



# Sarkopenia pada Pasien Sirosis Hepatis

Pauliana,<sup>1</sup> Vionita Simanjuntak,<sup>2</sup> Jessica Andrean<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dokter Umum, Rumah Sakit Fatimah Ketapang, Kalimantan Barat

<sup>2</sup>Dokter Umum, Klinik Darma Nusantara, Tangerang

<sup>3</sup>Dokter Umum, Rumah Sakit Pondok Indah, Jakarta, Indonesia

## ABSTRAK

Sarkopenia merupakan kondisi yang ditandai dengan penurunan massa, kekuatan, dan fungsi otot. Sirosis hepatis yang merupakan kondisi katabolik dengan pemecahan protein otot melebihi sintesisnya, erat hubungannya dengan terjadinya sarkopenia. Asosiasi ini terkait dengan komplikasi sirosis yang lebih parah, kunjungan ke rumah sakit yang lebih sering, dan kematian dini. Tinjauan pustaka ini diharapkan dapat memberikan wawasan pentingnya pencegahan, pengawasan, dan manajemen sirosis hepatis yang tepat.

**Kata Kunci:** Penyakit hati kronis, sarkopenia, sirosis hepatis.

## ABSTRACT

Sarcopenia is a condition characterized by a decrease in muscle mass, strength, and function. Hepatic cirrhosis is a catabolic condition, the breakdown of muscle protein exceeds its synthesis; it is closely related to the occurrence of sarcopenia. This association is associated with more severe complications of cirrhosis, more frequent hospital visits, and early death. This literature review will provide insight into the importance of appropriate prevention, monitoring, and management of cirrhosis. **Pauliana, Vionita Simanjuntak, Jessica Andrean. Sarcopenia in Liver Cirrhosis Patients.**

**Keywords:** Chronic liver disease, sarcopenia, liver cirrhosis.



Mermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## PENDAHULUAN

Sarkopenia adalah kondisi medis yang ditandai dengan penurunan massa otot, kekuatan, dan fungsi otot terkait dengan proses penuaan. Kondisi ini dapat berdampak negatif pada kualitas hidup serta meningkatkan risiko kecacatan dan kematian pada populasi lanjut usia.<sup>1</sup> Salah satu kondisi patologis yang secara signifikan terkait dengan sarkopenia adalah sirosis hepatis.<sup>2</sup>

Sirosis hepatis adalah gambaran terminal penyakit hati kronis. Pada sirosis hepatis terjadi kondisi katabolik pemecahan protein otot melebihi sintesisnya, sehingga menyebabkan sarkopenia. Kondisi ini berhubungan dengan tingkat komplikasi sirosis yang lebih berat (seperti ensefalopati hepatis dan infeksi), kunjungan ke rumah sakit yang lebih sering, dan kematian yang lebih dini. Selain itu, kondisi ini terkait dengan prognosis lebih buruk setelah transplantasi hati serta menyebabkan penurunan kualitas hidup dan ketergantungan.<sup>2</sup>

Prevalensi sarkopenia pada pasien sirosis hepatis sekitar 30%-70%, tergantung tingkat keparahan penyakit hati yang mendasari serta alat dan kriteria diagnostik yang digunakan.<sup>3</sup> Pasien sirosis hepatis memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami sarkopenia akibat proses patologis pada hati dan sistem tubuh lainnya. Penyakit hati kronis dapat menyebabkan keadaan peradangan kronis, gangguan metabolisme, dan perubahan hormonal yang dapat berkontribusi pada terjadinya sarkopenia.<sup>2</sup>

## SIROSIS HEPATIS

### Definisi

Sirosis hepatis adalah gambaran terminal penyakit hati kronis. Sirosis ditandai oleh fibrosis dan pembentukan nodul pada hati, akibat cedera kronis yang menyebabkan perubahan lobulus normal hati. Berbagai faktor dapat menyebabkan cedera hati, termasuk infeksi virus hepatitis C, virus hepatitis B, perlemakan hati alkoholik, *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH), kondisi

genetik, ataupun proses autoimun. Setiap kali terjadi cedera, hati dapat membentuk jaringan fibrosis, awalnya tanpa kehilangan fungsinya atau dikenal dengan periode kompensasi. Namun, setelah cedera berlangsung lama, sebagian besar jaringan hati mengalami fibrosis, menyebabkan hilangnya fungsi dan berkembang menjadi sirosis atau dikenal dengan periode dekompensasi.<sup>4</sup> Selama perkembangan dari periode kompensasi ke periode dekompensasi, berbagai komplikasi terjadi dan sangat memengaruhi prognosis.

Data prevalensi global sirosis berasal dari *Global Burden of Disease, Injuries, and Risk Factors Study* (GBD) tahun 2017.<sup>5</sup> GBD 2017 melaporkan beban sirosis berdasarkan data epidemiologi yang digabungkan dari 195 negara dan wilayah yang dibagi berdasarkan penyebab, usia, dan jenis kelamin dari tahun 1990 hingga 2017. Pada tahun 2017, diperkirakan ada sekitar 112 (107-119) juta kasus sirosis hepatis terkompensasi dan 10,6 (10,3-10,9) juta kasus sirosis hepatis tidak

**Alamat Korespondensi** email: [fungpaulie@gmail.com](mailto:fungpaulie@gmail.com)



terkompensasi di seluruh dunia.<sup>5</sup> Pada tahun 2019 kejadian sirosis menyebabkan 2,4% kematian.<sup>6</sup>

Penyakit hati kronis biasanya berkembang menjadi sirosis. Di negara-negara maju, penyebab paling umum sirosis adalah virus hepatitis C (HCV), penyakit hati akibat alkohol, dan *non-alcoholic* steatohepatitis (NASH), sedangkan penyebab paling umum di negara-negara berkembang adalah virus hepatitis B (HBV) dan virus hepatitis C (HCV). Penyebab lain sirosis termasuk hepatitis autoimun, kolangitis bilier primer, kolangitis sklerosing primer, hemokromatosis, penyakit Wilson, defisiensi alfa-1 antitripsin, sindrom Budd-Chiari, sirosis hepatis akibat obat, dan gagal jantung kronis sisi kanan. Sirosis kriptogenik didefinisikan sebagai sirosis dengan etiologi tidak jelas.<sup>4</sup>

#### Manifestasi Klinis

Pasien sirosis hepatis dapat asimtomatik atau simptomatik tergantung apakah sirosis kompensata atau dekompensata. Pasien sirosis kompensata biasanya asimtomatik dan secara tidak sengaja terdeteksi melalui pemeriksaan fisik, laboratorium, ataupun pencitraan. Pada pemeriksaan fisik dapat menemukan adanya hepatomegali dan splenomegali, sedangkan pada pemeriksaan laboratorium berupa peningkatan aminotransferase atau gamma-glutamyl transpeptidase. Pada pasien sirosis dekompensata, tanda dan gejala dapat muncul karena disfungsi hepar dan hipertensi portal. Gejala dapat berupa asites, ikterus, ensefalopati hepatis, perdarahan varises esofagus, atau karsinoma hepatoseluler, serta komplikasi seperti peritonitis bakterial spontan dan sindrom hepatorenal.<sup>4</sup>

#### Diagnosis

Diagnosis didapat dari anamnesis dan faktor risiko sirosis. Pada pemeriksaan bisa didapatkan manifestasi klinis sirosis dekompensata seperti asites, *caput medusae*, *spider nevi*, *hypersplenism*, pansitopenia, ataupun ginekomastia.<sup>4</sup> Pada pemeriksaan laboratorium dapat ditemukan peningkatan enzim hati, trombositopenia, dan anemia, ataupun hepatitis B dan C yang reaktif sebagai salah satu faktor risiko sirosis hepatis.<sup>4</sup>

Pencitraan juga dapat membantu diagnosis sirosis hepatis seperti ultrasonografi, *CT scan*, MRI, dan *fibroscan*. Ultrasonografi adalah

modalitas yang murah, non-invasif, dan tersedia untuk evaluasi sirosis. Pemeriksaan ini dapat mendeteksi nodularitas dan peningkatan ekogenitas hati, yang terlihat pada sirosis. Namun, temuan tidak spesifik karena temuan-temuan ini juga dapat terlihat pada perlemakan hati.<sup>7</sup> *CT scan* dan MRI dengan kontras dapat mendeteksi karsinoma sel hati dan lesi vaskular, MRI lebih unggul dibandingkan *CT scan*.<sup>8</sup> Elastografi transien (*fibroscan*) adalah metode non-invasif menggunakan gelombang ultrasonik berkecepatan tinggi untuk mengukur kepadatan hati, yang berkorelasi dengan fibrosis. Adanya varises di esofagus atau lambung pada esofagogastroduodenoskopi (EGD) mengindikasikan hipertensi portal.<sup>4</sup>

Biopsi hati adalah standar emas untuk diagnosis sirosis serta menilai derajat peradangan (*grade*) dan fibrosis (*stage*) penyakit. Namun, terkadang bisa gagal karena kesalahan pengambilan sampel.<sup>9</sup>

### SARKOPENIA

#### Definisi

Sarkopenia adalah kondisi gangguan otot rangka yang berkembang progresif dan menyeluruh. Kondisi ini ditandai dengan penurunan signifikan massa otot rangka, sehingga berdampak pada penurunan kekuatan otot dan/atau performa fisik. Sarkopenia dapat timbul akibat berbagai penyebab, baik primer seperti penuaan, maupun sekunder seperti imobilisasi, inflamasi sistemik, kanker, kegagalan organ, atau kekurangan gizi. Meskipun sarkopenia sering ditemukan pada pasien lanjut usia, namun kondisi ini juga dapat terjadi pada individu yang lebih muda dengan berbagai faktor risiko yang berhubungan dengan sistem muskuloskeletal atau gangguan aktivitas fisik.<sup>1,10</sup>

Seiring bertambahnya usia, terjadi perubahan signifikan pada massa dan kualitas otot; selama proses penuaan terjadi penurunan massa otot sebesar 1%-2% setiap tahun setelah usia sekitar 50 tahun. Penurunan kekuatan otot bahkan lebih tinggi, mencapai 1,5% per tahun pada dekade keenam, dan 3% per tahun setelahnya. Penurunan kekuatan ekstensor lutut terkait usia dilaporkan rata-rata sebesar 20%-40%, dan kehilangan yang lebih besar (>50%) telah dilaporkan pada dekade kesembilan dan seterusnya.<sup>11</sup> Beberapa faktor

termasuk ketidakaktifan, kurang gizi, asupan protein rendah, perubahan hormon dan metabolisme, inflamasi sistemik, dan penuaan neuromuskular berpengaruh pada sarkopenia yang terkait usia.<sup>12,13</sup>

#### Manifestasi Klinis

Dalam praktik klinis, penemuan kasus dapat dimulai saat pasien melaporkan gejala atau tanda-tanda sarkopenia, seperti sering jatuh, merasa lemah, kecepatan berjalan melambat, kesulitan bangkit dari kursi, atau penurunan berat badan.<sup>14</sup>

#### Diagnosis

Terdapat beberapa konsensus diagnosis sarkopenia, termasuk *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP), *Asian Working Group on Sarcopenia* tahun 2019 (AWGS 2019), dan *Japan Society of Hepatology* (JSH).<sup>14-16</sup> Metode identifikasi sarkopenia menurut AWGS mengadopsi prinsip yang direkomendasikan oleh EWGSOP, disesuaikan dengan ciri-ciri khusus yang relevan dengan masyarakat Asia.<sup>14,16</sup> AWGS 2019 mendiagnosis sarkopenia dengan beberapa kriteria: kekuatan otot diukur dengan kekuatan genggam tangan <28 kg untuk pria dan <18 kg untuk wanita; kriteria performa rendah dengan jarak berjalan 6 meter <1 m/s, skor *short physical performance battery* (SPPB) ≤9, dan uji duduk bangun 5 kali ≥12 detik. Batas massa otot disesuaikan dengan tinggi badan diukur menggunakan dua metode: *dual-energy X-ray absorptiometry* (DEXA) dengan ambang batas <7,0 kg/m<sup>2</sup> untuk pria dan <5,4 kg/m<sup>2</sup> untuk wanita; serta bioimpedansi dengan ambang batas <7,0 kg/m<sup>2</sup> untuk pria dan <5,7 kg/m<sup>2</sup> untuk wanita. Penyaringan awal sarkopenia pada 2 lingkungan, yaitu komunitas dan rumah sakit, melibatkan beberapa penilaian: lingkaran betis <34 cm pada pria dan <33 cm pada wanita; skor SARC-F ≥4; atau skor SARC-CalF ≥11. Penilaian ini digunakan untuk mengidentifikasi individu yang berisiko sarkopenia.<sup>16</sup>

### SARKOPENIA PADA PASIEN SIROSIS HEPATIS

Prevalensi sarkopenia pada pasien sirosis hepatis berkisar 30%-70%. Mekanisme yang menyebabkan sarkopenia pada sirosis hepatis bersifat kompleks dan multifaktorial:

1. Ketidakseimbangan antara katabolisme dan sintesis protein terjadi karena asupan berkurang, peningkatan pemecahan



protein, dan peningkatan pengeluaran energi. Penurunan asupan oral terjadi karena nafsu makan berkurang, rasa cepat kenyang, pergerakan usus lambat, perubahan kognitif sekunder akibat ensefalopati hepatis, efek samping obat (misalnya opioid), suasana hati rendah/kurang motivasi, dan defisiensi zinc (disguesia).

2. Pasien sirosis berada dalam keadaan '*accelerated starvation*', yaitu respons adaptif yang terganggu terhadap puasa, 10 jam puasa pasien sirosis sebanding dengan 3 hari kelaparan pada individu sehat.<sup>2</sup> Tubuh harus mencari alternatif untuk menyediakan glukosa sebagai sumber energi, karena sirosis menyebabkan berkurangnya simpanan glikogen hati. Dalam kondisi puasa berkepanjangan (misalnya saat tidur), substrat untuk glukoneogenesis diambil dari pemecahan asam lemak (*acetyl coenzyme A/CoA*) dan pemecahan protein otot (*branched-chain amino acid/BCAA*), yang menyebabkan sarkopenia.<sup>17,18</sup>
3. Hiperamonemia menyebabkan penurunan sintesis protein otot dengan: (1) Aktivasi miostatin melalui jalur-jalur yang bergantung pada NF- $\kappa$ B. Peningkatan ekspresi miostatin merupakan penghambat utama sintesis protein dan regenerasi otot; (2) Penurunan kadar glutamat dalam keadaan hiperamonemia menyebabkan katabolisme BCAA yang dibutuhkan untuk sintesis protein untuk menyediakan rangkaian karbon bagi siklus asam trikarboksilat (TCA), membentuk kembali  $\alpha$ -ketoglutarat dan menjaga kadar glutamat yang cukup untuk detoksifikasi amonia dan selanjutnya untuk pembentukan glutamin; dan (3) Peningkatan autofagi otot rangka karena penurunan kadar protein dalam kondisi hiperamonemia.<sup>19-21</sup> Peningkatan ekspresi miostatin merupakan penghambat utama sintesis protein dan regenerasi otot.<sup>22</sup>
4. Insulin juga memainkan peran kunci dalam mencegah pemecahan protein (katabolisme) dan lemak (lipolisis). Dalam keadaan resistensi insulin, yang umum ditemukan pada sirosis, terjadi penurunan sintesis protein, peningkatan katabolisme protein, dan lipotoksitas. Keadaan ini

juga meningkatkan risiko sarkopenia.

5. Perubahan hormon lain, seperti rendahnya kadar testosteron akibat hipogonadisme pada pria sirosis, juga memperparah sarkopenia melalui disregulasi protein.<sup>23</sup>

#### Tata Laksana Nutrisi

Tujuan intervensi nutrisi adalah untuk memenuhi kebutuhan minimal dan mencegah katabolisme protein lebih lanjut. Hal ini dapat dicapai dengan berbagai cara baik secara oral, parenteral, atau kombinasi keduanya. Intervensi nutrisi dini dapat meningkatkan hasil akhir pasien dan mengurangi komplikasi lebih lanjut. Pasien sirosis hepatis terkompensasi membutuhkan energi sebesar 25-35 kkal/kgBB/hari, sedangkan pasien sirosis hepatis dengan malnutrisi membutuhkan energi sebesar 30-40 kkal/kgBB/hari untuk merangsang anabolisme.<sup>24</sup>

Rekomendasi terbaru dari American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN)<sup>25</sup> dan European Society Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN)<sup>26</sup> menyatakan bahwa diet tinggi protein lebih menguntungkan karena dapat meningkatkan status nutrisi secara umum tanpa mengekskresikan ensefalopati hepatis. Kebutuhan protein yang direkomendasikan pada pasien sirosis adalah 1,0-1,5 gram/kgBB/hari untuk mencegah katabolisme otot dan mempromosikan glukoneogenesis.<sup>25,27</sup>

Intoleransi glukosa pada pasien sirosis berkorelasi dengan prognosis buruk, sehingga glukosa tidak boleh diberikan melebihi 5-6 gram/kgBB/hari dan glukosa serum harus dipantau. Sekitar 23%-30% total kalori direkomendasikan berasal dari lemak. Cairan 30-40 mL/kgBB/hari dapat menjaga keseimbangan cairan pada orang dewasa. Kebutuhan energi dan makronutrien dihitung berdasarkan berat badan ideal.<sup>27</sup>

#### Aktivitas Fisik

Olahraga memengaruhi kesehatan kardiovaskular serta pertambahan massa otot dan sintesis protein dalam otot.<sup>28</sup> Olahraga terbukti meningkatkan kapasitas aerobik, fungsi otot, massa otot, dan kualitas hidup pada pasien dengan sirosis terkompensasi ataupun dekompensasi.<sup>2</sup> Dalam berbagai kondisi kronis, ketidakaktifan fisik merupakan

prediktor kematian yang signifikan, juga ini merupakan faktor utama terjadinya sarkopenia terkait sirosis. Secara umum, program latihan sebaiknya menggabungkan aktivitas aerobik (3 hari per minggu) dan resistensi (2 hari per minggu), dilakukan dengan intensitas rendah.<sup>2</sup>

Panduan praktik klinis saat ini menganjurkan latihan resistensi sebagai strategi utama pengobatan sarkopenia. Latihan resistensi yang juga sering disebut sebagai latihan beban merupakan jenis latihan yang melibatkan otot-otot untuk menahan atau melawan gaya atau beban.<sup>29</sup> Manfaat kesehatan latihan resistensi meliputi peningkatan massa otot, peningkatan kekuatan, dan peningkatan kinerja fisik.<sup>30</sup>

Latihan harus ditujukan secara khusus untuk perbaikan yang diinginkan. Sebagai contoh, jika tujuan program latihan resistensi adalah untuk meningkatkan kemampuan seseorang bangkit dari kursi, harus dipilih latihan yang menarget kelompok otot dan pola gerakan khusus aktivitas tersebut. Penambahan beban merujuk pada perlunya latihan yang memberikan stres lebih besar dari kebiasaan sebelumnya. Selama program pelatihan, tubuh terus beradaptasi dengan rangsangan latihan yang diberikan. Oleh karena itu, stres yang diberikan pada tubuh selama latihan perlu ditingkatkan secara sistematis untuk mendorong adaptasi berkelanjutan. Hal ini dilakukan melalui penambahan beban latihan.<sup>29,30</sup>

Contoh latihan beban yang efektif untuk otot kuadrisep dan gluteal yang mirip dengan latihan *leg press* adalah berdiri dari kursi. Versi latihan ini dengan intensitas rendah dilakukan dengan berdiri dari kursi dengan tangan disilangkan di dada untuk jumlah pengulangan tertentu. Intensitas dapat ditingkatkan dengan menurunkan ketinggian dudukan kursi, mengubah kecepatan gerakan (gerakan lebih lambat dan terkendali atau gerakan lebih cepat dan kuat), dan/atau dengan memegang atau dikenai beban tambahan.<sup>31</sup>

#### Farmakoterapi

##### 1. Terapi Pengganti Hormon

Rendahnya testosteron serum telah diidentifikasi pada pasien pria dengan sirosis, kadarnya sering menurun seiring perkembangan penyakit hati kronis.<sup>32</sup>



Penelitian Allen, *et al*, menunjukkan bahwa terapi testosteron pada pasien sirosis dapat menguntungkan komposisi tubuh melalui penurunan massa lemak serta peningkatan kekuatan genggam tangan. Selain itu, peningkatan kadar testosteron dapat meningkatkan ekspresi reseptor androgen, sehingga dapat meningkatkan pertumbuhan sel melalui regulasi diferensiasi dan sintesis protein otot.<sup>28</sup> Melalui jalur lain, terapi testosteron berkontribusi pada penurunan miostatin, yang lebih lanjut menekan apoptosis otot rangka.<sup>30</sup>

Bukti molekuler terkait pengobatan testosteron harus diperoleh melalui penelitian lebih lanjut, dan efek samping seperti penyakit kardiovaskular, retensi cairan, ginekomastia, *sleep apnea*, dan perkembangan penyakit prostat, perlu dipantau. Studi jangka panjang diperlukan untuk membuktikan efikasi dan keamanannya pada pasien sarkopenia dengan penyakit hati kronis.<sup>33</sup>

## 2. Terapi Penurun Amonia

Meskipun penurunan amonia diharapkan efektif, pendekatan terapeutik ini untuk sarkopenia pada sirosis masih belum pasti. Sebuah studi praklinis menunjukkan bahwa penurunan amonia secara signifikan meningkatkan massa tubuh dan meningkatkan kekuatan genggam tangan serta pertumbuhan otot rangka.<sup>34</sup>

*L-ornithine L-aspartate* (LOLA) dapat menjadi opsi sebagai penurun kadar amonia pasien sirosis, dapat meningkatkan fungsi dan pertumbuhan otot skeletal.<sup>34</sup> *Non-absorbable* disakarida dan antibiotik dapat mencegah pembentukan amonia di saluran cerna, dapat menjadi terapi untuk menurunkan kadar amonia dalam darah.<sup>35</sup>

## 3. Suplemen

### i. BCAA (Leusin, Isoleusin, dan Valin)

Konsumsi suplemen BCAA jangka panjang (0,20-0,25 g/kgBB/hari) memiliki efek pada metabolisme protein, menghasilkan peningkatan massa otot, dan penurunan risiko ensefalopati hepaticum.<sup>33</sup>

### ii. *L-carnitine*

Suplementasi *L-carnitine* diketahui dapat mengurangi progresi sarkopenia dengan menurunkan kadar amonia.<sup>34</sup> *L-carnitine* dosis tinggi ( $\geq 1.274$  mg/hari) juga berperan dalam peningkatan massa otot skeletal.<sup>36</sup>

### iii. *Omega-3 Polysaturated Fatty Acid* (PUFA)

Omega-3 PUFA dapat mengurangi reaksi inflamasi yang diketahui berhubungan dengan sarkopenia, selain itu juga meningkatkan mTOR dan mengurangi resistensi insulin, sehingga terjadi peningkatan massa otot, kekuatan otot, kualitas otot, dan *performance* fisik. Omega-3 PUFA dapat menjadi suplemen untuk mengurangi progresi sarkopenia baik tunggal maupun ditambahkan pada

suplemen lain dan olahraga.<sup>33</sup>

### iv. Zinc

Suplementasi *zinc* diharapkan dapat membantu pembentukan protein otot pasien dengan sarkopenia. Suplementasi *zinc* diketahui dapat menurunkan miostatin otot rangka dan menurunkan kadar ammonia, sehingga diharapkan terjadi perbaikan pada sarkopenia.<sup>37</sup>

### v. Vitamin D

Kadar vitamin D rendah berkaitan dengan risiko sarkopenia melalui beberapa mekanisme, yaitu pengurangan sintesis protein otot, peningkatan atrofi otot, dan disfungsi mitokondria.<sup>38</sup> Pasien sirosis hepatitis dapat mengalami kekurangan vitamin D yang mungkin menjadi salah satu penyebab sarkopenia pada pasien sirosis.<sup>28</sup>

## SIMPULAN

Sarkopenia meningkatkan risiko komplikasi dan mortalitas pasien sirosis hepatitis. Sarkopenia pada pasien sirosis hepatitis menunjukkan kompleksitas hubungan antara dua kondisi tersebut. Prevalensi sarkopenia bervariasi, tergantung tingkat keparahan penyakit hati dan kriteria diagnostik. Pendekatan multidisiplin dan pemilihan strategi terapi individual diperlukan untuk mengoptimalkan perawatan pasien sirosis hepatitis dengan sarkopenia.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Ardeljan AD, Hurezeanu R. Sarcopenia. StatPearls [Internet]. 2023. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560813/>.
2. Dhaliwal A, Armstrong MJ. Sarcopenia in cirrhosis: A practical overview. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(5):489–92. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0089.
3. Topan MM, Sporea I, Danila M, Popescu A, Ghiuchici AM, Lupuşoru R, et al. Impact of sarcopenia on survival and clinical outcomes in patients with liver cirrhosis. *Frontiers in Nutrition* 2021;8:1–6. DOI: 10.3389/fnut.2021.766451.
4. Sharma B, John S. Hepatic cirrhosis. StatPearls [Internet]. 2023. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482419/>.
5. Liu YB, Chen MK. Epidemiology of liver cirrhosis and associated complications: Current knowledge and future directions. *World J Gastroenterol*. 2022;28(41):5910–30. DOI: 10.3748/wjg.v28.i41.5910.
6. Huang DQ, Terrault NA, Tacke F, Gluud LL, Arrese M, Bugianesi E, et al. Global epidemiology of cirrhosis — Aetiology, trends and predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(6):388–98. DOI: 10.1038/s41575-023-00759-2.
7. Tchelepi H, Ralls PW, Radin R, Grant E. Sonography of diffuse liver disease. *J Ultrasound Med*. 2002;21(9):1023–32; quiz 1033–4. DOI: 10.7863/jum.2002.21.9.1023.
8. Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: An explant correlation. *Hepatology*. 2003;38(4):1034–42. DOI: 10.1053/jhep.2003.50409.
9. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(10):2614–8. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.06038.x.
10. Santilli V, Bernetti A, Mangone M, Paoloni M. Clinical definition of sarcopenia. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014;11(3):177–80. PMID: 25568649.
11. Ogawa S, Yakabe M, Akishita M. Age-related sarcopenia and its pathophysiological bases. *Inflammation and Regeneration*. 2016;36(1):17. DOI:

10.1186/s41232-016-0022-5.

12. Beaudart C, McCloskey E, Bruyere O, Cesari M, Rolland Y, Rizzoli R, et al. Sarcopenia in daily practice: Assessment and management. *BMC Geriatr.* 2016;16(1):170. DOI: 10.1186/s12877-016-0349-4.
13. Kim TN, Choi KM. Sarcopenia: Definition, epidemiology, and pathophysiology. *J Bone Metab.* 2013;20(1):1–10. DOI: 10.11005/jbm.2013.20.1.1.
14. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyere O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48(1):16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169.
15. Nishikawa H, Shiraki M, Hiramatsu A, Moriya K, Hino K, Nishiguchi S. Japan society of hepatology guidelines for sarcopenia in liver disease (1st edition): Recommendation from the working group for creation of sarcopenia assessment criteria. *Hepatol Res.* 2016;46(10):951–63. DOI: 10.1111/hepr.12774.
16. Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, Iijima K, et al. Asian working group for sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment. *J Am Med Dir Assoc.* 2020;21(3):300–307.e2. DOI: 10.1016/j.jamda.2019.12.012.
17. Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol.* 2016;65(6):1232–44. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.07.040.
18. Dasarathy S. Cause and management of muscle wasting in chronic liver disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2016;32(3):159–65. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000261.
19. Holecek M, Kandar R, Sispera L, Kovarik M. Acute hyperammonemia activates branched-chain amino acid catabolism and decreases their extracellular concentrations: different sensitivity of red and white muscle. *Amino Acids* 2011;40(2):575–84. DOI: 10.1007/s00726-010-0679-z.
20. Davuluri G, Allaway A, Thapaliya S, Rennison JH, Singh D, Kumar A, et al. Hyperammonaemia-induced skeletal muscle mitochondrial dysfunction results in cataplerosis and oxidative stress. *J Physiol.* 2016;594(24):7341–60. DOI: 10.1113/JP272796.
21. Qiu J, Thapaliya S, Runkana A, Yang Y, Tsien C, Mohan ML, et al. Hyperammonemia in cirrhosis induces transcriptional regulation of myostatin by an NF- $\kappa$ B-mediated mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(45):18162–7. DOI: 10.1073/pnas.1317049110.
22. Ebadi M, Bhanji RA, Mazurak VC, Montano-Loza AJ. Sarcopenia in cirrhosis: From pathogenesis to interventions. *J Gastroenterol.* 2019;54(10):845–59. DOI: 10.1007/s00535-019-01605-6.
23. Bhanji RA, Narayanan P, Allen AM, Malhi H, Watt KD. Sarcopenia in hiding: The risk and consequence of underestimating muscle dysfunction in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2017;66(6):2055–65. DOI: 10.1002/hep.29420.
24. Calmet F, Martin P, Pearlman M. Nutrition in patients with cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2019;15(5):248–54. PMID: 31360138.
25. Johnson TM, Overgard EB, Cohen AE, DiBaise JK. Nutrition assessment and management in advanced liver disease. *Nutr Clin Pract.* 2013;28(1):15–29. DOI: 10.1177/0884533612469027.
26. Plauth M, Merli M, Kondrup J, Weimann A, Ferenci P, Muller MJ, et al. ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Clin Nutr.* 1997;16(2):43–55. DOI: 10.1016/s0261-5614(97)80022-2.
27. Eghtesad S, Poustchi H, Malekzadeh R. Malnutrition in liver cirrhosis: The influence of protein and sodium. *Middle East J Dig Dis.* 2013;5(2):65–75. PMID: 24829672.
28. Allen SL, Quinlan JI, Dhaliwal A, Armstrong MJ, Elsharkawy AM, Greig CA, et al. Sarcopenia in chronic liver disease: Mechanisms and countermeasures. *Am J Physiol-Gastrointestinal Liver Physiol.* 2021;320(3):G241–57. DOI: 10.1152/ajpgi.00373.2020.
29. Hurst C, Robinson SM, Witham MD, Dodds RM, Granic A, Buckland C, et al. Resistance exercise as a treatment for sarcopenia: Prescription and delivery. *Age Ageing* 2022;51(2):afac003. DOI: 10.1093/ageing/afac003.
30. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Arai H, Kritchevsky SB, Guralnik J, et al. International clinical practice guidelines for sarcopenia (ICFSR): Screening, diagnosis and management. *J Nutr Health Aging.* 2018;22(10):1148–61. DOI: 10.1007/s12603-018-1139-9.
31. Manini T, Marko M, VanArman T, Cook S, Fernhall B, Burke J, et al. Efficacy of resistance and task-specific exercise in older adults who modify tasks of everyday life. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62(6):616–23. DOI: 10.1093/gerona/62.6.616.
32. Sinclair M, Grossmann M, Gow PJ, Angus PW. Testosterone in men with advanced liver disease: abnormalities and implications. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30(2):244–51. DOI: 10.1111/jgh.12695.
33. Kim Y. Emerging treatment options for sarcopenia in chronic liver disease. *Life (Basel).* 2021;11(3):250. DOI: 10.3390/life11030250.
34. Butterworth RF. L-ornithine L-aspartate for the treatment of sarcopenia in chronic liver disease: The taming of a vicious cycle. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2019;2019:8182195. DOI: 10.1155/2019/8182195.
35. Lockwood AH. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2004;19(3–4):345–9. DOI: 10.1023/b:mebr.0000043980.74574.eb.
36. Hiramatsu A, Aikata H, Uchikawa S, Ohya K, Kodama K, Nishida Y, et al. Levocarnitine use is associated with improvement in sarcopenia in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Commun.* 2019;3(3):348–55. DOI: 10.1002/hep4.1309.
37. Nishikawa H, Asai A, Fukunishi S. The significance of zinc in patients with chronic liver disease. *Nutrients* 2022;14(22):4855. DOI: 10.3390/nu14224855.
38. Dzik KP, Kaczor JJ. Mechanisms of vitamin D on skeletal muscle function: Oxidative stress, energy metabolism and anabolic state. *Eur J Appl Physiol.* 2019;119(4):825–39. DOI: 10.1007/s00421-019-04104-x.