

DERLEME / REVIEW

Karaciğer Transplantasyonunda Beslenme Durumu ve İmmünonütrisyonun Etkisi

Nutritional Status and the Impact of Immunonutrition in Liver Transplantation

Yağmur Pınar AKKOYUN¹, İrem OLCA Y EMİNSOY²

¹ Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Doktora, Ankara, Türkiye.

² Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara, Türkiye.

Geliş tarihi/Received: 04.09.2024

Kabul tarihi/Accepted: 23.01.2024

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Yağmur Pınar AKKOYUN, Uzman Diyetisyen
Barbaros Mahallesi J.F.Kennedy Caddesi Kısım
Aptmanı 86/4 Çankaya/Ankara/ Türkiye
E-posta: yagmurpinar_97@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-9380-5304

İrem OLCA Y EMİNSOY, Dr. Öğr. Üyesi
ORCID: 0000-0002-3621-0662

Öz

Karaciğer nakli yapılan hastalarda, son dönem karaciğer yetmezliği nedeniyle karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasında çeşitli anormallikler ortaya çıkar. Bu durum, klinik durumda bozulmaya ve malnütrisyonla yol açar. Malnütrisyon, karaciğer nakli yapılan hastaların birçoğunda mevcuttur ve artan morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Bu hastalarda beslenme durumunun değerlendirilmesi, beslenme eksikliklerinin belirlenmesi ve düzeltilmesi için son derece önemlidir. Beslenme danışmanlığı ile gerektiğinde müdahale sağlanarak bu bozukluklar önlenebilir. Bu bağlamda diyetisyen, çeşitli beslenme sorunlarının çözümü için uygun beslenme tedavisi sağlayarak nakil ekibinin bir parçası olarak tamamlayıcı bir rol oynar. Naklin tüm aşamalarında yeterli beslenme desteği sağlanmalıdır. Beslenme tedavisi nakil öncesi, nakil esnası ve nakil sonrası dönemde devam etmelidir. Yetersiz beslenen hastalar için, nakil öncesi ve sonrası dönemde sağlanan immünonütrisyon, beslenme durumunun iyileşmesinde faydalı olmaktadır. Bu derleme kapsamında, karaciğer nakli yapılan hastalarda nakil öncesi ve sonrasında beslenme durumunun değerlendirilmesi adına kullanılan yöntemleri, nakil öncesi ve sonrası beslenme önerilerini ve tedavileri gözden geçirmek amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer, organ nakli, immünonütrisyon, beslenme durumu.

Abstract

In patients undergoing liver transplantation, various abnormalities in carbohydrate, lipid, and protein metabolism arise due to end-stage liver failure. These conditions lead to clinical deterioration and malnutrition. Malnutrition is present in many liver transplant patients and is associated with increased morbidity and mortality. Evaluating nutritional status and identifying and correcting nutritional deficiencies is extremely important for these patients. Nutritional counseling and necessary interventions can prevent these disorders. In this context, dietitians play a complementary role as part of the transplant team by providing appropriate nutritional therapy to address various nutritional issues. Adequate nutritional support should be provided at all stages of the transplant process. Nutritional therapy should continue in the pre-transplant, peri-transplant, and post-transplant periods. Immunonutrition provided before and after transplantation is beneficial for improving the nutritional status of malnourished patients. This review aims to examine the methods used to evaluate nutritional status before and after liver transplantation, as well as pre- and post-transplant nutritional recommendations and therapies.

Keywords: Liver, transplantation, immunonutrition, nutritional status.

1. Giriş

Vücutta görevini yapamayan organın yerine canlı vericiden veya kadavradan alınan sağlam bir organın nakledilmesine organ nakli (transplantasyon) denir (1). Transplantasyon, son dönem hastalığı olan hastaların hayatta kalmasını sağlamakta ve yaşam kalitesini iyileştirmektedir (2). Karaciğer nakli, son dönem karaciğer hastalığına yol açan birçok hastalık için kesin tedavi yöntemidir (3). Türkiye'de ise ilk karaciğer nakli 1988'de Mehmet Haberal tarafından gerçekleştirilmiştir. Haberal'ın çalışmalarıyla Türkiye Büyük Millet Meclisi, 1979 yılında organ nakline ilişkin yasa çıkarmıştır (4).

Organ naklinin başarısı önemli ölçüde hastanın beslenme durumuna bağlıdır. Besin tüketiminde azalma, metabolik bozukluklar, safra sekresyonunun azalmasına bağlı yağ emiliminin bozulması ve erken tokluk hissi gibi faktörler malnütrisyonu neden olmaktadır (5). Organ naklini takiben, hiperinflamatuvar durum ortaya çıkmaktadır. Bu inflamatuvar yanıt, metabolik gereksinimlerin artmasına ve gerekli besin öğelerinin tükenmesine yol açmaktadır. Bu durum, özellikle son dönem karaciğer yetmezliği (SDKY) olan ve yetersiz beslenen hastalarda, nakil sonrasında mekanik ventilasyon süresinin uzaması ve hastanede kalış süresinin artmasıyla daha belirgin hale gelmektedir (6). Organ nakli teknolojisinin ve perioperatif tedavinin gelişmesiyle birlikte karaciğer nakli sonrası 5 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %70-80'dir. Bu nedenle nakil sonrası bakım hastalar için oldukça önemlidir (7).

Malnütrisyon; hypoalbuminemiye ve sıvı-elektrolit dengesizliğine neden olduğundan hepatik hastalığın ilerlemesine yol açmaktadır. Protein enerji malnütrisyonu (PEM), karaciğer nakli bekleyen SDKY'li hastalarda sık görülen bir sorundur. PEM, nakil hastalarında morbidite, mortalite ve nakil sonrası sağ kalımın azalmasına neden olan bir risk faktörüdür (8). Ayrıca PEM hastayı; yara iyileşmesinde gecikme, mekanik ventilasyona bağlılık ve hastanede kalış süresinin uzaması gibi komplikasyonlara yatkın hale getirir. Bu dönemde hastalar yetersiz beslendiğinden sonuçlar giderek kötüleşmektedir. Ancak kötüleşen karaciğer fonksiyonları, nakli takiben normale dönme eğilimindedir (9). Nakil öncesi aşamada beslenme hedefleri, beslenme durumunun optimizasyonu ve beslenmeyle ilişkili semptomların tedavisini içerir. Nakil sonrası dönemde ise kaybedilen depoların yenilenmesi, enfeksiyonun önlenmesi ve iyileşmenin sağlanması için yeterli beslenme gereklidir. Beslenme eksikliklerinin tespit edilmesi, düzeltilmesi ve karaciğer naklinin tüm aşamalarında beslenme desteğinin sağlanması son derece önemlidir (10). Bu derlemenin amacı karaciğer nakli hastalarının beslenme durumunun değerlendirilmesi ve eksikliklerin giderilmesi için kullanılan yöntemler hakkında bilgilendirme yapmaktır.

1.1. Karaciğer Nakli ve Malnütrisyon

Karaciğer nakli gereken SDKY hastalarında sıkça görülen PEM, bağışıklık fonksiyonunun bozulması sonucu ameliyat öncesi enfeksiyonlara karşı duyarlılığı artırmaktadır (11). Ameliyat öncesi yetersiz beslenmeyi yansıtan iskelet kasi kütle kaybı veya sarkopeni, sık görülen bir komplikasyondur (8). Karaciğer nakline uygun hastalar, mortalite ve morbiditenin göstergesi olan sarkopeni riski açısından değerlendirilmelidir (5). Sarkopenili hastalarda perioperatif beslenme tedavisi karaciğer nakli sonrası sağ

kalımı iyileştirmektedir (12). Bu hastalarda malnütrisyon prevalansı oldukça yüksektir. Malnütrisyon oranları ameliyat öncesi %17-57, ameliyat sonrası ise %30-86 arasında değişmektedir (9, 13).

Karaciğer hastalığında çinko eksikliği, hiperglisemi ve artan proinflamatuvar sitokin düzeyleri, tuzsuz ve düşük proteinli diyetler, hipomagnezemi ve değişen tat duyusu, gastroparezi ve bağırsak geçiş süresinin uzaması, malabsorbsiyon ve azalan peristaltizm nedeniyle erken doygunluk gibi faktörlerden dolayı besin tüketimi azalır (9). SDKY hastalarında, azalmış glikojen depoları ve bozulmuş glikojenoliz nedeniyle glukoz intoleransı ortaya çıkar. Bu glukoneojeneze neden olur ve aminoasitlerin tükenmesiyle kas kütleleri azalır. Omega-6 (n-6) ve omega-9 (n-9) yağ asitlerinin seviyelerinde artış ve omega-3 (n-3) seviyelerinde azalmayla birlikte, çoklu doymamış yağ asitlerinin sentezi bozulur (8). Portal hipertansiyona bağlı olarak A, D, E ve K gibi yağda çözünen vitaminlerin emiliminin bozulması ve bakteriyel enfeksiyonların ortaya çıkması hiperkatabolik duruma neden olur (10).

1.2. Karaciğer Nakli ve Beslenme Durumunun Saptanması

Karaciğer nakli gereken SDKY hastalarında, ameliyat öncesi beslenme durumunun ameliyat sonrası morbiditenin belirleyicisi olduğu bilinmektedir (14). Beslenme durumunun tanısı, yeterli beslenme tedavisine yönelik ilk adımdır (9). Karaciğer nakline hazırlanan hastaların kapsamlı bir beslenme değerlendirmesinden geçmesi gerekmektedir. Bu hastaların birçoğunda görülen sıvı tutulumu ve organ büyümesi nedeniyle beden kütle indeksi (BKİ) ve antropometrik ölçümler genellikle doğru sonuç vermemektedir (15).

Subjektif Global Değerlendirme (SGD), kapsamlı bir anamnez ve fizik muayenesini içermektedir. Hastaları "iyi beslenmiş", "hafif-orta malnütrisyonlu" veya "ciddi derecede yetersiz beslenmiş" olarak derecelendirir. Avrupa Klinik Nutrisyon ve Metabolizma Derneği (ESPEN), antropometrik parametrelerle birlikte malnütrisyonun ciddiyetini değerlendirmek için SGD'nin kullanılmasını önermektedir (16). Bununla birlikte nakilden önce beslenme değerlendirilmesinde hem subjektif hem de objektif parametreleri birleştiren, SGD-Royal Free Hospital (RFH-SGD) da kullanılmaktadır. SGD'nin yanı sıra bu hastalarda Nutrisyonel Risk Tarama (NRS-2002), Malnütrisyon Tarama Aracı (MUST) ve Mini Nutrisyonel Değerlendirme (MNA) beslenme değerlendirmesinde kullanılan araçlardır (10). NRS-2002 ve MUST, hastanede yatan hastaları malnütrisyon riski açısından taramak için onaylanmış araçlardır ve ESPEN tarafından önerilmektedir (17).

Beslenme göstergesi olarak kullanılan biyokimyasal parametreler, retinol bağlayıcı protein düzeyleri ve serum transferrindir. Serum transferrin seviyesindeki azalma, protein alımındaki yetersizliği göstermektedir. Serum albümin, karaciğer fonksiyonunun önemli bir göstergesidir. Bununla birlikte, uzun bir yarılama ömrüne sahiptir ve erken karaciğer hasarını doğru bir şekilde yansıtmamaktadır. Prealbümin ise daha kısa bir yarılama ömrüne sahip olduğu için karaciğerdeki hasarı ve beslenme durumundaki değişimleri albümine göre daha iyi yansıtmaktadır (8). Prognostik Beslenme İndeksi (PBI), beslenme durumu ve sistemik inflamatuvar yanıtın bir göstergesi olarak kullanılan, serum albümin konsantrasyonu

ve toplam lenfosit sayısına göre hesaplanan bir indekstir (18). PBl, bir hastanın postoperatif mortalite ve morbitide riskini göstermektedir. Artan PBl'nin, karaciğer naklinden sonraki üç ayda mortaliteyle ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Karaciğer nakli öncesi düşük PBl, önemli ölçüde genel sağ kalım ile ilişkilidir (19).

BKİ, orta kol kas çevresi, triseps ve biseps deri kıvrım kalınlığı gibi antropometrik ölçümler SDKY hastalarında basit, hızlı, ucuz ve noninvaziv değerlendirme yöntemleridir (8). El kavrama kuvveti ve altı dakikalık yürüme testi gibi fonksiyonel testlerin, yalnızca değerlendirme için değil aynı zamanda beslenme müdahalelerini takip etmek için de iyi bir yöntem olduğu düşünülmektedir (9). Biyoelektrik İmpedans Analizi (BİA), vücudun temas noktaları arasında belirlenmiş bir frekansta alternatif elektrik akımına karşı vücudun direncini ölçer. BİA, vücudun doku içeriği hakkında bilgi sağlamaktadır. ESPEN, malnütrisyon riski taşıyan hastaları belirlemek için SGA veya antropometri parametrelerini ve BİA'yı önermektedir. ESPEN'e göre diğer beslenme skorları ek prognostik bilgi sağlamamaktadır (8).

Malnütrisyon, karaciğer nakli bekleyen birçok hastada yaşam kalitesinin kötüleşmesiyle ilişkilidir (15). Çeşitli yaşam kalitesi indeksleri ile değerlendirildiğinde SDKY hastalarında sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi önemli ölçüde düşüktür (20). Yapılan bir çalışmada karaciğer nakli sonrası değerlendirildiklerinde hastaların yaşam kalitesinin iyileştiği gözlemlenmiştir. Bu nedenle bu hastalarda komplikasyonları azaltması ve sağ kalımı artırması nedeniyle beslenme durumunun değerlendirilmesi son derece önemlidir (21).

1.3. Karaciğer Nakli Öncesi Beslenme

Karaciğer nakli öncesi beslenme tedavisinin ana hedefleri; malnütrisyonu engellemek, kas kaybını önlemek, enfeksiyon riskini en aza indirmek ve vitamin-mineral eksikliklerini gidermek için optimal miktarda enerji ve protein içeren bir diyet sağlamaktır (5, 8). Perioperatif beslenme, hepatoselüler fonksiyonu korur ve karaciğer rezeksiyonunda metabolik değişikliklere karşı katabolik yanıtı azaltır (22).

Enteral beslenme (EN), bağırsaktaki beslenme faktörlerinden yararlanabilmek adına yeterli oral alımı sürdüremeyen hastalar için tercih edilen beslenme yoludur ve bağırsak bariyerinin bütünlüğünü korumaktadır. Enfeksiyon, aşırı sıvı yüklemesi ve elektrolit dengesizliği riskleri taşıyan parenteral nütrisyona (PN) kıyasla EN daha düşük maliyetli olup, daha az komplikasyon riski taşımakta ve hastanede kalış süresini kısaltmaktadır. Organ naklinde EN'ye ilişkin ESPEN kılavuzları, ciddi beslenme riski olan hastalarda cerrahiden 10-14 gün önce beslenme desteğinin kullanılmasını önermektedir. ESPEN'e göre karaciğer hastalığında PN kullanımı, orta veya ciddi derecede yetersiz beslenen ve gastrointestinal fonksiyon bozuklukları nedeniyle oral veya EN yoluyla yeterli enerji alımını sağlayamayan hastalar için düşünülmelidir (8, 13). Yapılan bir çalışmada, yüksek riskli beslenme durumuyla birlikte en az 7 gün boyunca preoperatif beslenme (PN veya EN) alan hastalarda, komplikasyon oranının daha düşük ve ameliyat sonrası hastanede kalış süresinin daha kısa olduğu gözlemlenmiştir (10).

Hastaların karaciğer nakli için hazırlanan Cerrahi Sonrası İyileşme (Enhanced Recovery After Surgery, ERAS)

protokolünün yönergelerini takip etmesi önerilmektedir. ERAS kılavuzunda standart beslenme şemasına göre ameliyat öncesi dönemde diyetin enerji içeriğinin 30-35 kkal/kg/gün, protein desteğinin ise 1,5 g/kg/gün düzeyinde olması gerektiği belirtilmektedir (23). Tablo 1'de karaciğer nakli öncesi gereken beslenme önerileri mevcuttur.

1.3.1. Karaciğer Nakli Öncesi Enerji Gereksinimi

ESPEN kılavuzlarına göre nakil öncesi hastalarda yetersiz beslenmeyi önlemek için 30-35 kkal/kg enerji alımı önerilmektedir (17). Yetersiz enerji alımına bağlı negatif enerji dengesi, karaciğer nakli hastalarında risk faktörüdür. Hastaların çoğunda nakil öncesi ve sonrasında enerji dengesi negatiftir. Bu durum enfeksiyonların artışıyla ilişkilidir (24). Ancak bu dönemde gereksinimden fazla enerji alımı hepatik lipojenez, karaciğer fonksiyon bozukluğuna ve artan karbondioksit üretimine bağlı olarak solunum yükünde artışa neden olmaktadır (8).

1.3.2. Karaciğer Nakli Öncesi Karbonhidrat Gereksinimi

Karbonhidrat alımı yalnızca glukozla sağlanmalı ve protein dışı enerji ihtiyacının %50-60'ını karşılamalıdır. Aşırı glukoz yüklemesi şiddetli hiperglisemi, lipojenez ve karbondioksit üretiminin artmasına neden olmaktadır (8). Enerji alımının karbonhidratlarla sağlanması, glukoz üretimi için amino asitlerin kullanımını azaltarak protein kaynaklarının tükenmesini ve amonyak üretimini önlemek açısından gereklidir (9). Günlük yaklaşık 25-45 g posa (sindirilmeyen karbonhidrat) alımı karaciğeri, bakteriyel translokasyondan korur ve fekal amonyak atımını artırır (25).

1.3.3. Karaciğer Nakli Öncesi Yağ Gereksinimi

Karaciğer, lipid metabolizmasının temel organıdır. SDKY hastalarında esansiyel yağ asitlerinin ve bunların araşidonat gibi türevlerinin plazma seviyelerinin azalmış olması daha düşük sağ kalımla ilişkilidir. Lipitler ile protein dışı enerji gereksinimlerinin %30'u karşılanmalıdır. Yetersiz beslenen hastanın beslenmesinde dışkıda yağ testi kullanılarak yağ malabsorpsiyonu tespit edilmedikçe diyetteki yağ kısıtlanmamalıdır (8, 25). Omega-3 yağ asitlerinin, inflamatuvar doku hasarına karşı koruma sağladığı ve nakil sonrası, nakledilen karaciğerin hasarını azalttığı bildirilmiştir (9).

1.3.4. Karaciğer Nakli Öncesi Protein Gereksinimi

Protein alımı sınırlandırılmamalıdır. Nitrojen dengesinde iyileşme sağlanmalı ve tam proteinli formüller ile lösin, izolösin ve valin gibi dallı zincirli aminoasitlerden (DZAA) zengin formüller kullanılmalıdır. Protein alımı başlangıçta en az 0,8-1 g/kg/gün olmalıdır ve böbrek fonksiyonu iyileşen hastalarda tolere edildiği ölçüde 1,8-2,0 g/kg/gün'e kadar artırılmalıdır (8). Bu hastalarda yetersiz protein alımı (<0,8 g/kg), malnütrisyon ve mortalite ile ilişkilidir (9).

DZAA'lar, karaciğere ihtiyaç duymadan metabolize edilebildikleri için karaciğer yetmezliğinde kullanılırlar. Öte yandan aromatik aminoasitler (AAA'lar) (fenilalanin, triptofan ve tirozin) ise karaciğer yetmezliğinde etkili bir şekilde metabolize edilemediklerinden birikirler. Fisher oranı veya DZAA/tirozin oranı (BTR) olarak adlandırılan oran 3,5:1 olmalıdır ancak bu oran SDKY'li hastalarda 1:1'e düşerek AAA'ların kan-beyin bariyerini geçmesine neden olur. Bu da sahte nörotransmitterlerin sentezine yol açar ve SDKY'li hastalarda nöro bilişsel durumu etkiler (26).

Tablo 1. Karaciğer Transplantasyon Sürecinde Tıbbi Beslenme Tedavisi (5, 8, 9, 25)

PREOPERATİF DÖNEMDE BESLENME		POSTOPERATİF DÖNEMDE BESLENME	
Öneriler		Öneriler	
		Erken Dönem	Geç Dönem
Enerji	ESPEN'e göre 30-35 kkal/kg/gün veya BMH'nin 1,2 katı	ESPEN'e göre 30-35 kkal/kg/gün	Aşırı vücut ağırlığı artışına bağlı artan obezite riskinden dolayı enerji, gereksinim kadar verilmelidir.
	Enerjinin %50-60'ı		
Karbonhidrat	Glukoz infüzyonu günde 2-3 g/kg Günlük posa miktarı 25-45 g	Basit karbonhidrat alımı sınırlandırılmamalıdır.	İmmünsüpresif ilaçlardan dolayı artan diyabet riski sonucunda karbonhidrat alımı sınırlandırılmamalıdır.
Protein	ESPEN'e göre DZAA içeren 1,2-1,5 g/kg/gün	1,5-2,0 g/kg/gün	Gereksinim kadar alınmalıdır.
Yağ	Malabsorbsiyon yoksa kısıtlanmamalıdır. Enerjinin %30'u	Gereksinim kadar alınmalıdır.	Gereksinim kadar alınmalıdır.
Vitamin - Mineral	Gereksinime göre takviye yapılmalıdır.	Hastalığın şiddeti ve komplikasyonlara göre gereksinim kadar verilmelidir. (Osteopeni ve osteoporoz için D vitamini ve kalsiyum takviyesi)	Artan potasyum seviyesinden dolayı potasyumdan zengin besinlerin alımı sınırlandırılmamalıdır. Azalan magnezyum seviyesinden dolayı magnezyumdan zengin besinler tüketilmelidir.
Sodyum	2-3 g/gün	3 g/gün	Gereksinim kadar alınmalıdır.
İmmünonütrisyon	ESPEN, ciddi beslenme riski taşıyan hastalar için immünomodülatör formülleri (glutamin, arjinin, nükleotidler, n-3 yağ asitleri, HWP, DZAA) önermektedir.	Karaciğer nakli sonrası immünonütrisyona dair ortak bir görüş yoktur. ESPEN'e göre hepatik ensefalopati hastalarda DZAA ile zenginleştirilmiş formüller kullanılmalıdır.	Karaciğer nakli sonrası immünonütrisyona dair ortak bir görüş yoktur.
Enteral Beslenme	ESPEN, organ nakli sürecinde, nakilden 10-14 gün önce enteral beslenmenin başlatılmasını ve enfeksiyon riskini azaltmak için uygun probiyotikler ile birlikte kullanılmasını önermektedir.	ESPEN'e göre nakilden sonra enfeksiyon riskini azaltmak için 12-24 saat içinde EN'ye başlanmalıdır.	Beslenme açısından riskli altta olan hastalarda uygulanmalıdır.

Yapılan bir çalışmada nakil öncesi DZAA takviyesinin prealbümin ve BTR oranı gibi beslenme parametrelerini önemli ölçüde iyileştirdiği gözlemlenmiştir (11). DZAA, karaciğer hastalığı olanlarda karaciğer rejenerasyonunu ve nakil sonrası oluşan hasarı iyileştirmektedir (11, 27). Ameliyat öncesi takviye, karaciğer nakli hastalarında nakil sonrası bakteriyemi ve sepsis insidansını azaltmaktadır (28). Preoperatif dönemde DZAA takviyesinin karaciğer nakli hastalarında albümin ve prealbümin seviyelerini, BTR oranını, karaciğer rejenerasyonunu ve bağışıklık sistemi fonksiyonunu iyileştirdiği böylece postoperatif dönemde sepsisi ve çeşitli komplikasyonları önlediği bildirilmiştir (8).

Beta-Hidroksi-Beta-Metilbütirat (HMB), kas ve karaciğerde sentezlenen aktif bir lösin metabolitidir. HMB, iskelet kası kütlelerini korumak için yaygın olarak kullanılır. HMB'nin optimal dozu 3 g/gün olarak kabul edilir. Yapılan çalışmalar sonucunda karaciğer nakli sonrası HMB takviyesinin, kas fonksiyonunu iyileştirdiği ve kas kütlelerini artırdığı ayrıca akut rejeksiyon ve hastanede kalış süresinde azalma sağladığı belirtilmiştir (28, 29).

1.4. Karaciğer Nakli ve Mikro Besin Ögeleri

Karaciğer hastalıklarında vitamin ve mineral eksiklikleri yaygındır. Karaciğer hastalığının şiddeti arttıkça, yetersiz beslenme ve malabsorbsiyon nedeniyle besin rezervleri azalır (25). SDKY hastalarında tiamin depoları tükenmektedir. Bu tükenme, a-ketoglutarat dehidrojenazın azalan aktivitesine bağlı olarak artan beyin amonyak konsantrasyonları ile ilişkilidir. Antioksidan mikro besin ögelerindeki (selenyum, E vitamini, C vitamini) eksiklikler bu hastalarda yaygın olan oksidatif stresle ilişkilidir.

Karaciğer hastalıklarının tipik bir özelliği, hepatik A vitamini depolarında şiddetli bir azalma görülmesidir. Folat, B12 vitamini, kalsiyum, fosfor ve K vitamini düzeylerinde azalma ve bunlara bağlı olarak koagülopati yaygındır (8). Karaciğer nakli hastalarında, B12 vitamini takviyesinin proinflatuvar sitokin üretimini baskılayıp kronik inflamasyonu azalttığı ve doğal öldürücü hücreleri artırdığı gözlemlenmiştir (25). D vitamini, organ naklinde rejeksiyon ve enfeksiyona karşı koruyucu bir etkiye sahiptir (28). D vitamini, karaciğer naklinde bir immünomodülatör olarak görev almakta ve karaciğerin immün toleransını desteklemektedir (30). SDKY hastalarında emilimin azalması ve diüretiklerin neden olduğu idrar atılımının artması nedeniyle magnezyum ve çinko eksikliği yaygındır. Çinko takviyesi glukoz intoleransını iyileştirir ve amonyak seviyelerini azaltır (25). Öte yandan mikro besin ögelerinin fazlalığı da tehlikeli kabul edilmektedir. Örneğin artan serum ferritin düzeyi, siroz hastalarında mortalitenin bir göstergesidir (8).

1.5. Karaciğer Nakli Sonrası Beslenme ve Beslenmeyi Etkileyen Faktörler

Karaciğer hastalığına bağlı beslenme bozuklukları, karaciğer nakli ile düzeltilmektedir. Ancak nakil sonrası karaciğer fonksiyonlarının düzelmesi ve ameliyat sonrası iyileşmeye rağmen vücut kompozisyonundaki değişiklikler devam etmektedir. Kas tükenmesinin en az 12 ay devam ettiği bilinmektedir. Karaciğer nakli sonrasında çoklu tedavilerden kaynaklanan stresle karşı karşıya kalan greft fonksiyonunun iyileşmesi ve genel iyileşme hedefine yönelik beslenme desteği vurgulanmalıdır (8). Tablo 1'de karaciğer nakli sonrası erken ve uzun dönem için gereken beslenme önerileri mevcuttur.

Karaciğer nakli sonrası besin tüketiminde önemli bir artış olduğu bilinmektedir. Bu dönemde enerji ve protein ihtiyacı arttığı için nakil öncesi döneme göre miktarları artırılmaktadır. Karaciğer nakli hastalarında obezite; enerji alımındaki artış, karbonhidrat ve yağların daha yüksek miktarda tüketimi ile ilişkilidir (31). Birçok hastada nakilden kısa bir süre sonra yüksek potasyum seviyeleri görülmektedir. Bu kullanılan immünsüpresif ilaçların nefrotoksitesinden kaynaklanmaktadır (8). İmmünsüpresif tedavi nedeniyle hastalarda hipomagnezemi görülür ve bu nedenle magnezyum takviyesi önerilir. Bu dönemde magnezyum açısından zengin besin tüketimi sağlanmalıdır (8). Greyfurt, zerdeçal, zencefil, nar, portakal, kızılıçık suyu ve meyan kökü, sitokrom P450 aktivitesini modüle eden bileşenler içerir. Bu bileşenler, kandaki immünsüpresif ilaç düzeylerini artırabileceğinden nakil sonrası dönemde bu tür besinlerin tüketiminden kaçınılmalıdır (32). Karaciğer nakli sonrası beslenme durumu allogreft fonksiyonuna bağlıdır, allogreft reddedildiğinde nakilden önce mevcut olan beslenme bozukluklarının çoğu devam etmektedir. İyi fonksiyon gösteren bir greftte bile nakil sonrası uzun dönemde bazı beslenme bozuklukları tamamen normale dönmektedir (8).

1.5.1. Karaciğer Nakli Sonrası Erken Dönemde Beslenme

Karaciğer nakli sonrası erken dönemde beslenme tedavisinin amacı, protein yıkımını önlemek için yeterli protein ve enerjinin sağlanmasıdır. Nakilden sonraki 12 saat içinde EN'ye başlama, postoperatif enfeksiyonları azaltmakta ve nitrojen dengesini iyileştirmektedir. Hastalar beslenme gereksinimlerine uygun yeterli oral alımı sürdürürene kadar EN kesilmemelidir (8). Ameliyattan sonraki 48 saat içinde EN alan karaciğer nakli hastalarında, 48 saat sonra almaya başlayan hastalara kıyasla daha düşük bakteriyel sepsis riski olduğu bildirilmiştir (10). EN, total parenteral nütrisyon (TPN) ile karşılaştırıldığında postoperatif enfeksiyonun azalması ve nakil sonrası daha az metabolik komplikasyon riski ile ilişkilendirilmiştir (26).

Nakil sonrası hipermetabolizma, nakil öncesi katabolik durum ile ilişkilidir (9). Karaciğer naklinden sonra enerji ve protein gereksinimi artmaya devam etmektedir. Ameliyattan hemen sonraki aşamada protein katabolizması belirgin şekilde artar ve hastaların yaklaşık 1,5-2,0 g/kg protein alması gerekir. Artan protein yıkımı nakil sonrası ilk 2 hafta devam eder, bu nedenle yara ve hepatosit iyileşmesi için bu dönemde besin tüketiminin optimize edilmesi gerekir (9). Postoperatif komplikasyonları önlemek için enerji gereksinimi 30-35 kkal/kg olarak ayarlanmalıdır (10). Enteral immünomodüle edici diyetin postoperatif enfeksiyöz komplikasyonları azalttığı bilinmektedir. DZAA takviyesinin karaciğer naklinden sonra bakteriyemiyi azaltabileceği bildirilmiştir (10). DZAA takviyesi, erken nakil sonrası dönemde beslenme ve metabolik bozuklukları iyileştirebilir ve sonuç olarak nakil sonrası katabolik fazı kısaltabilir (30). Omega-3, arjinin ve nükleotidleri içeren bir immün modüler diyetin (İMD) karaciğer nakli sonrası hastalarda triseps deri kıvrım kalınlığını iyileştirdiği ve bunun da periferik yağ depolamasını artırdığı gözlemlenmiştir (6).

1.5.2. Karaciğer Nakli Sonrası Geç Dönem Beslenme

Vücut ağırlığı artışı genellikle karaciğer naklinden sonra uzun vadede devam etmektedir. Ameliyat sonrası ağırlık artışı ilk 6 ayda meydana gelir ve tüm ağırlık kaybının geri kazanılması nakil sonrası ilk 1 yıl içinde gerçekleşir.

Karaciğer naklinden hemen sonra hastalara artan enerji gereksinimleri nedeniyle yüksek protein ve enerji içeren bir diyet önerilir ancak bu vücut ağırlığı artışına neden olabilir. Diyetisyenler, erken dönemden uzun döneme geçiş sırasında hastanın diyetini optimize etmek için beslenme durumunu yeniden değerlendirmelidir (8). Nakil sonrası uzun dönemde ağırlık artışı ve immünsüpresyona bağlı çeşitli metabolik komplikasyonlar gelişir. Bu metabolik komplikasyonlar, karaciğer nakli hastalarında metabolik sendrom riskinin artmasına neden olur (9). Karaciğer nakli yapılan kişilerde kullanılan bağımsızlık sistemini baskılayıcı ilaçlar nedeniyle diyabet gelişme riski yüksektir. Teşhis konulduğu takdirde hasta basit şeker tüketimini sınırlandırmalıdır (5).

1.6. Karaciğer Nakli ve İmmünonütrisyon

İmmünonütrisyon; hastaların nitrojen dengesini sağlamak ve protein sentezini artırmak, nakil sonrası inflamatuvar yanıtları modüle etmek ve bağımsızlık durumunu iyileştirmek için uygulanır (33). Karaciğer naklinde immünonütrisyon kullanımı ilk olarak 1995 yılında tanımlanmış ve ve n-3 yağ asitlerinin karaciğer nakli hastalarında böbrek fonksiyonlarını iyileştirebildiği bulunmuştur (7). EN veya PN'nin bir parçası olarak immünomodüle edici diyetler (İMD), inflamatuvar sitokin üretiminin azalmasını, karaciğer hasarını ve karaciğer nakli sonrası immün baskılamının iyileşmesini sağlamaktadır. Glutamin dipeptit, arginin, nükleotidler ve n-3 yağ asitleri alımının donör organın iskemisi veya reperfüzyon hasarını azalttığı düşünülmektedir (8). İmmünonütrisyonun perioperatif uygulanmasının bağırsak fonksiyonunu ve ameliyat sonrası inflamatuvar yanıtları iyileştirdiği gösterilmiştir (6). Standart formüllerle karşılaştırıldığında zenginleştirilmiş formül tüketen hastalarda postoperatif enfeksiyöz komplikasyonlar azalmakta ve hastanede kalış süresi kısalmaktadır. İMD takviyelerinin perioperatif dönemde karaciğer nakli yapılan hastaların rehabilitasyonu için yararlı olabileceği düşünülmektedir (30).

Arginin; nitrojen dengesini iyileştirir, yara iyileşmesini destekler, bağımsızlık fonksiyonunu güçlendirir ve nitrik oksit biyosentezini artırır. İskemi ve reperfüzyon hasarına karşı korur (6). Bu nedenle nakil ortamında, bekleme listesindeki SDKY hastalarına verilen arjinin açısından zenginleştirilmiş takviye beslenme durumunun iyileşmesini sağlayabilir. Arjinin içeren İMD alan hastalarda, nakilden sonra 6 ay içinde vücut protein depolarında önemli bir iyileşme olduğu bildirilmiştir (34). Glutamin, vücutta bol miktarda bulunan serbest bir aminoasittir ve bağırsak bariyer fonksiyonunun iyileştirilmesinde önemli bir rol oynar (33). Karaciğer nakli sonrası dönemde glutamin takviyesinin protein sentezini iyileştirdiği, reperfüzyon hasarını azalttığı ve postoperatif hastanede kalış süresini kısalttığı bildirilmiştir (35).

Sütten elde edilen bir protein kompleksi olan hidrolize peynir altı suyu peptidi (HWP) ile zenginleştirilmiş bir İMD'nin, standart diyetle karşılaştırıldığında karaciğer nakli sonrası bakteriyemiyi, enfeksiyonları ve mortaliteyi azalttığı gözlemlenmiştir. Antioksidan, antiinflamatuvar ve antibakteriyel özellikleri bulunan HWP'nin hepatositler üzerinde koruyucu bir etkisi bulunmaktadır (36). Nakilden sonra hastalara uygulanan steroidlerin yanı sıra cerrahi, postoperatif hiperglisemiye yol açabilir. HWP ile zenginleştirilmiş bir İMD'nin, karaciğer nakli sonrası hiperglisemi insidansını önemli ölçüde azalttığı

bulunmuştur (8). Hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada HWP'nin plazma alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) seviyeleri ve inflamatuvar sitokinlerdeki artışı baskılayarak hepatit ve karaciğer fibrozisinin gelişimini önlediği gösterilmiştir (37).

n-3 yağ asitlerinin, karaciğer üzerindeki koruyucu etkisinin, tromboksan A2 üretiminin baskılanmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (7). n-3 yağ asitleri, eikosanoid üretimini düzenleyerek sitokin üretimini modüle eder ve bağışıklığı güçlendirir böylece inflamasyonu azaltır ve hepatic iskemi hasarını en aza indirir (6). Nakil sonrası n-3 yağ asitleri, hastaların protein metabolizmasını ve beslenme durumlarını iyileştirmektedir. Nakledilen karaciğerin hasarını, enfeksiyöz morbiditenin görülme sıklığını azaltır ve nakil sonrası hastanede kalış süresini kısaltır (38). Sonuç olarak n-3 yağ asitleri, nakil sonrası karaciğer rejenerasyonunu ve fonksiyonel iyileşmeyi sağlamaktadır (39). Perioperatif dönemde uygulanması postoperatif komplikasyonları ve enfeksiyon riskini azaltmaktadır (40). Yapılan bir çalışmada karaciğer nakli bekleme süresi boyunca yaklaşık 1 ay immünonütrisyon tedavisi alan hastaların beslenme durumlarının iyileştiği gözlemlenmiştir (16). Ameliyat öncesi dönemde arginin ve n-3 yağ asitlerini içeren İMD'nin, gastrointestinal cerrahi geçiren hastalarda enfeksiyöz komplikasyonları azalttığı bildirilmiştir (41). Perioperatif dönemde İMD ile nakil sonrası AST düzeylerinde düşüş gözlemlenmiştir ve bu da karaciğer fonksiyonlarının iyileştiğini göstermektedir (42). Albümin değerleri inflamatuvar yanıt ve malnütrisyon gibi çeşitli faktörlerden etkilenebildiğinden, beslenme durumu yerine morbidite ve mortalitenin bir ölçüsü olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalar, İMD alan karaciğer nakli grubunda albümin seviyelerinin yükseldiğini ve asit seviyeleri düştüğünü göstermiştir (22, 42). Perioperatif dönemde glutamin ve n-3 yağ asitlerini içeren İMD'nin CRP, TNF-a ve IL-6 seviyelerini düşürdüğü bildirilmiştir (22). İmmünonütrisyon tedavisinin zamanlanması, süresi ve toplam enerji alımına dair standart bir rejim bulunmamaktadır. Temel prensip, nakil sonrası iyileşmeyi hızlandırmak ve nakille ilişkili komplikasyonları azaltmaktır. Bu nedenle multidisipliner bir yaklaşımla hastanın hastalık öncesi beslenme durumu ve hastalık şiddetine göre özel bir beslenme planı yapılmalıdır (22).

1.7. Karaciğer Nakli ve Probiyotik, Prebiyotik, Sinbiyotiklerin Kullanımı

Probiyotikler konağın sağlığını olumlu etkileyen, bağırsak mikrobiyotasını dengeleyen patojen olmayan canlı mikroorganizmalardır. Prebiyotikler, yararlı bakterilerin büyümesini sağlayan sindirilemeyen besin bileşenleridir. Sinbiyotikler ise probiyotik ve prebiyotiklerin birlikte kombinasyonudur (43). Cerrahi müdahale bağırsak bariyerinin disfonksiyonuna ve bağırsak mikroflorasının bozulmasına neden olur. Bu durum sistemik inflamasyonu artırır ve bağışıklık fonksiyonunu azaltır (43). Probiyotikler bağırsak bariyerini stabilize eder ve inflamatuvar sitokinleri azaltarak bağışıklığı artırır. Ayrıca, probiyotik uygulaması *Escherichia coli* ve *Enterobacteriaceae* gibi patojenik mikroorganizmaların büyümesini engelleyebilmektedir (44). Probiyotiklerin perioperatif kullanımının karaciğer nakli sonrası enfeksiyon riskini azalttığı ve postoperatif enfeksiyonlara karşı etkili bir profilaksi sağladığı bilinmektedir (45). Probiyotik tedavisinin nakil sonrası dönemde ALT ve AST seviyelerini düşürdüğü bildirilmiştir (46).

Yapılan bir meta-analiz çalışmasında karaciğer nakli olan hastalarda prebiyotik ve probiyotiklerin (*Lactobacillus* ve *Bifidobacterium*) birlikte kullanımının bakteriyel enfeksiyon sıklığını azalttığı, bağışıklık tepkisini artırdığı, antibiyotik tedavisi süresi ve hastanede kalış süresini kısalttığı bildirilmiştir (44). Ancak çalışmalarda kullanılan probiyotik ve prebiyotik preparatların ve uygulama zamanlarının çeşitliliği, standart çalışma protokollerinin gerekliliğini ortaya koymaktadır (43). Bu nedenle karaciğer nakli geçiren hastalar için probiyotik tedavisinin güvenilirliği ve etkinliği daha fazla değerlendirilmelidir (45).

2. Sonuç ve Öneriler

Son dönem karaciğer hastalığı olan hastalar, karaciğer nakli için bekleme listesindeyken ve sonrasında yaşam süreleri boyunca morbidite, mortalite ve yaşam kalitesini etkileyen beslenme ve metabolik bozukluklara maruz kalabilir. Beslenme müdahalesinin temel amacı; tükenen besin depolarını yenilemek, karaciğer rejenerasyonunu sağlamak ve nakilden sonra iyileşmeyi teşvik etmektir. Yeterli beslenme danışmanlığı ve gerektiğinde müdahale sağlanarak bu bozukluklar önlenmektedir. Bu tutumlar, perioperatif dönemde ve nakil sonrası uzun vadede genel sonuçları olumlu yönde etkileyerek morbidite ve mortaliteyi azaltır. Ancak standart bir beslenme tedavisi yoktur. Bu nedenle hastaya özel yaklaşımlar, karaciğer nakli öncesi ve sonrası dönemde önemli sonuçların elde edilmesini sağlar. Multidisipliner bir yaklaşım ile beslenme durumu düzeltilmeli, hastalara süreç boyunca diyetisyenler tarafından beslenme eğitimi verilmelidir. Diyetisyenler, preoperatif dönemde beslenme değerlendirmesi yapmalı ve süreç hakkında hastayı bilgilendirmelidir; perioperatif dönemde komplikasyonları önlemek ve metabolik ihtiyaçlarını karşılamak amacıyla beslenme desteği sağlamalıdır. Postoperatif dönemde ise hastaların uzun dönem sağlıklı bir yaşam sürdürmeleri için hastaya özel diyet planları hazırlanmalı ve sürdürülebilir beslenme alışkanlıkları kazandırılmalıdır.

3. Alana Katkı

Bu derlemede karaciğer transplantasyonu sürecinde beslenme durumunun değerlendirilmesi ve değerlendirme sonucu yapılan beslenme müdahalesinin önemi açıklanmıştır. Karaciğer transplantasyonu ve tıbbi beslenme tedavisi adına literatüre katkı sağlayacaktır.

Çıkar Çatışması

Bu makalede herhangi bir maddi yardım alınmamıştır. Herhangi bir kişi ve/veya kurum ile ilgili çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Yazarlık Katkısı

Fikir/Kavram: YPA; **Tasarım:** YPA; **Denetleme:** İOE; **Kaynak ve Fon Sağlama:** - ; **Malzemeler:** - ; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** - ; **Analiz/Yorum:** İOE; **Literatür Taraması:** YPA; **Makale Yazımı:** YPA; **Eleştirel İnceleme:** İOE.

Kaynaklar

1. Bezinover D, Saner F. Organ transplantation in the modern era. Springer; 2019. p. 1-4.
2. Vanholder R, Domínguez-Gil B, Busic M, Cortez-Pinto H, Craig JC, Jager KJ, et al. Organ donation and transplantation: a multi-stakeholder call to action. *Nature Reviews Nephrology*. 2021;17(8):554-68.

3. Black CK, Termanini KM, Aguirre O, Hawksworth JS, Sosin M. Solid organ transplantation in the 21st century. *Annals of translational medicine*. 2018;6(20).
4. Moray G, Arslan G, Haberal M. The history of liver transplantation in Turkey. *Exp Clin Transplant*. 2014;12(suppl 1):20-3.
5. Jamiol-Milc D, Gudan A, Kaźmierczak-Siedlecka K, Hołowko-Ziółek J, Maciejewska-Markiewicz D, Janda-Milczarek K, et al. Nutritional Support for Liver Diseases. *Nutrients*. 2023;15(16):3640.
6. Agarwal J, Saju A, Ravindran GC, Sudhindran S. Effect of Perioperative Immunonutrition Supplementation in Patients Undergoing Living Donor Liver Transplantation. *Kerala Surgical Journal*. 2021;27(1):37-42.
7. Lei Q, Wang X, Zheng H, Bi J, Tan S, Li N. Peri-operative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*. 2015;24(4):583-90.
8. Hammad A, Kaido T, Aliyev V, Mandato C, Uemoto S. Nutritional therapy in liver transplantation. *Nutrients*. 2017;9(10):1126.
9. Anastacio LR, Correia MITD. Nutrition therapy: Integral part of liver transplant care. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(4):1513.
10. Zhang Q-K, Wang M-L. The management of perioperative nutrition in patients with end stage liver disease undergoing liver transplantation. *Hepatobiliary surgery and nutrition*. 2015;4(5):336.
11. Kaido T, Mori A, Ogura Y, Ogawa K, Hata K, Yoshizawa A, et al. Pre- and perioperative factors affecting infection after living donor liver transplantation. *Nutrition*. 2012;28(11-12):1104-8.
12. Seo KW, Seo KI, Ha HM, Lee JY, Choi YI, Moon HH, et al. Poor preoperative enteral nutrition would be a risk factor for readmission due to infection after liver transplantation. *Korean Journal of Transplantation*. 2020;34(1):38-46.
13. Yirui L, Yin W, Juan L, Yanpei C. The clinical effect of early enteral nutrition in liver-transplanted patients: a systematic review and meta-analysis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2021;45(3):101594.
14. Plank LD, McCall JL, Gane EJ, Rafique M, Gillanders LK, McLroy K, et al. Pre- and postoperative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation: a pilot study of safety and efficacy. *Clinical nutrition*. 2005;24(2):288-96.
15. Lim H-S, Kim H-C, Park Y-H, Kim S-K. Evaluation of malnutrition risk after liver transplantation using the nutritional screening tools. *Clinical nutrition research*. 2015;4(4):242-9.
16. Pottakkat B. Effect Of Immuno-Nutrition On Nutritional Status Of Liver Transplant Waiting Patients-Randomized Controlled Trial. *Int J Acad Med Pharm*. 2023;5(2):1215-20.
17. Bischoff SC, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Clinical nutrition*. 2020;39(12):3533-62.
18. Kornberg A, Kaschny L, Kornberg J, Friess H. Preoperative prognostic nutritional index may be a strong predictor of hepatocellular carcinoma recurrence following liver transplantation. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*. 2022:649-60.
19. Tsao Y-T, Lee W-C, Huang C-H, Lin I-H, Huang Y-Y. A comprehensive investigation of nutritional status and psoas muscle mass in predicting five-year survival in patients with liver transplant. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2022;121(7):1317-24.
20. Peng J-K, Hepgul N, Higginson IJ, Gao W. Symptom prevalence and quality of life of patients with end-stage liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Palliative medicine*. 2019;33(1):24-36.
21. Urano E, Yamanaka-Okumura H, Teramoto A, Sugihara K, Morine Y, Imura S, et al. Pre- and postoperative nutritional assessment and health-related quality of life in recipients of living donor liver transplantation. *Hepatology Research*. 2014;44(11):1102-9.
22. Wong CS, Praseedom R, Liau S-S. Perioperative immunonutrition in hepatectomy: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Hepatobiliary-pancreatic Surgery*. 2020;24(4):396-414.
23. Brustia R, Monsel A, Skurzak S, Schiffer E, Carrier FM, Patrono D, et al. Guidelines for perioperative care for liver transplantation: enhanced recovery after surgery (ERAS) recommendations. *Transplantation*. 2022;106(3):552-61.
24. Ribeiro HS, Coury NC, de Vasconcelos Generoso S, Lima AS, Correia MITD. Energy balance and nutrition status: a prospective assessment of patients undergoing liver transplantation. *Nutrition in Clinical Practice*. 2020;35(1):126-32.
25. Ramachandran G, Pottakkat B. Nutritional therapy to cirrhotic patients on transplantation waiting lists. *Journal of Liver Transplantation*. 2022;5:100060.
26. Sanchez AJ, Aranda-Michel J. Nutrition for the liver transplant patient. *Liver transplantation*. 2006;12(9):1310-6.
27. Hsu Y-M, Kuan H-C, Chen Y-A, Chiu C-W, Chen P-C, Tam K-W. Effects of Branched-Chain Amino Acids on Patients Undergoing Hepatic Intervention: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. 2022.
28. Trigui A, Rose CF, Bémour C. Nutritional Strategies to Manage Malnutrition and Sarcopenia following Liver Transplantation: A Narrative Review. *Nutrients*. 2023;15(4):903.
29. Lattanzi B, Giusto M, Albanese C, Mennini G, D'Ambrosio D, Farcomeni A, et al. The effect of 12 weeks of β -hydroxy- β -methylbutyrate supplementation after liver transplantation: a pilot randomized controlled study. *Nutrients*. 2019;11(9):2259.
30. Trovato F, Artru F. Nutritional optimization in liver transplant patients: from the pre-transplant setting to post-transplant outcome. *Acta Gastro Enterologica Belgica*. 2023;86:335-42.
31. Richardson RA, Garden OJ, Davidson HI. Reduction in energy expenditure after liver transplantation. *Nutrition*. 2001;17(7-8):585-9.
32. Egashira K, Sasaki H, Higuchi S, Ieiri I. Food-drug interaction of tacrolimus with pomelo, ginger, and turmeric juice in rats. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2012;27(2):242-7.
33. Zhang C, Chen B, Jiao A, Li F, Wang B, Sun N, et al. The benefit of immunonutrition in patients undergoing hepatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(49):86843.
34. Plank LD, Mathur S, Gane EJ, Peng SL, Gillanders LK, McLroy K, et al. Perioperative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation: a randomized double-blind trial. *Hepatology*. 2015;61(2):639-47.
35. Qiu Y, Zhu X, Wang W, Xu Q, Ding Y, editors. Nutrition support with glutamine dipeptide in patients undergoing liver transplantation. *Transplantation proceedings*; 2009: Elsevier.
36. Kamo N, Kaido T, Hamaguchi Y, Uozumi R, Okumura S, Kobayashi A, et al. Impact of enteral nutrition with an immunomodulating diet enriched with hydrolyzed whey peptide on infection after liver transplantation. *World Journal of Surgery*. 2018;42:3715-25.
37. Kaido T, Ogura Y, Ogawa K, Hata K, Yoshizawa A, Yagi S, et al. Effects of post-transplant enteral nutrition with an immunomodulating diet containing hydrolyzed whey peptide after liver transplantation. *World journal of surgery*. 2012;36:1666-71.
38. Zhu X, Wu Y, Qiu Y, Jiang C, Ding Y. Effects of ω -3 fish oil lipid emulsion combined with parenteral nutrition on patients undergoing liver transplantation. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2013;37(1):68-74.
39. Ibrahim ES, Saleh SM, Mohamed E, Ahmed E. Effect of omega-3 on hepatic regeneration in adult living donors undergoing hepatic resections for liver transplantation: A randomized controlled trial. *Journal of Critical Care*. 2016;31(1):157-62.

40. Gao B, Luo J, Liu Y, Zhong F, Yang X, Gan Y, et al. Clinical efficacy of perioperative immunonutrition containing omega-3-fatty acids in patients undergoing hepatectomy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2021;76(6):375-86.
41. Russell K, Zhang H-G, Gillanders LK, Bartlett AS, Fisk HL, Calder PC, et al. Preoperative immunonutrition in patients undergoing liver resection: a prospective randomized trial. *World Journal of Hepatology*. 2019;11(3):305.
42. Beevi SS S, Pottakkat B (March 30, 2023) Effect of Immunonutrition on the Liver Function Status of End-Stage Liver Disease Patients Waiting/Referred for Liver Transplant: A Randomized Controlled Trial. *Cureus* 15(3): e36923. DOI 10.7759/cureus.36923.
43. Assimakopoulos SF, Bhagani S, Aggeletopoulou I, Tsounis EP, Tsochatzis EA. The role of gut barrier dysfunction in postoperative complications in liver transplantation: Pathophysiological and therapeutic considerations. *Infection*. 2024:1-14.
44. Ma M, Wang X, Li J, Jiang W. Efficacy and safety of probiotics and prebiotics in liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition in Clinical Practice*. 2021;36(4):808-19.
45. Xu X, Zhang C, Tang G, Wang N, Feng Y. Updated Insights into Probiotics and Hepatobiliary Diseases. *Biomedicines*. 2024;12(3):515.
46. Grąt M, Wronka KM, Lewandowski Z, Grąt K, Krasnodębski M, Stypułkowski J, et al. Effects of continuous use of probiotics before liver transplantation: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition*. 2017;36(6):1530-9.