyatif tedaviler olmak üzere iki biçimde yapılmaktadır [16].

### **2.2.11. Prognoz**

Sirozda prognozu belirlemede etiyolojik neden, portal hipertansiyon varlığı, karaciğer sentez fonksiyonları sirozun reversibilitesine göre çok fazla değişken olduğundan birtakım zorluklar bulunmaktadır [103]. Çok kullanılan standart prognostik skorlama sistemleri Child-Turcotte-Pugh score (CTP) ve MELD skorudur [103]. Daha sonra MELD-Na ve MELD 3,0 skorları da geliştirilmiştir [104]. CTP 1964'te ilk olarak sirozda portokaval şant cerrahisi için preoperatif riski öngörmek için geliştirilip kullanılmıştır [103]. Sonra kullanım alanı prognoz, tedaviye yanıt ve karaciğer nakil önceliğini belirlemek için genişletilmiştir [103]. İlk zamanlarda albumin, bilirubin, asit, ensefalopati ve nutrisyonel durum değişkenleri kullanılmıştır. Daha sonra nutrisyonel durum protrombin zamanı olarak değiştirilmiştir [104]. A, B, C olarak

skorlanmaktadır. Child A 5-6 puan, Child B 7-9 puan, Child C 10-15 puan olarak sınıflandırılmıştır. Child C' de hastanın 1 yıl içinde kaybedilme riski %50'dir [105].

2002'den önce karaciğer nakli için hastaları değerlendirmede CTP kullanılmakta iken subjektif kriterlerinin olması başka yöntemlere gereksinim oluşturmakta idi. 2002 yılında Amerika'da MELD skoru ilk olarak TIPS yerleştirilen hastalarda erken mortaliteyi (3 ay) saptamak için total bilirubin, INR, serum kreatinin kullanılarak geliştirilmiştir [103]. Günümüzde karaciğer nakil sırasında öncelik belirlemede Amerika'da ve birçok ülkede CTP'nin yerini almıştır.

$$\text{MELD-Na} = \text{MELD} + 1.32 * (137 - \text{Na}) - [0.033 * \text{MELD} * (137 - \text{Na})]$$

ile hesaplanmaktadır.

2016 yılında MELD, MELD-Na olarak revize edilmiştir. Çünkü hiponatremi sirozda önemli bir problemdir ve sirozun şiddeti ile ilişkilidir. Serum sodyum düşüklüğü hastanın vasodilatör durumu ile bağlantılıdır ve bekleme listesindeki hastaların MELD skorundan bağımsız olarak mortalitesi ile ilişkilidir [104]. Buna rağmen bu skorun da kısıtlılıkları bulunmaktadır. Sodyum miktarı diüretiklerle etkilenebilir ve cinsiyet, albumin gibi değişkenler bu skorlamada yer almamaktadır. 2023'te MELD tekrar revize olarak MELD 3,0 geliştirilmiştir. Bu skorlamada ise serum bilirubin, kreatinin, INR'ye ek olarak cinsiyet, sodyum, albumin de eklenmiştir [106]. Serum sodyum üst limiti de güncellenerek 4mg/dl den 3mg/dl'ye indirilmiştir [106].

### **2.2.12. Tedavi**

Sirozda tek kesin tedavi yöntemi karaciğer naklidir. MELD skoru  $\geq 15$  olduğunda hastalar karaciğer nakli için değerlendirilmelidir. MELD skorundan bağımsız nakil endikasyonları HCC, hepatopulmoner sendrom, portopulmoner hipertansiyon, hepatik arter trombozu, hiler/perihiler kolanjiokarsinomdur [107].

Sirozda komplikasyonlar geliştikçe tedavisi yapılmalıdır. Malnutrisyon sirozda %20-60 oranında görülmektedir [108] ve prognozda oldukça önemlidir. Güncel kılavuzlar kuru ağırlık başına 1-1,5 g/kg/gün protein alımı önermektedir [108]. Protein kısıtlamanın hiçbir yararı görülmemişken protein alımının mental durumu iyileştirdiği izlenmiştir [108]. Bunun yanında geç akşam öğününün sirozda hipermetabolik durum nedeniyle nitrojen dengesini iyileştirdiği gösterilmiştir. Asitli hastalarda 2g/gün tuz

alımını önerilmektedir, sıvı kısıtlama ise yalnızca serum sodyum <120 mol/L ise önerilmektedir [108].

Sirozda ağrı tedavisinde akut böbrek yetmezliği ve gastrointestinal kanama riskinden dolayı non steroid antiinflatuar ilaçlar önerilmemektedir. Asetaminofen 4 g/güne kadar güvenle kullanılabilir. Tramadol kullanımını da sirozda güvenlik açısından tercih edilebilir [108].

Dekompanse sirozda insomnia hastalar için sıklıkla probleme neden olmaktadır. Tedavisinde hidrosizin 25 mg/gün ya da trazodon 100 mg yatmadan önce kullanılabilir.

Hiponatremi ve asit tedavisinde daha önce kullanılan selektif V2 reseptör antagonisti, vaptanlar yapılan geniş çaplı plasebo kontrollü çalışmaya göre hiponatremiyi düzeltmiş ancak mortaliteyi plasebo grubuna göre artırmıştır [108,109]. Bu nedenle ve tolvaptanın daha önce bildirilen hepatotoksitesisi [109] nedeniyle sirozda vaptanlar önerilmektedir [110].

Sirozda reversibilitiyi göz önüne aldığımızda karaciğeri hepatotoksik maddelerden korumak gerekmektedir. Alkolün bırakılması, NASH olan obez hastalarda bariatrik cerrahi planlanması, hepatit B için antiviral kullanılması, hepatit C için spesifik tedavi uygulanması, hemokromatoziste ve Wilson'da sırayla demir ve bakır yükü için tedavi verilmesi gereklidir. Siroz komplikasyonları için; 6 ayda bir HCC için tarama yapılması, endoskopik varis kontrolü ve tedavisinin yapılması, eğer daha önce SBP geçirmişse ve asit sıvısında protein <1,5 g/dl ise trimetoprim sülfametoksazol veya siprofloksasinle profilaksi verilmesi uygundur.

## **2.3. Sarkopeni**

### **2.3.1. Tanım**

Sarkopeni, Yunanca kökenli bir kelimedir ve "et yoksulluğu" anlamına gelen bir ifadeden türetilmiştir [111]. Çoğunlukla yaşlılık ile birlikte gelen bir klinik seyir olarak görülmekte ve kırıklar, düşmeler ve hatta ölümle bile sonuçlanabilmektedir [112]. Genellikle yaşlılık hastalığı olarak nitelenmesine rağmen kasların yeterince kullanılmaması, beslenme eksikliği veya kaşeksi gibi diğer faktörlere bağlı olarak da görülebilir, dolayısıyla yaşlılarla beraber orta yaşlı ve genç kesimi de etkileyebilir

[112, 113]. Kas kütlesinde ve kas gücündeki kaybın hızlı ilerlemesi durumunda sarkopeniden söz edilmektedir. Kas kütlesindeki azalma, kas gücünde azalmaya sebep olsa da bu ilişkinin doğru orantıda ilerlemediğini gösteren bazı çalışmalar mevcuttur. Kas gücünün azalışı kas kütlesinin azalışından daha hızlı gerçekleşmektedir [111, 113, 114]. Yaşlılarda Sarkopeni Üzerine Avrupa Çalışma Grubu (EWGSOP) sarkopeniyi belirli semptomların varlığına göre çeşitli sınıflara ayrılmasını önermiştir. Bu sınıflandırmaya göre sarkopeni öncesi evrenin kas kütlesi düşüklüğü, sarkopeni evresinin kas kütlesi düşüklüğünün yanında performansta ya da kas gücünde azalma, şiddetli sarkopeni evresinin ise her üç durumla da karakterize olduğu söylenebilir [114]. Bu gelişmeden 10 yıl sonra ise grup yeniden toplanıp sarkopeni tanımını günümüzdeki şekline kavuşturmuştur (EWGSOP2) [115].

Sarkopeni akut olarak oraya çıkabileceği gibi kronik de seyredebilmektedir [111]. Sarkopeniye sebep olan etmenler kronik hastalıklar, hareketsizlik ve yetersiz beslenme olarak sıralanabilir. Ciddi fonksiyonel bozulmalar, metabolik bozulmalar, bakım masrafları ve mortalite gibi etkileri olan sarkopeni oldukça ciddi ve dikkate değer bir konudur. Bu sebeple Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Uluslararası Hastalık Sınıflandırması'na alınmıştır (ICD kod M62.8) [116].

### **2.3.2. Epidemiyoloji**

İnsanlar günden güne yaşlanmakta ve bu yaşlanma sarkopeni riskini beraberinde getirmektedir. Sarkopeninin epidemiyolojisi ve prevalansı çalışmadan çalışmaya farklılıklar gösterebilir ve sarkopeni tanımının nasıl yapıldığıyla büyük ölçüde ilişkilidir [112, 117]. Yapılan çeşitli araştırmalarda 40 yaşından itibaren her on yılda kas kütlesinin yaklaşık %6 ila %8 oranında azalma eğilimi gösterdiği ve 70 yaşından sonra her on yılda %15'e kadar kaybın gerçekleştiği gösterilmiştir. Bu sebeple aktif ve sağlıklı bir yaşam tarzı benimsenmiş olsa bile yaşlanmanın beraberinde sarkopeniyi doğal olarak getirdiği yorumu yapılabilir ve Rosenberg'in sarkopeni tanımına göre yetişkinlerde sarkopeni prevalansı %100 olarak belirtilmiştir [117, 118].

Yapılan analizlerde 65–70 yaş aralığında prevalans %13 ve %24 arasında değişirken 80 yaş ve sonrasında bu oranın %50 civarına kadar yükseldiği görülmüştür. Yine bir çalışma erkeklerin sarkopeniye yakalanma oranının kadınlardan daha yüksek olduğunu ve 75 yaş ve üstündeki kadınların prevalansının %45 civarında seyrederken aynı yaş grubundaki erkeklerde bu oranın %60'a yaklaştığını göstermektedir. İskelet

kütlesine dayalı ölçümlerde ise 80 yaş ve üstü kadınlarda %18, aynı yaş grubundaki erkeklerde %40 civarında bir dağılım gözlemlenmiştir [117].

Nascimento PR ve arkadaşlarının yapmış olduğu incelemeye göre [ [119] ], sarkopeninin dünya genelindeki yaşlılarda prevalansı %5–17 aralığında değişmektedir. 60 yaş üstü 58.404 katılımcıyla gerçekleştirilen bir meta – analiz çalışmasına göre [ [120] ], genel prevalans %10 olarak bulunmuştur [112].

Dünya Sağlık Örgütü, sarkopeni yaygınlığını ve hızlı nüfus artışını göz önünde bulundurarak önümüzdeki yıllarda 200 milyondan fazla insanın sarkopeniden etkilenmiş olacağını tahmin etmektedir [118].

### **2.3.3. Etiyoloji**

Sarkopeni çok faktörlü bir durumdur ve tedavisinin doğru yapılabilmesi için bu faktörler iyi bilinmelidir [121-123]. Yaş, cinsiyet, fiziksel hareketlilik seviyesi, beslenme alışkanlıkları gibi çeşitli faktörler sarkopeni oluşumunu etkilemektedir. Ayrıca obezite, osteoporoz, insülin direnci ve diyabet gibi durumlara bağlı olarak gerçekleşen hareketsizlik ve yatağa bağımlılık durumları olması halinde sarkopeni riskinde önemli bir artış olacaktır [121].

İskelet kaslarını harekete geçiren ve enerji harcaması gerektiren her türlü hareket fiziksel aktivite olarak adlandırılabilir. Günlük temel aktivitelere ek olarak gerçekleştirilen her türlü fiziksel aktivite, sağlık açısından yararlı etkilere sahiptir. Düşük fiziksel aktivite düzeyi, sarkopeni için temel risk faktörlerinden bir tanesi olarak kabul edilir. Düşük fiziksel aktivite kas kütlesinde azalmaya sebep olarak sarkopeniye zemin hazırlar [122, 123].

Yaşa bağlı olarak hormonlarda meydana gelen birtakım değişiklikler de sarkopeni oluşumunu hızlandıran etmenlerden olabilir. Büyüme hormonu, östrojen ve testosteron, tiroid hormonları ve insülin benzeri büyüme faktöründe meydana gelen bozulmalar kas katabolizmasını artırarak sarkopeniyi etkiler [122, 123].

Yaşlanmayla birlikte gelen iştah kaybı ve besin alımındaki azalmalar yetersiz protein alımını beraberinde getirir. Yetersiz protein alımı, kas kaybının en önemli nedenlerinden biridir. Bunun yanında D vitamini eksikliğinin de kas gücünü olumsuz etkilediği literatürde gösterilmiştir [122, 123]. Alkol ve sigara tüketimi de tüm bu faktörlerle birlikte sarkopeni oluşumunu tetiklemektedir [123].

### **2.3.4. Patofizyoloji**

Yaşlanmayla birlikte kas metabolizmasındaki denge bozulmakta ve protein üretim süreci sekteye uğramaktadır. Sarkopeninin patofizyolojisinin temeli, kas içi hücresel değişikliklerle birlikte tip II kas liflerinin niteliksel azalması ve kaslar arasında yağ birikimi olmasına dayanmaktadır. Ayrıca zarar gören kas liflerinin tamirinden sorumlu uydu hücresi adı verilen hücrelerin de sayısında azalma meydana gelmiştir. Kas liflerinin yağ dokusuyla yer değiştirmesi fibrozis, oksidatif stres ve inflamasyon gibi etkilerle karakterizedir. Bu da kas işlevlerinde kalıcı bir azalmaya ve kırılabilirlik adı verilen duruma yol açmaktadır. Kas liflerindeki hücresel değişiklikler incelendiğinde sarkopeninin çoğunlukla tip II kas hücrelerini tip I hücrelerinden daha fazla etkilediği gözlemlenmiştir [124, 125].

### **2.3.5. Klinik bulgu ve semptomlar**

Vücutta ağırlık kaybı yaşanmaksızın gelen kas kütlesi ve gücü azalışı, sarkopeninin ayırt edici semptomu olarak kabul edilir. Bunun yanında sarkopenik hastaların büyük bir kısmı kırılabilirlik belirtilerine sahiptir ve bundan kaynaklı denge bozukluğu, düşmeler, kırık ve çıkıklar ve çeşitli ağrılar yaşayabilirler [126]. 85 yaşındaki bir kadın hasta, yavaş yürüme ve oturup kalkmada zorlanma şikayetleriyle kliniğe başvurmuş ve sarkopeni şüphesiyle yapılan testler sonucunda sarkopeni tanısı almıştır. Bu durum özellikle ileri yaşlardaki fiziksel kapasite azalmalarının sarkopeni belirtisi olabileceğini gösterebilir [127]. Kas metabolizmasının bazı biyokimyasal belirteçleri de klinikte sarkopeni tanısına yardımcı olabilir. Aktivin, prokolajen III'ün n – terminal propeptidi miyostatin gibi biyokimyasal belirteçlerin sarkopeni teşhisi için umut verici olduğu düşünülse de henüz klinik olarak kullanımına başlanmamıştır [128].

### **2.3.6. Sınıflama ve evreleri**

Sarkopeninin evrelerini tanımak ve birbirinden ayırmak, tedavi yönteminin doğru ve etkin seçilmesinde oldukça faydalı olacaktır [113]. Bu sebeple EWGSOP sarkopeni evrelerini “presarkopeni”, “sarkopeni” ve “ağır sarkopeni” olmak üzere üç kategoriye ayırmıştır.

Presarkopeni evresinde; kas gücünde veya fiziksel performansta bir düşüş olmamasına karşın kas kütlesi azalmıştır. Sarkopeni evresinde; düşük kas kütlesini takiben kas

gücü ya da fiziksel performanstan birinde daha azalma mevcuttur. Ağır sarkopeni evresinde; her üç kriterde de azalma mevcuttur ve oldukça ciddiye alınması gereken bir durumdur [113,123,129].

Bununla beraber sarkopeni “primer sarkopeni” ve “sekonder sarkopeni” şeklinde iki sınıfta incelenebilir. Primer sarkopeni, yaşa bağlı olarak ve kendiliğinden gelişmektedir. Sekonder sarkopeni ise fiziksel aktivite, eşlik eden hastalıklar veya beslenme durumu gibi ikincil sebeplere bağlı olarak gerçekleşmektedir [129].

### **2.3.7. Tanı**

Oldukça ciddi bir hastalık olmasına rağmen sarkopeni için tek bir tanı kriteri şimdiye kadar belirlenememiştir. Tanı kriterlerini standartlaştırma çalışmaları ise güncel olarak devam etmektedir. Bu amaçla Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP2) tanımları kullanılmaktadır. EWGSOP2 2019 yılında yaptığı tanımda sarkopeninin öncül parametresinin kas gücü olduğunu ve kas gücü düşük olan bireylerin muhtemelen sarkopenik olacağını belirtmektedir. Kişilerde kas gücü düşüklüğünün yanında düşük vücut kas miktarı ve performans azalması da tespit edildiği takdirde sarkopeninin varlığından söz edilmektedir [115, 130]. EWGSOP sarkopeninin tanı kriterlerini aşağıdaki gibi belirtmektedir:

1. İskelet kası kütlelerinin kadınlar için  $6,37 \text{ kg/m}^2$  ve erkekler için  $8,90 \text{ kg/m}^2$ 'den daha düşük olması
2. El kavrama gücünün kadınlarda 20 kg ve erkeklerde 30 kg değerlerinden daha düşük ölçülmesi
3.  $0,8 \text{ m/s}$ 'ten daha yavaş yürüme hızı

Bu kriterler karşılandığı takdirde sarkopeni vardır denilebilir [131,132]. Klinik uygulamada el kavrama kuvveti testi ve oturma testi tanı için kullanılabilir. El kavrama kuvveti testinde kişi baskın olan eliyle bir dinamometreyi ardışık olarak üç kez sıkar ve ölçümün ortalaması sonuç olarak kabul edilir. Oturma testinde ise hastadan 30 saniye boyunca ellerinden destek almadan oturup kalkma hareketi yapması istenir ve sonuç kaydedilir. Bu iki test sarkopeni tanısı koymada işe yaramaktadır [133].

Kas kütlesi ölçümü sarkopeni varlığını tanımlamak için tek başına yeterli değildir, doğru tanımlama için hem kas fonksiyonu hem de kas kütlesi birlikte ölçülmelidir. Bu

amaçla kullanılan birden fazla yöntem bulunmaktadır. Fakat bu yöntemlerin hiçbiri sarkopeniyi tanılamada tek başına yeterli olmayacaktır. DEXA bir kemik yoğunluğu görüntüleme testidir ve daha ekonomik olması, sıklıkla bulunması ve yaşlılar tarafından reddedilmemesi gibi nedenlerle en sık tercih edilen yöntemdir. DEXA vücuttaki yağ dokusunu, yağsız dokuyu ve kas dokusunun dağılımlarını yaklaşık olarak doğru tahmin edebilmektedir. Bilgisayarlı Tomografi yöntemi (BT) kasın kesit alanı ve hacmi gibi niteliksel özelliklerini ölçmektedir. Bununla birlikte BT kas dansitesini, deri aktı ve kas içi yağ dokusunu da ölçerek sarkopeni gelişimini saptamada yardımcı olabilir. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR) ölçümü BT ile yakın ölçümler sağlar ve tanı için yararlanılan yöntemlerden biri olabilir [132, 134].

### **2.3.8. Tedavi**

Güncel kılavuzlar sarkopeni tedavisi için öncelikli olarak direnç egzersizlerini önermektedir. Direnç egzersizi ağırlık antrenmanı olarak da bilinen ve kas gücünün bir dirence karşı çalışması prensibine dayalı egzersizlerdir. Bu egzersizler için çeşitli ağırlıklar, direnç bandı adı verilen lastikler, direnç makineleri gibi yardımcıları kullanılabilir. Direnç egzersizlerinin bireylerin kas kapasitesi, kas kütlesi ve genel performansı üzerindeki pozitif etkileri ve sarkopeni tedavisindeki etkinliği güçlü kanıtlarla desteklenmektedir [135]. Aynı zamanda direnç egzersizleri kas protein sentezini artırmada da olumlu etkilere sahiptir [136]. The American College of Sport Medicine (ACSM) ve American Heart Association (AHA), haftada en az 2 gün direnç egzersizi uygulamasını tavsiye etmektedir [132].

Sarkopeni tedavisinde egzersizle birlikte beslenme tedavisinin uygulanması kabul gören en geçerli yöntemdir [132]. Yaşlanmayla beraber vücudun enerji ihtiyacının azalması ve bireylerdeki iştah düşüşü sebebiyle gıda alımı oldukça azalmaktadır. Bu durum yaşlılık anoreksisi olarak isimlendirilmektedir. Gıda alımındaki bu azalma kas gücü, kas kütlesi ve fonksiyonda azalmaya ve dolayısıyla da sarkopeniye zemin hazırlar. Bu sebeple bilhassa yaşlı bireylerin hastanede veya sosyal çevrelerinde besin tüketim sıklıklarının kontrol edilmesi oldukça önemlidir [136].

Günlük 24 – 36 kcal/kg kalori alımı ve üç öğüne dengeli dağıtılmış şekilde 1 – 1,5 g/kg/gün protein alımı sağlanması tavsiye edilmektedir [132]. Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler sarkopeni ve kırılabilirlik semptomlarını düzenlemede protein, D vitamini, selenyum, antioksidan vitaminler (A, C ve E vitaminleri) ve çoklu doymamış

yağ asitlerinin etkin olduğu gösterilmiştir. Düşük selenyum seviyelerinin yaşlılardaki kas kütlesi düşüklüğüyle ilişkilendirilebilir. Bu sebeple selenyum takviyesinin faydalı olması beklenmektedir. Bunun yanı sıra dallı zincirli amino asitlerin (BCAA) kullanımı, iskelet kasında protein sentezini artırmakta ve kas kaybını azaltmaktadır. Bu sebeple BCAA takviyesi beslenme tedavisi sürecine mutlaka eklenmelidir. Yapılan sistematik bir inceleme lösin alımının yaşlı bireylerdeki kas protein sentezini artırdığını destekler nitelikte sonuçlara ulaşmıştır [136,137]. Besin tüketiminden sonra alınan protein takviyesi, kas protein birikimini artırmada oldukça etkilidir [136].

D vitamini eksikliğinin ya da yetersizliğinin sarkopeni başta olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar, obezite ve kanser gibi diğer çeşitli hastalıkların ortaya çıkışında etkin bir faktör olduğu kanıtlanmıştır. Remelli ve arkadaşları [[138]], yaptığı çalışmada D vitamini eksikliğinin yaşlılardaki sarkopeni riskindeki artışla olan pozitif ilişkisini incelemiştir. D vitamini hakkındaki çalışmalar, takviyesinin kas gücünü artırmada oldukça etkili olduğunu söylemektedir [139].

Sarkopeni tedavisinde kullanılan FDA onaylı bir ilaç güncel olarak bulunmamaktadır. Fakat testosteron ve anabolik steroidler, anamorelin, aktivin reseptör antikoları gibi bazı takviyeler potansiyel ilaçlar olarak kullanılabilir [132,137].

### **2.3.9. Sirozlu hastalarda sarkopeni**

Sarkopeni, siroz hastalarında hastalığın ilerleyişiyle birlikte gelişir ve kötü prognoz sebebidir. Sirozda meydana gelen beslenme bozuklukları, metabolik değişiklikler ve kan değerlerindeki anormallikler vücudun protein dengesinin bozulmasına neden olur. Bozulmuş protein dengesi sonucunda kas protein dengesi ve protein yapım yıkım olayları da değişkenlik gösterir. Bu durum siroz hastalığında görülen sarkopeniyi açıklar. İstatistiksel olarak siroz hastası erkeklerin sarkopeni geliştirme ve ölüm oranı daha yüksektir. Karaciğer işlevleri ve kas kütlesi arasındaki ilişki göz önünde bulundurulduğunda sarkopeni MELD skoruna kabul edilmiştir [140]. Sirozda sarkopeni prevalansı %40–70 oranında değişkenlik göstermektedir. [141]. Karaciğer nakli bekleyen ve sarkopenik olan hastaların ölüm oranı, sarkopenik olmayan hastalara göre daha fazladır. Siroz hastaları birçok açıdan değerlendirilmiştir ve sarkopeni geliştirmelerinin en temel nedeninin yetersiz beslenme olduğu anlaşılmıştır [133]. Ayrıca siroz kişileri halsizliğe ve yatmaya sürüklemesi sebebiyle de kaslarda zayıflamaya ve sarkopeniye yol açmaktadır. Siroz hastalarındaki sarkopeni

mekanizmasının genel olarak protein – enerji malnütrisyonuna (PEM) bağılı olarak gerçekleştiği de rapor edilen bilgiler arasındadır [142]. Yatan siroz hastalarında gerçekleştirilen bir çalışmada besin alımının artırılması sonucunda hastaneye tekrar yatışların ve komplikasyonların azalmış olması bu görüşü destekler niteliktedir [141].

Sirozlu hastalarda öncelikli olarak bir beslenme durum değerlendirmesi yapılarak malnütrisyonun derecesi belirlenmelidir. Sonrasında buna uygun bir beslenme planı izlenebilir. Siroz hastalarında uzun süreli açlıktan kaçınmak temel ilkelerden biri olmalıdır. Dekompanse siroz gibi sirozun ilerlemiş hali veya sarkopenik obezite gibi durumlarda ılıman kilo kaybı hedeflenmelidir. Kişinin kalori kısıtlaması, protein alımına da dikkat edilecek şekilde mutlaka bir diyetisyen tarafından planlanmalıdır. Dekompanse siroz hastalarında protein alımının kısıtlanmaması ve 1,2 – 1,5 g/kg/gün şeklinde verilmesi kılavuzlarca kabul edilmiş bir öneridir. Daha kritik hastalarda miktar 2.0 g/kg/gün oranına kadar artırılabilir. Yüksek proteinli diyetler sirozla ilişkili sarkopeni belirtilerini azaltabilir. Uzun süreli açlıklar istenmediği için öğünler 2 – 3 saatte bir tüketilmeli ve 50 gram karbonhidrat içeren bir gece ara öğünü mutlaka beslenme planına dahil edilmelidir [141, 143].

Dallı zincirli amino asitlerin (BCAA) kullanımıyla ilgili rapor edilen veriler net olmasa da umut vericidir. Yapılan çalışmalar BCAA takviyesinin kas protein sentezini artıracakını göstermektedir. Daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulsa da kılavuzlar günlük 0,28 g/kg BCAA takviyesinin özellikle protein hedefine ulaşamayan hastalarda faydalı etkiler yaratabileceğini söylemektedir [141, 143].

Sirozda görülen sarkopeninin en önemli nedenlerinden birisi fiziksel aktivite eksikliğidir. Bu sebeple egzersizle fiziksel aktiviteyi artırmak kas protein sentezini de artıracaktır. Yapılacak olan egzersiz orta şiddette olmalı, haftada 3 gün aerobik ve haftada 2 gün direnç egzersizinin kombinasyonundan oluşmalıdır [143].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız prospektif randomize kontrollü olup, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Gastroenteroloji Kliniğine Mart 2021 ile Aralık 2023 tarihleri arasında yatarak ya da ayaktan başvuran 31 karaciğer sirozlu hastadan oluşmaktadır.

Araştırma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Kliniği, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Radyoloji Anabilim Dalı ve diyet bölümü tarafından yürütüldü ve veriler toplandı. Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 23.03.2021 tarihinde çalışma onaylandı (Evrak sayısı: 9661) [EK A]. Çalışmaya katılan hastalardan 2 grup için ayrı ayrı bilgilendirilmiş onam alındı [EK B, EK C].

Hastaların araştırmaya dahil edilme kriterleri; 18 yaş üstü dekompanse karaciğer sirozu olan hastalar çalışmaya alındı. Çalışmadan dışlanma kriterleri; kontrol altına alınamayan asit, kontrol altına alınamayan kanama ve MELD Na  $\geq$  15, HCC, diğer maligniteler, glomerüler filtrasyon hızı (GFR)  $<$ 60 ml/dk, kontrol altında olmayan diyabetes mellitus (DM), kontrol altında olmayan pulmoner yetmezlik ve kontrol altında olmayan kalp yetmezliği olanlar çalışmaya alınmadı.

#### **Veri Toplama**

Hastalar ilk görüşmede doktor, fizyoterapist ve diyetisyen tarafından değerlendirildiler. Yaşları, boyları, kiloları, eşlik eden hastalıkları, kullanılan ilaçlar, siroz etiyojileri [alkol, hepatit B (HBV), hepatit C (HCV), hepatit D (HDV), NASH, otoimmün hepatit (OİH), PBS, PSK, Caroli, kardiyak)], hastalık süreleri, tanı şekli, sigara içme durumu, siroz komplikasyonları sorgulandı (asit, HES, varis kanaması) tüm hastaların Bezmialem Vakıf Üniversitesi laboratuvarlarında analiz edilen (prealbumin hastane tarafından dış laboratuvarında incelendi), son 1 ay içindeki en yakın tarihli rutin hemogram [trombosit (PLT) değeri], koagülasyon (INR) ve biyokimyasal testler [kreatinin, prealbümin, total bilirubin, sodyum (Na), AST, ALT] elde edildi. Hastaların MELD skorları hesaplandı. Varsa son 1 ay içinde herhangi bir nedenle çekilmiş tomografileri çalışmada kullanıldı yoksa üst abdomen BT, L3 seviyesi dahil

edilerek kontrastsız olarak çekildi. Hastalar yorgunluk şiddet ölçeği anketine, subjektif global değerlendirme (SGA) [EK D, EK E] ölçeğine ve 6 dakika yürüme testine [EK F], berg-denge ölçeğine [EK G] tabi tutuldular. Hastaların beden kitle indeksi (BKİ) hesaplandı. Mezuro ile orta üst kol çevresi (MAC), orta uyluk çevresi (MTC), triseps cilt altı kalınlığı (TST) dominant ekstremiteden 3 kez ölçüldü, ortalaması alındı. TST, Baseline Kaliper (Rosch) ile ölçüldü. Hand grip strength test (HGS) dominant elden 3 kez ölçüldü. Ortalaması kg force olarak alındı. Ölçümde Saehan (Made in Korea) el dinamometresi kullanıldı.

Hastalar kapalı zarf yöntemi ile 2 gruba rastgele seçildiler. 12 hafta süresince tedavi grubuna diyet ve kas güçlendirici egzersiz, kontrol grubuna da aynı diyet ve relaksasyon egzersizi (sham) verilmiştir. Hastalar haftalık tele kontrol ile diyet ve egzersiz yapıp yapamadıklarını araştırmacıya bildirdi. Çalışmanın başında yapılan tüm ölçüm ve anket, laboratuvar ve BT'ler 12. Hafta sonundada tekrarlanıp karşılaştırıldı.

### **Diyet**

Her hastanın diyeti komorbid hastalıkları da göz önüne alınarak, Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneğinin (ESPEN) karaciğer hastalıkları için 2019 yılında Clinical Nutrition dergisinde yayınlanan rehberindeki önerilere göre dizayn edildi. Kilo başına olarak 30-35 g/kg/gün kalori ve 1,2-1,5 g/kg/gün protein içeriğine göre hazırlandı. Obez hastalarda portal hipertansiyonun yükselmesini önlemek amacıyla enerji 25 g/kg/günü aşmamaya çalışıldı, protein ise kilo başına aynı miktarda verildi. Ek olarak, 0,25 g/kg/gün dallı zincirli amino asit takviyesi verildi. Takviye 2:1:1 oranında lösin, izolösin ve valin içeriyordu. Diyet üç ana öğün ve üç ara öğünden oluştu ve hipoglisemiyi önlemek amacıyla hem karbonhidrat hem de protein içeren bir gece ara öğünü içerdi [144].

### **Egzersiz**

Hastalar fizyoterapist tarafından değerlendirildikten sonra yapması istenilen egzersizler belirlendi.

Grup 1: Egzersiz Programı (Tedavi grubu)

Egzersizin yoğunluğu hastanın toleransına göre ayarlandı.

Haftanın 3 günü 10 tekrarlı 12 haftalık bir programda üst ve alt ekstremiteler için 4 yöne dirençli egzersizler (thera band veya dumbel, kum torbası), üst ve alt ekstremiteler izometrik egzersizleri içerir [145].

#### Grup 2: Relaksasyon Programı (Sham grup)

Solunum egzersizleri izole göğüs ve karın solunumu içerir [146].

Eğer o sırada yeni gelişen siroz komplikasyonu nedeniyle tedavi alıyorsa değerlendirme ileri tarihe ertelendi. Tedavi grubuna daha önce hazırlanmış üst ve alt ekstremiteler için kas güçlendirici hareketleri 3 kez/hafta 1'er saat egzersizleri yapmaları söylendi. İlk 10 dk ısınma, 40 dakika egzersiz, 10 dk soğuma şeklinde anlatıldı. Plasebo grubuna ise oturur şekilde nefes egzersizleri haftada 3 kez önerildi.

#### **Sonlanım Noktası**

Çalışmanın birincil sonlanım noktası; objektif kriterler ile kas kitlesinin korunması, ikincil sonlanım noktası kas gücünün değerlendirildiği klinik testlerde stabilize sağlanmasıdır. Çalışmaya son verme kriterlerimiz; hastanın tedavi protokolüne uyum sağlamaması, hayatı tehdit eden komplikasyon gelişmesi, transplantasyon gereksinimi ortaya çıkmasıdır.

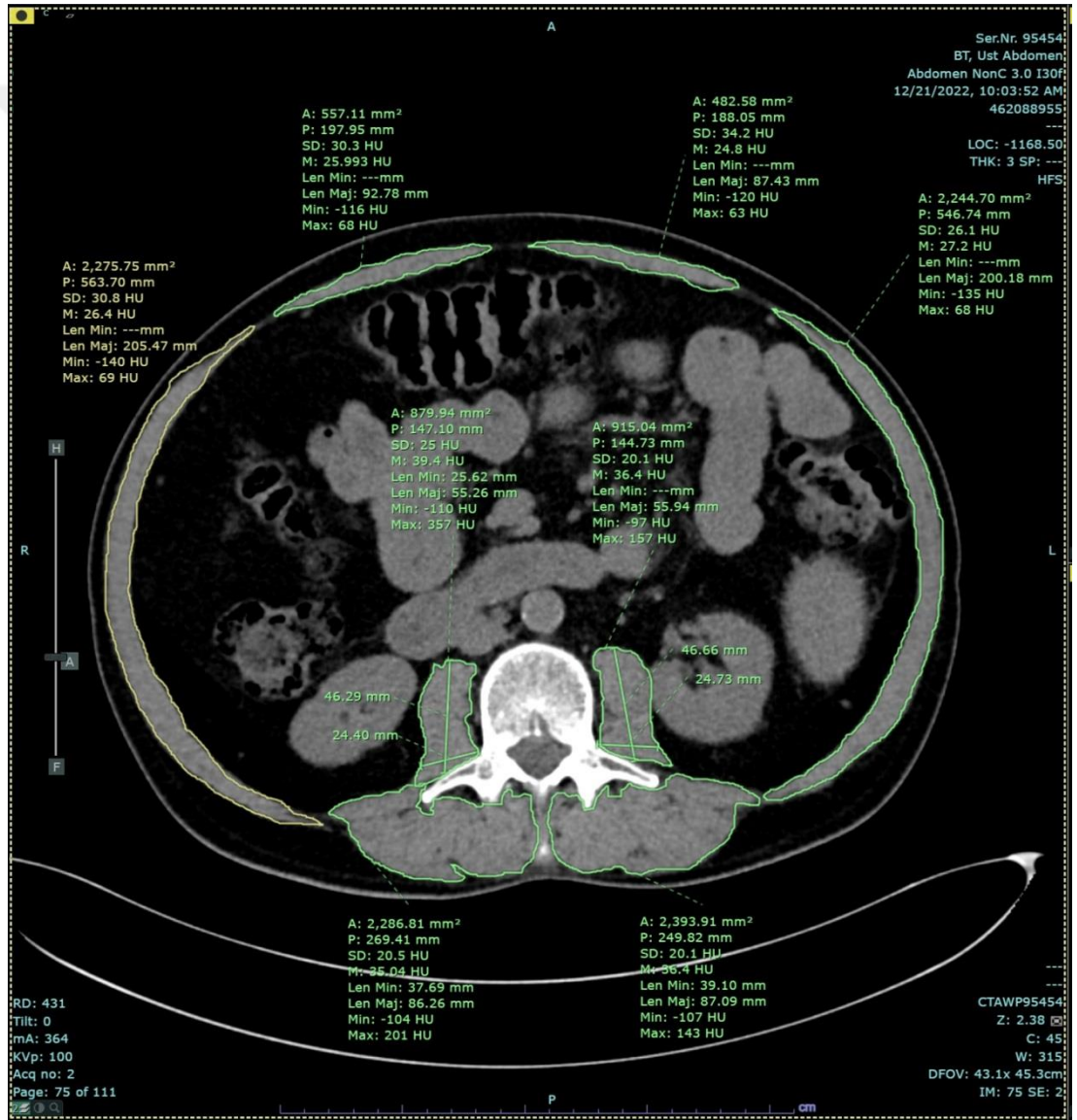
Literatürde daha önce bazı çalışmalarda bizim kullandığımız yöntemler kullanılmıştır [145,147-149].

#### **Radyolojik Değerlendirme & SMI**

Hastalara L3 seviyesini içine alan üst abdomen BT çekimleri hastanemizde gerçekleştirildi bunun yanında başka bir nedenle 1 ay öncesine kadar dış merkezde veya hastanemizde çekilen BT görüntüleri varsa radyasyon maruziyeti ve maliyet göz önüne alınarak kabul edildi. Ölçümler iskelet kas konusunda deneyimli radyolog tarafından gerçekleştirildi. İskelet kas alanı değerlendirmesi yarı otomatik yazılım (syngo.via; Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) kullanıldı ve ölçümler tek kör olarak yapıldı. Otomatik olarak yapılan segmentleme radyolog tarafından kontrol edildi. L3 vertebra tüm vücut kas kitlesini en iyi yansıtan yer olması ve daha önce kanserli hastalarda yapılan çalışmanın kesim noktalarını bu bölgeden vermesi nedeniyle ölçüm yeri olarak kabul edildi. L3 iskelet kas indeksi (L3-SMI) hesaplandı [toplam kesitsel kas alanının boyun karesine ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ) bölünmesi]. Sarkopenik hastaların tanımlanması için cut-off değerleri erkekler ve kadınlar için sırasıyla

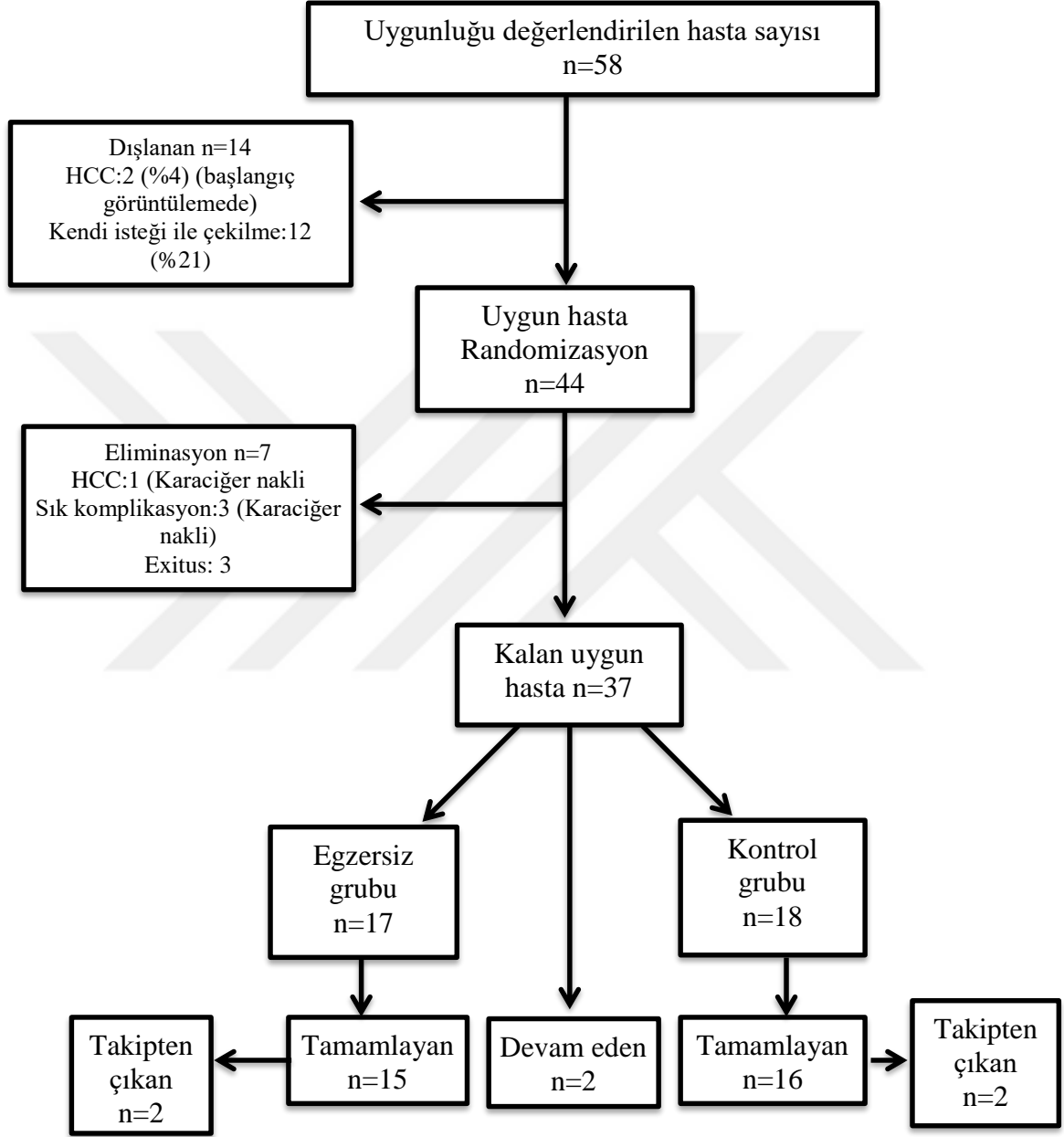
52,4 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> ve 38,5 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> idi. Psoas kalınlık indeksi (PMTH) sağ psoas kasının tranvers ölçümünün (mm) boya (m) bölünmesi ile bulundu. Ve kesim noktası <16,8 mm/m olarak alındı [150]. Ek olarak çekilen tüm BT görüntüleri 16-section multi detector CT system (Aquilion 16; Toshiba Medical Systems, Otawara, Japan) ile gerçekleştirildi.

Çalışmamızın güçlükleri en çok uygun hasta bulmakta ve kriterleri karşılayanların çalışmayı tamamlamasında oldu. Hastalar 2. Kontrolün ve 3 ay kullanılan BCAA'nın onlara getireceği maliyet ve mood düşüklüğü nedeniyle sınırlı sayıda kaldı.



Şekil 3.1. İskelet kas alanı ve psoas kas kalınlığının (psoas transvers çap) BT ile L3 seviyesinden ölçümü

İskelet kas alanı, tüm paraspinal kaslar ve psoas kas alanlarının toplamı ile hesaplandı. Psoas kas kalınlığı psoasın transvers çapı olup, aksiyel çapa dik olan yerden çizilmektedir. Tüm hastalarda sağ psoas transvers çapı alındı.



Şekil 3.2. Çalışma akışının şematik gösterimi

### **İstatistiksel Örneklem Sayısı**

Daha önceki çalışmalar referans alınarak %95 güven düzeyinde %80 güç için tekrarlı ölçümlerin ortalamalar arası farkı 0,6 birim standart sapması 1,3 alındığında minimum örneklem sayısı 30 olarak bulunmuştur.

### **İstatistiksel Metod**

Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama standart sapma ve yüzdeler sunuldu. Kategorik verileri kıyaslarken fisher exact test kullanıldı. Grup içi değişimler için paired t test, gruplararası delta farkların kıyası için de independent sample t test kullanıldı. Ayrıca delta fark kıyasında ilk ölçümleri covariate olarak analize katıp kovaryans (ancova) ile de kıyaslama yapıldı. Analizler ibm spss 26 ile yapıldı. Tüm testlerde anlamlılık seviyesi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmayı alınan toplam 31 dekompanse karaciğer sirozlu hastanın 14'ü kadın (% 45,2), 17'si (% 54,8) erkekti. Yaş ortalaması Tablo 4.1'de görüldüğü gibi aktif egzersiz grubunda  $62,07 \pm 10,85$ ; pasif egzersiz grubunda  $59,44 \pm 8,43$  ( $p=0,45$ ), bütün hastalar arasında ise  $60,71 \pm 9,61$  idi. Tanı şekli 28 (%90,3) kişide klinik, laboratuvar ve görüntülemeye dayanırken, 3 kişi (%9,7) biyopsi ile tanı almıştı. Ortalama hastalık süresi aktif egzersiz grubunda  $38 \pm 45,01$ ; pasif egzersiz grubunda ise 33,94 aydı. Hastaların 30'u (%96,8) beta bloker kullanmaktaydı. Tüm hastalar arasında DM olan %45,2 kişi vardı.

Bizim çalışmamızda en sık etiyolojik neden 12 hasta (%38,7) NASH e bağlı sirozdu. 2. en sık neden 6 kişi (% 19,4) hepatit B idi. Diğer etiyolojik nedenlerin sıklığı; 2 hasta alkole bağlı siroz (%6,5), 1 hasta yalnız hepatit C (%3,2), 1 hasta (%3,2) primer sklerozan kolanjit, 2 hasta PVT (%6,5), 1 hasta hem alkol hem NASH'e bağlı (%3,2), 1 hasta hepatit B, hepatit D, Caroli (%3,2), 1 hasta OİH, (%3,2), 2 hasta PBS (%6,5), 1 hasta hem kardiyak nedenli hem NASH nedenli (%3,2), 1 hasta alkol ve hepatit C (%3,2), 1 hasta alkol ve NASH (%3,2) nedenli idi. (Tablo 4.1)

Hastaların 14'ünde (%45,2) komorbid hastalık bulunmuyordu. En sık komorbid hastalık DM ve HT' du, eşit sıklıkta görülmekteydi, 11 hasta (%35,4). 7 kişide (% 22,5) hem DM hem HT bulunurken 4 hastada (%12,9) DM, HT, kalp hastalığı (kalp yetmezliği, kapak hastalığı, ritm bozukluğu) mevcuttu. (Tablo 4.1) Etiyoloji NASH olanların %75' inde DM komorbiditesi bulunmaktaydı, 3 (%25) kişide ise DM olmadan NASH' e bağlı siroz bulunmaktaydı.

Hastaların 18' i (%58,1) daha önce hiç sigara içmemiş, 21' i (%67,7) hiç alkol kullanmamıştı.

Hastaların ilk değerlendirmede bakılan SMI 1 değerine göre aktif egzersiz grubunda 12 kişide (%80), pasif egzersiz grubunda 9 kişide (%56,3) sarkopeni mevcuttu ( $p=252$ ). Toplamda sarkopeni oranı %67,7 olarak saptandı. 12. hafta sonra bakılan SMI değerlerinin gruplar arasında da totalde de aynı olduğu izlendi. PMTH 1

değerine göre bakılan sarkopeni mevcudiyeti ise aktif egzersiz yapan grupta başlangıçta 11 (%73,3), pasif egzersiz grubunda 12 (%75) saptandı. 12. Hafta sonunda bakılan PMTH 2 değerine göre ise hastaların aktif egzersiz grubunda 9 (%60), pasif egzersiz grubunda ise 12 (%75) olarak, aktif egzersiz yapanların 2'sinde sarkopeninin düzeldiği izlendi. 5 hastada MELD Na 12. haftada (%16,1)  $\geq 15$  ve üzerinde idi. Bu hastalardan 2'si (%6,4) karaciğer nakli oldu. 1'inde (%3,2) jinekolojik malignite saptandı, 2'sinde ise (%6,4) enfeksiyon saptandı.

Pasif egzersiz grubunda hastalardan 1'inde (%3,2) 12 hafta sonunda HCC geliştiği tespit edildi. Aktif egzersiz grubunda 1 hastada ise (%3,2) prostat kanseri tanısı aldı.

İlk değerlendirmede 2 hastada (%6,5) kronik PVT mevcut iken; 2. BT'de 1 (%3,2) hastada yeni gelişen PVT izlendi. Çalışma grubumuzda en sık görülen komplikasyon asit ve varis kanaması birlikteliği idi 19 hasta (%61). 2. sırada ise yalnız varis kanaması en sıkı 5 kişi (%16,12).

**Tablo 4.1. Hastaların bazal klinik ve demografik özelliklerinin her iki grupta karşılaştırılması**

	Aktif egzersiz n=15	Pasif egzersiz n=16	p
Yaş	62,07 ± 10,85	59,44 ± 8,43	0,456
Cinsiyet			
Kadın	4 (%28,6)	10 (%71,4)	0,045
Erkek	11 (%64,7)	6 (%35,3)	
Hastalık süresi	38 ± 45,01	33,94 ± 37,49	0,786
Tanı şekli			
Biyopsi	2 (%66,7)	1 (%33,3)	0,600
Klinik, laboratuvar, görüntüleme	13 (%46,4)	15 (%51,6)	
Beta bloker kullanan	15 (%50)	15 (%50)	1,0
Beta bloker kullanmayan	0 (%0)	1 (%100)	
Alkol			
Kullanıyor	1 (%100)	0 (%0)	
Terk	5 (%55,6)	4 (%44,4)	
Kullanmamış	9 (%42,9)	12 (%57,1)	
Etiyoloji			
NASH	5 (%41,7)	7 (%58,3)	
Hepatit B	2 (%33,3)	4 (%66,7)	
Hepatit C	1 (%100)	0 (%0)	
Alkol	2 (%100)	0 (%0)	

	<b>Aktif egzersiz n=15</b>	<b>Pasif egzersiz n=16</b>	<b>p</b>
PBS	1 (%100)	0 (%0)	
PSK	1 (%100)	0 (%0)	
PVT	1 (%50)	1 (%50)	
OİH	1 (%100)	0 (%0)	
Hepatit B, hepatit D, caroli	1 (%100)	0 (%0)	
NASH, Alkol	0 (%0)	1 (%100)	
Alkol, Hepatit C	0 (%0)	1 (%100)	
NASH, kardiyak	0 (%0)	1 (%100)	
Önceki Komplikasyon	(%48,4)	(%51,6)	
Asit	3 (%75)	1 (%25)	
Varis kanaması	3 (60)	2 (%40)	
Asit + varis kanaması	9 (%47,4)	10 (%52,6)	
Varis kanaması + HES	0 (%0)	2 (%100)	
Asit + varis kanaması + HES	0 (%0)	1 (%100)	
<b>Komorbid hastalıklar</b>			
Komorbidite yok	8 (%57,1)	6 (%42,9)	
DM	1 (%100)	0 (%0)	
HT	1 (%33,3)	2 (%66,7)	
DM, HT	2 (%66,7)	1 (%33,3)	
DM, HT, Kalp Hastalığı	2 (%100)	0 (%0)	
DM + diğerleri (hipotroidi, gut, depresyon, astım)	0 (%0)	2 (%100)	
HT + diğerleri	1 (%100)	0 (%0)	
DM + Kalp hastalığı + diğerleri	0 (%0)	1 (%100)	
DM + HT + Kalp hastalığı + diğerleri	0 (%0)	1 (%100)	
Kalp hastalığı + diğerleri	0 (%0)	1 (%100)	
HT + Kalp hastalığı	0 (%0)	1 (%100)	
DM + HT + diğerleri	0 (%0)	1 (%100)	
<b>SGA</b>			
A	2 (%28,6)	5 (%71,4)	
B	4 (%66,7)	2 (%33,3)	
A + sarkopeni	0 (%0)	2 (%100)	
A + sarkopeni + kaşeksi	0 (%0)	1 (%100)	
B + sarkopeni + kaşeksi	2 (%28,5)	5 (%71,5)	
B + sarkopeni	7 (%87,5)	1 (%12,5)	

**Tablo 4.2. Hastaların bazal laboratuvar özelliklerinin her iki grupta karşılaştırılması**

	<b>Aktif egzersiz</b>	<b>Pasif egzersiz</b>	<b>p</b>
	<b>n=15</b>	<b>n=16</b>	
MELD Na	11,33 ± 2,23	10,44 ± 2,06	0,254
Total Bilirubin (mg/dl)	1,38 ± 0,72	1,38 ± 0,88	0,996
AST (u/l)	39,73 ± 15,65	36,31 ± 17,72	0,574
ALT (u/l)	33,33 ± 20,78	21,13 ± 8,5	0,048
INR	1,23 ± 0,18	1,23 ± 0,24	0,932
Prealbumin (g/dl)	0,14 ± 0,07	0,14 ± 0,1	0,887
PLT (/ml)	199600 ± 205047	109000 ± 57643	0,119
Na (mmol/l)	136,53 ± 2,64	137,56 ± 3,71	0,383
Kreatinin (mg/dl)	0,91 ± 0,22	0,89 ± 0,21	0,792
Berg-Denge ölçęđi	46,60 ± 6,12	43,88 ± 7,0	0,259
6 dk yürüme (m)	375,53 ± 140,43	299,75 ± 140,73	0,144
BKİ (kg <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	27,41 ± 4,5	32,52 ± 7,19	0,025
Yorgunluk şiddet	3,26 ± 2,45	3,5 ± 2,32	0,778
MAC (cm)	28,67 ± 3,31	30,56 ± 6,02	0,291
MTC (cm)	50,73 ± 6,1	53,25 ± 6,8	0,288
TST (mm)	20,20 ± 9,28	24,5 ± 12,07	0,278
HGS (kg force)	11,87 ± 6,32	10,63 ± 5,3	0,557
SMI (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	42,85 ± 8,33	44,32 ± 8,57	0,632
PMTH (mm)	15,47 ± 4,89	14,31 ± 4,66	0,504

*Kalp Hastalığı (Kalp Yetmezliği, ritm bozukluğu, kapak hastalığı)*

**Tablo 4.3. Bazal ve 12. hafta laboratuvar değerlerinin 2 grup arasında karşılaştırılması**

	Aktif Egzersiz n=15		Pasif Egzersiz n=16		f	p
	Başlangıç	12. Hafta	Başlangıç	12. Hafta		
MELD Na	11,33±2,23	10,93±3,47	10,44±2,06	12,38±3,07	2,75	0,1
Kreatinin (mg/dl)	0,91±0,22	0,92±0,19	0,89±0,21	0,89±0,54	0,29	0,58
Prealbumin (g/dl)	0,14±0,07	0,23±0,21	0,14±0,1	0,20±0,12	0,29	0,59
PLT (/ml)	199600±205047	118866±72186	109000±57643	116312±74116	1,26	0,27
INR	1,23±0,18	1,16±0,13	1,23±0,24	1,23±0,21	1,9	0,17
T. Bilirubin (mg/dl)	1,38±0,72	1,43±1,00	1,38±0,88	1,41±0,67	0,11	0,91
Na (mmol/l)	136,53±2,64	137,2±2,83	137,56±3,71	137,31±2,87	0,02	0,88
AST (u/l)	39,73±15,65	39,53±18,73	36,31±17,72	38,88±12,44	0,44	0,51
ALT(u/l)	33,33±20,78	43,33±49,91	21,13±8,5	23,56±8,46		

Tablo 4.3'e göre aktif egzersiz ve pasif egzersiz yapan gruplarda bazal ve 12. Haftada hastaların laboratuvar değerleri kıyaslanmıştır. MELD Na, kreatinin, prealbumin, PLT, INR, total bilirubin, Na, AST, ALT değişkenlerinde 12. Hafta ve başlangıç değerleri farkı gruplar arasında kovaryans analizinde istatistiksel anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.4. Bazal ve 12. hafta anket ve antropometrik ölçümlerin gruplar arası karşılaştırılması**

	Aktif Egzersiz n=15		Pasif Egzersiz n=16		f	p
	Başlangıç	12. Hafta	Başlangıç	12. Hafta		
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	27,41±4,5	26,94±4,78	32,52±7,19	30,9±7,44	0,56	0,45
6 dk yürüme (m)	375,53±140,43	421,87±29,29	299,75±140,73	332,63±137,02	1,19	0,28
Yorgunluk şiddet	3,26±2,45	2,81±1,97	3,5±2,32	2,70±2,12	0,14	0,70
Berg-Denge	46,60±6,12	47±3,85	43,88±7,0	46±3,5	0,018	0,85
MAC (cm)	28,67±3,31	28,73±3,73	30,56±6,02	30,63±5,77	0,056	0,81
MTC (cm)	50,73±6,1	49,87±7,15	53,25±6,8	53,25±7,95	0,35	0,55
TST (mm)	20,20±9,28	20,07±9,79	24,5±12,07	25,44±10,31	0,98	0,33
HGS (kg force)	11,87±6,32	12,87±6,52	10,63±5,3	11,13±5,51	0,32	0,57
SMI (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	42,85±8,33	43,34±7,57	44,32±8,57	43,74±7,47	0,23	0,63
PMTH (mm)	15,47±4,89	15,08±3,06	14,31±4,66	13,57±5,27	0,45	0,50

*F ve p değerleri ANCOVA kovaryans analizi ile elde edilmiştir.*

Tablo 4.4'te her iki grup arasında uygulanan diyet ve egzersiz öncesi ve sonrası sarkopeniyi gösteren çeşitli antropometrik ölçümler ile sarkopeni ile ilişkili olabilecek test ve anket sonuçları karşılaştırılmıştır. Ancak gruplar arasında değerlerin farkı anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,5$ ). Bununla beraber aktif egzersiz grubunda BKİ, berg-denge analizi, HGS ve SMI değerlerinde bazale göre artış izlenmiştir. 6 dakika yürüme testi ve yorgunluk şiddet ölçeği her iki grupta da olumlu yönde değişmiştir.

**Tablo 4.5. Dekompanse sirozlu hastalarda karaciğer sentez ve sekresyon fonksiyonlarının ve grup içi başlangıç ve 12. haftada ölçümlerinin kıyaslanması**

	Aktif Egzersiz n=15				Pasif Egzersiz n=16		t	p
	Başlangıç	12. Hafta	t	p	Başlangıç	12. Hafta		
MELD Na	11,33 ± 2,23	10,93 ± 3,47	0,55	0,59	10,44 ± 2,06	12,38 ± 3,07	-2,15	0,048
Kreatinin (mg/dL)	0,91 ± 0,22	0,92 ± 0,19	-0,14	0,89	0,89 ± 0,21	0,89 ± 0,54	-0,70	0,50
Prealbumin (g/l)	0,14 ± 0,07	0,23 ± 0,21	-1,84	0,09	0,14 ± 0,1	0,20 ± 0,12	-2,41	0,029
PLT (/ml)	199600 ± 205047	118866 ± 72186	1,98	0,07	109000 ± 57643	116312 ± 74116	-0,48	0,64
INR	1,23 ± 0,18	1,16 ± 0,13	2,83	0,013	1,23 ± 0,24	1,23 ± 0,21	-0,06	0,96
T. Bilirubin (mg/dL)	1,38 ± 0,72	1,43 ± 1,00	-0,37	0,72	1,38 ± 0,88	1,41 ± 0,67	0,71	-0,18
Na (mmol/L)	136,53 ± 2,64	137,2 ± 2,83	-0,74	0,47	137,56 ± 3,71	137,31 ± 2,87	0,27	0,79
AST (u/L)	39,73 ± 15,65	39,53 ± 18,73	0,08	0,93	36,31 ± 17,72	38,88 ± 12,44	-1,17	0,26
ALT (u/L)	33,33 ± 20,78	43,33 ± 49,91	-0,80	0,44	21,13 ± 8,5	23,56 ± 8,46	-1,27	0,22

*Paired t test analizi (P<0,05)*

Tablo 4.5'e göre aktif egzersiz ve pasif egzersiz yapan gruplarda 1. ve 2. Ölçümler karşılaştırılmıştır. MELD Na kontrol grubunda bazale göre 12. Haftada anlamlı olarak artmıştır (p=0,048). Prealbumin değeri, kontrol grubunda olumlu olarak 2. ölçümlerde anlamlı şekilde artmıştır (p=0,029). INR değeri aktif egzersiz grubunda 12. haftada anlamlı olarak azalmıştır (p= 0,013).

**Tablo 4.6. Dekompanse sirozlu hastalarda antropometrik ölçümlerin, SMI, kas gücü ve kas fonksiyon göstergelerinin grup içi başlangıç ve 12. haftada ölçümlerinin kıyaslanması**

	Aktif Egzersiz		t	p	Pasif Egzersiz		t	p
	n=15				n=16			
	Başlangıç	12. Hafta			Başlangıç	12. Hafta		
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	27,41±4,5	26,94±4,78	0,6	0,56	32,52±7,19	30,9±7,44	2,65	0,018
6 dk yürüme (m)	375,53±140,43		-2,47	0,02	299,75±140,73		-2,3	0,036
	421,87±29,29				332,63±137,02			
Yorgunluk şiddet	3,26±2,45	2,81±1,97	1,12	0,28	3,5±2,32	2,70±2,12	1,31	0,21
Berg-denge	46,60±6,12	47±3,85	-0,26	0,8	43,88±7,0	46±3,5	-1,67	0,12
MAC (cm)	28,67±3,31	28,73±3,73	-0,13	0,9	30,56±6,02	30,63±5,77	-0,1	0,92
MTC (cm)	50,73±6,1	49,87±7,15	0,78	0,45	53,25±6,8	53,25±7,95	0	1
TST (mm)	20,20±9,28	20,07±9,79	0,09	0,09	24,5±12,07	25,44±10,31	-0,65	0,53
HGS (kg force)	11,87±6,32	12,87±6,52	-1,03	0,32	10,63±5,3	11,13±5,51	-1	0,33
SMI (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	42,85±8,33	43,34±7,57	-0,49	0,63	44,32±8,57	43,74±7,47	0,46	0,7
PMTH (mm)	15,47±4,89	15,08±3,06	0,37	0,72	14,31±4,66	13,57±5,27	0,93	0,36
Kilo (kg)	77,47±12,06	76,33±13,52	0,54	0,6	82,88±17,15	78,70±17,45	2,68	0,017

*Paired t test analizi (p<0,5)*

Tablo 4.6'ya göre hastaların kilo ve BKİ kontrol grubunda ilk değerine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0,017, p=0,018). Bunun yanında 6 dakika yürüme testi hem aktif egzersiz hem de pasif egzersiz grubunda başlangıç düzeylerine göre hastalarda anlamlı olarak artmıştır (sırasıyla p=0,027, p=0,036).

Her 2 grup arasında başlangıç ve 12. Hafta değerleri ayrı ayrı karşılaştırılmıştır (independent sample t test). ALT başlangıç düzeyi iki grupta karşılaştırıldığında aktif egzersiz grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,048). Bunun yanı sıra BKİ başlangıç düzeyleri pasif egzersiz yapan grupta anlamlı olarak yüksek izlenmiştir (p=0,025).

**Tablo 4.7. Hastaların SGA durumlarının (beslenme) her 2 grupta başlangıç ve bitiş değerlerine göre sıklığı**

SGA	Aktif Egzersiz n=15		Pasif Egzersiz n=16	
	Başlangıç	12. Hafta	Başlangıç	12. Hafta
A	2 (%28,6)	6 (%54,5)	5 (%71,4)	5 (%45,5)
B	4 (%66,7)	2 (%50)	2 (%33,3)	2 (%50)
A + sarkopeni	0 (%0)	0 (%0)	2 (%100)	3 (%100)
A + sarkopeni + kaşeksi	0 (%0)	0 (%0)	1 (%100)	1 (%100)
B + sarkopeni + kaşeksi	2 (%28,5)	1 (%20)	5 (%71,5)	4 (%80)
B + sarkopeni	7 (%87,5)	2 (%66,7)	1 (%12,5)	1 (%33,3)
C + sarkopeni + kaşeksi	0 (%0)	3 (%100)	0 (%0)	0 (%0)

Tablo 4.7'ye göre aktif egzersiz grubunda başlangıçta hastaların çoğunluğu olan 7'si (%46,6) SGA B iken iken; 12. haftada çoğunluğu olumlu yönde değişerek SGA A 6 hasta (%40) olmuştur. Yani SGA A olanların oranı 3 ay sonunda %28,6'dan %54,6'ya yükselmiştir. Bununla beraber 3 kişide (%20) yeni gelişen SGA C + sarkopeni + kaşeksi meydana gelmiştir. Pasif egzersiz grubunda sadece 1 kişinin (%6,25) SGA düzeyi olumlu yönde değişerek SGA B + sarkopeni + kaşeksiden SGA A + sarkopeniye değiştiği izlenmiştir.

Çalışmamızda analizler sonucu özetle; ALT başlangıç düzeyi iki grupta karşılaştırıldığında aktif egzersiz grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,048) (Tablo 4.2). Bunun yanı sıra BKİ başlangıç düzeyleri pasif egzersiz yapan grupta anlamlı olarak yüksek izlenmiştir (p=0,025) (Tablo 4.2).

Aktif egzersiz ve pasif egzersiz yapan gruplarda 1. ve 2. ölçümler karşılaştırıldığında MELD Na kontrol grubunda bazale göre 12. Haftada anlamlı olarak artmıştır (p=0,048). Prealbumin değeri, kontrol grubunda olarak 2. ölçümlerde anlamlı şekilde artmıştır. (p=0,029) INR değeri aktif egzersiz grubunda 12. haftada anlamlı olarak azalmıştır (p=0,013). (Tablo 4.5)

Dekompanse sirozlu hastaların her 2 grup içinde başlangıç ve 12. hafta değerleri ayrı ayrı karşılaştırılmıştır, kilo ve BKİ kontrol grubunda ilk değerine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0,017, p=0,018). (Tablo 4.6) Bunun yanında 6 dakika

yürüme testi hem aktif egzersiz hem de pasif egzersiz grubunda başlangıç düzeylerine göre hastalarda anlamlı olarak artmıştır (sırasıyla  $p=0,027$ ,  $p=0,036$ ). (Tablo 4.6)

Aktif egzersiz grubunda SGA A olanların oranı 3 ay sonunda %28,6'dan %54,6'ya yükselmiştir. Pasif egzersiz grubunda sadece 1 kişinin (%6,25) SGA düzeyi olumlu yönde değişerek SGA B + sarkopeni + kaşeksiden SGA A + sarkopeniye değiştiği izlenmiştir (Tablo 4.7).



## 5. TARTIŞMA

Biz bu çalışma ile dekompanse sirozlu hastalarda dallı zincirli amino asit ile desteklenmiş diyet verilen iki grupta kas güçlendirici egzersiz ile kas güçlendirmeyen egzersizin sonuçlarını karşılaştırdık. Hipotezimiz kas güçlendirici egzersiz verilen grupta kas kitlesi, kas gücü ve siroz ilişkili sonuçların iyileştiğinin görülme olasılığı idi. Sonuçlarımıza göre; aktif egzersiz, istatistiksel anlamlı görülmemesine rağmen kas gücü ve kas kitlesini artırmış, subjektif global değerlendirme sonucunu ve INR'yi iyileştirmiştir. 6 dakika yürüme testi, yorgunluk şiddet ölçeği, Berg-denge testi ve prealbumin her iki grupta olumlu yönde değişmiştir. Ayrıca çalışma süresince hiçbir hastada hepatik ensefalopati tablosu görülmemiştir. Çalışma süresinde uygulanan egzersiz ve diyet yönünden yan etki izlenmemiştir.

Dekompanse siroz hastalarında sarkopeni sık karşılaşılan (%30- 45) ve prognozu kötü etkileyen bir durum olup kas kitle ve fonksiyonunda azalma ile karakterizedir [151]. Çoğu zaman malnutrisyonla etiyolojik ve sonuç bakımından iç içe geçmiş durumdadır. Montano-Loza ve ark. ilerlemiş karaciğer sirozlu hastalarda yapmış olduğu çalışmaya göre sarkopeni, bu hastalarda normal kas kitlesine göre yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur [151].

Sarkopeni prevalansı, tanı metotlarına göre değişkenlik göstermektedir. Yapılan bir meta analizde karaciğer nakil listesinde olan veya nakile giden hastalarda BT ile belirlenmiş iskelet kas kitlesinin etkileri araştırılmıştır. Buna göre; sirozda sarkopeni prevalansı %22-70 oranında saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da sarkopeni hastalarımızın %67,7 oranında görülmüştür. Yine bu çalışmada erkeklerde sarkopeni %65, kadınlardan daha yüksek oranda izlenmiştir. Bizim çalışmamızda da erkeklerde sarkopeni oranı %94, kadınlarda %42 bulundu. [152].

Türkiye'de sirozun en sık etiyolojik nedeni daha önceki verilere göre viral hepatitler, bunun içinde de en sık hepatit B olarak bilinmekte idi [28]. Ancak son yıllarda non alkolik steatohepatit prevalansında tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de hızlı bir artış söz konusudur. Bizim çalışmamızda da en sık etiyolojik neden non alkolik

steatohepatit (%38,7) idi. İkinci en sık neden ise viral hepatit B (%19,4) izlendi. Bununla ilişkili olarak en sık komorbid hastalık Tip 2 diyabetes mellitus ve hipertansiyondu. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı dünya genelinde popülasyonun dörtte birini etkileyen en sık karaciğer hastalığı nedenidir, basit steatozdan steatohepatite kadar değişik spektrumlar gösterir [153]. Non alkolik steatohepatit nedenli sirozda farklı bir durum söz konusudur. Patofizyolojide insülin direnci proteoliz ve kas atrofine neden olmakta ayrıca sarkopeni ve non alkolik yağlı karaciğer hastalığı çok sayıda ortak patolojik yol kullanmaktadır [153]. Her ne kadar çalışmamızın asıl konusu bu olmasa da şunu önemsemek gerekir ki; önümüzdeki yıllarda non steatohepatite bağlı sirozda Tip 2 diyabetes mellitus hipertansiyon, kalp yetmezliği gibi komorbid hastalıkları beraberinde bulundurması ve patofizyolojik olarak kendisinin de sarkopeniye neden olması nedeniyle hastaları ve hekimleri zorluklar beklemektedir.

Avrupa Karaciğer Çalışma Grubu (EASL) önerilerine göre sirozlu hastalarda kas kitlesini artırmak için çeşitli (diyet, fiziksel aktivitenin artırılması, egzersiz, hormon tedavisi, amonyak düşüren tedaviler ve etiyolojiyi düzeltmek için tedavi hedefleri) çalışmalar yapılmıştır [154]. Öncelikle sirotik hastalarda yeterli enerji ve protein alımı muhakkak sağlanmalıdır. Öncesinde hastanın nutrisyon durumu değerlendirilmelidir.

Bunun için geliştirilmiş çeşitli skorlamalar bulunmaktadır. Subjektif global değerlendirme, Royal-Free Hospital Global değerlendirme, beden kitle indeksi bunlardandır. Biz çalışmamızda subjektif global değerlendirme ve beden kitle indeksini kullandık. Subjektif global değerlendirme, Kuzey Amerika ve Avrupa Klinik Beslenme Klavuzlarında son dönem böbrek yetmezliği hastalarında nutrisyonel durumu değerlendirmek için önerilmiştir. Yaklaşık 4 dekat önce Detsky ve ark. tarafından geliştirilmiştir [155]. Vücut ağırlığı, beslenme anamnezi, gastrointestinal şikayetler, fonksiyonel durum sorgulanır; subkutan yağ, ödem, kas erimesi için kısa fizik muayene yapılır. Değerlendirme sonrası hastalar A (yeterli beslenmiş), B (ılımlı veya şüpheli malnutre), C (ciddi malnutre) olarak skorlanır. Ek olarak kaşektik görünüm veya sarkopenik görünüm varsa ilave edilir. Siroz gibi bazı kronik hastalıklarda biyokimyasal ve antropometrik ölçümler çok değiştiği için bu ölçümler nutrisyonel durum hakkında bilgi vermeyebilir. Bu nedenle subjektif global değerlendirme sirozda nutrisyonel değerlendirme için iyi bir seçenek olarak gösterilmiştir [156]. Ancak yapılan çalışmalarda hemodiyaliz [157], prediyaliz [158],

ve genel sağlık problemi olan hastalarda [159], sűbjektif global değerlendirmenin antropometrik ۆlçűmlerle ilişkisi saptanmamıştır. Suliman ve arkadaşlarının gerçekteştirdiği başka bir çalışmada [160], inflamasyon markerlarından C reaktif proteinin malnutrisyonun erken bir belirtisi olduğu saptanmıştır. Subjektif global değerlendirme, sirozlu hastalarda başlangıç değerlendirmesinde ۆnerilmiř ancak takipte yararı gۆsterilememiřtir [161], biz hem başlangıçta hem de 3 ay sonra kullandık ve aktif egzersiz grubunda skor A' % 28,6'dan % 54,6'ya artış saptadık. Bu da hipotezimizi desteklemekteydi.

Avrupa Karaciđer alıřma Grubu (EASL) klavuzuna gۆre, nutrisyonel deđerlendirme sonrası gűnlük enerji alımı obez olmayanlarda 35 kcal/kg'dan az olmayacak řekilde hesaplanmalıdır. Optimal protein alımı 1,2-1,5 g/kg'dan verilebilir. Geç akřam ۆđűnű, yeterli nitrojen alımı sađlanamazsa oral yoldan hastalara dallı zincirli amino asit veya lۆsin içeren amino asit takviye tedavileri dekompanse sirozda ۆnerilmelidir [154]. Bizde hastalarımızda ESPEN'deki ۆnerileri baz alarak 30-35 g/kg/g űn kalori hastanın ideal kuru ađırlıđına gۆre hesapladık. 1,2-1,5 g/kg/gűn protein ve 25 g/kg/gűn 2:1:1 dallı zincirli amino asit oral toz içecek bۆlűnműř doz řeklinde uygulandı [144]. Az sayıda hasta tat nedeniyle negatif geribildirimde bulundu. Hatalarımızdan 3 tanesinde daha ۆnce hepatik ensefalopati (2'si epizodik, 1'i persistan) mevcuttu, çalıřma sűresince hiçbir hastada hepatik ensefalopati geliřmedi. Bu hastalar pasif egzersiz grubunda idi. Esansiyel amino asit ve diyetin bu duruma olumlu etkisi olduđu dűřűnűlmektedir. űnkű sarkopeni hepatik ensefalopati için bađımsız bir risk faktۆrűdűr. Kas amonyak detoksifikasyonunda glutamin sentetazla glutamin sentezini artırarak rol oynamaktadır. Bozulmuř nitrojen metabolizması hepatik ensefalopati geliřmesinde rol alır. O nedenle hepatik ensefalopati geliřen hastalarda protein kısıtlanmasından ve uzun sűre alıklardan kaçınılmalıdır [154].

Sarkopeni tanısında en sık kullanılan 5 tanımı 3 ana bařlıkta toplayabiliriz. Kas gűcű (HGS ile), kas kitlesi (apendikűler iskelet kasının boy veya BKİ'ne oranı ile), fizik performans deđerlendirmesi (yűrűme hızı ile) deđerlendirilebilir [162]. Frontera ve ark. tarafından yapılan çalıřmada kas gűcű ve kitlesinde azalmanın bařladıđı yař 35 olarak saptanmıřtır [163].

Sarkopeni tedavisi için gűnűműzde kanıtlanmış ilaç tedavisi bulunmamaktadır. 'Faz 2 çalıřmasında antimiyoSTATIN antikorları kas fonksiyonu için minimal etki gۆstermiřtir. Sarkopenide tek tedavi rezistans egzersizdir. Bu egzersiz, kiřiye ۆzgű ve artarak

sürekli olarak göstermelidir. Yapılan çok sayıda çalışmada direnç egzersizinin haftada 2 veya 3 gün 8/12'li setler halinde gerçekleştirilmesinin kas kitle, kas gücü, fiziksel fonksiyonu artırdığı gösterilmiştir.

Bunun yanında yaşlılarda diyetle protein azlığının fonksiyon kaybına neden olduğu gösterilmiştir. >1g/kg/gün protein alımı hand grip strength test ve mobilitede kaybı azalttığı saptanmıştır' [162]. Rezistans egzersizin sarkopeniyi düzeltme yanında kardiyovasküler ve metabolik profili düzelterek de yararlı etkilerinin bulunduğu göz ardı edilmemelidir. Bunun yanında daha önce yapılmış çalışmalarda endurans ve aerobik egzersizin iskelet kas fonksiyonel kapasitesini iyileştirdiği kas kitlesini artırmadığı saptanmıştır [164]. Bunun yanında, egzersiz kas amonyak düzeyini ve portal basıncı artırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır [165, 166].

Yine de sarkopenide kas kitle kaybı ve bozulmuş kontraktıl yapısı olduğu için daha önce kompanse sirozlularda 16 hafta orta yoğunlukta egzersiz rejiminin yararlarından bahseden çalışmada olduğu gibi direnç ve aerobik egzersiz kombinasyonu sirozda en uygun ve yararlı olacaktır, bu çalışmada 16 hafta nihayetinde portal basınç ve kilonun düştüğü izlenmiştir [167].

Bizim çalışmamızda direnç egzersizleri ağırlık kaldırma, thera bant kullanılarak yapıldı. Ancak bazı hastalar uzun süre immobil oldukları için, onlarda hafif yoğunlukta ekstremiteleri yerçekimine karşı kaldırma hareketleri ile başlandı ve haftalık kontrollerde egzersiz kapasitesinin artırılmasına göre egzersiz yoğunluğu artırıldı.

Kas güçlendirici egzersiz grubunda objektif veriler olmasa da beden kitle indeksi, hand grip, iskelet kas indeksi, yorgunluk şiddet, berg-denge analizi ve prealbumin başlangıç değerlere göre artmıştı. 6 dakika yürüme testi ve INR'de ki olumlu değişim istatistiksel anlamlı bulundu (sırasıyla p=0,027, p=0,013). Beden kitle indeksi artışı sirozda asitten kaynaklı olabilmekte ancak prealbumin nutrisyonel durumu yansıtmaktadır. Yani hastaların beslenme durumları düzeldikçe ve egzersizle kas gücü kitlesi artmış, yorgunluk şiddet skorları ve düşme riskleri azalmıştır.

Daha önce Roman ve ark. yaptığı bir çalışmaya göre; 23 sirotik hasta iki gruba randomize edilmiş, bir gruba ılımlı egzersiz diğerine relaksasyon uygulanmıştır. 12 hafta 3 gün/hf 1 saat yapılan egzersiz sonuçlarına göre fonksiyonel kapasite ve kas kitlesi artmış, vücut yağı azalmıştır [148].

Chen ve ark. yaptığı benzer bir çalışmada ise 17 ilerlemiş karaciğer hastası, iki gruba randomize edildikten sonra bir gruba 12 hafta evde fiziksel aktivite ve diyet uygulanmıştır. Kontrol grubuna sadece diyet verilmiştir. Bütün hastalar 12g/ gün esansiyel aminoasit kullanmıştır. Egzersiz grubunda 6 dakika yürüme testi anlamlı bir şekilde artmışken kontrol grubunda artmamıştır [149]. Bizde ise 6 dakika yürüme testi her iki grupta da istatistiksel anlamı idi (sırasıyla aktif egzersiz,  $p= 0,027$ , pasif egzersiz  $p= 0,036$ ). Bunun nedeni bizde dallı zincirli amino asit dozu o çalışmada verilen dozdan yüksekti. Kilolu hastalar için standart doz uygulanması yetersiz kalmış olabilir. 6 dakika yürüme testi rutinde kardiyopulmoner durumunu ve kalp, akciğer nakil seçimini değerlendirmek için kullanılmaktadır.

Carey ve ark. yaptığı çalışmada karaciğer nakil listesinde bekleyen hastalarda 6 dakika yürüme testinin mortaliteyi öngördüğü saptanmıştır, 250 metre altı değerlerde MELD Na değerleri yüksekken, 250 metre ve üzerinde MELD Na düşük bulunmuştur ( $p<0,001$ ) [168].

Karaciğer nakil adaylarında sonuçları öngörmeye 6 dakika yürüme testinin değerlendirildiği bir kohort çalışmasında bulgularda hastaların 6 dakika yürüme test ortalaması  $391 \pm 101$  metre olup, her 50 metre azalmasında %25 nakil öncesi ölüm riskini artırdığı saptanmıştır ( $p<0,001$ ) [169].

Uojima ve ark. gerçekleştirdiği bir diğer çalışmada ise, sirozlu 82 hasta katılmış, 24 hafta süresince hastalara BCAA günde iki doz verilmiş sonrasında kas kuvveti ve kas kitlesi değerlendirilmiş. HGS ölçümlerinde kas kuvveti belirgin anlamlı bulunurken, kas kitlesini artırmamıştır. SMI burada BİA yöntemi ile ölçülmüştür [170].

Bizim kontrol grubumuz 12 hafta süresince BCAA ve diyet almıştır. Relaksasyon egzersiz haftada 3 gün yapmıştır. Sonuçlarda 6 dakika yürüme testi ve prealbumin artışı anlamlıdır (sırasıyla  $p=0,036$ ,  $p=0,029$ ). Kilo ve BKİ ilk değerlere göre artışı anlamlı bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,017$ ,  $p=0,018$ ). Bunun yanında MELD Na bazale göre artmıştır ( $p=0,048$ ). Objektif veri olmasa da berg-denge ve yorgunluk şiddette de iyileşmeler izlenmiştir. Bu grupta nutrisyonel durum düzelmesiyle kilo, BKİ, prealbumin, düşme riski, yorgunluk şiddeti azalmıştır. Ancak sarkopeni düzelmediği için MELD Na da artış izlenmiş olabilir. Daha önce belirtildiği gibi sarkopeni sirozda bağımsız bir mortalite göstergesidir.

Çalışmamızın hasta sayısının az olması en büyük kısıtlılığıdır. Hastaların dışlanma kriterlerinin fazla olması uygun hasta bulma açısından zorluk oluşturmuştur. Uygun hastaların çalışmaya katılmak istememeleri vazgeçmeleri ve takiplere devam etmemeleri de bunda önemli etkenlerdir.



## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Aktif (direnç) egzersiz; istatistiksel anlamlı olmasa da kas gücü ve kas kitlesini artırmış, Subjektif global değerlendirme sonucunu ve INR'yi iyileştirmiştir. Bunun yanında 6 dakika yürüme testi, Berg-denge testi ve prealbumin düzeyi hem aktif egzersiz hem pasif egzersiz grubunda artmıştır, yorgunluk şiddet ölçeği azalarak daha iyi sonuçlara gelmiştir. Ayrıca çalışma süresince hiçbir hastada hepatik ensefalopati tablosu görülmemiştir. Bunun esansiyel amino asit takviyesi ve diyet etkisi olduğu düşünülmüştür.

Yine de bu konuyla ilgili örneklem sayımız kısıtlı olduğu için geniş çaplı araştırmalara gereksinim vardır. Bunun yanında, kompanse sirozlarda kas güçlendirici egzersiz yaklaşımlarının erken başlanması, sirozun dekompensasyonu geciktirip, prognozda iyileşme sağlayabilir.

## KAYNAKLAR

- [1] **Kisseleva, T., Brenner, D.** (2021). Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 18(3) 151–166.
- [2] **Moctezuma-Velázquez, C., García-Juárez, I., Soto-Solís, R., Hernández-Cortés, J., Torre, A.** (2013). Nutritional assessment and treatment of patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 29(11–12), 1279–1285.
- [3] **Mokdad, A. A., Lopez, A. D., Shahrzad, S., Lozano, R., Mokdad, A.H., Stanaway, J., ... & Naghavi, M.** (2014). Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med*. 12(1), 1-24.
- [4] **Juakiem, W., Torres, D. M., Harrison, S. A.** (2014). Nutrition in cirrhosis and chronic liver disease. *Clin Liver Dis*. 18(1), 179–90.
- [5] **Saiman, Y., Serper, M.** (2021). Frailty and Sarcopenia in Patients Pre- and Post-Liver Transplant. *Clinics in Liver Disease*, 25(1), 35–51.
- [6] **Burns, J. E., Yao, J., Chalhoub, D., Chen, J. J., Summers, R. S.** (2020). Learning Algorithm to Estimate Sarcopenia on Abdominal CT. *Academic radiology*, 27(3), 311–320.
- [7] **Carey, E. J., Lai, J. C., Sonnenday, C., et al.** (2019). A North American expert opinion statement on sarcopenia in liver transplantation. *Hepatology*. 70(5), 1816–29.
- [8] **Lai, J. C., Tandon, P., Bernal, W., Tapper, E. B., Ekong, U., Dasarathy, S., Carey E. J.** (2021). Frailty, and Sarcopenia in Patients with Cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 74(3), 1611.
- [9] **Moore, G., Durstine, J. L., Painter, P., & American College of Sports Medicine.** (2016). *Acsm's exercise management for persons with chronic diseases and disabilities, 4E*. Human Kinetics.
- [10] **Susuzlu, M.** (2013). Karaciğer Sirozu Olan Hastalarda, Malnütrisyon, Vücut Bileşimi, Enerji ve Besin Öğeleri Alımının Değerlendirilmesi.
- [11] **Kasper, D. L., Fauci, A. S., Hauser S. L., Longo D. L., Jameson J. L., Loscalzo J.** (2015) Harrison's Principles of Internal Medicine. 19(2), 1989-1990.
- [12] **Vander, A. J., Sherman, J. H., & Luciano, D. S.** (2001). Human physiology: the mechanisms of body function. (No Title).
- [13] **Pellicoro, A., Ramachandran, P., Iredale, J. P., & Fallowfield, J. A.** (2014). Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nature Reviews Immunology*, 14(3), 181-194.
- [14] **Yılmaz, Ş.** (2012). Her Yönüyle Siroz. *Pelikan Yayıncılık*.

- [15] **Roguin, A.** (2006). Rene Theophile Hyacinthe Laënnec (1781–1826): the man behind the stethoscope. *Clinical medicine & research*, 4(3), 230-235.
- [16] **Şirin, D.** (2020). *Karaciğer Sirozu Tanılı Hastalarda Sarkopeni Sıklığı ve Prognoza Etkisi.* (Uzmanlık Tezi). Yükseköğretim Kurulu Başkanlığı Tez merkezi, (Tez No: 651403).
- [17] **Leon, D. A., & McCambridge, J.** (2006). Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. *The Lancet*, 367(9504), 52-56.
- [18] **Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K., Lim, S., Shibuya, K., Aboyans, V., ... & Remuzzi, G.** (2012). Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 380(9859), 2095-2128.
- [19] **Ginès, P., Krag, A., Abraldes, J. G., Solà, E., Fabrellas, N., & Kamath, P. S.** (2021). Liver cirrhosis. *The Lancet*, 398(10308), 1359-1376.
- [20] **Asrani, S. K., Devarbhavi, H., Eaton, J., & Kamath, P. S.** (2019). Burden of liver diseases in the world. *Journal of hepatology*, 70(1), 151-171.
- [21] **Sepanlou, S. G., Safiri, S., Bisignano, C., Ikuta, K. S., Merat, S., Saberifiroozi, M., ... & Padubidri, J. R.** (2020). The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet gastroenterology & hepatology*, 5(3), 245-266.
- [22] **Ratziu, V., Voiculescu, M., & Poynard, T.** (2012). Touching some firm ground in the epidemiology of NASH. *Journal of Hepatology*, 56(1), 23-25.
- [23] **Rehm, J., Taylor, B., Mohapatra, S., Irving, H., Baliunas, D., Patra, J., & Roerecke, M.** (2010). Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug and alcohol review*, 29(4), 437-445.
- [24] **Ahmad, F. B., & Anderson, R. N.** (2021). The leading causes of death in the US for 2020. *Jama*, 325(18), 1829-1830.
- [25] **Setiawan, V. W., Stram, D. O., Porcel, J., Lu, S. C., Le Marchand, L., & Noureddin, M.** (2016). Prevalence of chronic liver disease and cirrhosis by underlying cause in understudied ethnic groups: the multiethnic cohort. *Hepatology*, 64(6), 1969-1977.
- [26] **Hıfzıssıhha, T. S. B. R. S., & Müdürlüğü, M. B. H. M.** (2004). Başkent Üniversitesi. *Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet-Etkililik Projesi Hastalık Yükü. Final Rapor. Aralık.*
- [27] **Schuppan, D., & Afdhal, N. H.** (2008). Liver cirrhosis. *The Lancet*, 371(9615), 838-851.
- [28] **Çakaloglu, Y.** (2005). Hepatit B ulusal uzlaşma toplantı metinleri. 99.
- [29] **Memik, F., Dolar, E.** (2005). Karaciğer Sirozu. *Klinik Gastroenteroloji. Nobel & Güneş Tıp Kitabevleri.* 626–33.
- [30] **Caldwell, S. H., Oelsner, D. H., Iezzoni, J. C., Hespenheide, E. E., Battle, E. H., & Driscoll, C. J.** (1999). Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology*, 29(3), 664-669.

- [31] **Sonsuz, A.** (2002). Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, 28(Karaciğer Sirozunun Etiyolojisi ve Patogenezi,):*87–91.
- [32] **Kumar, W., Abbas, A. K., Fausto, N. Robbins and Cotran.** (2009). Pathologic Basis of Disease. *Philadelphia US Elsevier Saunders.* 878–890.
- [33] **Hernandez-Gea, V., & Friedman, S. L.** (2011). Pathogenesis of liver fibrosis. *Annual review of pathology: mechanisms of disease, 6,* 425-456.
- [34] **Roehlen, N., Crouchet, E., & Baumert, T. F.** (2020). Liver fibrosis: mechanistic concepts and therapeutic perspectives. *Cells, 9(4),* 875.
- [35] **Baertschiger, R. M., Serre-Beinier, V., Morel, P., Bosco, D., Peyrou, M., Clément, S., ... & Gonelle-Gispert, C.** (2009). Fibrogenic potential of human multipotent mesenchymal stromal cells in injured liver. *PloS one, 4(8),* e6657.
- [36] **Russo, F. P., Alison, M. R., Bigger, B. W., Amofah, E., Florou, A., Amin, F., ... & Forbes, S. J.** (2006). The bone marrow functionally contributes to liver fibrosis. *Gastroenterology, 130(6),* 1807-1821.
- [37] **Forbes, S. J., Russo, F. P., Rey, V., Burra, P., Rugge, M., Wright, N. A., & Alison, M. R.** (2004). A significant proportion of myofibroblasts are of bone marrow origin in human liver fibrosis. *Gastroenterology, 126(4),* 955-963.
- [38] **Fujimiya, T., Liu, J., Kojima, H., Shirafuji, S., Kimura, H., & Fujimiya, M.** (2009). Pathological roles of bone marrow-derived stellate cells in a mouse model of alcohol-induced fatty liver. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 297(3),* G451-G460.
- [39] **Choi, S. S., & Diehl, A. M.** (2009). Epithelial-to-mesenchymal transitions in the liver. *Hepatology, 50(6),* 2007-2013.
- [40] **Aydın, M. M., & Akçalı, K. C.** (2018). Liver fibrosis. *The Turkish Journal of Gastroenterology, 29(1),* 14.
- [41] **Lee, U. E., & Friedman, S. L.** (2011). Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best practice & research Clinical gastroenterology, 25(2),* 195-206.
- [42] **Anthony, P. P., Ishak, K. G., Nayak, N. C., Poulsen, H. E., Scheuer, P. J., & Sobin, L. H.** (1978). The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *Journal of clinical pathology, 31(5),* 395.
- [43] **Ökten, A.** (2001). *Gastroenterohepatoloji.* (pp.450-452). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
- [44] **Okudaira, M., Atari E., Oubu M.** (1994). Liver cirrhosis, its definition and classification from a morbid anatomical point of view. *Nihon Rinsho. 52(1):*5–10.
- [45] **Pinzani, M., Rosselli, M., & Zuckermann, M.** (2011). Liver cirrhosis. *Best practice & research Clinical gastroenterology, 25(2),* 281-290.
- [46] **Merkel, C., Bolognesi, M., Angeli, P., Noventa, F., Caregaro, L., Sacerdoti, D., & Gatta, A.** (1989). Prognostic indicators of survival in patients with cirrhosis and esophageal varices, without previous bleeding. *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature), 84(7).*

- [47] **Goldberg, E., Chopra, S.** (2023). *Cirrhosis in adults: Etiologies, clinical manifestations, and diagnosis*. Retrieved from <https://www.uptodate.com>
- [48] **Ellis, G., Goldberg, D. M., Spooner, R. J., Ward, A. M.** (1978). Serum enzyme tests in diseases of the liver and biliary tree. *Am J Clin Pathol.* 70(2), 248.
- [49] **Sheth, S. G., Flamm, S. L., Gordon, F. D., Chopra, S.** (1998). ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol.* 93(1), 44.
- [50] **Williams, A.L., Hoofnagle, J. H.** (1998). Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. *Gastroenterology.* 95(3), 734.
- [51] **Asbert, M., Ginès, A., Ginès, P., Jiménez, W., Clària, J., Saló, J., Arroyo, V., Rivera, F., Rodés, J.** (1993). Circulating levels of endothelin in cirrhosis. *Gastroenterology.* 104(5), 1485.
- [52] **Qamar, A. A., Grace, N. D., Groszmann, R. J, Garcia-Tsao, G., Bosch, J., Burroughs, A. K., Ripoll, C., Maurer, R., Planas, R., Escorsell, A., Garcia-Pagan, J. C., Patch, D., Matloff, D. S., Makuch, R., Rendon, G.** (2009). Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 7(6), 689.
- [53] **Pratt, D., Kaplan, M.** (1999) Evaluation of the Liver A: Laboratory Tests. In *Schiff's Diseases of the Liver, Eighth Edition* (p. 205). Lippincott Williams & Wilkens, Philadelphia.
- [54] **Triger, D. R., Wright, R.** (1973). Hyperglobulinaemia in liver disease. *Lancet.* 1(7818), 1494.
- [55] **Sherlock, S.** (1984). Chronic hepatitis and cirrhosis. *Hepatology.* 4(S1), 25S-28S.
- [56] **Kayhan, M. A., Kayhan, B.** (2013). Siroz Tanısında Görüntüleme Yöntemleri. *Turkiye Klin Gastroenterohepatol Top.* 6(3), 13–8.
- [57] **Taouli, B., Goh, J. S. K., Lu, Y., Qayyum, A., Yeh, B. M., Merriman, R. B., et al.** (2005). Growth rate of hepatocellular carcinoma: evaluation with serial computed tomography or magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr.* 29(4), 425–9.
- [58] **Alahdab, Y. Ö., Yılmaz, Y.** (2013). Transient Elastografi (Fibroscan®): Karaciğer Fibrozisinin Değerlendirilmesinde Yeni Ufuk. *Güncel Gastroenteroloji.* 17, 59–64.
- [59] **Hagström, H., Thiele, M., Roelstraete, B., Söderling, J., Ludvigsson, J. F.** (2021). Mortality in biopsy-proven alcohol-related liver disease: a population-based nationwide cohort study of 3453 patients. *Gut.* 70, 170-79.
- [60] **Taylor, R. S., Taylor, R. J., Bayliss, S., et al.** (2020). Association between fibrosis stage and outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 158, 1611–25.
- [61] **Zheng, J., Guo, H., Zeng, J., et al.** (2015). Two-dimensional shear-wave elastography and conventional US: the optimal evaluation of liver fibrosis and cirrhosis. *Radiology.* 275, 290–300.

- [62] **Udell, J. A., Wang, C. S., Tinmouth, J., et al.** (2012). Does this patient with liver disease have cirrhosis? *JAMA*. 307, 832–42.
- [63] **Tapper, E., B, Lok, A., S.** (2017). Use of liver imaging and biopsy in clinical practice. *N Engl J Med*. 377, 756–68.
- [64] **Angulo, P., Hui, J., M., Marchesini, G., et al.** (2007). The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 45, 846–54.
- [65] **Munteanu M., Pais R., Peta V., et al.** (2018). Long-term prognostic value of the FibroTest in patients with non-alcoholic fatty liver disease, compared to chronic hepatitis C, B, and alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 48, 1117–27.
- [66] **Thiele, M., Madsen, B. S., Hansen, J. F., Detlefsen, S., Antonsen, S., Krag, A.** (2018). Accuracy of the enhanced liver fibrosis test vs FibroTest, elastography, and indirect markers in detection of advanced fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 154, 1369–79.
- [67] **Eddowes, P. J., Sasso, M., Allison, M., et al.** (2019). Accuracy of FibroScan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 156, 1717–30.
- [68] **Imajo, K., Honda, Y., Kobayashi, T., et al.** (2020). Direct comparison of US and MR elastography for staging liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*.
- [69] **Van de Water, J., Cooper, A., Surh, C. D., Coppel, R., Danner, D., Ansari, A., Dickson, R., Gershwin, M. E.** (1989). Detection of autoantibodies to recombinant mitochondrial proteins in patients with primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med*. 320(21), 1377-80.
- [70] **Yoshiji, H., Nagoshi, S., Akahane, T., Asaoka, Y., Ueno, Y., Ogawa, K., et al.** (2021). Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. *J Gastroenterol* 56, 593–619.
- [71] **Premkumar, M., Anand, A. C.** (2022). Overview of Complications in Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol* 12, 1150–1174.
- [72] **Goldberg, E., Chopra, S.** (2023). *Cirrhosis in adults: Overview of complications, general management, and prognosis*. Retrieved from <https://www.uptodate.com>
- [73] **Moore, K. P., Aithal, G. P.** (2006). Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut*. 55(Suppl VI), vi1–vi12.
- [74] **Mandorfer, M., Reibergera, T.** (2016). Beta blockers and cirrhosis, 2016. *Digestive and Liver Disease* 49 (2017) 3–10.
- [75] **Akriviadis, E. A., Runyon, B. A.** (1990). Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 98(1), 127.
- [76] **Sort, P., Navasa, M., Arroyo, V., et al.** (1999). Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*. 341, 403–09.

- [77] **Runyon, B. A. and the AASLD Practice Guidelines Committee.** (2009). Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology*. 49, 2087–107.
- [78] **Thalheimer, U., Triantos, C. K., Samonakis, D. N., Patch, D., Burroughs, A. K.** (2005). Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut*. 54, 556–63.
- [79] **Senzolo, M., Cholongitas, E., Burra, P., et al.** (2009).  $\beta$ -blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta- analysis. *Liver Int*. 29, 1189–93.
- [80] **Reiberger, T., Ferlitsch, A., Payer, B. A., et al, and the Vienna Hepatic Hemodynamic Lab.** (2013). Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 58, 911–21.
- [81] **Bajaj, J. S., Zadvornova, Y., Heuman, D. M., et al.** (2009). Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol*. 104, 1130–34.
- [82] **Tsochatzis, E. A., Bosch, J., Burroughs, A. K.** (2014). Liver cirrhosis. *Lancet*. 383, 1749–61
- [83] **Burroughs, A. K., Thalheimer, U.** (2010). Hepatic venous pressure gradient in 2010: optimal measurement is key. *Hepatology*. 51, 1894–96.
- [84] **de Franchis, R., and the Baveno V Faculty.** (2010). Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. 53, 762–68.
- [85] **Merli, M., Nicolini, G., Angeloni, S., et al.** (2003). Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol*. 38, 266–72.
- [86] **Garcia-Tsao, G., Bosch, J.** (2010). Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med*. 362, 823–32.
- [87] **Gluud, L. L., Klingenberg, S., Nikolova, D., Gluud, C.** (2007). Banding ligation versus beta-blockers as primary prophylaxis in esophageal varices: systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol*. 102, 2842–48.
- [88] **Bosch, J., Masti, R., Kravetz, D., et al.** (1984). Effects of propranolol on azygos venous blood flow and hepatic and systemic hemodynamics in cirrhosis. *Hepatology* 4, 1200–05.
- [89] **Andreu, V., Perello, A., Moitinho, E, et al.** (2002). Total effective vascular compliance in patients with cirrhosis. Effects of propranolol. *J Hepatol*. 36, 356–61.
- [90] **Bosch, J.** (2010). Carvedilol for portal hypertension in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 51, 2214–18.
- [91] **Bañares, R., Albillos, A., Rincón, D., et al.** (2002). Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology*. 35, 609–15.
- [92] **Goulis, J., Patch, D., Burroughs, A. K.** (1999). Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. *Lancet*. 353, 139–42.

- [93] **Hou, M. C., Lin, H. C., Liu, T. T., et al.** (2004). Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology*. 39, 746–53.
- [94] **Amodio, P.** (2018). Current diagnosis and classification of hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 8, 432–437.
- [95] **Weissenborn, K.** (2015). Diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 5(suppl 1), S54–S59.
- [96] **Jepsen, P., Ott, P., Andersen, P. K., Sørensen, H. T., Vilstrup, H.** (2010). Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology*. 51: 1675–82.
- [97] **Weissenborn, K.** (2019). Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs*. 79 (Suppl 1), S5–S9.
- [98] **Romero-Gomez, M., Cordoba, J., Jover, R., del Olmo, J. A., Ramirez, M., Rey, R., et al.** (2007). Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 45, 879-885.
- [99] **Bajaj, J. S., Wade, J. B., Sanyal, A. J.** (2009). Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: Implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 50:2014.
- [100] **Vilstrup, H., Amodio, P., Bajaj, J., Cordoba, J., Ferenci, P., Mullen, K. D., Weissenborn, K. and Wong P.** (2014). Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. Vol. 60, No. 2.
- [101] **Lockwood, A. H.** (2004). Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 19, 345-349.
- [102] **Orsi, F.** (2018). HCC. In *Interventional Radiology Division, European Institute of Oncology* (pp. 43-82). Springer, Milan, Italy.
- [103] **Kim, H. Y., Jang, J. W.** (2015). Sarcopenia in the prognosis of cirrhosis: Going beyond the MELD score. *World J Gastroenterol* 21(25): 7637-764.
- [104] **Leise, M. D., Kim, W. R., Kremers, W. K., Larson, J. J., Benson, J. T., Therneau, T. M.** (2011). A Revised Model for End-Stage Liver Disease Optimizes Prediction of Mortality Among Patients Awaiting Liver Transplantation. *GASTROENTEROLOGY*. 140, 1952–1960.
- [105] **Özel, M.** (2007). *Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji*. (pp. 489–500). MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevleri. **Rufa, A., Dirchwolfa, M., Freemanb R. B.** (2021). From Child-Pugh to MELD score and beyond: Taking a walk down memory lane. *Annals of Hepatology*. 27, 100535.
- [106] **Bambha, K., Kamath, P. S.** (2023). *Model for End-stage Liver Disease (MELD)*. Retrieved from <https://www.uptodate.com>
- [107] **Ge, P. S., Runyon, B. A.** (2016). Treatment of Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med*. 375, 767-77.
- [108] **Wong, F., Watson, H., Gerbes, A., et al.** (2012). Satavaptan for the management of ascites in cirrhosis: efficacy and safety across the spectrum of ascites severity. *Gut*. 61, 108-16.

- [109] **Torres, V. E., Chapman, A. B., Devuyst, O., et al.** (2012). Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 367, 2407-18.111.
- [110] **Cruz-Jentoft, A. J. and A. A. Sayer.** (2019). Sarcopenia. *The Lancet*, 393 (10191), p. 2636-2646.
- [111] **Cruz-Jentoft, A.J., and Sayer, A.A.** (2019). Sarcopenia. *The Lancet*, 393(10191), 2636-2646.
- [112] **Yuan, S., and Larsson, S.C.** (2023). Epidemiology of sarcopenia: Prevalence, risk factors, and consequences. *Metabolism*, 155533.
- [113] **Santilli, V., Bernetti, A., Mangone, M., Paolini, M.** (2014). Clinical definition of sarcopenia. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 11(3), 177-80.
- [114] **Wilson, D., Jackson, T., Sapey, E., & Lord, J. M.** (2017). Frailty and sarcopenia: the potential role of an aged immune system. *Ageing Research Reviews*, 36, 1-10.
- [115] **Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., ... & Zamboni, M.** (2019). Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*, 48(1), 16-31.
- [116] **Tournadre, A., Vial, G., Capel, F., Soubrier, M., & Boirie, Y.** (2019). Sarcopenia. *Joint Bone Spine*, 2019. 86(3), 309-314.
- [117] **Kim, T.N., and Choi, K.M.** (2013). Sarcopenia: definition, epidemiology, and pathophysiology. *Journal Of Bone Metabolism*, 20(1), 1-10.
- [118] **Janssen, I.** (2011). The epidemiology of sarcopenia. *Clinics In Geriatric Medicine*, 27(3), 355-363.
- [119] **Carvalho do Nascimento, P. R., Bilodeau, M., & Poitras, S.** (2021). How do we define and measure sarcopenia? A meta-analysis of observational studies. *Age and Ageing*, 50(6), 1906-1913.
- [120] **Shafiee, G., Keshtkar, A., Soltani, A., Ahadi, Z., Larijani, B., & Heshmat, R.** (2017). Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta-analysis of general population studies. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 16, 1-10.
- [121] **Cannataro, R., Carbone, L., Petro, J. L., Cione, E., Vargas, S., Angulo, H., ... & Bonilla, D. A.** (2021). Sarcopenia: Etiology, Nutritional Approaches, and miRNAs. *Int J Mol Sci*, 22(18), 9724.
- [122] **Papadopoulou, S.K.** (2020). Sarcopenia: A Contemporary Health Problem among Older Adult Populations. *Nutrients*, 12(5), 1293.
- [123] **Rom, O., Kaisari, S., Aizenbud, D., & Reznick, A. Z.** (2012). Lifestyle and sarcopenia—etiology, prevention, and treatment. *Rambam Maimonides Medical Journal*, 3(4).
- [124] **Cho, M. R., Lee, S., & Song, S. K.** (2022). A Review of Sarcopenia Pathophysiology, Diagnosis, Treatment and Future Direction. *J Korean Med Sci*, 37(18), 146.
- [125] **Dhillon, R. J., & Hasni, S.** (2017). Pathogenesis and Management of Sarcopenia. *Clin Geriatr Med*, 33(1), 17-26.

- [126] Palus, S., Springer, J. I., Doehner, W., von Haehling, S., Anker, M., Anker, S. D., & Springer, J. (2017). Models of sarcopenia: Short review. *International Journal of Cardiology*, 238, 19-21.
- [127] Sayer, A.A. and A. Cruz-Jentoft. (2022). Sarcopenia definition, diagnosis and treatment: consensus is growing. *Age Ageing*, 51(10).
- [128] Beaudart, C., McCloskey, E., Bruyère, O., Cesari, M., Rolland, Y., Rizzoli, R., ... & Cooper, C. (2016). Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatrics*, 16, 1-10.
- [129] Bayram, H. M., & Güneş, F. (2020). Sarkopeni ve Beslenme Yaklaşımı. *Geratrik Bilimler Dergisi*, 3(1), 27-36.
- [130] Petermann - Rocha, F., Balntzi, V., Gray, S. R., Lara, J., Ho, F. K., Pell, J. P., & Celis - Morales, C. (2022). Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 13(1), 86-99.
- [131] Cruz-Jentoft, A. J., Baeyens, J. P., Bauer, J. M., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., ... & Zamboni, M. (2010). Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and Ageing*, 39(4), 412-423.
- [132] Kılınç, C. (2022). *Karaciğer Transplantasyonu Yapılan Hastalarda Sarkopeni Sıklığı, Sarkopeninin Prognosa Etkisi ve Karaciğer Transplantasyonu Sonrasında Sarkopeni Evreleri*. Yükseköğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi (Tez Numarası: 720584).
- [133] Buchard, B., Boirie, Y., Cassagnes, L., Lamblin, G., Coilly, A., & Abergel, A. (2020). Assessment of Malnutrition, Sarcopenia and Frailty in Patients with Cirrhosis: Which Tools Should We Use in Clinical Practice? *Nutrients*, 12(1), 186
- [134] Abellan van Kan, G., Cedarbaum, J. M., Cesari, M., Dahinden, P., Fariello, R. G., Fielding, R. A., ... & Vellas, B. (2011). Sarcopenia: biomarkers and imaging (International Conference on Sarcopenia research). *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 15, 834-846.
- [135] Hurst, C., Robinson, S. M., Witham, M. D., Dodds, R. M., Granic, A., Buckland, C., ... & Sayer, A. A. (2022). Resistance exercise as a treatment for sarcopenia: prescription and delivery. *Age and Ageing*, 51(2), afac003.
- [136] Robinson, S. M., Reginster, J. Y., Rizzoli, R., Shaw, S. C., Kanis, J. A., Bautmans, I., ... & Rueda, R. (2018). Does nutrition play a role in the prevention and management of sarcopenia? *Clinical Nutrition*, 37(4), 1121-1132.
- [137] Morley, J.E. (2018). Treatment of sarcopenia: the road to the future. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 9(7): p. 1196.
- [138] Remelli, F., Vitali, A., Zurlo, A., & Volpato, S. (2019). Vitamin D Deficiency and Sarcopenia in Older Persons. *Nutrients*, 11(12), 2861.
- [139] Uchitomi, R., Oyabu, M., & Kamei, Y. (2020). Vitamin D and Sarcopenia: Potential of Vitamin D Supplementation in Sarcopenia Prevention and Treatment. *Nutrients*, 12(10), 3189.

- [140] Ebadi, M., Bhanji, R. A., Mazurak, V. C., & Montano-Loza, A. J. (2019). Sarcopenia in cirrhosis: from pathogenesis to interventions. *J Gastroenterol*, 54(10), 845-859.
- [141] Tandon, P., Montano-Loza, A. J., Lai, J. C., Dasarathy, S., & Merli, M. (2021). Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 75, S147-S162.
- [142] Nishikawa, H., Fukunishi, S., Asai, A., Nishiguchi, S., & Higuchi, K. (2021). Sarcopenia and Frailty in Liver Cirrhosis. *Life (Basel)*, 11(5), 399.
- [143] Dhaliwal, A., & Armstrong, M. J. (2020). Sarcopenia in cirrhosis: A practical overview. *Clin Med (Lond)*, 20(5), 489.
- [144] Plauth, M., Bernal, W., Dasarathy, S., Merli, M., Plank, L. D., Schütz, T., Bischoff, S. C. (2019). ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr*. 38(2), 485-521.
- [145] Chiu, E., Marr, K., Taylor, L., Lam, L., Stapleton, M., Tandon, P., Raman, M. (2019). Malnutrition Impacts Health-Related Quality of Life in Cirrhosis: A Cross-Sectional Study. *Nutrition in Clinical Practice*. 35, 1, (119-125).
- [146] Calisgan, E., et al. (2020). The effects of physiotherapy methods combined with respiratory and relaxation exercises on patients with major depression." *Medicine* 9.4, 837-43.
- [147] Román, E., García-Galcerán, C., Torrades, T., Herrera, S., Marín, A., Doñate, M., Alvarado-Tapias, E., Malouf, J., Náchter, L., Serra-Grima, R., Guarner, C., Cordoba, J., Soriano, G. (2016). Effects of an Exercise Programme on Functional Capacity, Body Composition and Risk of Falls in Patients with Cirrhosis: A Randomized Clinical Trial. *PLoS One*. 11(3):e0151652.
- [148] Román, E., Teresa, Torrades, M. T., Nadal, M. J., Ca'rdenas, G., Nieto, J. C., Vidal, S., Bascuñ ana, H., Juá rez, C., Guarner, C., Có rdoba J., Soriano, G. (2014). Randomized Pilot Study: Effects of an Exercise Programme and Leucine Supplementation in Patients with Cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 59, 1966–1975.
- [149] Chen, H. W., Ferrando, A., White, M. G., Dennis, R. A., Xie J., Pauly, M., Park, S., Bartter, T., Dunn, M. A., Ruiz-Margain, A., Kim, W. R., Duarte-Rojo, A. (2020). Home-Based Physical Activity and Diet Intervention to Improve Physical Function in Advanced Liver Disease: A Randomized Pilot Trial. *Digestive Diseases and Sciences*. 65, 3350–3359.
- [150] Gu, D. H., Kim, M. Y., Seo, Y. S., Kim, S. G., Lee, H. A., Kim, T. H., et al. (2018). Clinical usefulness of psoas muscle thickness for the diagnosis of sarcopenia in patients with liver cirrhosis. *Clinical and Molecular Hepatology*. 24, 319-330.
- [151] Peterson, S. J., Braunschweig, C. A. (2016). Prevalence of Sarcopenia and Associated Outcomes in the Clinical Setting. In *Nutrition in Clinical Practice* Vol (31 Number 1. pp. 40-48).
- [152] van Vugt, J. L. A., Levolger, S., R. W. F. de Bruin, W. F., van Rosmalen, J., Metselaar, H. J., IJzermans, J. N. M. (2016). 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*. 16, 2277–2292.

- [153] **Kuchay, M. S., Montoro, J. I. M., Kaur, P., García, J.C. F., Molina, B. R.** (2022). Non-alcoholic fatty liver disease-related fibrosis and sarcopenia: An altered liver-muscle crosstalk leading to increased mortality risk. *Ageing Research Reviews*. 80, 101696.
- [154] **European Association for the Study of the Liver.** (2018). EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *Journal of Hepatology*.
- [155] **Detsky, A. S., McLaughlin J.R., Baker, J.P., et al.** (1987). What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN*. 11, 8-13.
- [156] **Gottschall C. B. A., Alvares-da-Silva M. R., Camatgo, A. C. R., et al.** (2004). Nutritional assessment in patients with cirrhosis: the use of indirect calorimetry. *Arq. Gastroenterol*. 41, 220-224.
- [157] **Jones, C. H., Wolfenden, R. C., Wells, L. M.** (2004). Is subjective global assessment a reliable measure of nutritional status in hemodialysis? *J Ren Nutr*. 14, 26 – 30.
- [158] **Cupisti, A., D'Alessandro, C., Morelli, E., et al.** (2004). Nutritional status and dietary manipulation in predialysis chronic renal failure patients. *J Ren Nutr*. 14, 127 – 133.
- [159] **Planas, M., Audivert, S., Pe´ rez-Portabella, C., et al.** (2004). Nutritional status among adult patients admitted to a university-affiliated hospital in Spain at the time of genoma. *Clin Nutr*. 23,1016–1024.
- [160] **Suliman, M. E., Qureshi, A. R., Stenvinkel, P., et al.** (2005). Inflammation contributes to low plasma amino acid concentrations in patients with chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr*. 82, 342–349.
- [161] **Acosta Escribano, J., Go´mez-Tello, V., Ruiz Santana, S.** (2005). Nutritional assessment of the severely ill patient [in Spanish]. *Nutr Hosp* 20 (suppl 2), 5–8.
- [162] **Smith, C., Woessner, M. N., Sim, M., Levinger, I.** (2022). Sarcopenia definition: Does it really matter? Implications for resistance training. *Ageing Research Reviews*. 78, 101617.
- [163] **Frontera, W. R., Hughes, V. A., Fielding, R.A., Fiatarone, M. A., Evans, W. J., Roubenoff R.** (2000). Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study. *J Appl Physiol*. 88, 1321–1326.
- [164] **Baar, K.** (2006). Training for endurance and strength: lessons from cell signaling. *Med. Sci Sports Exerc*. 38, 1939-1944.
- [165] **Dietrich. R., Bachmann, C., Lauterburg, B. H.** (1990). Exercise-induced hyperammonemia in patients with compensated chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 25, 329-334.
- [166] **Garcia-Pagan, J. C., Santos, C., Barbera J.A., Luca, A., Roca, J., Rodriguez-Roisin, R, et al.** (1996). Physical exercise increases portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology*. 111, 1300-1306.
- [167] **Berzigotti, A., Albillos A., Villanueva, C., Genesca J., Ardevol A., Augustin, S, et al.** (2017). Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal

hypertension in patients with cirrhosis and obesity: the SportDiet study. *Hepatology*. 65, 1293-1305.

- [168] McNally, B. B., Carey, E. J. (2018). Objective Versus Subjective Assessment of Functional Status in Candidates for Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 50, 3508-3512.
- [169] Cox-Flaherty, K., Moutchia, J., Krowka, M. J., Al-Naamani, N., Fallon, M. B., DuBrock, H., Forde, K. A., Krok, K., Doyle, M. F., Kawut, S. M., Ventetuolo, C. E. (2023). Six-Minute walk distance predicts outcomes in liver transplant candidates. *Liver Transplantation*. 29(5), 521-530.
- [170] Uojima, H., Sakurai, S., Hidaka, H., Kinbara, T., Sung, I. H., Ichita, C., Tokoro, S., Masuda, S, et al. (2017). Effect of branched-chain amino acid supplements on muscle strength and muscle mass in patients with liver cirrhosis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 29, 1402–1407.



## EKLER

### EK A: Etik Kurul Kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 23.03.2021-9661



T.C.  
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-71306642-050.05.04-9661  
Konu : Etik Kurul Kararı

Uzm. Dr. Fatma GÜLDEN YÜKSEL  
Gastroenteroloji ve Hepatoloji ABD

24.02.2021 tarihinde yapılan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu toplantısında "Dekompanse Sirozlu Hastalarda Kas Kitlesinin Korunmasında Fizik Egzersiz ve Beslenmenin Rolü " başlıklı başvurunuz değerlendirilmiş olup karar yazısı ektedir.  
Bilgilerinize.

Prof.Dr. Özcan KARAMAN  
Başkan

Ek: -Karar yazısı (3 sayfa)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.  
Belge Doğrulama Kodu BELC3YHB7 Pın Kodu 06402 Belge Takip Adresi <https://www.turkiye.gov.tr/bezmialem-vakif-universitesi-cbys>  
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Adnan Menderes Bulvarı (Vatan Caddesi) Fatih/  
İstanbul Bilgi için: Merve İNCE  
Telefon No 0 (212) 523 22 88 Faks No:0 (212) 533 23 26 Unvan: Memur  
e-Posta: info@bezmialem.edu.tr İnternet Adresi: www.bezmialem.edu.tr

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

## EK B: Hasta Grubu Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

### HASTA GRUBU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (BGOF)

#### **ÇALIŞMANIN ADI: DEKOMPANSE SİROZLU HASTALARDA KAS KİTLESİNİN KORUNMASINDA FİZİK EGZERSİZ VE BESLENMENİN ROLÜ**

Aşağıda bilgileri yer almakta olan bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini, olası yararları ve risklerini ya da rahatsızlık verebilecek yönlerini anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer çalışmaya katılma kararı verirseniz, **Çalışmaya Katılma Onayı Formu**'nu imzalayınız. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Çalışmaya katıldığınız için size herhangi bir ödeme yapılmayacak ya da sizden herhangi bir maddi katkı/malzeme katkısı istenmeyecektir.

#### **ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI:**

Karaciğer sirozu olan hastalar kas kitlesinde, kas kuvvetinde ve kas fonksiyonlarında azalma yönünden yüksek risk taşımaktadır. Bu durum, azalmış fiziksel aktivite, yetersiz beslenme, protein katabolizması gibi pek çok nedenden kaynaklanmaktadır. Sirozlu hastalarda kas kitlesinin azalması yaşam kalitesinde ve yaşam süresinde azalma ile ilişkili olduğu gösterildiği için bu durumun iyileştirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya 50 gönüllü hasta alınacaktır. Çalışma Bezmialem Vakıf Üniv. Hastanesinde tek merkezli olarak yürütülecektir.

#### **ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:**

Gönüllüden çalışmanın başında ve sonunda 2 kez 10 cc kadar kan alınacaktır. İdrar tetkiki istenecektir. Kan ve idrar tetkiki Bezmialem Vakıf Üniv Hastanesinin biyokimya laboratuvarında yapılacaktır. 2 kez üst karın bilgisayarlı tomografisi ile hepatoselüler kanser gelişimi ve portal ven trombozu gelişimi, kas kitlesi ölçümü radyoloji laboratuvarında yapılacaktır. Kan ve idrar tetkikleri hastalar üzerinde diyet ve egzersizin kas değerlerine ve beslenme durumlarına etkisini görmek için istenecektir.

Çalışma başında ve sonunda vücut boy, kilo, kol ve bacak çevresi metre ile ölçülecektir. Hastalara sorularla 2 kez anket yapılacaktır. Hastalara diyetisyen önderliğinde siroz için uygun bir diyet listesi ve amino asit takviyesi verilecektir. Fizik tedavi ile birlikte hazırlanmış bir egzersiz programına 12 hafta süreyle katılımı istenecektir.

Çalışma işlemlerinin hasta açısından düşük riski mevcuttur. Egzersiz ve diyet için sirozlu hastalarda önemli bir risk bulunmamaktadır. Gereksiz radyasyon riski oluşmaması için son 1 ay içinde çekilmiş tomografi çalışmada kullanılabilir. Hepatoselüler kanser ve portal ven

trombozu gelişimi üst karın tomografi ile değerlendirilecektir. Bu durumların değerlendirilmesi yaşam süresi ve kalitesi için oldukça önem taşımaktadır.

Gönüllüler başlangıçta yapılacak bir çekilişle 2 gruba rastgele dağıtılacaktır. Bu grupta diyet tedavisi aynı iken egzersiz tedavisi plasebo egzersiz (gevşeme) şeklinde olacaktır. Hastalar haftada 3 kez 1'er saat egzersiz programına katılacaklardır.12 hafta bu program sürecektir.

#### **CALIŞMADA YER ALMAMIN YARARLARI NELERDİR?**

Çalışmada yer alınarak dekompanse sirozlu hastalarda önemli bir problem olan kas kitlesinin kaybının tedavisi için diyet ve egzersizin rolü araştırılacaktır. Yararının gösterilmesi durumunda bu hastaların yaşam kalitesinde artma, yaşam sürelerinde uzama beklenmektedir.

#### **BU ÇALIŞMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?**

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

#### **CALIŞMAYA KATILMALI MIYIM?**

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Araştırma gönüllü için makul ölçüde beklenen yarar sağlamazsa bu durum gönüllüye bildirilecektir.

Araştırma konusuyla ilgili, gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllü veya kanuni temsilcisine zamanında iletilecektir.

Gönüllünün kendi hakları veya araştırmayla ilgili herhangi bir istenmeyen olay hakkında daha fazla bilgi temin etmek için günün her saatinde erişip temasa

#### **GÖNÜLLÜLERİN SORUMLULUKLARI**

Hastalardan kendilerine daha önceden bildirilen diyet ve egzersiz programına uymaları, bir olumsuzluk yaşamaları durumunda aşağıdaki başvurulacak kişi ile iletişime geçmeleri ve kontrol vizitleri için takiplere gelmeleri beklenmektedir.

#### **KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?**

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar izleyiciler, yoklama yapan kişiler ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya kanuni temsilcinin söz konusu erişime izin vermiş olacağı anlaşılacaktır.

#### **SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAŞVURULACAK KİŞİLER :**

<i>Gönüllü Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Telefon:</i>		

<i>Vasi (var ise ) Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Telefon:</i>		

<i>Görüşme Tanığı Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Telefon:</i>		

<i>Araştırmacı Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Telefon:</i>		

## EK C: Kontrol Grubu Hasta Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

### KONTROL GRUBU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (BGOF)

#### CALIŞMANIN ADI: DEKOMPANSE SİROZLU HASTALARDA KAS KİTLESİNİN KORUNMASINDA FİZİK EGZERSİZ VE BESLENMENİN ROLÜ

Aşağıda bilgileri yer almakta olan bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini, olası yararları ve risklerini ya da rahatsızlık verebilecek yönlerini anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer çalışmaya katılma kararı verirsiniz, **Çalışmaya Katılma Onayı Formu**'nu imzalayınız. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Çalışmaya katıldığınız için size herhangi bir ödeme yapılmayacak ya da sizden herhangi bir maddi katkı/malzeme katkısı istenmeyecektir.

#### CALIŞMANIN KONUSU VE AMACI :

Karaciğer sirozu olan hastalar kas kitlesinde, kas kuvvetinde ve kas fonksiyonlarında azalma yönünden yüksek risk taşımaktadır. Bu durum, azalmış fiziksel aktivite, yetersiz beslenme, protein katabolizması gibi pek çok nedenden kaynaklanmaktadır. Sirozlu hastalarda kas kitlesinin azalması yaşam kalitesinde ve yaşam süresinde azalma ile ilişkili olduğu gösterildiği için bu durumun iyileştirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya 50 gönüllü hasta alınacaktır. Çalışma Bezmialem Vakıf Üniv. Hastanesinde tek merkezli olarak yürütülecektir.

#### CALIŞMA İŞLEMLERİ:

Gönüllüden çalışmanın başında ve sonunda 2 kez 10 cc kadar kan alınacaktır. İdrar tetkiki istenecektir. Kan ve idrar tetkiki Bezmialem Vakıf Üniv Hastanesinin biyokimya laboratuvarında yapılacaktır. 2 kez üst karın bilgisayarlı tomografisi ile hepatoselüler kanser gelişimi ve portal ven trombozu gelişimi, kas kitlesi ölçümü radyoloji laboratuvarında yapılacaktır. Kan ve idrar tetkikleri hastalar üzerinde diyet ve egzersizin kas değerlerine ve beslenme durumlarına etkisini görmek için istenecektir.

Çalışma başında ve sonunda vücut boy, kilo, kol ve bacak çevresi metre ile ölçülecektir. Hastalara sorularla 2 kez anket yapılacaktır. Hastalara diyetisyen önderliğinde siroz için uygun bir diyet listesi ve amino asit takviyesi verilecektir. Fizik tedavi ile birlikte hazırlanmış bir egzersiz programına 12 hafta süreyle katılımları istenecektir.

Çalışma işlemlerinin hasta açısından düşük riski mevcuttur. Egzersiz ve diyet için sirozlu hastalarda önemli bir risk bulunmamaktadır. Gereksiz radyasyon riski oluşmaması için son 1 ay içinde çekilmiş tomografi çalışmada kullanılabilir. Hepatoselüler kanser ve portal ven

trombozu gelişimi üst karın tomografi ile değerlendirilecektir. Bu durumların ortaya konması yaşam süresi ve kalitesi için oldukça önem taşımaktadır.

Gönüllüler başlangıçta yapılacak bir çekilişle 2 gruba rastgele dağıtılacaktır. Bu grupta diyet tedavisi aynı iken egzersiz tedavisi plasebo egzersiz (gevşeme) şeklinde olacaktır. Hastalar haftada 3 kez 1'er saat egzersiz programına katılacaklardır.12 hafta bu program sürecektir.

#### **ÇALIŞMADA YER ALMAMIN YARARLARI NELERDİR?**

Çalışmada yer alınarak dekompanse sirozlu hastalarda önemli bir problem olan kas kitlesinin kaybının tedavisi için diyet ve egzersizin rolü araştırılacaktır. Yararının gösterilmesi durumunda bu hastaların yaşam kalitesinde artma, yaşam sürelerinde uzama beklenmektedir.

#### **BU ÇALIŞMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?**

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

#### **ÇALIŞMAYA KATILMALI MIYIM?**

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Araştırma gönüllü için makul ölçüde beklenen yarar sağlamazsa bu durum gönüllüye bildirilecektir.

Araştırma konusuyla ilgili, gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllü veya kanuni temsilcisine zamanında iletilecektir.

Gönüllünün kendi hakları veya araştırmayla ilgili herhangi bir istenmeyen olay hakkında daha fazla bilgi temin etmek için günün her saatinde erişip temasa geçebileceği kişi aşağıda yazılmıştır.

#### **GÖNÜLLÜLERİN SORUMLULUKLARI**

Hastalardan kendilerine daha önceden bildirilen diyet ve egzersiz programına uymaları, bir olumsuzluk yaşamaları durumunda aşağıdaki başvurulacak kişi ile iletişime geçmeleri ve kontrol vizitleri için takiplere gelmeleri beklenmektedir.

#### **KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?**

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar izleyiciler, yoklama yapan kişiler ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya kanuni temsilcinin söz konusu erişime izin vermiş olacağı anlaşılacaktır.

#### **SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAŞVURULACAK KİŞİLER :**

<i>Gönüllü Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Telefon:</i>		

<i>Vasi (var ise ) Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Telefon:</i>		

<i>Görüşme Tanığı Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Telefon:</i>		

<i>Araştırmacı Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Telefon:</i>		

## EK D:Yorgunluk Şiddet Ölçeği

Hastanın Adı Soyadı: \_\_\_\_\_ Tarih: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Bugün de dahil olmak üzere son bir hafta içinde ne derecede yorgun olduğunuzu öğrenmek istiyoruz. Lütfen tüm ifadeleri dikkatlice okuyunuz. Size en uygun rakamın olduğu bölgeyi işaretleyiniz

Puanlamaya Ait İfadeler		
1. Kesinlikle katılmıyorum	3. Katılmama eğilimindeyim	5. Katılma eğilimindeyim
2. Katılmıyorum	4. Kararsızım	6. Katılıyorum
		7. Kesinlikle katılıyorum

<b>1</b>	Yorgun olduğum zaman motivasyonum azalır.	<input type="text"/>
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
<b>2</b>	Egzersiz yapmak beni yoruyor.	<input type="text"/>
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
<b>3</b>	Kolay yorulurum.	<input type="text"/>
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
<b>4</b>	Yorgunluk fiziksel fonksiyonumu etkiler.	<input type="text"/>
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
<b>5</b>	Yorgunluk benim için sıklıkla problemlere neden olur.	<input type="text"/>
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
<b>6</b>	Yorgunluğum fiziksel fonksiyonumu sürdürmeme engel olur.	<input type="text"/>
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
<b>7</b>	Yorgunluk belirli görev ve sorumluluklarımı yerine getirmemi etkiler.	<input type="text"/>
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
<b>8</b>	Yorgunluk beni yetersiz bırakan en önemli 3(üç) şikâyetten biridir.	<input type="text"/>
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	
<b>9</b>	Yorgunluk işimi, aile veya sosyal yaşantımı etkiler.	<input type="text"/>
Hiç Katılmıyorum	0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum	

Krupp LBI, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD (1989) Arch Neurol 1989 Oct;46(10):1121-3

<2,8; Yorgunluk yok | >6,1; kronik yorgunluk sendromu



www.ftronline.com

Skor (ham toplam/9): \_\_\_\_\_

Tasarım ve düzenleme: Dr. Ender Salbaş 2016

## EK E: Subjektif Global Assessment

# Subjective Global Assessment Form

### MEDICAL HISTORY

Patient name: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

#### NUTRIENT INTAKE

- No change; adequate
- Inadequate; duration of inadequate intake \_\_\_\_\_
  - Suboptimal solid diet  Full fluids or only oral nutrition supplements  Minimal intake, clear fluids or starvation
- Nutrient Intake in past 2 weeks\*
  - Adequate \_\_\_\_\_  Improved but not adequate \_\_\_\_\_  No improvement or inadequate \_\_\_\_\_

#### WEIGHT

Usual weight \_\_\_\_\_ Current weight \_\_\_\_\_

- Non fluid weight change past 6 months
  - <5% loss or weight stability  5-10% loss without stabilization or increase  >10% loss or increase
  - If above not known, has there been a subjective loss of weight during the past six months?
    - None or mild  Moderate  Severe
- Weight change past 2 weeks\* Amount (if known) \_\_\_\_\_
  - Increased  No change  Decreased

#### SYMPTOMS (Experiencing symptoms affecting oral intake)

- Pain on eating  Anorexia  Vomiting  Nausea  Dysphagia  Diarrhea
  - Dental problems  Feels full quickly  Constipation
  - None  Intermittent/mild/low  Constant/severe/multiple
- Symptoms in the past 2 weeks\*
  - Resolution of symptoms  Improving  No change or worsened

#### FUNCTIONAL CAPACITY (Fatigue and progressive loss of function)

- No dysfunction
- Reduced capacity; duration of change \_\_\_\_\_
  - Difficulty with ambulation/normal activities  Bed/chair-bound
- Functional Capacity in the past 2 weeks\*
  - Improved  No change  Decrease

#### METABOLIC REQUIREMENT

High metabolic requirement  No  Yes

#### PHYSICAL EXAMINATION

Loss of body fat  No  Mid/Moderate  Severe  
 Loss of muscle mass  No  Mid/Moderate  Severe  
 Presence of edema/ascites  No  Mid/Moderate  Severe

#### SGA RATING

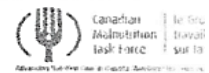
- A** Well-nourished Normal  **B** Mildly/moderately malnourished Some progressive nutritional loss  **C** Severely malnourished Evidence of wasting and progressive symptoms

#### CONTRIBUTING FACTOR

- CACHEXIA** - (fat and muscle wasting due to disease and inflammation)  **SARCOPENIA** - (reduced muscle mass and strength)

\*See page 2 SGA Rating for more description.

April 2017



# Subjective Global Assessment Guidance For Body Composition

## SUBCUTANEOUS FAT

Physical examination	Normal	Mild/Moderate	Severe
Under the eyes	Slightly bulging area	Somewhat hollow look; Slightly dark circles	Hollowed look; dark circles; sunken cheeks
Ticeps	Large space between fingers	Some depth to fat tissue, but not ample. Loose fitting skin	Very little fat tissue. Aches and pains in upper arms
Ribs, lower back, sides of trunk	Chest is full, ribs do not show. Slight to no protrusion of the iliac crest	Ribs obvious, but indentations are not marked. Iliac Crest somewhat prominent	Indentations between ribs obvious. Iliac crest is very prominent

## MUSCLE WASTING

Physical examination	Normal	Mild/Moderate	Severe
Temple	Well-defined muscle	Slight depression	Hollowing; deep depression
Clavicle	Not visible in males; may be visible but not prominent in females	Some protrusion; may not be all the way along	Protruding prominent along clavicle
Shoulder	Rounded	No square look; acromion process may protrude slightly	Square look; bones protrude
Scapula/ribs	Bones not prominent; no significant depressions	Mild depressions or bone may show slightly; not all areas	Bones prominent; deep troughs between ribs
Quadriceps	Well defined	Depression/atrophy medially	Prominent femur. Significant depression medially
Interossea vs muscle between thumb and forefinger (back of hand)**	Muscle protrudes; could be flat in females	Slightly depressed	Flat or depressed area

## FLUID RETENTION

Physical examination	Normal	Mild/Moderate	Severe
Edema	None	Pitting edema of extremities / pitting to knees, possible sacral edema if bedridden	Pitting beyond knees, no pitting to knees, possible sacral edema if bedridden
Ascites	Absent	Present (may only be present on imaging)	

**A - Well-nourished** no decrease in food/nutrient intake; < 5% weight loss; no/minimal symptoms affecting food intake; no decline in function; deficit in fat or muscle mass. **OR** \*an individual with criteria for SGA B or C but with recent adequate food intake; non-food weight gain due to recent improvement in symptoms allowing adequate oral intake; significant recent improvement in function; and chronic deficit in fat and/or muscle mass but with recent clinical improvement in function.

**B - Mildly/moderately malnourished** definite decrease in food/nutrient intake; 5% - 10% weight loss without stabilization or gain; mild/moderate symptoms affecting food intake; moderate functional deficit or recent deterioration; mild/moderate loss of fat and/or muscle mass. **OR** individual meeting criteria for SGA C but with improvement (but not adequate) of oral intake; recent stabilization of weight; decrease in severity of affecting oral intake, and stabilization of functional status.

**C - Severely malnourished** severe deficit in food/nutrient intake; > 10% weight loss which is ongoing; significant symptoms affecting food intake; severe functional deficit. **OR** \*recent significant deterioration; obvious signs of fat and/or muscle loss.

**Cachexia** – If there is an underlying predisposing disorder (e.g. malignancy) and there is evidence of reduced muscle and fat and no, or only improvement with optimal nutrient intake, this is consistent with cachexia.

**Sarcopenia** – If there is an underlying disorder (e.g. aging) and there is evidence of reduced muscle and strength and no, or limited improvement with optimal nutrient intake.

\*\*In the elderly prominent tendons and hollowing is the result of aging and may not reflect malnutrition.

## EK F: 6 dakika yürüme testi

Hastanın Adı Soyadı: \_\_\_\_\_ Tarih: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Orta-ciddi kalp veya akciğer hastalığında tedavi yanıtını değerlendirmek ya da tek seferlik ölçümle (Alzheimer, yaşlı hasta, MS, Parkinson, osteoartrit, spinal kord yaralanması, inme gibi hastalıklarda) kişinin mortalite ve morbiditesinde belirleyici olan fonksiyonel kapasitesini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir testtir.

Testin yapılacağı alanın en az 30 metre uzunluğunda, düz ve sert zemine sahip bir koridor olmalıdır. Koridor uzunluğu 3m'de bir işaretlenmelidir. Dönüş bölgeleri turuncu renkli trafik konisi gibi bir cisimle belirtilmelidir. Başlangıç ve bitiş için bir çizgi belirlenmelidir (yürüme etabının toplam 60m olması önerilir. 30 m'den kısa koridorda dönüşler ekstra yavaşlama ve zaman kaybına neden olacağı için sonucun daha düşük ölçülmesine neden olur. Yürüyüş tempo ve ritmini cihaz sabitlediği için yürüme bandında testin yapılması önerilmez). Test için önerilen malzemeler; kronometre, etap saymak için bir araç, dönüş noktalarını belirleyen koniler, kolay ulaşılabilir bir yere konmuş sandalye, oksijen desteği (ihtiyaç halinde vermek üzere), tansiyon aleti, defibrilatör (MI vs durumunda). Hasta rahat kıyafet ve yürüyüş için uygun yapıda ayakkabı giymiş olmalı. Her zamanki kullandığı baston, walker gibi yardımcı yürüme cihazlarını kullanabilir. İlaç vs tedavisini her zamanki gibi alır. Testten önce hafif yemek yemiş olmalıdır. Testten önceki 2 saat içinde ağır bedensel aktivite yapmamış olmalıdır.

Test yapılmadan önce ısınma periyodu yapılmamalıdır. Eğer başka gün tekrar edilecekse mümkün mertebe aynı saatlerde yapılmalıdır. Hasta başlangıç çizgisinin yakınındaki bir sandalyede oturarak 10 dk dinlenir. TA ölçümü ve MI anjina öyküsü sorgulanır. Hasta ile beraber yürümeyiniz. Hasta konuşmadan yürümelidir. Tamamlanan her dakika sonrasında "Gayet güzel gidiyor. ... dakikanız kaldı" (her dakikaya ait süre ) söylenir.

### Hastaya okunacak yönerge:

Bu testin hedefi 6 dakika içinde yürüebileceğiniz en fazla mesafeyi yürümenizdir. Bu süre boyunca yorulacaksınız. Belki nefesiniz daralacak ve kendinizi çok yorgun hissedebilirsiniz. İhtiyaç duyduğunuz yer ve zamanda yavaşlayıp durabilir ve dinlenebilirsiniz. Bu sırada duvara tutunabilirsiniz. Ancak kendinizi hazır hissettiğiniz an tekrar yürümeye başlayın. Her 2 işaret mesafesinin arasında durmadan, beklemeden gidip gelerek yürüyeceksiniz. Şimdi size nasıl yürüyeceğinizi ve dönerken hiç beklemeden nasıl devam edeceğinizi göstereceğim. Siz e başla dediğimde yürümeye başlayın. "Başla"

### Ortalama Yürüme Mesafeleri:

KOAH: 380m (<160m artmış mortalite) 20-50 yaş E/K: 590-640m 60-70yaş E/K: 570/540m 70-80yaş E/K: 530 / 470m

**Mutlak kontrendikasyon:** Son 1 ay içinde miyokard enfarktüsü geçirmiş olmak ya da anstabil anjina yakınması olmak.

**Görece kontrendikasyon:** istirahat kalp hızı >120, TA >180/100

ATS Conferences Draft 1 6 2014 10/10

## EK G: Berg-Denge Anketi

Hastanın Adı Soyadı: \_\_\_\_\_ Tarih: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

1	Oturma Pozisyonundayken Ayağa Kalkmak
	<b>Yönerge:</b> Lütfen ayağa kalkın. Ellerinizden destek almamaya çalışın.
	<input type="checkbox"/> 4 Ellerinizi kullanmadan ayağa kalkabilir ve kendi kendine denge sağlayabilir.
	<input type="checkbox"/> 3 Ellerini kullanarak ayağa kalkabilir.
	<input type="checkbox"/> 2 Birkaç denemeden sonra ellerini kullanarak ayağa kalkabilir.
	<input type="checkbox"/> 1 Ayağa kalkmak ve denge kurmak için çok az yardıma ihtiyacı vardır.
<input type="checkbox"/> 0 Ayağa kalkmak için orta düzeyde ya da çok yardıma ihtiyacı vardır.	
2	Desteksiz Ayakta Durmak
	<b>Yönerge:</b> Lütfen hiçbir yere tutunmadan iki dakika ayakta durun.
	<input type="checkbox"/> 4 2 dakika emniyetli bir şekilde ayakta durabilir.
	<input type="checkbox"/> 3 Gözetim altında 2 dakika ayakta durabilir.
	<input type="checkbox"/> 2 Desteksiz 30 saniye ayakta durabilir.
	<input type="checkbox"/> 1 Desteksiz 30 saniye ayakta durabilmek için birkaç denemeye ihtiyacı var.
<input type="checkbox"/> 0 Yardım almadan 30 saniye ayakta duramaz.	
3	Desteksiz Oturmak (Arkaya Yaslanmadan Oturmak) (2. Soru 4 puan işaretlenmişse soruyu atlayınız)
	<b>Yönerge:</b> Lütfen kollarınızı kavuşturarak iki dakika oturun.
	<input type="checkbox"/> 4 Emniyetli bir şekilde 2 dakika oturabilir.
	<input type="checkbox"/> 3 Gözetim altında 2 dakika oturabilir.
	<input type="checkbox"/> 2 30 saniye oturabilir.
	<input type="checkbox"/> 1 10 saniye oturabilir.
<input type="checkbox"/> 0 Desteksiz 10 saniye oturamaz.	
4	Ayaktayken Oturma Pozisyonuna Geçmek
	<b>Yönerge:</b> Lütfen oturun.
	<input type="checkbox"/> 4 Ellerinden asgari düzeyde yardım alarak emniyetli bir şekilde oturabilir.
	<input type="checkbox"/> 3 Ellerinden yardım alarak kontrollü bir şekilde oturur.
	<input type="checkbox"/> 2 Bacaklarıyla sandalyeden destek alarak kontrollü bir şekilde oturur.
	<input type="checkbox"/> 1 Kendi başına oturabilir ama kontrollü değildir.
<input type="checkbox"/> 0 Oturmak için yardıma ihtiyacı vardır.	
5	Transfer
	<b>Yönerge:</b> Sandalyeleri transfer yapılacak şekilde göre yerleştirin. Hastaya bir kollu bir de kolluksuz koltuğa doğru yer değiştirmesini söyleyin. İki sandalye (biri kollu diğeri kolluksuz) ya da bir yatak ve bir koltuk kullanabilirsiniz.
	<input type="checkbox"/> 4 Ellerini çok az kullanarak emniyetli bir şekilde transfer olabiliyor.
	<input type="checkbox"/> 3 Emniyetli bir şekilde transfer olabiliyor, ellerini kesinlikle kullanıyor.
	<input type="checkbox"/> 2 Sözlü kılavuzlukla ve gözetimle veya gözetimsiz transfer olabiliyor.
	<input type="checkbox"/> 1 Yardım edecek bir kişiye gereksinimi var.
<input type="checkbox"/> 0 Güvende olabilmesi için yardım edecek veya gözetilecek iki kişiye gereksinimi var.	

## Berg Denge Ölçeği Sayfa - 2

### Gözler Kapalıyken Desteksiz Ayakta Durmak

**Yönerge:** Lütfen gözlerinizi kapayın ve ayakta 10 saniye hareketsiz durun.

6

- 4 10 saniye emniyetli bir şekilde ayakta durabilir.
- 3 Gözetim altında 10 saniye ayakta durabilir.
- 2 3 saniye ayakta durabilir.
- 1 Gözlerini üç saniyeden fazla kapalı tutamaz ama ayakta sabit durabilir.
- 0 Düşmemek için yardıma ihtiyacı vardır.

### Ayaklar Bitişikken Desteksiz Ayakta Durmak

**Yönerge:** Ayaklarınızı birleştirin ve tutunmadan ayakta durun.

7

- 4 Kendi başına ayaklarını birleştirip 1 dakika emniyetli bir şekilde ayakta durabilir.
- 3 Kendi başına ayaklarını birleştirip 1 dakika gözetim altında ayakta durabilir
- 2 Kendi başına ayaklarını birleştirip 30 saniye ayakta durabilir.
- 1 Yardım ile istenilen pozisyona gelebilir, ama ayaklar bitişik vaziyette ancak 15 saniye ayakta durabilir.
- 0 Yardım ile istenilen pozisyona gelebilir, ama bu pozisyonu 15 saniye muhafaza edemez.

### Ayaktayken Kollar Gergin Öne Doğru Uzanmak

**Yönerge:** Kollarınızı 90 derece kaldırın. Parmaklarınızı uzatın ve öne doğru uzanabildiğiniz kadar uzanın. [Gözetmen eller 90° iken hastanın parmak uçları hizasında bir cetvel tutar. Öne uzanırken hastanın parmakları cetvele değmemelidir. Hastanın en ileri uzanabildiği noktada parmak uçlarının kat ettiği mesafe kaydedilmelidir. Gövdenin dönmesini önlemek için, hastaya mümkünse iki kolunu da uzatmasını söyleyin].

8

- 4 Rahatça öne uzanabilir >25 cm.
- 3 Rahatça öne uzanabilir >12,5 cm.
- 2 Rahatça öne uzanabilir >5 cm.
- 1 Öne uzanabilir ama gözleme ihtiyacı vardır.
- 0 Öne uzanmaya çalışırken dengesini kaybeder/dışarıdan destek gerekir.

### Ayaktayken Yerden Nesne Almak

**Yönerge:** Ayağınızın hemen önünde bulunan ayakkabıyı/terliği alın.

9

- 4 Terliği rahatça alabilir.
- 3 Terliği alabilir ama gözetim eşliğinde.
- 2 Terliği alamaz ama terliğe 2-5 cm kadar yaklaşabilir ve kendi kendine denge sağlayabilir.
- 1 Terliği alamaz, almaya çalışırken de gözetime ihtiyacı vardır.
- 0 Terliği almayı denemez/düşmemek ya da dengesini kaybetmemek için yardıma ihtiyacı vardır.

### Ayaktayken Sağ Ya Da Sol Omuz Üzerinden Dönerek Geriye Bakmak

**Yönerge:** Sol omzunuzun üzerinden dönerek arkanıza bakın. Aynısını sağ tarafınızda tekrar edin. [Gözetmen deneğin daha iyi bir dönüş hareketi gerçekleştirmesini sağlamak için deneğin arkasında yer alan bir nesneyi bakış noktası olarak belirleyebilir.]

10

- 4 Her iki vücut yanından da arkaya bakabiliyor ve ağırlık aktarımı iyi.
- 3 Sadece bir yanından arkaya bakabiliyor, diğer yandan olan bakışta denge aktarımı çok iyi değil.
- 2 Yanlara dönebiliyor ama dengesini koruyor.
- 1 Dönerken gözetime gereksinimi var.
- 0 Dengesini kaybetmemek veya düşmemek için yardıma gereksinimi var.

## Berg Denge Ölçeği Sayfa - 3

### 360° Dönmek

**Yönerge:** Tam daire çizerek şekilde kendi etrafınızda dönün. Durun. Sonra ters yönde tam daire çizin.

11

- 4 4 saniye ya da daha kısa sürede emniyetli bir şekilde 360 derece dönebilir.
- 3 4 saniye ya da daha kısa sürede sadece bir tarafa doğru emniyetli bir şekilde 360 derece dönebilir.
- 2 Emniyetli bir şekilde fakat yavaş bir şekilde 360 derece dönebilir.
- 1 Yakın gözetime ya da sözlü uyarıya ihtiyacı vardır.
- 0 Dönerken yardıma ihtiyacı vardır.

### Desteksiz Ayakta Dururken Değişerek Bir Ayağı Yere Basamak Veya Tabureye Yerleştirmek

**Yönerge:** İki ayağı da sırasıyla taburenin üstüne koyun. Her iki ayak da tabureye 4 kere değene kadar harekete devam edin.

12

- 4 Kendi başına emniyetli bir şekilde ayakta durabilir ve 20 saniyede 8 adımı tamamlayabilir.
- 3 Kendi başına ayakta durabilir ve 8 adımı 20 saniyeden daha uzun bir sürede tamamlayabilir.
- 2 Gözetim altında yardım almadan 4 adım tamamlayabilir.
- 1 Az yardımla 2 adım tamamlayabilir.
- 0 Düşmemek için yardıma ihtiyacı vardır/çaba gösteremez.

### Bir Ayak Önde Olarak Desteksiz Ayakta Durmak

**Yönerge:** Hastaya gösterin: Bir ayağınızı diğerinin tam önüne koyun. Bunu yapamıyorsanız, ayağınızı, topuk kısmı öteki ayağınızın başparmağı hizasına gelecek şekilde bir adım atın. (3 puan vermek için adımın mesafesi diğer ayağın uzunluğunu geçmeli ve duruşun genişliği deneğin normal yürüyüş adımıdaki genişliğe yakın olmalı.)

13

- 4 Normal yürüyüş adımını bağımsız olarak atabiliyor ve 30 saniye tutabiliyor
- 3 Ayağını diğerinin önüne bağımsız olarak koyabiliyor ve 30 saniye tutabiliyor.
- 2 Bağımsız olarak küçük adım atabiliyor ve 30 saniye tutabiliyor.
- 1 Adım atmak için yardıma ihtiyacı var ama 15 saniye durabiliyor
- 0 Adım atarken veya ayakta dururken yardıma ihtiyacı var.

### Tek Ayak Üstünde Durmak

**Yönerge:** Tek ayağın üzerinde durabildiğinizce fazla durun

14

- 4 Tek ayağı üzerinde 10 saniyeden daha fazla durabiliyor.
- 3 Tek ayağı üzerinde 5-10 saniye durabiliyor.
- 2 Tek ayağı üzerinde 3-5 saniye durabiliyor.
- 1 Tek ayağı üzerinde durabiliyor ancak bunu 3 devam ettiremiyor.
- 0 Tek ayağı üzerinde duramıyor.

### Puanlama

0-20: Yüksek Düşme Riski! Tekerlekli sandalye - Walker gerekli 21-40: Orta derecede düşme riski. Baston - Tripod gerekli 41-56: Düşük risk. Yardımcı araç gerekmez.

Berg KJ, Wood-Dauphinee S, (1995) Scand J Rehabil Med. 1995 Mar;27(1):27-36.

Toplam Skor (0-56): .....



www.ftronline.com

Tasarım ve düzenleme: Dr. Ender Salbaş 2020

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı ve Soyadı** : Fatma GÜLDEN YÜKSEL

**Doğum Yeri ve Tarihi** :

**E-posta** :

**Lisans** : Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi (2006)

**Mesleki Deneyim** : Bahçe / Osmaniye Devlet Hastanesi (2006-2008)  
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2009-2013)  
Van Muradiye Devlet Hastanesi (2013-2014)  
Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2014-2015)  
Galata Tıp Polikliniği (2015-2016)  
BAVU Gastroenteroloji/Hepatoloji Doktora (2017-halen)  
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi (2022-halen)

### **Yayınlar:**

**Efe, F. K., Dönderici, Ö., Demircan, S. K., Yıldız, P., Gülten, F. DİYABET TANISI KOYMADA AÇLIK PLAZMA GLUKOZ VE ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ ESAS ALINARAK HbA1C NİN DEĞERLENDİRİLMESİ.** (2014). Nobel Med. 10 (2), 39-43.