



TC.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

ALKOLİK OLMAYAN YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI İLİŞKİLİ  
HEPATOSELÜLER KARSİNOM HASTALARININ GERİYE DÖNÜK  
İNCELENMESİ

Dr. Ramazan TAŞYENEN

UZMANLIK TEZİ

Bursa- 2024



TC.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

ALKOLİK OLMAYAN YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI İLİŞKİLİ  
HEPATOSELÜLER KARSİNOM HASTALARININ GERİYE DÖNÜK  
İNCELENMESİ

Dr. Ramazan TAŞYENEN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mahmut Enver DOLAR

Bursa- 2024

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b> .....	iii
<b>İNGİLİZCE ÖZET</b> .....	iv
<b>GİRİŞ</b> .....	1
1. Hepatoselüler Karsinom.....	1
1.1 Epidemiyoloji .....	1
1.2 Etyoloji ve Risk Faktörleri .....	3
1.3 Klinik.....	10
1.4 Tarama .....	12
1.5 Tanı .....	13
1.6 Prognoz ve Evreleme .....	14
1.7 Tedavi.....	17
2. Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD) Ve NAFLD İlişkili HCC.....	18
2.1 Tanım .....	18
2.2 Epidemiyoloji .....	21
2.3 Patogenez .....	23
2.4 Risk Faktörleri.....	28
2.5 Klinik ve komplikasyonlar.....	31
2.6 Tedavi.....	33
<b>GEREÇ ve YÖNTEM</b> .....	36
1. İstatistiksel Yöntem .....	37
<b>BULGULAR</b> .....	39
1. Primer Karaciğer Tümörleri İstatistikleri .....	40
2. Hepatoselüler Karsinom Etyolojik Sınıflandırma .....	40
3. NAFLD İlişkili HCC Hastaları.....	40
3.1 Demografik ve Epidemiyolojik Bulgular .....	40
3.2 Klinik Veriler.....	42
3.3 Laboratuvar Değerleri.....	46
3.4 Patoloji Verileri.....	46

3.5	Tedavi.....	46
3.6	Radyoloji ve Skorumalar .....	46
4.	Kümeleme Analizi .....	48
5.	ROC Analizi .....	54
<b>TARTIŞMA ve SONUÇ</b> .....		61
1.	HCC'nin Etiyolojik Dağılımı ve NAFLD İlişkisi .....	61
2.	NAFLD ilişkili HCC Hastalarının Özellikleri .....	67
2.1	Sirotik/Non-sirotik Oranı.....	67
2.2	NASH/NAFLD.....	68
2.3	Metabolik Risk Faktörleri .....	68
2.4	Eşlik Eden Komorbid Hastalıklar .....	69
2.5	Cinsiyet.....	70
2.6	Tanı Yaşı .....	70
2.7	Tanıda Evre.....	71
2.8	Sağkalım Süresi .....	71
2.9	Siroz-HCC Süresi .....	72
2.10	Tümör Çapı ve Çoklu Lezyon .....	72
2.11	Laboratuvar değerleri .....	73
2.12	Tedavi öyküleri .....	73
2.13	Diğer Veriler.....	73
3.	NAFLD ilişkili HCC Hastalarının Kendi İçinde İncelenmesi .....	74
3.1	Siroz .....	74
3.2	Evre .....	77
3.3	Sağkalım.....	78
3.4	Diğer Faktörler .....	80
4.	Sonuç.....	81
<b>KAYNAKLAR</b> .....		82
<b>TEŞEKKÜR</b> .....		91
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....		92

## ÖZET

Primer karaciğer kanserinin en sık sebebi olan hepatoselüler karsinom (HCC) etyolojisinde, hem ülkemizde hem dünyada alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ilişkili oran artmaktadır. Bu nedenle NAFLD ilişkili HCC'nin özelliklerini anlamak önemlidir. Çalışmamızda 2010-2023 arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'na başvurmuş 448 HCC hastası geriye dönük incelendi. Bunlardan 39 (%8,71)'u NAFLD ilişkili HCC olarak değerlendirildi. NAFLD ilişkili HCC hastalarımız, dünyada ve Türkiye'de yapılan çalışmalardaki HCC hastalarının özellikleri ile karşılaştırıldı. Hastalarımızda diyabet, obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi metabolik hastalıklar ve bazı kronik hastalıklar daha sık bulundu. Hastalarımızda sirotik zeminde gelişme oranı daha az, tanı yaşı daha ileri, tümör çapı daha büyüktü. 39 NAFLD ilişkili HCC hastasının kendi içlerinde hangi durum ve özellikler bakımından farklılaştığı ve hangi açıdan gruplandırılabilirliklerini anlamak açısından kümeleme analizi yapıldı. Siroz sıklığı ile sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde negatif ilişki bulundu. Lokal yayılan, tanıda daha büyük tümör çapı ve tekli lezyon olarak bulunan kitleler daha iyi prognoz ile karakterize iken, daha küçük ama çoklu lezyonlarla agresif yayılma davranışı gösteren kitleler kötü prognoz ile karakterize bulundu. Fib-4, NAFLD Fibrozis, ALBI, BARD skorları ve AST/ALT, AST/PLT oranları ile sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki bulundu. Bu sonuçların çoğu, önceki birçok çalışmanın sonuçları ile birçok noktada uyumludur. Birçok ülkede şimdiden HCC'nin en önemli sebebi haline gelen NAFLD ilişkili HCC'nin daha iyi tanımlanabilmesi ve çalışmamızdaki sonuçların doğrulanabilmesi için daha geniş hasta gruplarıyla daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** NAFLD, yağlı karaciğer, hepatoselüler karsinom

## SUMMARY

### **Retrospective Study Of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease-Associated Hepatocellular Carcinoma Patients**

In the etiology of hepatocellular carcinoma (HCC), which is the most common cause of primary liver cancer, the rate associated with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is increasing both in our country and in the world. Therefore, it is important to understand the characteristics of NAFLD-associated HCC. In our study, 448 HCC patients who applied to Bursa Uludağ University Hospital Gastroenterology Department between 2010 and 2023 were retrospectively examined. Of these, 39 (8,71%) were evaluated as NAFLD-related HCC. Our NAFLD-associated HCC patients were compared with the characteristics of HCC patients in studies conducted around the world and in Turkey. Metabolic diseases such as diabetes, obesity, hypertension, hyperlipidemia and some chronic diseases were found more frequently in our patients. In our patients, the rate of development on a cirrhotic basis was lower, the age at diagnosis was older, and tumor diameter was larger. Clustering analysis was performed to understand in which conditions and characteristics 39 NAFLD-associated HCC patients differed among themselves and in which respects they could be grouped. A statistically significant negative relationship was found between cirrhosis frequency and survival time. While masses that spread locally, had a larger tumor diameter and were found as a single lesion at diagnosis, were characterized by a better prognosis, masses that were smaller but showed aggressive spreading behavior with multiple lesions were characterized by a poor prognosis. A statistically significant negative relationship was found between Fib-4, NAFLD Fibrosis, ALBI, BARD scores and AST/ALT, AST/PLT ratios and survival time. These results are consistent on many points with the results of many previous studies. More detailed studies with larger patient

groups are needed to better define NAFLD-associated HCC, which has already become the most important cause of HCC in many countries.

**Key words:** NAFLD, fatty liver, hepatocellular carcinoma



# GİRİŞ

## 1. Hepatoselüler Karsinom

### 1.1 Epidemiyoloji

#### 1.1.1 İnsidans ve Mortalite

Primer karaciğer kanseri, 2020'de bildirilen yaklaşık 906000 yeni vakayla dünya çapında en sık teşhis edilen altıncı malignitedir ve 830000'den fazla ölümlle dünya çapında kansere bağlı ölümlerin üçüncü en yaygın nedenidir. Moğolistan, Tayland, Kamboçya, Mısır, Guatemala'da kanser ölümlerinin en sık sebebidir (1). Ülkemizde ise 2020 yılında 5649 yeni vaka, 5461 ölüm saptanmıştır ve maligniteler arasında insidans açısından 13, mortalite açısından 7. sıradadır (2).

Primer karaciğer kanseri dağılımının, %75 ila 85'ini hepatoselüler karsinom (HCC), %10 ila 15'ini intrahepatik kolanjiokarsinom ve kalanını diğer nadir tipler oluşturur (3).

HCC prognozu dünyanın hemen her yerinde kötüdür. ABD'de yapılan güncel bir çalışmada beş yıllık sağ kalım oranı yaklaşık yüzde 21 bulunmuştur ki, bu en ölümcül gastrointestinal tümörler arasında olduğu anlamına gelmektedir. Prognozun kötü olmasının sonucu olarak insidans ve mortalite oranları da birbirine yakındır. 2020'de global karaciğer kanser insidansı 100 binde 9,5 iken, mortalite oranı 8,7'dir (2-4).

#### 1.1.2 Coğrafi Dağılım

Primer karaciğer kanserleri Doğu Asya, Güneydoğu Asya, Batı ve Kuzey Afrika'da yüksek insidansa sahiptir. İnsidansı en yüksek ülke, 100 binde 85,6 ile Moğolistan iken, yüksek nüfusu nedeniyle sayıca en yüksek olduğu ülke Çin'dir ve tüm vakaların neredeyse yarısı Çin'de görülmüştür (1).

Major risk faktörü bölgeden bölgeye değişmektedir. Birçok yüksek riskli HCC bölgelerinde (Çin, Kore, Sahra Altı Afrika) ana faktör kronik HBV, aflatoksin maruziyeti veya her ikisi birden iken, Japonya, İtalya ve Mısır gibi birçok başka ülkede HCV enfeksiyonu predominant sebeptir. Moğolistan'da ise HBV ve HCV 'ye ek olarak HBV+HCV veya HBV+HDV koenfeksiyonları ve alkol tüketimi de yüksek insidanstan sorumludur (1).

HCC insidansı Dünya'nın bazı bölgelerde azalırken, birçok bölgesinde de yükselmektedir. 1978 ile 2012 arası birçok Doğu ve Güneydoğu Asya ülkesi ve İtalya'da HCC insidansı azalırken, Amerika, Okyanusya, birçok Avrupa ülkesi ve Hindistan'da artmıştır (5). Bundan HBV aşılmasında artış, HCV tedavisindeki gelişmeler ve metabolik sendrom komponentlerinde artış gibi majör risk faktörlerindeki ve HCC alt gruplarındaki değişimler sorumludur. Dünyada HCC epidemiyolojisi ve etyolojisinde viral hepatit oranı azalırken, NAFLD/NASH ilişkili oran artmaktadır (6).

### **1.1.3 Cinsiyet ve Irk**

Dünyanın çoğu yerinde hem insidans hem mortalite erkeklerde 2 ila 3 kat daha fazladır. Dünya çapında malignite sıralamasında karaciğer kanseri, sadece erkekler baz alındığında insidansta 6'dan 5'e, mortalitede 3'ten 2.sıraya yükselir (1). Tam olarak anlaşılmamasına rağmen, cinsiyet dağılımındaki farklılıkların hepatit taşıyıcılık durumlarındaki farklılıklara, çevresel toksinlere maruz kalmaya ve/veya interlökin 6'nın inhibisyonu yoluyla aracılık edilen östrojenin potansiyel koruyucu etkilerine bağlı olduğu düşünülmektedir (7).

Etnik çeşitliliğin fazla olduğu ülkelerde HCC oranı çok değişken olabilir. Örneğin ABD'de Asya-Pasifik Adalı'ların diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha yüksek HCC oranlarına sahip olduğu sonucuna varılmıştır. 100 binde 11,4'ten 4,6 ya kadar değişen oranda etnik/ırksal farklılık saptanmıştır (3).

### **1.1.4 Yaş**

Çoğu ülkede HCC insidans oranları ile yaş arasında 75 yaşa kadar direkt korelasyon mevcuttur. Tanıda ortalama yaş ise genellikle daha

erkendir. ABD’de tanıda ortalama yaş erkeklerde 60 ila 64, kadınlarda 65 ila 69, Afrika’da 46, Mısır’da 58’dir (3).

## **1.2 Etyoloji ve Risk Faktörleri**

Ülkemizde ve dünyada hepatoselüler karsinom (HCC) için altta yatan etyolojisinde majör etkenler Hepatit B Virüs (HBV), Hepatit C Virüs (HCV), kronik ve aşırı alkol alımı, Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD) olarak saptanmıştır (8–10). HBV ilişkili HCC, insani gelişim endeksi düşük veya orta seviyedeki ülkelerde daha sık iken, HCV ilişkili HCC, yüksek veya çok yüksek seviyedeki ülkelerde daha siktir (11). Güncel çalışmalarda dünyada HBV-ilişkili ve HCV-ilişkili HCC oranının azaldığı, NAFLD ve Alkol ilişkili HCC oranının yükseldiği görülmüştür. Bunun sebebinin HBV ve HCV aşılama ve tedavisindeki gelişmeler ve NAFLD hasta sayısındaki artış olduğu düşünülmektedir. Ayrıca COVID-19 pandemisinde sosyal izolasyondaki, alkol bağımlılığındaki ve sağlık hizmetlerine erişim zorluğundaki artış, HCC etyolojisindeki dağılımı etkilemiş olabilir (8).

### **1.2.1 Siroz**

HCC vakalarının büyük çoğunluğu kronik karaciğer hastalığı ve siroz zemininde gelişir. Siroz, altta yatan etyolojiden bağımsız olarak HCC için en önemli risk faktörüdür. Bütün siroz hastalarının üçte birinde hayatının bir döneminde karaciğer kanseri gelişeceği hesaplanmıştır. Yıllık insidans ise %1-%8 arasındadır. Bu oran HBV ilişkili sirotik hastalarda %2, HCV ilişkili sirotik hastalarda %3-%8, alkolik ve NAFLD ilişkili sirotik hastalarda en az %1,5 civarındadır (6).

### **1.2.2 Hepatit B Virüs**

HBV enfeksiyonu dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2019 itibariyle, dünya çapında 296 milyondan fazla insanın Hepatit B Yüzey Antijeni (HBsAg) pozitif olduğunu ilan etmiştir. Kronik HBV enfeksiyonu asemptomatik olabileceği gibi sırasıyla kronik hepatit, siroz ve HCC ‘ye de ilerleyebilir ki dünya çapında HCC vakalarının yaklaşık %40 etyolojik altyapısını HBV oluşturur. Bu ilerleyiş çoğu zaman klinik açıdan sessiz ve sinsidir (2,8).

Kısmi çift zincirli DNA virüsü olan Hepatit B Virüs (HBV), HCC gelişiminde en önemli faktörlerden biri olarak değerlendirilir. Viral DNA'nın hepatosit genomuna entegre olarak mutasyona yol açması dışında, viral proteinlerin P53 veya P13K/AKT yolaklarını etkileyerek hepatosit apoptozunu önlediği, kontrolsüz hepatosit çoğalmasına neden olduğu gösterilmiştir (12). İmmün yanıtı sekonder kronik inflamasyon ve viral proteinlerin hücre içi oksidatif stresi artırması da HCC gelişiminde önemli bir mekanizmadır (13).

HBV ile kronik enfekte/taşıyıcı hastaların hayatları boyunca HCC'ye yakalanma riski %10 ila %25 olarak hesaplanmıştır. ABD'de yapılan çalışmalarda yıllık %0,42 HCC'ye ilerleme saptanmıştır. Bu oran aktif enfeksiyon durumu ve/veya siroz varlığı durumuna göre artış göstermektedir (3) Ayrıca HBV ile enfekte hastalarda, erkek cinsiyet, ileri yaş, Asyalı veya Afrikalı ırk, ailede HCC öyküsü, HBeAg seropozitifliği, yüksek viral yük, genotip-C, enfeksiyon süresi, HCV, HDV veya HIV ile koenfeksiyon, aflatoksin, alkol, sigara maruziyeti, obezite, diyabet diğer bağımsız HCC gelişim risk faktörleridir (3,6).

Her ne kadar HBV için küratif tedavi sağlayamasa da, bazı anti-viral ilaçlarla hastalığın siroz, son dönem karaciğer yetmezliği ve HCC'ye ilerlemesinin önüne geçebiliyor veya gidişatı yavaşlatabiliyoruz. Pegil İnterferon Alfa (PEG-IFN-A) ve Nükleozit-Nükleotit Analogları (NNA) bu anti-viral tedavilerden en temel ikisidir. Yan etkileri ve etkinliğinin değişken olması sebebiyle PEG-IFN-A daha sınırlı kullanım imkanına sahipken, NNA güvenli-aktif bir şekilde viral replikasyonu baskılamada daha sık tercih edilmektedir. 2005 ve 2008'den beri Entekavir ve Tenofovir Disoproksil Fumarat (TDF), HBV direncine karşı yüksek genetik bariyer nedeniyle kronik HBV enfeksiyonu tedavisinin belkemiğini oluşturmuştur. Son yıllarda tenofovirin hücrelere daha hızlı ve iyi yayılan bir öncül formu olarak kullanılan Tenofovir Alafenamid (TAF), renal yetmezlik ve kemik erimesi yan etkisini de azaltarak kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde çok önemli bir yer edinmiştir (8).

HBV ilişkili HCC'den korunmada anahtar rol aşılamadadır. Tayvan'da 30 yıllık neonatal HBV aşı çalışmalarında gösterilmiştir ki, aşılama başladıktan sonra HCC insidansında %80, mortalitesinde %92 azalma olmuştur. 1980'lerde aşı programlarını uygulamaya koyan Çin, Singapur ve İspanya gibi birçok ülkede de, Tayvan'dakine benzer sonuçlar görülmüştür (3).

### 1.2.3 Hepatit C Virüs

Yaklaşık 60 milyon insanı etkileyen ve global HCC'nin yaklaşık %18'inden sorumlu olan kronik HCV enfeksiyonu dünya çapında siroz ve HCC'nin en önemli sebeplerinden biridir. Siroza ilerleyiş HBV'de olduğu gibi çoğu zaman sinsi ve sessizdir ve birçok hasta HCV ile enfekte olduğunun farkında değildir (2,8).

Tek zincirli RNA virüsü olan HCV, temelde hepatositi enfekte eder. Kronik inflamasyon ve viral proteinlere sekonder hücre içi oksidatif stres artışı, hücre içi sinyal yollarında disregülasyona sebep olmasının yanı sıra HCV, metabolik reprogramlama ile steatoza yola açarak fibrozisi artırır ve HCC gelişimine sebep olur (13).

HCV RNA'sı konak genomuna entegre olmadığından ve HCV ilişkili HCC vakalarının %90'ında siroz bulunduğundan, HCV'nin daha çok tekrarlayan hasar, rejenerasyon ve fibrozis yoluyla HCC gelişimine neden olduğu düşünülmektedir (3). Güncel tedavilerin kullanıma girmesinden önce yapılan izlemlerde, HCV ile enfekte siroz hastalarının yıllık HCC gelişim insidansı %3 ile %8 arası bulunmuştur (6).

HCC gelişimi için diğer risk faktörleri erkek cinsiyet, Hispanik ırk, enfeksiyon süresinin uzunluğu, HBV veya HIV ile ko-enfeksiyon, insülin direnci, obezite, diyabet, sigara ve alkoldür (3). Ayrıca HCV genotip 3 ve 6, diğer genotiplere göre daha yüksek riskli bulunmuştur (13). HCC insidansını azaltan ana etken ise antiviral tedavi ile kalıcı virolojik yanıt sağlanmasıdır (3).

İnterferon tedavisi yıllardır yan etkileri sebebiyle sınırlı kullanılabilirdi. HCV için etkili bir aşı bulunmasa da, 2013'ten beri, interferon içermeyen Direkt Etkili Antiviral (DEA) rejimlerin devreye girmesiyle HCV tedavisinde devrim niteliğinde gelişmeler yaşanmıştır. Yüksek etkinliği ve iyi tolere edilebilirliği ile DEA rejimleri, %90'ın üzerinde kür oranlarını mümkün kılmıştır. Bu nedenle HCC vakaları içerisinde HCV ilişkili etyolojinin oranı giderek düşmektedir (8).

#### **1.2.4 Hepatit D Virüs**

Tek zincirli RNA virüsü olan Hepatit D Virüs (HDV), dünyada 20 ila 40 milyon insanı, HBV ile enfekte hastaların yaklaşık %5'ini etkilemektedir. Konak hücreye girmek ve hayatta kalmak için HBV'nin yüzey antijenine (HBsAg) bağımlı olduğundan, yalnızca HBV ile enfekte hastaları etkileyebilir. HBV+HDV birlikteliği ko-enfeksiyon (aynı anda iki etkene maruz kalmak) veya süperenfeksiyon (bilinen HBV hastasının sonradan HDV ile enfekte olması) şeklinde görülür. HDV diğer kronik viral hepatit etkenlerine göre siroza daha hızlı ilerler. Siroza yol açma olasılığı daha yüksektir ve HCC'ye yol açar (14).

Hücre içi oksidatif stresi artırarak, sinyal yollarını, immün yanıtı etkileyerek, epigenetik değişiklikler ve ROS üretimini uyararak, indirekt yolla hepatokarsinogeneze neden olur (13).

Ionafarnib, viral giriş inhibitörleri, HBsAg sekresyon inhibitörleri gibi gelecek vadeden ilaçlar olsa da şu an HDV için bilinen en iyi ilaç İnterferon-alfa'dır (IFN-a) (14).

#### **1.2.5 Alkolik Karaciğer Hastalığı**

Kişi başı alkol tüketimi (KBAT), bir toplulukta 1 yıl içerisinde tüketilen alkolün, saf alkol ve litre cinsinden, 15 yaş ve üstü birey başına düşen miktarıdır. Dünya çapında KBAT 2005'te 5,0 litre iken, 2015'te 5,9'a, 2019'da 5,5'e ulaşmıştır. 2030'da 7,6 litreye çıkabileceği tahmin edilmektedir. En yüksek KBAT Avrupa'da görülmekle birlikte, Batı Pasifik ve Güneydoğu Asya'da artmaktadır. Ülkemizde ise 2000'de 2,5'tan 2019'da 1,8'e gerilemiştir (15,16).

Alkol tüketimi 10 gram/gün miktarından itibaren birçok kanser için artmış risk ile ilişkilendirilmiştir. Ağır içicilerde, ki erkeklerde 60gr/gün, kadınlarda 40 gr/gün ortalama saf alkol tüketimi olarak tanımlanır, normal insanlara göre 2,07 HCC relatif risk artışı saptanmıştır. Ayrıca diğer risk faktörleri ile sinerjistik etki oluşturur. Aşırı alkol tüketen (80gr/gün ve üzeri saf etil alkol) diyabetlilerde HCC risk artışı 2,4'ten 9,9'a, HCV'lilerde 19,1'den 53,9'a çıkar (17,18).

Alkol ile hepatokarsinogenezin uyarılmasında birçok farklı mekanizma mevcuttur. Hepatositlerde alkol asetaldehite dönüşür. Asetaldehitin protein ve DNA'lar üzerindeki mutajenik etkileri, aşırı hepatik demir birikimine sekonder reaktif oksijen radikallerinin artışı, lipid peroksidasyonunda-metabolizmasındaki değişiklikler ve hepatik steatoz, DNA metilasyonu, immün yanıtta, sitokin üretiminde, inflamasyonda ve apoptozda modifikasyonlar ve dengesizlikler saptanmıştır. Ayrıca barsak-karaciğer aksındaki birçok sinyal yolağının etkilendiği ve intestinal bakterilerden üretilen endotoksin ve lipopolisakkaritin sitokin üretimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (19,20).

Alkolik karaciğer hastalığı, karaciğer hasarının ilerleyici geniş bir spektrumu olarak tanımlanabilir: Steatoz, alkol ilişkili hepatit, siroz ve HCC. Dünyada HCC vakalarının dağılımında Alkol ilişkili HCC'nin payı yaklaşık yüzde 16 saptanmıştır ve 2010-2019 arası karaciğer kanseri ilişkili ölümlerin NAFLD'tan sonra en hızlı artan sebebi olmuştur. Dünyada 2020'de yaklaşık 830000 karaciğer kanseri ilişkili ölüm saptanmıştır. Bunun yaklaşık 150000'i alkolle ilişkilidir. Bölgeden bölgeye değişmekle birlikte, 2019'daki karaciğer kanseri ilişkili ölümlerin yaklaşık %19'u, siroz ile ilişkili ölümlerin yaklaşık %25'i alkol ile ilişkilidir (2,8).

Alkolik siroz hastalarında yıllık HCC insidansı farklı çalışmalarda %0,9 ile %5,6 arası saptanmıştır. Siroz dışında alkol alım miktarı ve paterni, erkek cinsiyet, ileri yaş, sigara, obezite, Tip 2 Diyabet ve bazı genetik polimorfizmler (örn. PNPLA3), alkolik karaciğer hastalarında diğer HCC gelişim risk faktörleridir (8,21).

NAFLD gibi Alkol ilişkili HCC hastalarında da, viral etyolojilere göre daha ileri evre ve daha kötü prognoz söz konusudur. Bunda HCC taramasındaki eksiklik-uyumsuzluğun, daha sessiz seyirin ve daha geç tanının etkili olduğu düşünülmektedir (8,18,21).

### **1.2.6 Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı(NAFLD)**

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (AOYKH) tanımı, histolojik ve/veya radyolojik olarak gösterilmiş-saptanabilen ve sekonder nedenlerle açıklanamayan, karaciğer ağırlığının en az %5'inin yağ olması, başka açıklayan bir sebep olmaksızın karaciğer yağlanması (steatoz) kavramını ifade eder (22). NAFLD iki ana alt gruba ayrılır: Hepatoselüler hasar göstergesi olmaksızın karaciğer yağlanması (alkolik olmayan yağlı karaciğer) ve Alkolik Olmayan Steatohepatit (NASH). Alkolik olmayan yağlı karaciğer tanımında sadece %5 ve üstü yağlanma mevcut iken, Alkolik Olmayan Steatohepatit (NASH) 'te buna ek olarak balonlaşma, inflamasyon veya fibrozis gibi hepatoselüler hasar göstergeleri de mevcuttur. NASH, NAFLD hastalarının yaklaşık %16'sında görülür ve siroz veya karaciğer yetmezliğine ilerleyebileceği gibi HCC için de gittikçe yükselen bir risk taşır (23,24).

NAFLD ilişkili HCC gelişimi, mutasyonel, immünolojik, genetik, mikro çevre ve mikrobiyomla ilişkili birçok mekanizma ile ilişkilendirilmiştir. Hepatositlerde TP53 ve ACVR2A mutasyon artışı, CD8 (+) PD1 (+) T hücreleri gibi fonksiyon bozukluğu gösteren immün sistem hücreleri, PNPLA3, TM6SF2, GCKR, MBOAT7, HSD17B13 gibi genlerde görülen tek nükleotid polimorfizmleri bunlardan bazılarıdır (22,23).

NAFLD ilişkili HCC vakalarının çoğunluğu siroz zemininde gelişir. Ancak %80 ila %90'ında siroz olan viral hepatit ilişkili HCC vakalarının aksine, NAFLD ilişkili HCC'lerin %30 ila %40'ında, ilerlemiş fibrozis olsa bile siroz yoktur. Bu durum, NAFLD ilişkili HCC gelişiminde metabolik ortamın ve metabolik sendromun ekstra-hepatik mekanizmalarının farklılığını işaret eder. Steatoz ilişkili lipotoksisite ve oksidatif DNA hasarı, özellikle siroz yokluğunda HCC gelişimini açıklayabilir (22–24).

Sıklık ve dağılımına baktığımızda Dünya çapında NAFLD prevalansı yetişkinlerde %38 civarındadır ve 10 yıl içinde %56'ya kadar artması beklenmektedir. NAFLD ilişkili siroz hastalarında yıllık HCC insidansı yaklaşık %2'dir (%0,5 ila %2,6). Siroz olmayan NAFLD hastalarında HCC gelişim insidansı ise çok daha düşüktür (1000 hasta-yılında 0,1 ila 1,3). Bu oran oldukça düşük gibi görünse de NAFLD yaygınlığı dikkate alındığında büyük bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. NAFLD birçok ülkede şimdiden HCC'nin en hızlı yükselen sebebidir ve siroz dışı HCC vakalarında NAFLD ilk sıradadır. Batı ülkelerinde HCC vakalarının yaklaşık %20'si NAFLD ilişkilidir. 2030'da dünyada HCC etyolojisinde NAFLD ilk sırada olacağı tahmin edilmektedir (8,22,25–27).

NAFLD ilişkili HCC, siroz yokluğunda gelişmesinin yanı sıra diğer etiyolojilere göre daha ileri yaşlarda, daha ileri evre tanılarla ve daha kötü prognozla karakterizedir (25).

NAFLD ilişkili HCC tedavisinde diğer etyolojiler ile aynı yaklaşım uygulanmaktadır: Erken ve orta evrede transplantasyon, rezeksiyon ve lokal-bölgesel terapiler, ileri evrelerde sistemik terapiler. Hastaların yaklaşık %50'si hastalıkları boyunca atezolizumab-bevacizumab, durvalumab-tremelimumab gibi kombinasyon terapilerini, sorafenib, lenvatinib, regorafenib ve kabozantinib gibi tek ajan tirozin kinaz inhibitörlerini, ramucirumab gibi monoklonal antikorları alır (8,22).

### **1.2.7 Diğer Risk Faktörleri**

Aflatoksin B1 (AFB1) Aspergillus türleri tarafından üretilen bir mikotoksindir. Sıcak, nemli ortamlarda temel gıda maddelerini kontamine etmesiyle insanlar tarafından alınır. Özellikle Afrika ve Asya'da ve HBV ile enfekte insanlarda artmış HCC riski ile ilişkilidir. HBV ile sinerjistik etki gösterir. AFB1 tek başına HCC riskini 6 kat, HBV 11 kat, AFB1 ve HBV birlikte 54 kat arttırır (3,28).

Sigara, obezite, diyabet, metabolik sendrom, diyetle veya iyatrojenik yüksek demir alımı, şekerle tatlandırılmış yapay içecekler, Herediter Hemokromatozis, Wilson, Alfa-1 Anti-Tripsin Eksikliği, Tirozinemi, Glikojen

Depo Hastalıkları, Porfiriler değişik oranda karaciğer kanseri riskini arttıran faktörlerdir. PNPLA3 gibi bazı gen polimorfizmleri de artmış HCC riski ile ilişkilidir (3,29,30).

### 1.3 Klinik

HCC hastaları farklı klinik tablolarla gelebilirler. HCC genelde sessizce gelişir ve ilerler. Birçok hasta asemptomatiktir. Başka sebeplerle yapılan görüntülemelerde rastlantısal olarak veya tarama esnasında veya ileri evrelerde semptomatik hale gelip karın ağrısı, kilo kaybı, karaciğer fonksiyonlarında bozulma nedeniyle araştırılırken saptanırlar. Çoğu HCC vakasının siroz ve/veya viral hepatit gibi risk ve takip altındaki hastalarda meydana geldiği ve birçok HCC vakasının taramada yakalandığı düşünöldüğünde, taramanın önemi daha iyi anlaşılmaktadır. Dünya çapında vakaların yaklaşık %50'sinin rastlantısal tanı aldığı hesaplanmaktadır (6,31,32).

Değişken klinik tablolar tanı anındaki hepatik rezerv ile ilgilidir. Sirotik hastalar karaciğer dokusundaki malign infiltrasyona karşı daha az tolerans gösterebilirler, sıklıkla asit, sarılık, hepatik ensefalopati gibi hepatik dekompanasyon semptomları gösterirler. Asit, varis kanama ve diğer portal hipertansiyon bulguları, HCC'nin portal yapılara invazyonuna da işaret edebilir. Anormal laboratuvar bulguları, kronik karaciğer hastalarında non-spesifiktir ve spirinolakton gibi sık kullanılan ilaçların yan etkilerine bağlı da olabilir veya onlarla karışabilir. Sirotik olmayan HCC hastalarının klinik tablosu biraz daha farklıdır. Tümör büyük sorun yaratmadan çok daha fazla büyüyebilir. Semptomlar genelde halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, gece terlemesi, kilo kaybı gibi bütün malignitelere olabilen non-spesifik sistemik semptomlar veya sağ üst kadranda ağrısı, şişkinlik gibi tümör büyümesine bağlı bası etkisi ile oluşan semptomlardır. Fizik muayenede sert ve düzensiz sınırlı abdominal kitle veya hepatomegali saptanabilir. Ağrısız tıkanma sarılığı, ekstrahepatik bilier yapılara invazyonun göstergesi olabilir. HCC'nin nadir ve yıkıcı bir komplikasyonu tümör rüptürüdür. Karaciğer periferindeki geniş, vasküler tümörlerde, kan akışı kapasitesi aşıldığında görülür. Bu hastalar ani, şiddetli karın ağrısı, peritoneal irritasyon ve hipotansiyon tablosu ile gelir.

Hayati bir komplikasyondur ve cerrahi gerekebilir. Bir diğerk nadir komplikasyon piyojenik karaciğerk absesidir. Unutulmamalıdır ki bu bulgular ve komplikasyonlar kesin ve değışmez değıldir, üst üste binme durumu da her zaman söz konusu olabilir (31,33,34).

HCC'nin ekstrahepatik bulguları metastazlara veya paraneoplastik sendromlara bağılı olabilir. Metastaz hematogen veya lenfatik yolla herhangi bir organ sistemine olabilir. Tarama programında olmayan hastalarda, tanı anında %10 ila %15 hastada ekstrahepatik metastaz mevcuttur. En sık metastazlar sırasıyla akciğerk, intra-abdominal lenf nodları, kemik, adrenal bez şeklindedir. Kemik ağrısı veya diğerk metastazla ilgili bulgu ve semptomlar ilk doktora gelme sebebi olabilir (33,35).

Paraneoplastik sendromlar HCC'de nadiren olur. Hipoglisemi, hipokalsemi, hiperkalsemi, polisitemi, feminizasyon sendromu şeklinde olabilir. Hipogliseminin tümörün yüksek metabolik ihtiyaçlarına bağılı olduğı düşünülür. Letarji, konfüzyon semptomları ile gelebilir. Tümörlerin %5'inden azında insülin-benzeri büyüme faktörü (IGF-2) salgılanır ki ciddi-semptomatik hipoglisemi oluşturabilir. Polisitemi muhtemelen tümörün eritropoetin (EPO) sentezine bağılıdır. Hastaların %23'ünde artmış EPO seviyesi görölse de her zaman polisitemi olmaz. Hatta diğerk birçok faktöre bağılı olarak çoğı HCC'li hasta anemiktir. Hiperkalsemi osteolitik metastazlara sekonder olabileceğı gibi Paratiroid Hormon İlişkili Protein sekresyonuna bağılı da görülebilir. Su gibi diare HCC'de, sadece sirotik hastalara göre daha sık olduğı gösterilmiştir. Gastrin, vazoaktif intestinal peptit (VIP) gibi intestinal sekretuar maddelerin salınmasına bağılı olduğı düşünölmektedir ve hiponatremi, hipokalemi, metabolik alkaloz gibi elektrolit bozukluklarına yol açabilir. Leser-Trelat bulgusu, dermatomyozit, pemfigus foliaceus, pitriyazis rotunda gibi kutanöz paraneoplastik bulgular da HCC'de tanımlanmıştır ancak spesifik değıllerdir. Porfiria kutanea tarda sıklıkla kronik hepatit C ile ilişkilidir ve HCC riski artmıştır (33,36–40).

#### 1.4 Tarama

HCC prognozu evre ile yakından ilişkilidir. Erken evre HCC'nin 5 yıllık sağkalımı %70'i aşarken, semptomatik ileri evre HCC'de ortalama sağ kalım 1-1,5 yıl kadardır. HCC taramalarının hedefi tümörü erken evrelerde yakalayarak küratif tedavi ihtimalini arttırmak ve sağkalımı iyileştirmektir. Tarama yapılan hastalarda yapılmayanlara göre, HCC ilişkili mortalite %37 azaldığı gösterilmiştir. Ancak yüksek kalite randomize kontrollü klinik çalışma ihtiyacı devam etmektedir. Bir çalışma, tarama yapılmayan grupta olma riskini, %99 hastanın almak istemediğinin altını çizmiştir. Yine de matematiksel modellemeler, düşük kalite randomize klinik çalışmalar ve kohort çalışmalarının meta-analizleri taramanın sağkalımı arttırdığını göstermektedir (31,41).

Etyolojisinden bağımsız olarak siroz hastaları, siroz olmasa bile kronik hepatit B hastalarından bazıları (Asyalı 40 yaş ve üstü erkekler, Asyalı 50 yaş ve üstü kadınlar, ailede HCC öyküsü olanlar, Afrikalı 20 yaş üstü bireyler), HCC için yüksek riskli hasta grubu olarak kabul edilir. Çoğu otorite tarafından bu hastalara HCC taraması önerilmektedir. Sıralamaları etkileyebileceğinden transplantasyon bekleme listesindeki hastalar da buna dahildir. Siroz olmayan NAFLD hastalarında taramanın rolü net değildir. Ancak sirozu olsa da ileri karaciğer disfonksiyonu olan, küratif tedavi seçeneği olmayan, transplantasyon olamayacak, yararı olmayacak hastalara tarama yapılmaz (32,42).

Optimal tarama stratejisi tartışmalıdır. Karaciğer Ultrasonografisi (USG) hala HCC taraması için referans olmaya devam ediyor. Uygulayana bağlı olması, obez ve NASH gibi bazı hastalarda kötü sonuç vermesi nedeniyle son zamanlarda sorgulanmış, kan tetkiki ve alternatif görüntüleme seçeneklerine olan ilgi artmıştır. GALAD, Osteopontin, Midkine, HSP70, CAP2, GPC3, GS, GP73 gibi birçok marker ve parametre faz 2 (vaka-kontrol) çalışmalarında umut verici olsa da geniş faz 3 (kohort) çalışmalarına ihtiyaç vardır. Ayrıca likit biyopsi ile dolaşımdaki tümör DNA'sının mutasyon analizi de tarama, erken tanı amaçlı potansiyel vadeden araçlardandır. Güncelde tek geçerli kan bazlı faz 5 biomarker alfa-fetoproteindir (AFP). AFP düşük

sensitivite (%47 ila %64) ve erken evre HCC'yi saptamada yetersizlik gösterir. Ancak USG, Bilgisayarlı Tomografi (BT) veya Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile kombine kullanıldığında değeri artmaktadır. Güncel bir meta-analizde USG tek başına HCC'lerin %45'ini tespit edebilirken, AFP+USG ile bu rakam %63'e çıkmıştır (AFP'nin yanlış pozitifliği nedeniyle spesifitede hafif azalma olmakla birlikte). USG ile değerlendirmenin zor olduğu karaciğerlerde, BT veya MRG sensitivite ve erken tespiti arttırsa da, radyasyon, kontrast maruziyeti, radyolojik imkanlara ulaşım ve maliyet-etkinlik açısından tartışmalıdır. Sonuç olarak, çoğu otorite 6 ayda bir USG ve AFP şeklinde tarama önermektedir (31,41,43–45).

### **1.5 Tanı**

Tarama testlerinde anormal sonuçları çıkan, USG ile karaciğerde nodül saptanan ve/veya AFP düzeyi 200 ng/ml ve üzeri saptanan hastalar tanısız yaklaşım gerektirir. Sirotik hastalarda HCC tanısı non-invazif tanı yaklaşımı ve/veya histopatolojik inceleme ile konulabilirken, siroz olmayan hastalarda tanı histopatolojik inceleme ile doğrulanmalıdır (31,42).

Non-invazif tanı yaklaşımı, yalnızca sirotik hastalarda, 1 cm ve üstü büyüklükte lezyonlarda uygulanır. HCC'nin tipik-ayırt edici görüntüleme özelliklerine odaklanır ve mantığı temelde HCC'nin vasküler paternine dayalıdır: Dinamik BT veya MRG'de; arteryel fazda kontrast tutulumu, portal venöz ve gecikmiş fazlarda kontrast silinmesi mevcuttur. Bu yöntem ile %66 ila %82 arası duyarlılık, %90'dan fazla özgüllük sağlanır (41,43,46).

Sirotik olmayan veya 1 cm altındaki lezyonlarda tanı için patolojik örnekleme gerekir. Hepatoselüler Neoplazi için Uluslararası Konsensus Grubu, HCC tanısı için majör histolojik özellikler ortaya koymuştur: Stromal invazyon, hücre dansitesinde artış, intra-tümöral portal yollar, eşlenmemiş arterler, pseudo-glandüler patern ve diffüz yağlı değişiklikler vb. Eğer HCC için klinik şüphe var ama görüntüleme yöntemleri ile tanı doğrulanamıyor veya atipik özellikler söz konusu ise biyopsi yapılmalıdır. Biyopsinin duyarlılığı %70 civarındır, hatta 2 cm altındaki tümörlerde daha da düşüktür. Çünkü lezyon biyopsi alınırken iskanabilir veya iyi diferansiyel HCC'yi

histopatolojik olarak ayırt etmek zor olabilir. Glipigan 3, HSP70, glutamin sentetaz gibi immün belirteçler bu açıdan yardımcıdır. Duruma göre biyopsi tekrarlanabilir. Buna rağmen negatif biyopsileri gelen hasta seri kontrastlı görüntülemeler ile takip edilip gerekli durumda tekrar biyopsiye yönlendirilebilir (31,41).

Tümörün DNA ve RNA dizilimi veya biyolojik alt tipinin belirlenebilmesi, hastalığın daha iyi karakterize edilebilmesi, tedavi ve prognoz açısından değerli bilgilerin elde edilebilmesi gibi biyopsinin birçok avantajı vardır. Bazen HCC yerine intrahepatik kolanjiyo karsinom veya ikisinin karışımı mikst tümörler olabilir. Bu nedenle bazen radyolojik olarak tanı konabilse bile histopatolojik örnekleme önerilebilir (43).

Çapı 1 cm altındaki çoğu lezyon HCC değildir veya tanı konması çok zordur. Bu nedenle bu lezyonlarda hemen kesitsel görüntüleme yapılmaz, 3 ayda bir USG ile daha sık izlenir. Eğer lezyonda büyüme olursa 4 fazlı BT veya dinamik kontrastlı MRG çekilmelidir (47).

FDG-PET 'in yanlış negatifliğinin yüksek olması nedeniyle HCC'de kullanımı oldukça sınırlıdır (48).

### **1.6 Prognoz ve Evreleme**

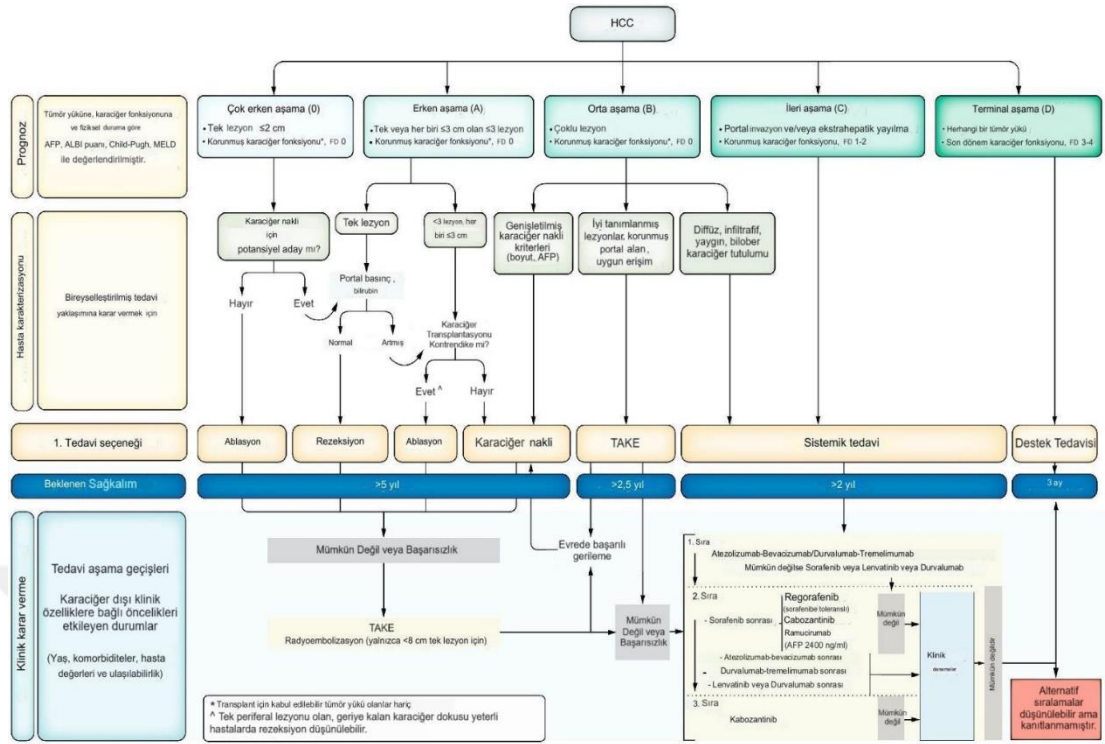
HCC tanısı konduğunda prognostik değerlendirme tedavi öncesi önemli bir adımdır. Kanser sınıflandırması prognozu belirleyip en uygun tedavinin seçilmesini sağlar. Ayrıca bir standart getirir, araştırmacıların bilgi alışverişine ve klinik araştırmaların planlanmasına yardımcı olur. Çoğu HCC hastasında diğer solid tümörlerden farklı olarak kanserden başka hayatı tehdit eden başka bir durum daha vardır: Siroz. Bu nedenle sağkalımı doğru hesaplamak için evreleme sisteminin sadece tümörün büyüklüğünü ve yayılımını değil, karaciğer disfonksiyon derecesini ve hastanın genel performans durumunu da hesaba katması gerekir (41,42).

Dünyada birçok evreleme sistemi kullanılmakla birlikte hangisinin sağkalımı en iyi gösterdiği ile ilgili bir fikirbirliği yoktur. En çok kullanılanlar Tümör, Nod, Metastaz (TNM) (Tablo-1), Okuda, Barselona Klinik Karaciğer

**Tablo-1:** Hepatoselüler Kanser TNM Evreleme AJCC/UICC 8.versiyonu

<b>Primer Tümör (T)</b>			
<b>T kategori</b>	<b>T kriteri</b>		
<b>Tx</b>	<i>Primer tümör değerlendirilemedi</i>		
<b>T0</b>	<i>Primer tümörün olduğuna dair kanıt yok</i>		
<b>T1</b>	<i>Solid tümör ≤ 2 cm, veya vasküler invazyon olmaksızın solid tümör &gt;2 cm</i>		
<b>T1a</b>	<i>Solid tümör ≤ 2 cm</i>		
<b>T1b</b>	<i>Vasküler invazyon olmaksızın solid tümör &gt;2 cm</i>		
<b>T2</b>	<i>Vasküler invazyon ile birlikte &gt;2 cm solid tümör veya hepsi 5 cm'den küçük olmakla birlikte multiple tümörler</i>		
<b>T3</b>	<i>En az biri &gt;5 cm multiple tümörler</i>		
<b>T4</b>	<i>Tek-multiple-boyut farketmeksizin, hepatik-portal venin majör dalına veya safra kesesi dışındaki komşu organlara doğrudan invazyon veya visseral peritonun perforasyonu ile birliktelik</i>		
<b>Bölgesel Lenf Nodları (N)</b>			
<b>N kategori</b>	<b>N kriteri</b>		
<b>Nx</b>	<i>Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi</i>		
<b>N0</b>	<i>Bölgesel lenf nodu metastazı yok</i>		
<b>N1</b>	<i>Bölgesel lenf nodu metastazı var</i>		
<b>Uzak Metastaz (M)</b>			
<b>M kategori</b>	<b>M kriteri</b>		
<b>M0</b>	<i>Uzak metastaz yok</i>		
<b>M1</b>	<i>Uzak metastaz var</i>		
<b>Prognostik grup</b>			
<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Grup</b>
T1a	N0	M0	1A
T1b	N0	M0	1B
T2	N0	M0	2
T3	N0	M0	3A
T4	N0	M0	3B
Herhangi biri	N1	M0	4A
Herhangi biri	Herhangi biri	M1	4B

**AJCC:** American Joint Committee on Cancer, **UICC:** Union for International Cancer Control,  
**T:** Tümör, **N:** Nod, **M:** Metastaz (49).



**Şekil-1:** 2022 Barselona Klinik Karaciğer Kanseri (BCLC) Evreleme ve Tedavi Stratejisi, **HCC:** Hepatoselüler Kanser, **AFP:** alfa-fetoprotein, **ALBI:** Albumin-Bilirubin, **ECOG-FD:** Eastern Cooperative Oncology Group, Fiziksel Durum, hastanın genel performans durumu, **MELD:** Model of End-stage Liver Disease, **TAKE:** Transarteriyel kemoembolizasyon.

Kanseri (BCLC) (Şekil-1), Albumin-Bilirubin (ALBI), İtalyan Karaciğer Kanseri Programı (CLIP) skora ve sistemleridir.

2022 de güncellenen BCLC (Şekil-1) en geniş kabul oranına sahiptir. Hastaları 5 prognostik grup ve evreye ayırarak tedavi önerileri sunar. Karaciğer disfonksiyonunu derecelendirmek için Child-Pugh'a ek olarak birçok parametrenin değerlendirildiği unutulmamalıdır (50). Özellikle prognostik değerleri tedavi stratejileri ile birleştirmeye olanak sağlaması onu çok önemli bir yere koyar.

Genelde TNM gibi patolojik evreleme sistemleri, özellikle rezeksiyon sonuçlarını değerlendirirken, prognozu klinik sistemlerden daha iyi gösterir. Sadece TNM, hepatik rezeksiyon veya transplantasyon yapılan hastalarda

bağımsız kohort ile doğrulanmıştır. Okuda, BCLC ve CLIP sistemleri, cerrahi dışı tedavi alan, karaciğer fonksiyonu kötü, ileri HCC vakalarında daha kullanışlıdır. Amerikan Hepato-Pankreato-Bilier Derneği, rezeksiyon veya transplantasyon sonrası gidişatı değerlendirmede TNM sistemini (Tablo-1), cerrahi aday olmayan ileri HCC vakalarında BCLC sistemini önermektedir (43,49–55).

### **1.7 Tedavi**

HCC için cerrahi rezeksiyon, karaciğer transplantasyonu, termal ablasyon (radyofrekans, mikrodalga, kriyoablasyon), perkütan etanol veya asetik asit ablasyonu, eksternal radyoterapi, transarteryel kemoembolizasyon (TAKE), transarteryel radyoembolizasyon (TARE), immünoterapiler, sitotoksik kemoterapiler gibi tedaviler mevcuttur. Tümör yüküne ve yaygınlığına, karaciğer fonksiyonlarına, hastanın tolerans limitine ve sağlık hizmetine ulaşım imkanlarına bağlı olarak farklı tedavi seçenekleri uygulanır (43).

BCLC stratejisi HCC tedavisi için dünyada en çok kabul edilen yaklaşımdır ve hastaları 5 evreye ayırır (Şekil-1). Lokalize tümör, korunmuş karaciğer fonksiyonlarının olduğu erken evrelerde, öncelikle transplantasyon imkanı, kriterleri, kontrendikasyon varlığı değerlendirilir. Transplantasyon imkanı yoksa veya kontrendike ise, geriye kalan karaciğer dokusu yeterli olması durumunda sadece rezeksiyon da yapılabilir. Birçok hastada ablasyon uygulanmaktadır. Orta evre veya progresyon durumunda TAKE-TARE iyi bir seçenektir. İleri evrelerde daha çok atezolizumab, bevacizumab, durvalumab, tremelimumab, sorafenib, regorafenib, kabozantinib gibi sistemik tedaviler veya kemoterapötik ajanlar önerilir (50).

BCLC, en çok kabul edilen yaklaşım olmakla birlikte bazı konularda ciddi tartışmalar vardır. Tek-büyük veya multiple tümörü olan, veya sınırlı makrovasküler invazyonu olan bazı hastaların kriterleri karşılamadığı için cerrahi rezeksiyondan göreceği faydanın feda ediliyor oluşu bunlardan biridir (56–58). Diğer bir nokta, cerrahi rezeksiyonun endike olmadığı ileri ve terminal evre hastalığı tanımlamak için fiziksel durum-performans durumunun kıstas alınmasıdır (59). Ayrıca BCLC Evre C, oldukça heterojen bir grubu

temsil eder. BCLC bu gruptaki bütün hastalara sistemik tedavi önerse de, bazı hastaların TAKE, radyofrekans ablasyon (RF), rezeksiyon gibi lokal-bölgesel tedavilerden daha fazla fayda görebileceği gösterilmiştir (60).

2019 Asya-Pasifik Konsensus Konferansı, orta evre HCC hastalarının hangisinin TAKE hangisinin sistemik tedavi için daha uygun olduğunu ortaya koymak için toplandı. BCLC Evre B kriterlerine, maksimum 5 cm büyüklükte tek lezyon da eklendi ve daha farklı bir orta evre HCC tanımı kullanıldı. En büyük lezyonun santimetre cinsinden büyüklüğü ile lezyon sayısının toplamının en fazla yedi olması anlamına gelen “Yediye kadar” kriterleri ortaya atıldı. Yediye kadar kriterlerine uymayan hastalar, ALBI skoru  $\geq 2$  olan hastalar ve bazı lezyon tipleri, TAKE sonrası progresyon ve kötü sağkalım ile ilişkili saptanmıştır. Bu hastalarda TAKE yerine sistemik tedavi önerilmiştir (61).

Bu çok çeşitli tedaviler hepatoloji, cerrahi, girişimsel radyoloji, radyasyon onkolojisi, medikal onkoloji gibi birçok farklı uzmanlık alanı tarafından uygulanmaktadır. Birçok farklı bakış açısı ve tedavi yaklaşımı içeren HCC’de multidisipliner ve hasta bazlı değerlendirme büyük önem taşımaktadır (62).

## **2. Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD) Ve NAFLD İlişkili HCC**

### **2.1 Tanım**

Yağlı karaciğer ve siroza yol açabileceği ilk defa 1960’larda tanımlanmıştır, Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD), aşırı alkol tüketimi ve/veya başka bir kronik karaciğer hastalığı veya sekonder neden olmaksızın, hepatositlerin %5’inden fazlasında steatoz varlığını ifade eder. Bu durum görüntüleme ve/veya histolojik olarak gösterilmiş olmalıdır. Günümüz terminolojisi NAFLD için daha çok bir ekartasyon tanısı olarak yaklaşır. Hepatik steatozun en sık sekonder nedenleri alkol, HCV, ilaçlar,

parenteral beslenme, Wilson Hastalığı ve şiddetli malnütrisyon (Tablo-2) (63,64).

NAFLD-Alkolik karaciğer arasındaki ayırım için alkol tüketim sınırı tartışmalıdır. EASLD erkekte  $\geq 30$  gram / gün, kadında  $\geq 20$  gram / gün, AASLD erkekte  $> 21$  standart içki / hafta, kadında  $> 14$  standart içki / hafta olarak kabul etmiştir (1 standart içki = 14 gram saf alkol) (63,64).

İdeal tanım ve kriterler için tartışma devam etmektedir. 2020'de uluslararası bir panelde metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD) adında yeni bir konsept önerildi. Hastalığın gelişmesinde ve ilerlemesinde kardiyometabolik risk faktörlerinin katkısının önemini ortaya koymayı amaçladılar. Ancak bazıları da, hastalığın moleküler temeli henüz tam aydınlatılamamışken terminoloji değişikliği yapmanın kafa karışıklığı ve belirsizlik yaratabileceği görüşünde. Sonuçta AASLD veya EASLD tarafından veya dünya çapında MAFLD tanımı kabul görmüş değildir (27,64,65).

**Tablo-2: Sekonder Hepatik Steatozun Sık Nedenleri (63)**

#### **Makroveziküler Steatoz**

- Aşırı alkol tüketimi-Alkolizm
- Hepatit C Virüs (Genotip 3)
- Wilson Hastalığı
- Lipodistrofi
- Açlık-kıtlık
- Parenteral beslenme
- Abetalipoproteinemi
- İlaçlar (mipomersen, lomitapid, amiodaron, metotreksat, tamoksifen, kortikosteroidler vb.)

#### **Mikroveziküler Steatoz**

- Reye Sendromu
- İlaçlar (Valproik asit, antiretroviral ilaçlar)
- Gebeliğin akut yağlı karaciğeri
- HELLP sendromu
- Doğuştan metabolik hastalıklar (Lesitin-kolesterol açıltransferaz eksikliği, kolesterol ester depo hastalığı, Wolman Hastalığı)

NAFLD, izole hepatik steatoz veya alkolik olmayan yağlı karaciğerden (NAFL), Alkolik Olmayan Steato-Hepatit (NASH), siroz ve hepatoselüler karsinoma kadar geniş bir yelpazeyi ifade eder. NASH tanımı ilk kez Ludwig

ve arkadaşları tarafından 1980’de kullanıldı. NASH’te steatoza ek olarak hepatoselüler hasar, lobüler inflamasyon, hepatoselüler şişme (balonlaşma), Mallory-Denk formasyonu ve şart olmamakla birlikte bazen değişen oranlarda fibrozis mevcuttur. NAFL daha benign davranırken, NASH kronik karaciğer hasarına bağlı olarak, siroz, HCC gibi son evre karaciğer hastalıklarına ilerleme açısından çok daha artmış risk ile ilişkilidir (63,64,66,67).

NAFLD tanısında USG’nin yeri çok önemlidir. Non-invazif ve daha ulaşılabilir olmasına ek olarak fibrotik-sirotik bulgular açısından bilgi vermesi de büyük fayda sağlar. Ancak NASH veya erken evrelerdeki fibrozisi saptamada başarılı değildir. Yapana bağımlı olması, tecrübeli personel gerektirmesi, obez hastalarda değerlendirmenin zorluğu gibi birçok dezavantajı vardır. USG ile fibrotik karaciğerde NAFLD’ı göstermek de zordur. Serum aminotransferaz seviyeleri ve BT, MRG gibi görüntüleme yöntemleri çok önemli olmakla birlikte yine USG gibi NAFLD içindeki spektrumu tam anlamıyla yansıtmayabilir. Karaciğer biyopsisi en iyi tanı aracıdır. Ancak maliyet, örnekleme hatası, işlem ilişkili morbidite-mortalite karaciğer biyopsisinin bazı dezavantajlarıdır. NASH’i veya fibrozis düzeyini NAFLD hastalarında non-invazif öngörebilen klinik yaklaşım veya biyobelirteçler ile ilgili çalışmalar sürmektedir. NAFLD ile yüksek ilişki gösteren insülin direnci, Tip 2 Diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, visseral obezite gibi metabolik sendrom komponentleri fazlalaştıkça, steatohepatit ve daha progrese karaciğer hastalığı ihtimali yükselmektedir. Ayrıca kanda siteokeratin-18 seviyesi gibi yeni biyobelirteçler araştırılmaktadır (63,68).

NASH tanısı asıl biyopsi ile konur, NAFLD’a göre biyopsiye çok daha mahkum olunan bir durumdur, bu da NASH tanısını zorlaştırmaktadır. NAFLD hastalarının çok az bir kısmında karaciğerin histopatolojik incelemesi mevcuttur. 2018 AASLD rehberi, NAFLD biyopsi örneklerinde NAFL, inflamasyon ile birlikte NAFL ve NASH şeklinde ayırım önermektedir. İnflamasyon şiddeti ile ilgili hafif, orta, şiddetli gibi bir yorum, NAFLD aktivite skoru (NAS), steatoz, aktivite, fibrozis skorlamaları ve fibrozis varlığının açıklamada belirtilmesi de faydalı olur. NAS, 2005’te histolojik standartlar oluşturmak için ortaya atılmıştır ve basit yağlanma dahil NAFLD’ın bütün

spektrumları için kullanılabilir. Steatoz için 0-3, lobüler inflamasyon için 0-3, hepatoselüler balonlaşma için 0-2 puan verilir ve toplam 8 puan üzerinden değerlendirilir. Asıl amacı zaman içerisinde histolojik değişimleri değerlendirmek olup NASH için bir tanı kriteri değildir. Ancak bazı çalışmalar göstermiştir ki NAS  $\geq 5$  NASH ile,  $\leq 2$  ise NASH olmama ile büyük ölçüde koreledir (63,68).

NAFLD ilişkili HCC, HCC'nin etyolojik bir sınıflamasını ifade eder ve HCC'nin dünyada önde gelen nedenleri arasındadır. Bazı çalışmalarda NASH ilişkili HCC tanımı kullanılsa da, NAFLD hastalarında NASH olmaksızın, hatta siroz olmaksızın HCC gelişimi olabilmektedir. Bu nedenle NAFLD ilişkili HCC daha kapsayıcı bir tanımdır. MAFLD tanımında, viral hepatitler, alkolik karaciğer hastalığı veya altta yatan başka bir karaciğer hastalığı gibi HCC'ye yol açabilecek sekonder nedenlerin ekartasyonu gerekmez, üst üste binme durumu söz konusu olabilir. Ancak NAFLD ilişkili HCC bir ekartasyon tanısıdır. Diğer nedenlerin ekartasyonunu gerektirir (8,69). Bu çalışmada NAFLD ilişkili HCC tanımı kullanılacaktır.

## **2.2 Epidemiyoloji**

NAFLD şu an dünya çapında en sık kronik karaciğer hastalığıdır. Prevalansı yaşla birlikte artar. Çoğu hasta 40 ve 50'li yaşlarında tanı alır. Erkek/kadın oranı yaklaşık 1,5 / 1'dir. Afrika ülkeleri gibi dünyanın birçok bölgesinde yüksek kalitede çalışma bulunmamakta, çalışmalar Kuzey Amerika'da yoğunlaşmakta ve aynı bölgedeki çalışmalar arasında dahi ciddi farklılıklar bulunmaktadır. Bu nedenle NAFLD ve NASH'in global epidemiyolojisini doğru hesaplamak zordur. Güncel meta-analiz ve sistematik review çalışmalarında NAFLD prevalansı, Batı Avrupa'da %25,1, Latin Amerika'da %44,37 gibi değişkenlik içermektedir. Dünya çapında prevalans %38, insidans 1000 hasta-yılında 59 civarındadır. Birçok çalışma dikkate alındığında dünya nüfusunun yaklaşık 3'te 1'inde NAFLD bulunduğunu söyleyebiliriz. NAFLD hastalarının yaklaşık %16'sında NASH mevcut olup global NASH prevalansı yaklaşık %5'tir. Bu oranlar dünyanın farklı coğrafyalarında diyet, fiziksel aktivite, obezite, diyabet, sosyoekonomik durum, yaş, etnik-genetik yapı gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik

göstermektedir. Ancak trendi göstermesi bakımından önemlidir. Son 30 yılda hem prevalans hem insidansta %50'den fazla artış mevcuttur. Prevalansın önümüzdeki 10 yıl içinde %56'ya kadar artması beklenmektedir (26,64,70,71).

Dünya çapında NAFLD artışında, diyabet ve obezite artışının payı büyüktür. NAFLD prevalansı ve şiddeti, hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci gibi metabolik risk faktörü olan hastalarda daha yüksektir. Tip-2 diyabetli hastalarda siroz ve HCC gelişim riski diyabet olmayanlara göre yaklaşık iki kat fazladır. Güncel bir sistematik review ve meta-analizde; kilolu hastalarda NAFLD %70, NAFL %42, NASH %33; obez hastalarda NAFLD %75, NAFL %43, NASH %33 prevalansta hesaplanmıştır. Klinik olarak belirgin (F2-F4 evre) fibrozis, kilolu NAFLD hastalarında %20, obez NAFLD hastalarında %21; ileri (F3-4 evre) fibrozis, kilolu ve obez NAFLD hastalarında %6 prevalansta saptanmıştır. Tip 2 diyabet hastalarında yapılan güncel bir çalışmada NAFLD prevalansı %65, ileri fibrozis oranı %14, siroz oranı %6 bulunmuştur. Hastaların %0,4'ünde ise HCC saptanmıştır (70,72,73).

Latin Amerika'daki NAFLD artışından, diyabet ve obeziteye ek olarak şeker/fruktoz yüklü gıdaların aşırı tüketimi sorumlu tutulmuştur. Sosyodemografik indeksi (SDI) düşük ve orta seviyedeki ülkelerde, sosyoekonomik durumun iyileşmesi, sağlıksız diyetle ulaşımı arttırmıştır. Batılı kentsel yaşam tarzı NAFLD ilişkili HCC'ye bağlı ölümlerdeki artışa katkı sağlıyor olabilir. Batıda cilt bakımı için kullanılan seramitler, içeriğindeki serbest yağ asidi ve lipotoksik ajanlar nedeniyle NAFLD'ı arttırıyor olabilir. Güney Avrupa gibi bazı bölgelerde ise Akdeniz tipi beslenme, NAFLD korunması ve tedavisi için önemli bir etken olmaktadır (70).

NAFLD hastalarında tüm nedenlere bağlı toplam mortalite 1000 hastayılında 17 olarak hesaplanmıştır. Nedene yönelik baktığımızda kardiyak sebeplere bağlı mortalite 5,5, karaciğer dışı kansere bağlı mortalite 4,2, karaciğere bağlı mortalite 1,75 saptanmıştır (1000 hasta yılında) (26).

NAFLD ilişkili siroz hastalarında yıllık HCC'ye dönüşme insidansı yaklaşık %2'dir (%0,5 ila %2,6). Siroz olmayan NAFLD hastalarında HCC gelişim insidansı ise çok daha düşüktür (1000 hasta yılında 0,1 ila 1,3). Bu oran oldukça düşük gibi görünse de NAFLD yaygınlığı dikkate alındığında büyük bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. NAFLD birçok ülkede şimdiden HCC'nin en hızlı yükselen sebebidir ve siroz dışı HCC vakalarında NAFLD ilk sıradadır. Batı ülkelerinde HCC vakalarının yaklaşık %20'si NAFLD ilişkilidir. 2030'da dünyada HCC etyolojisinde NAFLD ilk sırada olacağı tahmin edilmektedir (8,22,25–27).

### 2.3 Patogenez

NAFLD'nin en önemli nedeni aşırı beslenmedir. Ektopik yağ birikmesi ve yağ depolarının genişlemesine neden olur. Visseral yağ dokusuna makrofaj infiltrasyonu, proinflamatuvar bir durum yaratır ve insülin direncini artırır. İnsülin direncine bağlı uygunsuz lipoliz, karaciğere sürekli yağ asidi alımıyla sonuçlanır. Ayrıca karaciğerin kapasitesini aşacak derecede de-novo lipogenez artışı mevcuttur. Lipid metabolizmasındaki bu dengesizlikler lipotoksik lipid formasyonlarına yol açar. Bu da hücre içi stresi, inflamazom aktivasyonunu ve apoptozu uyarır. Sonrasında inflamasyona bağlı doku rejenerasyonu ve fibrojenik makrofajlar kronik inflamasyon ve ilerleyici karaciğer fibrozu ile yakından ilişkilidir (22,64).

Bu mekanizmalar birçok metabolik, genetik ve mikrobiyom ilişkili faktörlerden etkilenir. Bunlar tam anlamıyla aydınlatılabilmemiş değildir. Kalıtsal altyapının NAFLD için %20 ila %70 belirleyici olabileceği söylenmiştir. PNPLA3 genindeki tek-nükleotid polimorfizmi, NAFLD'nin kalıtsal temeliyle ilgili en iyi karakterize edilmiş genetik varyanttır. Ancak bilinen varyasyonlar, toplam NAFLD kalıtımının yaklaşık %10 ila 20'sidir. Geri kalan kısmı ile ilgili çalışmalar sürmektedir. Metabolik disregülasyon ve inflamasyonda karaciğer, yağ doku, bağırsak arasındaki ilişki büyük paya sahiptir. Bağırsak mikrobiotasındaki değişiklikler, NAFLD ile ilişkili olmasının yanı sıra, ileri karaciğer fibrozisi ile de ilişkili bulunmuştur. Bakteri metabolizması ürünlerinin veya safra metabolizması ürünlerinin ileride tanısal amaçla kullanılabileceği düşünülmektedir (64).

### 2.3.1 Fibrozis

NASH birçok mekanizma ile karaciğer hasarı ve fibrozisine yol açan multifaktöriyel bir hastalıktır. Ana hatları aydınlatmak için yapılan birçok çalışma olsa da halen zamansal bir nedensellik ilişkisi kurabilmekte yeterince başarılı değiliz. NAFLD hastalarının %80'inden fazlasında NASH olmadığından, araştırmalar NASH'i basit steatozdan ayıran inflamasyon, hücre hasarı, fibrozis gibi bileşenlere odaklanmıştır. Yağ metabolizmasındaki bozukluklara bağlı hepatoselüler hasar oluşumu diye açıklanabilen lipotoksisite kavramı, NASH'i hızlandıran mekanizmaları ortaya çıkarmada hala önemli bir konsepttir. Lipotoksisite periferik yağ dokudan karaciğere artan yağ asidi transferi, artmış insülin direnci ve anormal inflamatuvar sinyaller gibi birçok etkenin sonucudur. Bu lipotoksisite ilişkili hepatoselüler hasarın sonucunda endoplazmik retikulum stresi, oksidatif stres, inflamazomun aktivasyonu ve hücre ölümüdür. HCC perspektifinden baktığımızda, oksidanlara bağlı DNA hasarı ve FOXO1, CIDEA ve GPAM gibi ana metabolizma genlerindeki mutasyonların birikimi ise HCC oluşumuna yol açar. İlginç bir şekilde, malignite riskini arttıran bu mutasyonlar, hepatositleri lipotoksisiteden koruyan selektif bazı mekanizmalar sebebiyle oluşabilirler. YAP-TAZ, Notch ve Hedgehog sinyali gibi gelişimsel yolların hepatositlerde reaktif edilmesi, hücre proliferasyonu, inflamasyon ve kanserle sonuçlanabilir. İlginç bir şekilde, hepatosit proliferasyonu ve rejenerasyon kapasitesinin kaybı, ileri NASH için ayırt edicidir. Bu disregüle hepatositler daha ileri inflamasyon ve fibrozisi direkt olarak provoke edebilir. Hepatoselüler disregülasyon ve hasar, inflamatuvar ortamı değiştirir ve kronik inflamasyon oluşturur. T ve B hücreleri, dentritik hücreler, makrofajlar, plazma hücreleri, NK hücreleri dahil bütün immün hücre tipleri etkilenmiştir (22).

NASH'te fibrozis; siroz, karaciğer yetmezliği, kanser gibi klinik sonuçların oluşmasında ana etkidir. Hepatik stellat hücrelerin aktivasyon ve transdiferasyonu, fibrojenik hale dönüşmesi, miyofibroblastik hücrelerin çoğalması, ekstraselüler matriksin sürekli birikmesine ve skar formasyonuna

neden olur. Stellat hücrelerin alt gruplara ayrıldığı görülse de bu çeşitliliğin fonksiyonel etkileri tam anlaşılammıştır (22).

Anjiogenez de NASH ve HCC üzerine etkilidir. CD34'ün yeni kan damarlarında ekspresyonunun vaskülarizasyon göstergesi olduğu bilinir. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) NASH'te en iyi anlaşılmiş anjiogenik sinyaldir. Son zamanlarda TIE1 ve TIE2 anjiopoetin reseptör sinyal yolağının etkileri ortaya konmuştur. Karaciğerdeki sinüzoidal endotelyal hücrelerin disregülasyonu da NASH'te anjiogenik mekanizmalara katkıda bulunur (22).

NASH'te hangi fibrotik mekanizmaların HCC'ye yol açtığı net değildir. Siroz yokluğunda gelişen NAFLD ilişkili HCC, siroz olmasa bile fibrozisle ilgili olabilir. Ekstra selüler birikimine bağlı oluşan karaciğer sertliği, tümör hücresinin oluşumuna veya büyümesine neden olabilir. Biriken skar matrisi, insülin-benzeri büyüme faktörü (IGF) gibi büyüme faktörlerinden zengindir ki, bu da pre-neoplastik hücrelerin hayatta kalmasına yardımcı olabilir. Aynı zamanda stellat hücreler immün-regülatördür ve immün toleransı sağlarlar. Böylece kontrol noktası blokajından kaçışı sağladıkları düşünülmektedir (22).

Hepatik fibrozisi azaltan ilaçlar kullanıma girdikçe NAFLD ilişkili HCC'ye etkileri aydınlatıcı olacaktır. İleri fibrozis saptanan bir karaciğerde, fibrozis gerilediğinde kanser riskinin de gerileyip gerilemeyeceğini bilmiyoruz. Çalışmalarda başarıyla tedavi edilmiş HBV veya HCV hastalarında kanser riskinin azaldığı, ancak özellikle siroz veya ileri fibrozis olanlarda tamamen ortadan kalkmadığı gösterilmiştir (22).

Bariatrik cerrahi uygulanan NASH hastalarında HCC riskinin azaldığı görülmüştür. NASH için birçok yeni ilaç fikri ortaya atılmış ancak günümüzde hiçbirisi otoritelerce onaylanmamıştır. Bu nedenle NAFLD ilişkili HCC için medikal tedavinin etkileri bilinmemektedir (22).

### **2.3.2 İmmün sistem**

NAFLD ve HCC'de, doğal ve kazanılmış immün sistem kritik bir role sahiptir. Lobüler inflamatuvar cevap NASH'te ve fibrozis-siroz-HCC'ye

ilerleyişinde ana etkindir. Nötrofil, monosit, NK-NKT hücreleri gibi lökositlerin toplanması ve yerleşik Kupffer hücreleri, sitokin, kemokin, eikozanoid, nitrik oksit ve reaktif oksijen radikallerini uyararak NASH'e yol açan inflamatuvar immün cevabı oluşturur. NASH'te T hücreleri de dokuda artmakla birlikte, daha çok anti-tümörojenik etki yaparlar (22).

NASH'te ve NAFLD ilişkili HCC'de immün sistemin bozuk olması, immünoterapilere cevap alınmasını açıklar. NASH-HCC ekseninde hem doğal hem kazanılmış bağışıklık hücreleri, karaciğer mikroçevresini şekillendirmektedir. Örneğin nötrofiller yağlı karaciğerden steatohepatite geçişte önemli bir etkindir. Doku hasarı sırasında nötrofilden ekstraselüler tuzak proteinleri üretilerek PDL1 sinyali etkilenir ve immünsupresif mikroçevre oluşumu uyarılır. NAFLD ilişkili HCC'de, CD8+ T hücre yorgunluğunu ve immünoterapilere alınan cevaptan bu olay sorumlu tutulmaktadır. Yüksek yağ içeren diyet, bu koşulları daha da kötü yönde değiştirebilir. İleri HCC olan hastalarda, CCR2 ve CX3CR1 makrofajlarının, immün-kontrol noktasındaki tümöre cevapsızlık haliyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. PDL-1 eksprese eden CXCL10 makrofajları ise proinflamatuvar cevap oluşturur. NAFLD'ta T hücrelerinin efektör fonksiyonlarının kaybı, immün-kontrol noktası inhibitörü (ICI) tedavisine yanıt alınamamasından sorumlu olabilir. Bir çalışmaya göre metformin bu kaybı geri çevirebilmektedir. CXCR2 antagonisti kullanılarak nötrofil yeniden-programlaması da NAFLD ilişkili HCC'de ICI tedavisine cevapsızlığı aşmak için bir başka yaklaşımdır (22).

Karaciğerde CD8+ PD1+ T hücrelerinin artması, NASH progresyonu ile birlikte. Bu hücreler, TNF, CCL2, IL-10, Granzim-B gibi sitokinleri yüksek oranda salgılayarak yineleyen otomatik agresif durum oluştururlar. Böylece CD103+ T hücreleri yorulsa bile tekrar tekrar uyarılır. Zamanla CD8+ PD1+ T hücrelerinin boyutları artar, hepatik inflamasyon, hepatosit hücre ölümü ve onkojenik yollarla progrese olur. Tümör taramasını yapamazlar, HCC'yi ortadan kaldıramazlar, hatta pro-tümörojenik hale gelirler. Bu nedenle, CD8+ PD1+ T hücreleri, ICI tedavisine dirençte ve HCC'de potansiyel bir tedavi hedefidir (22).

### 2.3.3 Mikrobiyota

Bağırsak mikrobiyotası NAFLD ve NASH'te, kısmen hepatik safra metabolizması, kısmen de bağırsaktan gelen sinyaller yoluyla değişken hepatik cevabı belirler. NASH'in tüm aşamalarında bağırsak-karaciğer aksı aktif çalışır. Karaciğer hasarı, rejenerasyonu ve artmış bağırsak geçirgenliği arasındaki etkileşimler nedeniyle inflamatuvar, fibrojenik ve karsinojenik yollar tetiklenebilir. Bu geçirgenlik artışı ve karaciğer-mikrobiyom etkileşimi, bakterinin direkt kendisi veya indirekt bakteri metabolitleri yoluyla olabilir. Karaciğer metabolizmasını etkileyerek NASH ve/veya HCC oluşumuna katkıda bulunur (22).

NAFLD ve NASH gelişiminde bağırsak mikrobiyomu çok önemlidir. Bağırsaktan artmış monosakkarit ve enerji emilimi, aşırı asetat üretimi nedeniyle karaciğer yağlanması tetiklenir. Florası ve geçirgenliği bozulmuş bağırsak, patojen-tehlike-ilişkili moleküllerin karaciğere geçişini mümkün kılar. Bu da immün hücreleri ve hepatik Toll-like reseptörleri (TLR) aktive ederek inflamatuvar ve fibrotik yolları uyarır. Ayrıca birçok inflamatuvar hücre de bağırsaktan karaciğere göç eder. Bağırsak-damar bariyerinin bozulması NASH için ön koşul sayılır. NAFLD ile birlikteliği sık olan metabolik sendrom ve beslenme davranışları bunlara katkıda bulunur (22).

Proteobakter, Enterobakter, Escherichia, Bacteroides gibi birçok bakteri türü ile NAFLD arasında ilişki gösterilmiştir. Emilimi az olan rifaksim gibi bazı antibiyotiklerin NAFLD-NASH patogenezinde yerinin olabileceği ve bazı antibiyotiklerin NAFLD-NASH tedavisinde kullanılabileceğine dair yapılmış çalışmalar mevcuttur (22).

### 2.3.4 Genetik

Birçok Tek-Nükleotid-Polimorfizmi (TNP) ile NASH ve HCC'ye ilerleme arasında ilişki saptanmıştır. En çok bilineni PNPLA3, patatin-benzeri fosfolipaz domain içeren protein 3'ü kodlayan gendir. Bu gendeki rs738409 varyantı, lipid damlacıklarının parçalanmasını bozar. Bunun sonucu olarak trigliserit lipolizi azalır, hepatik steatoz artar. NAFLD hastalarında PNPLA3 polimorfizmi olanların olmayanlara göre NASH riski 2 kat, NAFLD ilişkili HCC

riski 2,2 kat artmıştır. Bir diğer polimorfizm glukokinaz regülatör proteinini kodlayan GCKR genindedir ki bu polimorfizm nedeniyle glukoliz, insülin direnci ve inflamasyon uyarılarak de novo lipogenez artar. NASH riski 1,5, HCC riski 1,8 kat artmıştır. TM6SF2 polimorfizminde NASH 1,6 kat, HCC 1,9 kat, MBOAT7 polimorfizminde HCC 2 kat daha risklidir. Bu 4 polimorfizmi kombine ederek NAFLD'a bağlı siroz hastalarında HCC gelişme riskini hesaplamak için bir skorlama sistemi mevcuttur (22).

Tanımlanan birçok başka genetik mekanizma daha vardır. ACVR2A ve TP53 mutasyonları ve S1-WNT/TGF $\beta$  proliferasyonu, NAFLD ilişkili HCC için karakteristiktir. Mut-Sig denilen mutasyonel yapı, NAFLD ilişkili HCC hastalarının %25'inde saptanmıştır ki diğer etyolojilerde bu %2 seviyesindedir. Diğer etyolojili hastalara göre, NAFLD ilişkili HCC hastalarında, karaciğerdeki oksidatif DNA hasarının daha fazla olduğu gösterilmiştir (22).

Bir diğer mekanizma epigenetik etkileşimlerdir. Safra ve yağ metabolizma genlerini baskılayan, proliferatif genleri aktive eden epigenetik mekanizmaların NAFLD ilişkili HCC ile bağlantısı ortaya konmuştur. Deneysel modellemelerde epigenetik yeniden programlamanın hepatokarsinogenezi tersine çevirebileceği gösterilmiştir (22).

#### **2.4 Risk Faktörleri**

NAFLD erkeklerde daha sıktır ve yaşla birlikte artar. 60 yaş üstü NAFLD hastalarında ileri fibrozis prevalansı daha yüksek bulunmuştur ki bu da uzamış maruziyetin etkisini gösterir. NAFLD hastaları genelde bir veya daha fazla metabolik sendrom komponentine sahiptir. NAFLD risk faktörleri Tablo-3'te verilmiştir. NAFLD-metabolik sendrom arasındaki çift yönlü ilişki güçlü bir şekilde gösterilmiştir. NAFLD-metabolik sendrom birlikteliği sık olmakla kalmaz, metabolik sendrom komponentleri ve Tablo-3'teki diğer risk faktörlerinin sayısı arttıkça hem NAFLD gelişme riski artar, hem de NAFLD hastasında NASH, fibrozis gibi daha kötü gidişat ihtimali kuvvetlenir. NAFLD ilişkili HCC için risk faktörleri ise, ileri yaş, erkek cinsiyet, Latin etnik köken, siroz varlığı, diyabet, obezite, metabolik sendrom, sigara, alkol tüketimi,

bağırsak mikrobiyotasında bozukluklar ve bazı genetik polimorfizmlerdir. Siroz, altta yatan etyolojiden bağımsız olarak HCC için en önemli risk faktörüdür. Bütün siroz hastalarının üçte birinde hayatının bir döneminde karaciğer kanseri gelişeceği hesaplanmıştır. NAFLD ilişkili sirotik hastalarda HCC gelişim insidansı yılda en az %1,5 civarındadır (6,25,63,64,67,69,74).

**Tablo-3: NAFLD Risk Faktörleri ve Etkileyen Faktörler (63,74,75)**

Komorbiditeler	Genetik	Mikrobiyota ürünleri	Beslenme ve Davranış
<b>Obezite</b>	<b>PNPLA3*</b>	ETOH	<b>Alkol</b>
<b>Metabolik Sendrom</b>	<b>TM6SF2*</b>	Lipopolisakkarit	<b>Kolesterol</b>
<b>İnsülin Direnci</b>	<b>A1AT Pi*Z*</b>	Reaktif oksijen radikalleri	<b>Fruktoz</b>
<b>Tip 2 DM</b>	HSD17B13*	Kolesterol oksidasyon ürünleri	<b>Egzersiz</b>
<b>Dislipidemi</b>	LYPLAL1*	Bütirat	<b>Kahve</b>
<b>Hipertansiyon</b>	GCKR*	Asetat	
<b>OSAS</b>	MBOAT*	Fenil asetat	
<b>PCOS</b>	DNA metilasyonu	Sekonder safra asitleri	
<b>Hipopitüiterizm</b>	Kromatin remodellingi	Kolin Eksikliği	
<b>Düşük BH</b>	Kodlanmayan RNA'lar		
Düşük Testesteron	<p>Tablo-3: NAFLD Risk Faktörleri ve Etkileyen Faktörler</p> <p>Siyah: Kanıtlar sınırlı-gelişmekte.</p> <p><b>Kırmızı: İlişkisi Kanıtlanmış</b></p> <p><b>Yeşil: Koruyucu faktörler</b></p> <p><b>Kalın: NASH ve progresyon ile ilişkili faktörler</b></p> <p>Kısaltmalar: DM: Diyabetes Mellitus, OSAS: Obstruktif Sleep Apne Sendromu, PCOS: Polikistik Over Sendromu, BH: Büyüme Hormonu, ETOH: Etil Alkol.</p> <p>*Polimorfizm ve mutasyonlar</p>		
Tiroid Hastalıkları			
Demir Yüklmesi			
Psöriazis			
Osteoporoz			
Kolesistektomi			
Pankreatoduodenal rezeksiyon			

### **2.4.1 Obezite**

Obezite (artmış vücut kitle endeksi veya visseral obezite), NAFLD için en iyi kanıtlanmış ve en sık risk faktörüdür. Vücut kitle indeksine göre kilolu ( $\geq 25$ ), obez ( $\geq 30$ ), aşırı obez ( $\geq 35$ ) hastaların hepsinde NAFLD riski artmıştır. Bariatrik cerrahiye giden aşırı obez hastaların %95'inden fazlasında NAFLD saptanmıştır. Obezite ayrıca hastalık progresyonu ve daha şiddetli hastalık riski ile birlikte. Son yıllarda artan HCC insidansında obezitenin payı büyüktür. NAFLD ilişkili HCC riskini arttırmasının yanında NAFLD'tan bağımsız olarak da HCC için 2 ila 3 kat risk artışı yaratır. Vücut kitle indeksini tek başına baz almaktansa abdominal obeziteyi değerlendirmek daha doğru sonuç verecektir. Bel ve kalça çapı, bel/kalça oranı, kalça/boy oranı, HCC ile VKİ'ne göre daha koreledir. Bunlar içinden en güçlü ilişki bel/boy oranında gösterilmiştir (63,64,67).

### **2.4.2 Diyabet**

Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) hastaları arasında NAFLD prevalansı çok yüksektir. Bazı çalışmalar, her üç T2DM hastasının 1 veya 2'sinde NAFLD olduğunu söylemektedir. Aralarında çift yönlü bir ilişki olduğunu unutmamak gerekir. İkisi de aynı mekanizmalardan köken aldığından ve aynı anda gelişebildiğinden, NAFLD hastalarında T2DM prevalansı ile T2DM hastalarında NAFLD prevalansı iç içe geçmiş durumdadır. T2DM olan hastalarda, karaciğerde ileri fibrozis, siroz ilişkili komplikasyonlar ve karaciğer hastalığına bağlı mortalite riski 2 kattan fazla artmıştır. Diyabet, HCC için etyolojisinden bağımsız olarak bir risk faktörüdür. NAFLD'a bağlı siroz hastalarında ise diyabet varlığı, HCC gelişimi için 4 kat risk artışı demektir. Ayrıca diyabet süresinin de HCC gelişimi ile korele olduğu gösterilmiştir (63,64,69).

### **2.4.3 Dislipidemi**

Yüksek serum trigliserit seviyesi ve düşük HDL seviyesi NAFLD hastalarında siktir. Dislipidemili hastalarda NAFLD oranı %50 civarındadır. Total kolesterolün HDL'ye oranı ve trigliseritin HDL'ye oranı daha düşük olan hastalarda NAFLD %33'lere kadar düşerken, tam tersi durumda %78'lere kadar yükselmektedir. Dislipideminin, siroza ilerleme ve NAFLD ilişkili HCC

gelişimi ile ilişkisi vardır. Statinlerin NAFLD ilişkili HCC gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu etki, statinlerin anti-inflamatuar, anti-anjiojenik ve anti-proliferatif etkisi ile bağdaştırılmıştır. Statinler doğrudan bunları yapmasa da lipotoksisite üzerindeki koruyucu etkisi ile bunları gerçekleştiriyor olabilir (63,67,69).

#### **2.4.4 Diğer**

Sigara genel olarak HCC için risk faktörüdür. Aktif içmekte olanlarda %70, eskiden içmiş olanlarda %40 HCC risk artışı tanımlanmıştır. Ancak sigarada ve NAFLD ilişkili HCC gelişimi ile ilgili spesifik geniş kapsamlı bir çalışma yoktur (69).

#### **2.5 Klinik ve komplikasyonlar**

NAFLD ve NASH hastalarının çoğunda herhangi bir semptom yoktur, çoğunlukla başka bir nedenle araştırılırken, artmış AST-ALT seviyeleri veya abdominal görüntüleme rastlantısal saptanan hepatik steatoz ile gelirler. Bazen yorgunluk, kırgınlık, sağ üst kadranda belli-belirsiz bir rahatsızlık-acı hissi olabilir. Metabolik sendrom komponentleri ile birlikte ortaya çıkabilir. Sirotik hastalar nadiren de olsa kronik karaciğer hastalığına bağlı klinik semptomlar ile ilk başvuru olarak gelebilir. Fizik muayenede hepatomegali, akantozis nigrikans, lipomatozis görülebilir. Bir çalışmaya göre hastaların %25'inde splenomegali görülebilmektedir (76).

Laboratuvar testlerine baktığımızda, genelde AST, ALT hafif-orta yükselmiştir, ancak spesifik değildir. İkisi de normal olsa dahi NAFLD dışlanamaz. NAFLD hastalarında ALT yüksekliği AST'ye göre daha sık görülür. Ayrıca NASH hastalarında ALT, basit steatoza kıyasla daha yüksek olmaya meyillidir. Artmış serum ferritin düzeyi ve transferrin saturasyon yüksekliği görülebilir. Alkalen fosfataz (ALP), üst limitin 2-3 katı kadar yükselebilir. Albumin ve bilirubin seviyeleri kronik karaciğer hastalığına gidenlerde anormal olabilir. Siroz gelişen hastalarda çoğu kez uzamış Protrombin Zamanı, trombositopeni, eşlik eden nötropeni mevcuttur (76).

NAFLD ve NASH'te Bilgisayarlı Tomografi (BT), abdominal ultrasonografi (USG), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) gibi farklı

görüntüleme yöntemleri kullanılabilse de hiçbiri NASH-NAFLD gibi histolojik alt tipi ile ilgili ayırım yapamaz. NAFLD hastalarında, USG'de karaciğerde artmış ekojenite, BT'de azalmış hepatik dansite, MRG'de karaciğerde yağlanma sinyali saptanır (76).

### **2.5.1 Komplikasyonlar**

Bazılarınca metabolik sendromun bir komponenti olarak değerlendirilen NAFLD hastalarında morbidite ve mortalitenin ana nedeni artmış ateroskleroza, intimal arter kalınlığına, kapak kalsifikasyonlarına bağlı kardiyovasküler komplikasyonlardır. Metabolik sendrom komponentleri olmaksızın dahi NAFLD hastalarında kardiyovasküler olay riskinin arttığı gösterilmiştir. NAFLD'ın bir başka kardiyovasküler risk faktörü olan karaciğer fibrozu ve siroz riskini arttırması da dikkate değer bir konudur (67).

NAFLD ve NASH'in karaciğerdeki ana komplikasyonu siroz ve HCC'dir. Kompanse siroz hastaları sıklıkla asemptomatiktir ve insidental tanı alır. Kompanse siroz hastalarının her yıl yaklaşık %10'u dekompanse olmaktadır. Dekompanse siroz hastaları varis kanaması, asit, hepatik ensefalopati gibi dramatik ve hayatı tehdit edici klinik ile gelebilirler (67).

NAFLD ilişkili HCC'nin klinik özellikleri, diğer HCC hastaları ile benzerdir. Ancak bazı farklılıkları vardır. En az 5-10 yıl daha ileri yaşadılar. Metabolik risk faktörleri ve siroz öncesi karaciğer ile birliktelik daha sıktır. Daha ileri evre HCC'lerdir. Bunun sebebi altta yatan siroz olmamasına veya hafif olmasına bağlı klinik semptomların yokluğu, tarama programına dahil olmamaları olabilir. Ayrıca tarama testlerinde daha kötü sonuç alınması (obez hastalarda USG'nin zorluğu vb.) veya biyolojik faktörler daha ileri evrede yakalanmasına katkı sağlıyor olabilir. Evre ilerledikçe prognoz da kötüleşmektedir. HCC evresi, fibrozis evresi, yaş ve altta yatan komorbid durumlar için düzeltme yapıldıktan sonra, NAFLD ilişkili HCC'nin prognozunun diğer etyolojilere göre daha kötü olup olmadığı net değildir. Çalışmalar sürmektedir (23,77).

NAFLD-NASH ile izlem altındaki hastalarda karaciğer fibrozisini ve hastalığın gidişatını takip etmekte yine en doğru sonucu karaciğer biyopsisi

vermektedir. Ancak klinik pratikte her zaman mümkün olmaz. NAFLD fibrozis skoru, Fibrozis-4 (Fib-4) skoru, AST/platelet oranı gibi invazif olmayan, demografik, klinik, rutin laboratuvar parametrelere dayanan, kolay ve ucuz skorlamalar gayet kullanışlıdır. En doğru sonuçları vermeseler de, yüksek negatif prediktif değerleri sayesinde ileri fibrozis hastalarını dışlayabilmeleri özellikle ilk basamak hizmetlerinde oldukça işe yaramaktadır. Düşük skorlu hastalar karaciğer ilişkili komplikasyon yaşama olasılığı düşüktür. Karaciğer fibrozisini invazif olmayan şekilde ölçen diğer bir metot elastografidir. Birçok çeşidi olsa da elastografinin genel prensibi karaciğer sertliğini ölçmektir ve ölçümler fibrozis yanında siroz komplikasyonları ve HCC riski ile de koreledir (64).

## **2.6 Tedavi**

NAFLD için geniş kabul gören, spesifik bir ilaç tedavisi yoktur. Ancak sağlıklı diyet, fiziksel aktivitede artış, kilo kaybı, sigara-alkol kullanılmaması/kesilmesi gibi bazı yaşam tarzı değişikliklerinin büyük önemi vardır. Kilo verilmesi ve egzersiz, NAFLD ve NASH hastalarında faydası gösterilmiş ana tedavidir. Karaciğer enzimlerinde düzelme, histolojik düzelme, serum insülin seviyelerinde ve hayat kalitesinde düzelme ile birliktedir. Birçok çalışma ile kanıtlanmıştır (76).

Azaltılmış kalori alımı ve glisemik indeks, arttırılmış fiber, balık ve beyaz et, doymamış ve omega-3 yağ asitleri, sağlıklı diyet için önemlidir. Akdeniz tipi beslenme dediğimiz, daha az karbonhidrat (özellikle şeker ve rafine karbonhidrat açısından), daha fazla monosature, omega-3 yağ asitlerinden oluşan diyet karaciğer yağlanmasını azaltabilir, ve NAFLD tedavisine pozitif katkı sağlayabilir. Diyetle NAFLD-NASH açısından faydalı olabilecek diğer bileşenler, hücre ve hayvan deneyleri ile düşük kanıt düzeyleri olsa da Vitamin E, kafein ve polifenol alımıdır. Bir anti-oksidan olan Vitamin E, ilk seçenek olarak değil, hayat tarzı değişikliklerine yanıt alınamaması durumunda ve kısa süreli olarak kullanılır. Bir çalışmada 2 yıl boyunca günde 800 IU Vitamin E alan hastalarda steatoz ve steatohepatit gerilemiş, ALT azalmış, ancak fibrozis açısından anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Uzun süreli kullanımında hemorajik inme ve prostat kanseri gibi

riskler olduğu, mortaliteyi arttırdığına dair şüpheler mevcuttur. Kafein de güçlü bir anti-oksidandır. Karaciğerde oksidatif stres ve inflamasyonu azaltarak hepatoprotektif etki sağlayabilir. Birçok çalışmada günde 3 kupa ve daha fazla kahve tüketimi doz bağımlı olarak karaciğer enzimlerinde gelişme sağlamıştır. Birçok metabolik hastalıkla birlikte NAFLD tedavisi için de kullanılabilir diğeri bir ürün de polifenollerdir. Sebze, meyve, tahıl ürünleri, baharatlar, mantarlar, çay, mikroalgler, medikal bitkilerde, çiçeklerde bol miktarda bulunur (76).

Son yıllarda pioglitazondan umut vaat eden sonuçlar alınmıştır. GLP-1 agonistleri de NAFLD hastalarında anlamlı sonuçlar vermiştir. Bariyatrik ve metabolik cerrahinin birçok çalışmada NAFLD/NASH'te gerileme, karaciğer fibrozisinde gerileme etkisi gösterilmesine rağmen bu sonuç meta-analizler ile doğrulanabilmiş değildir. 48 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde Roux-en Y Gastrik Bypass cerrahisi ile pioglitazonun kombinasyonu NAFLD Aktivite Skoru'nda en iyi sonucu vermektedir. Bu sonuç, glukoz metabolizması ile NAFLD gelişimi arasındaki muhtemel bağlantıyı gösterir. Ancak az da olsa bazı hastalarda cerrahi sonrası NASH gelişmiş veya NAFLD/NASH/fibrozis derinleştiği görülmüştür. Ayrıca post-operatif dönemde komplikasyonlar mevcuttur (76).

NAFLD ilişkili HCC, erken tanı ve tedavide bazı zorlayıcı etkenlere sahiptir. Hastaların %30 ila %40'ında siroz olmadığından tarama programlarına dahil değildirler. USG yağlı karaciğerde suboptimal sonuçlar verebilir. Ayrıca NAFLD ilişkili HCC hastalarında birçok kardiyovasküler komorbidite ile birliktelik sık olduğundan cerrahi gibi küratif tedavilerin uygulanması zor olabilir. Bu zorluklara rağmen çalışmalar göstermiştir ki; NAFLD ilişkili HCC'de, küratif ve lokal-bölgesel tedavilerin sonuçları diğeri etyolojilere benzer ve hatta daha iyidir. İmmunoterapiler viral etyolojilere göre daha az etkili olabilir (22).

Sonuç olarak, Dünya ve Türkiye'de HCC etyolojisinde HBV ve HCV gibi viral etkenlerin oranı azalırken NAFLD oranı artmaktadır. Şimdiden birçok ülkede veya bölgede ilk 3 sıralamanın içinde, bazı yerlerde 1. sıradadır.

Yakın gelecekte NAFLD, HCC'nin en sık sebebi haline gelebilir. Bu da ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Bu nedenle NAFLD ilişkili HCC'nin klinik özelliklerini anlamak, NAFLD-HCC ilişkisine yönelik çıkarımlarda bulunmak, NAFLD ilişkili HCC hastalarının kendi aralarındaki benzerlik ve farklılıkları ortaya koymak, NAFLD ilişkili HCC'nin diğer etyolojik alt tipler ile benzerlik ve farklılıklarını belirlemek, NAFLD ilişkili HCC hastalarının diğer hastalıklar, klinik durumlar, laboratuvar-radyolojik özellikler, skorlamalar ile korelasyon ve ilişkilerini incelemek büyük önem arz etmektedir. Çalışmamızda bunları gerçekleştirmeyi hedeflemekteyiz.



## GEREÇ ve YÖNTEM

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ilişkili hepatoselüler karsinom hastalarının geriye dönük incelenmesi konulu tez çalışmamız Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırma Etik Kurulu'nun 21 Kasım 2023 tarih ve 2023-24/31 no'lu kararı ile başlatıldı. MIA-Med sistemi kullanılarak 01.01.2010 ile 01.11.2023 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda muayene olan, primer karaciğer tümörü tanısı alan 18 yaş üstü hastaların dosyaları geriye dönük tarandı. Anamnez, laboratuvar, görüntüleme ve patoloji verileri ayrıntılı incelendi. Bunlardan patolojik ve/veya klinik olarak hepatoselüler karsinom tanısı alan hastalar etyolojik olarak sınıflandırıldı. Primer karaciğer tümörü bulunan diğer hastalar patolojik alt tiplerine göre sınıflandırıldı. Karaciğer hemanjiomları çalışmaya dahil edilmemiştir.

Patolojik ve/veya klinik olarak hepatoselüler karsinom tanısı alan hastalardan, patolojik ve/veya radyolojik olarak NAFLD tanısı alan ve HCC'yi açıklayabilecek başka bir neden bulunamayan hastalar NAFLD ilişkili HCC kabul edildi. Kronik HBV enfeksiyonu, kronik HCV enfeksiyonu, alkolik düzeyde alkol tüketimi, otoimmün karaciğer hastalıkları (Primer Bilier Siroz, Primer Sklerozan Kolanjit, Otoimmün Hepatit vb.), herediter karaciğer hastalıkları (Wilson Hastalığı, Hemakromatozis vb.), İzoniazid, Metotreksat vb. ilaç kullanımı gibi HCC'nin diğer etyolojik sebepleri bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. NAFLD ilişkili HCC vakalarının; demografik, epidemiyolojik, klinik, laboratuvar, görüntüleme, tedavi, patolojik verileri ayrıntılı değerlendirildi.

## 1. İstatistiksel Yöntem

39 NAFLD ilişkili HCC hastasının yüzdesel dağılım özellikleri ortaya kondu. Bu şekilde NAFLD ilişkili HCC hastalarının portresi çizildi. Önceki çalışmalarda bulunan veriler ile karşılaştırıldı. NAFLD ve HCC arasındaki ilişki, NAFLD ilişkili HCC'nin diğer etyolojik alt tiplere göre benzerlik ve farklılıkları, NAFLD ilişkili HCC hastalarının etyolojik ve klinik altyapısı incelendi. Diğer hastalıklar, klinik durumlar, laboratuvar-radyolojik özellikler, skorlamalar ile korelasyonlar ve ilişkiler irdelendi. Prognoz hakkında çıkarımlarda bulunulmaya çalışıldı.

Hasta sayısının elverdiği ölçüde, NAFLD ilişkili HCC hastalarının kendi içlerinde hangi durum ve özellikler bakımından farklılaştığı, hangi açıdan gruplandırılabilceği ve hangi durumda ne beklenebileceğini ortaya koymak için 39 hasta kendi içinde değerlendirildi. Demografik ve klinik değişkenlerine göre, birimlerin birbirlerine göre benzerliklerini hesaplayarak gruplanmalarını incelemek ve yapı olarak farklılıklar varsa bunları belirlemek amacıyla Kümeleme Analizi yapıldı. Kümeleme analizinde oluşan kümeler analize alınan değişkenlere göre kendi içinde homojen kendi aralarında heterojen birimlerden oluşurlar. Kümeleme analizi hiyerarşik kümeleme yöntemi ile yapıldı. Kümeleme analizinde değişkenlerin farklı veri tiplerinden olmasından dolayı Gower benzerlik katsayısı ile benzerlikler hesaplandı ve tam bağlantı (complete linkage) tekniği kullanıldı.

Belirlenen kümeler arasındaki farklılıkların hangi değişkenlerden kaynaklandığının belirlenmesi amacıyla kümeler arası karşılaştırmalar yapıldı. İstatistiksel karşılaştırmalarda normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilks testi ile ve Q-Q grafikleri ile incelendi. Sayısal verilerin kümeler arası karşılaştırması t testi ve Mann Whitney U testi ile yapıldı. Parametrik testler uygulanması durumunda tanımlayıcı istatistikler ortalama  $\pm$  standart sapma, non-parametrik testler uygulanması durumunda medyan (min-max) değer olarak verilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırmasında ki-kare testi, Fisher's exact test ve Fisher-Freeman-Halton testi uygulanmıştır.

Sağkalım analizleri Kaplan Meier analizi ile yapılmıştır ve sağkalım betimleyici istatistikleri ortalama  $\pm$  Standart hata olarak verilmiştir. Sağkalım sürelerinin karşılaştırması Logrank testi ile yapılmıştır.

Değişkenlerin kesim (cut-off) değerleri ROC analizi ile değerlendirilmiş ve kesim değerleri Youden J indeksi ile belirlenmiştir. Belirlenen cut-off değerlerine göre anlamlı bir risk lt ise risk lt odds ratio (OR) değeri ile değerlendirilmiştir.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak  $\alpha=0,05$  alınmıştır. İstatistiksel analizlerde SPSS v25, Clustan Graphics v8 ve Medcalc v22.016 paket programları kullanılmıştır.



## 1. Primer Karaciğer Tümörleri İstatistikleri

Toplam primer karaciğer tümörlerinin (n=493), %90,87'si hepatoselüler karsinom olarak saptanmıştır (n=448) (Tablo-4). Hepatoselüler karsinom olmayan 45 hastanın 22'si karaciğer adenokanseri, 16'sı karaciğer nöroendokrin tümörü, 2'si karaciğer sarkomu, 2'si müsinöz kistik neoplazi, 1'i hemanjioendotelyoma, 1'i perivasküler epiteloid tümördür. 1 hastada adenokanser-nöroendokrin tümör ayrımı yapılamamıştır. Karaciğer hemanjiomları çalışmaya dahil edilmemiştir.

## 2. Hepatoselüler Karsinom Etiyolojik Sınıflandırma

HCC hastaları içerisinde en sık etyolojik sebep HBV enfeksiyonudur (%47,1). Bunu kriptojenik-idiopatik hasta grubu izlemekte (%15,18), 3.sırada NAFLD ilişkili HCC gelmektedir (%8,71). HCV enfeksiyonu %7,81 ile, alkol ilişkili HCC %2,23 ile 4 ve 5.sıralarda yer almaktadırlar. Birden çok etyolojik sebep barındıran ve ayırım yapılamayan hasta grupları Tablo-4'te verilmiştir.

## 3. NAFLD İlişkili HCC Hastaları

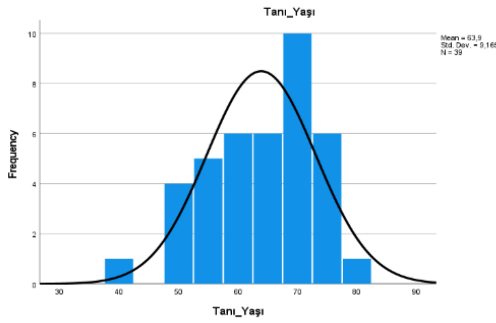
### 3.1 Demografik ve Epidemiyolojik Bulgular

Tanı yaşı en az 40, en çok 81 olmak üzere ortalama 63,9'dur (Şekil-2). NAFLD ilişkili HCC vakalarının %77 gibi bir oranla erkek cinsiyet hakimiyetinde olduğu görülmektedir (Tablo-5).

Sigara ve alkol kullanımı bilgisine hastaların sırasıyla %77 ve %48'inde ulaşılabilmektedir. Buna göre sigara kullanımı %50, alkolik olmayan düzeyde alkol kullanımı %11 bulunmuştur. Sigara kullananlarda kullanım ortalama 25,2 paket-yıldır (En az 3, en çok 50 paket-yıl olmak üzere).

Doğum yeri; %43,6 Marmara Bölgesi, %17,9 Doğu Anadolu Bölgesi, %10,3 Karadeniz Bölgesi, %7,7 Bulgaristan, %5,1 Ege Bölgesi, %5,1 İç Anadolu Bölgesi, %5,1 Akdeniz Bölgesi, %2,6 Güneydoğu Anadolu Bölgesi, %2,6 Ortadoğu'dur (Tablo-6).

Kan grubu dağılımı %43,6'sı A Rh+, %30,8'i 0 Rh+, %7,7'si B Rh+, %5,1'i AB Rh+, %2,6'sı AB Rh-, %2,6'sı A Rh- olarak saptanmıştır (Tablo-7).



Şekil-2: Tanı yaşı dağılımı

Tablo-5: Cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Sayı	Yüzde
erkek	30	76,9
kadın	9	23,1
<b>Toplam</b>	<b>39</b>	<b>100,0</b>

Tablo-6: Doğum yeri dağılımı

Doğum Yeri	Sayı	Yüzde
marmara	17	43,6
ege	2	5,1
iç anadolu	2	5,1
akdeniz	2	5,1
karadeniz	4	10,3
doğu anadolu	7	17,9
güney doğu	1	2,6
bulgaristan	3	7,7
ortadoğu	1	2,6
<b>Toplam</b>	<b>39</b>	<b>100,0</b>

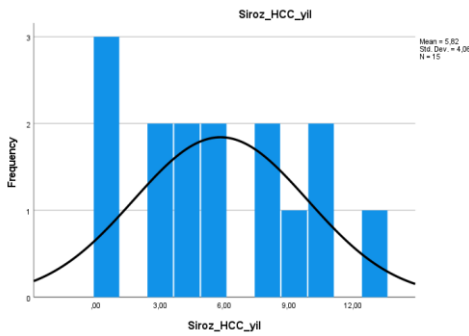
Tablo-7: Kan grubu dağılımı

Kan Grubu	Sayı	Yüzde	Geçerli Yüzde
Geçerli 0+	12	30,8	33,3
A+	17	43,6	47,2
B+	3	7,7	8,3
AB+	2	5,1	5,6
AB-	1	2,6	2,8
A-	1	2,6	2,8
<b>Toplam</b>	<b>36</b>	<b>92,3</b>	<b>100,0</b>
Veri Yok	3	7,7	
<b>Toplam</b>	<b>39</b>	<b>100,0</b>	

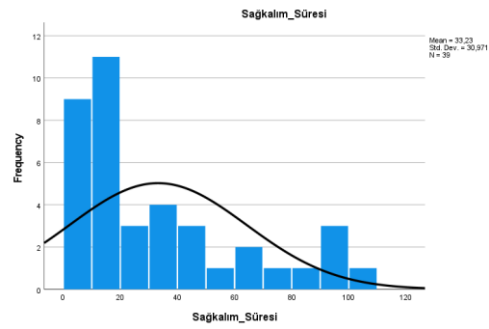
### 3.2 Klinik Veriler

Vakaların %59'u HCC tanısı sırasında sirotiktir. Hastaların %36'sında steatohepatit-NASH saptanmıştır (Tablo-8). Sirotik hastalarda siroz tanısı ile HCC tanısı arasındaki süre en az 0,5, en çok 13 olmak üzere ortalama 5,8 yıldır (Şekil-3).

Hastaların %56'sı halen yaşıyor olup, excitus olan 17 hastada (%44), sağkalım süresi en az 1, en çok 107 olmak üzere ortalama 23,82 aydır. Bütün hastaların sağkalım süresi ortalama 33,23 aydır (Şekil-4).



Şekil-3: Siroz ile HCC arası geçen süre



Şekil-4: Sağkalım süresi dağılımı

Hastaların %72'sinde hipertansiyon, %62'sinde diyabetes mellitus, %50'sinde HDL düşüklüğü (5 hastada HDL verisine ulaşılamamıştır), %46'sında hiperlipidemi mevcuttur. Diyabetik hastaların %58'i hayatlarının bir döneminde insülin tedavisi almıştır. Tanıda Vücut-Kitle Endeksi (VKE) en az 20,42, en çok 44,92 olmak üzere ortalama 29,16'dır. En büyük grup %41 ile VKE 25-30 arası gruptur. Hastaların %5'i VKE 40 ve üstü, %38'i VKE 30 ve üstü, %79'u VKE 25 ve üstüdür (Tablo-8 ve 9, Şekil-5).

Hastaların %54'ünde metabolik sendrom mevcuttur. 39 hastada, 5 metabolik sendrom komponentinin 5'inin de bulunduğu hasta oranı %7,7, 4'ünün bulunduğu oran %23,1, 3'ünün bulunduğu oran %23,1, 2'sinin bulunduğu oran %20,5, 1'inin bulunduğu oran %20,5'tir. Hastaların %5,1'inde hiçbir komponent bulunmamaktadır (Tablo-10).

Hastalarda tanı sırasındaki evre dağılımı; BCLC sınıflamasına göre %15,4 Evre 0, %12,8 Evre A, %43,6 Evre B, %17,9 Evre C, %10,3 Evre D

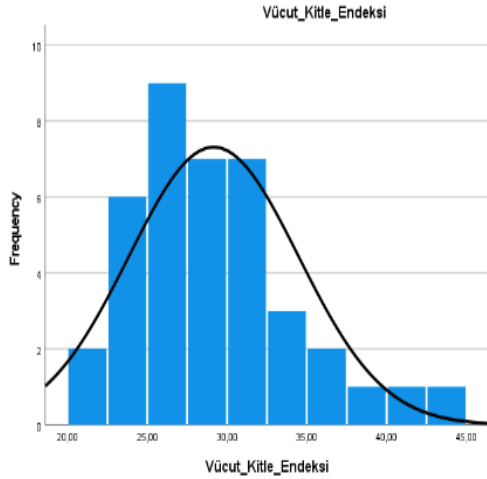
**Tablo-8: NAFLD ilişkili HCC hastalarının kategorik verileri**

PARAMETRE	Var(%)	Yok(%)	Veri Elde Edilebilen Hasta Sayısı (%)
Tanıda Siroz	23(%59)	16(%41)	39(%100)
NASH Varlığı	14(%36)	25(%64)	39(%100)
Sigara Kullanımı	15(%50)	15(%50)	30(%77)
Alkolik Olmayan Düzeyde Alkol Kullanımı	2(%11)	17(%89)	19(%48)
Hipertansiyon	28(%72)	11(%28)	39(%100)
Diyabetes Mellitus	24(%62)	15(%38)	39(%100)
Diyabetlilerde İnsülin Kullanımı	14(%58)	10(%42)	24(%100)
Hiperlipidemi	18(%46)	21(%54)	39(%100)
HDL Düşüklüğü	17(%50)	17(%50)	34(%87)
Metabolik Sendrom	21(%54)	18(%46)	39(%100)
Koroner Arter Hastalığı	12(%31)	27(%69)	39(%100)
Kalp Yetmezliği	4(%10)	35(%90)	39(%100)
Anti-koagülan veya Anti-agregan Kullanımı	20(%51)	19(%49)	39(%100)
Kronik Böbrek Yetmezliği	6(%15)	33(%85)	39(%100)
Astım	6(%15)	33(%85)	39(%100)
KOAH	7(%18)	32(%82)	39(%100)
Hipotiroidi	5(%13)	34(%87)	39(%100)
Ek Malignite Varlığı	7(%18)	32(%82)	39(%100)
Benign Prostat Hiperplazisi	18(%60)	12(%40)	30(%100)
Tanıda Anemi	17(%44)	22(%56)	39(%100)
Tanıda Trombositopeni(<150bin)	16(%41)	23(%59)	39(%100)
ANA Pozitifliği	6(%22)	21(%78)	27(%69)
Tanıda AFP Yüksekliği(>200 ng/mL)	11(%28)	28(%72)	39(%100)
Tanıda CEA Yüksekliği(>5 ng/mL)	7(%18)	32(%82)	39(%100)
Tanıda CA 19-9 Yüksekliği(>37U/mL)	6(%15)	33(%85)	39(%100)
Tanıda CA 125 Yüksekliği(>35U/mL)	14(%41)	20(%59)	34(%87)
Tanıda CA 15-3 Yüksekliği(>32 U/mL)	5(%14)	30(%86)	35(%90)
TAKE Öyküsü	14(%36)	25(%64)	39(%100)
RFA Öyküsü	14(%36)	25(%64)	39(%100)
TARE Öyküsü	2(%5)	37(%95)	39(%100)
Kemoterapi Öyküsü	8(%21)	31(%79)	39(%100)
Radyoterapi Öyküsü	1(%3)	38(%97)	39(%100)
Sorafenib Öyküsü	13(%33)	26(%67)	39(%100)
Regorafenib Öyküsü	5(%13)	34(%87)	39(%100)
Kabozantinib Öyküsü	1(%3)	38(%97)	39(%100)
Cerrahi Rezeksiyon Öyküsü	18(%46)	21(%54)	39(%100)
Transplantasyon Öyküsü	5(%13)	34(%87)	39(%100)
Tanıda Çoklu Lezyon Varlığı	9(%24)	29(%76)	38(%97)

**Tablo-9: NAFLD ilişkili HCC hastalarının sayısal verileri**

	Hasta Sayısı		Aritmetik Ortalama	Medyan	Standart Sapma	Min/maks Aralık	Minimum	Maksimum
	Geçerli	Veri Yok						
Tanı Yaşı	39	0	63,90	65,00	9,165	41	40	81
Sigara Kullanımı(paket-yıl)	15	24	25,2	25,00	15,29098	47,00	3,00	50,00
Siroz-HCC arası süre(yıl)	15	8	5,8167	5,0000	4,06033	12,50	,50	13,00
Sağkalım Süresi(Ay)	39	0	33,23	18,00	30,971	106	1	107
Gerçekleşmiş Sağkalım(Ay)	17	22	23,82	14,00	31,06897	106	1	107
Vücut-Kitle Endeksi(kg/m <sup>2</sup> )	39	0	29,1641	28,2000	5,31896	24,50	20,42	44,92
Tanıda AFP Düzeyi(ng/mL)	39	0	486,708	5,600	1496,1146	6850,0	1,0	6851,0
Tanıda CEA Düzeyi(ng/mL)	39	0	3,1479	2,4000	2,34692	8,70	,50	9,20
Tanıda CA 19-9 Düzeyi(U/mL)	39	0	63,38	12,00	215,388	1319	0	1319
Tanıda CA 15-3 Düzeyi(U/mL)	35	4	22,4400	20,0000	15,14959	87,90	5,10	93,00
Tanıda CA 125 Düzeyi(U/mL)	34	5	136,1765	23,7000	221,46567	743,00	4,00	747,00
Tanıda AST/ALT Oranı	39	0	1,4947	1,2917	,92317	5,09	,57	5,66
Tanıda AST/PLT Oranı	39	0	,4146	,2301	,44934	1,74	,04	1,77
Tanıda FIB-4 Skoru	39	0	3,9192	3,0300	3,32428	15,29	,43	15,72
NAFLD Fibrozis Skoru	39	0	,5351	,7900	2,45420	10,44	-4,30	6,14
ALBI Skoru	39	0	-2,4796	-2,7141	,71796	2,80	-3,34	-,55
En Büyük Tümör Çapı (cm)	39	0	6,028	3,700	4,3067	15,0	1,0	16,0
Tümör Hacmi (cm <sup>3</sup> )	13	26	581,1047	588,0000	513,85726	1671,46	3,29	1674,75
Patolojik Preperat Steatoz %	5	34	20,0000	15,0000	11,72604	25,00	10,00	35,00

şekindedir. TNM sınıflamasına göre %15,4 Evre 1A, %43,6 Evre 1B, %20,5 Evre 2, %2,6 Evre 3A, %7,7 Evre 3B, %10,3 Evre 4B'dir (Tablo-11 ve 12).



**Şekil-5:** Vücut kitle endeksi dağılımı

**Tablo-10:** Metabolik Sendrom Komponent Sayısı

	Sıklık	Yüzde	Kümülatif Yüzde
0	2	5,1	5,1
1	8	20,5	25,6
2	8	20,5	46,2
3	9	23,1	69,2
4	9	23,1	92,3
5	3	7,7	100,0
Total	39	100,0	

**Tablo-11:** BCLC evreye göre dağılım

BCLC Evre	Sayı	Yüzde	Kümülatif Yüzde
0	6	15,4	15,4
A	5	12,8	28,2
B	17	43,6	71,8
C	7	17,9	89,7
D	4	10,3	100,0
Toplam	39	100,0	

**Tablo-12:** TNM evreye göre dağılım

TNM Evre	Sayı	Yüzde	Kümülatif Yüzde
1A	6	15,4	15,4
1B	17	43,6	59,0
2	8	20,5	79,5
3A	1	2,6	82,1
3B	3	7,7	89,7
4B	4	10,3	100,0
Toplam	39	100,0	

Diğer komorbid hastalıkların oranı şu şekildedir: Koroner arter hastalığı %31, kalp yetmezliği %10, kronik böbrek yetmezliği %15, astım %15, KOAH %18, hipotiroidi %13, benign prostat hiperplazisi erkeklerde %60, HCC dışı malignite %18 (Tablo-8).

Hastaların %51'inde anti-koagülan veya anti-agregan kullanımı mevcuttur (Tablo-8).

### 3.3 Laboratuvar Değerleri

HCC tanısı aldığında hastaların %44'ünde anemi, %41'inde trombositopeni, %28'inde AFP yüksekliği, %18'inde CEA yüksekliği, %15'inde CA 19-9 yüksekliği, %41'inde CA 125 yüksekliği (5 hastada CA 125 verisine ulaşılamamıştır), %14'ünde CA 15-3 yüksekliği (4 hastada CA 15-3 verisine ulaşılamamıştır) mevcuttur. 6 hastada (%15) ömrünün bir döneminde ANA pozitifliği saptanmıştır (Tablo-8).

### 3.4 Patoloji Verileri

39 hastanın 14'ünde (%36) steatohepatit-NASH saptanmıştır.

Tanıda karaciğerde tümör yerleşimi %71,8 sağ lob, %20,5 sol lob, %7,7 hem sağ hem sol lob şeklindedir.

En büyük tümör çapı ortalama 6,02 cm'dir (En az 1, en çok 16 cm). Tümör hacmi 13 hastada (%33) hesaplanabilmiş olup ortalama 581 cm<sup>3</sup>tür (En az 3,29, en çok 1674 cm<sup>3</sup>). Tanıda %24 hastada HCC çoklu lezyon şeklinde iken, %76 hastada tek lezyon mevcuttur.

Patoloji preparatı steatoz yüzdesi verisine 5 hastada (%13) ulaşılabilmış olup en az %10, en çok %35 olmak üzere ortalama %20'dir (Tablo-8 ve 9).

### 3.5 Tedavi

Hastaların %36'sında TAKE, %36'sında RFA, %5'inde TARE, %21'inde kemoterapi, %3'ünde radyoterapi, %33'ünde sorafenib, %13'ünde regorafenib, %3'ünde kabozantinib, %46'sında cerrahi rezeksiyon, %13'ünde karaciğer transplantasyonu öyküsü mevcuttur (Tablo-8).

### 3.6 Radyoloji ve Skorlamalar

Taniya en yakın görüntülemeler incelendiğinde hastaların %7,7'sinde Grade 1, %30,8'inde Grade 2, %15,4'ünde Grade 3 radyolojik steatoz saptanmış olup, %53,8'inin radyolojik steatoz bilgisine ulaşılamamıştır (Tablo-13).

Tanıda ALBI Grade açısından incelendiğinde hastaların %61,5'inde Grade 1, hastaların %28,2'sinde Grade 2, hastaların %10,3'ünde Grade 3 saptanmıştır (Tablo-14).

**Tablo-13:** Radyoloji steatoz derecesine göre dağılım

	Sayı	Yüzde	Kümülatif Yüzde
Geçerli	1,00	3	7,7
	2,00	12	30,8
	3,00	6	15,4
	Toplam	21	53,8
Veri Yok	18	46,2	
Toplam	39	100,0	

**Tablo-14:** Albi derecesine göre dağılım

ALBI Grade	Sayı	Yüzde	Kümülatif Yüzde
1,00	24	61,5	61,5
2,00	11	28,2	89,7
3,00	4	10,3	100,0
Toplam	39	100,0	

**Tablo-15:** BARD skoruna göre dağılım

BARD Skoru	Sayı	Yüzde	Kümülatif Yüzde
0	1	2,6	2,6
1	1	2,6	5,1
2	11	28,2	33,3
3	15	38,5	71,8
4	11	28,2	100,0
Toplam	39	100,0	

Tanıda BARD skoru açısından incelendiğinde hastaların %2,6'sında BARD 0 (sıfır), hastaların %2,6'sında BARD 1, hastaların %28,2'sinde BARD 2, hastaların %38,5'inde BARD 3, hastaların %28,2'sinde BARD 4 skorlanmıştır (Tablo-15).

Tanıda AST/ALT oranı en az 0,57, en çok 5,66, ortalama 1,49, AST/PLT oranı en az 0,04, en çok 1,77, ortalama 0,41 saptanmıştır (Tablo-9).

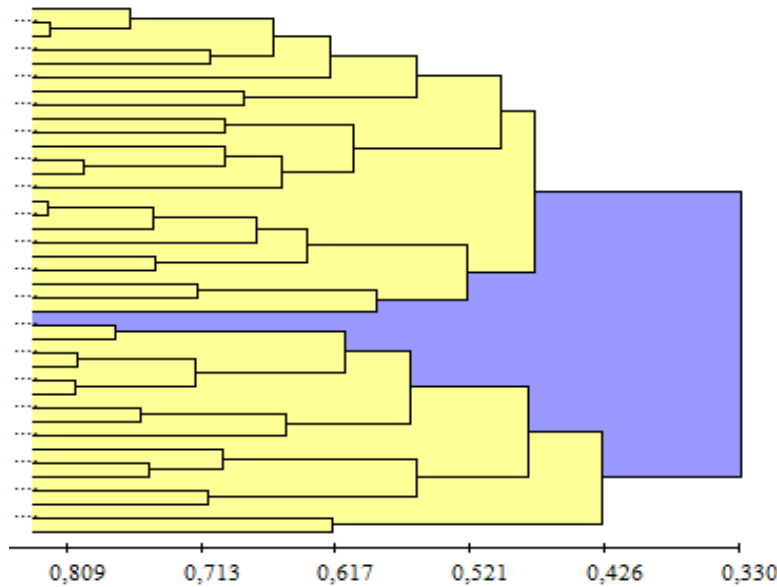
Tanıda Fib-4 Skoru en az 0,43, en çok 15,72 olmak üzere ortalama 3,91 saptanmıştır (Tablo-9).

Tanıda NAFLD Fibrozis skoru en az -4,3, en çok 6,14 olmak üzere ortalama 0,53 saptanmıştır (Tablo-9).

Tanıda ALBI skoru en az -3,34, en çok -0,55 olmak üzere ortalama -2,47 saptanmıştır (Tablo-9).

#### 4. Kümeleme Analizi

Kümeleme analizi sonucunda 0,426 benzerlik düzeyinde iki küme dikkate alınmıştır. Kümelenmeyen aykırı değer bulunmamaktadır. Kümelerin oluşmasında etkili olan değişkenler kümelere göre istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kümeler arasında farklılık gösteren ve göstermeyen değişkenler belirlenmiştir. Olguların %58,97'si (23/39) küme-1'de, olguların %41,03'ü (16/39) küme-2'de gruplanmıştır (Şekil-6).



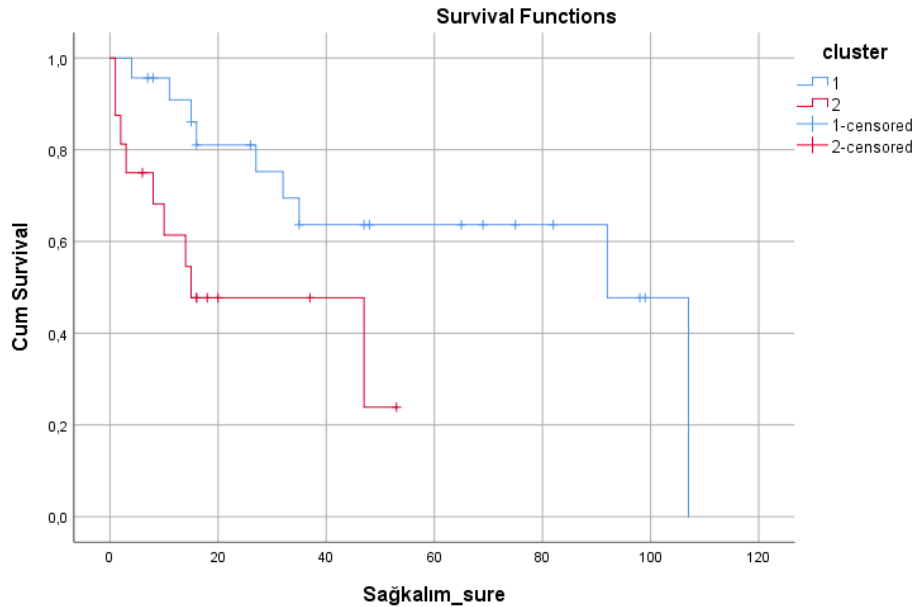
Şekil-6: Birimlerin kümelenmesini gösteren dendrogram

Kümeler arasında sağ kalım süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Kümelerin oluşmasında etkili olan değişkenlerden BCLC evresi, siroz, kronik böbrek yetmezliği (KRY), hiperbilirubinemi, radyofrekans ablasyon öyküsü (RFA), trans arteryel radyoembolizasyon öyküsü (TARE), radyoterapi öyküsü (RT), platelet sayısı (PLT), INR, albumin, NAFLD Fibrozis Skoru, ALBI skoru, AST/ALT oranı, AST/PLT oranı, direkt bilirubin, total bilirubin, en büyük tümör çapı, FIB-4 skoru, BARD skoru değişkenleri bakımından istatistiksel olarak kümeler arasında farklılık vardır.

Kümelere göre sağkalım süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Küme-1'de, küme-2'ye göre sağkalım süresi daha yüksektir (Tablo-16, Şekil-7).

**Tablo-16:** Kümelere göre sağkalım karşılaştırması

Küme	Sağkalım Ortalaması±Standart hata	p-değeri
1 (n=23)	73,40±9,93	<b>0,021</b>
2 (n=16)	27,51±5,68	



**Şekil-7:** Kümelere göre sağkalım grafiği

BCLC Evre dağılışı bakımından kümeler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (Tablo-17).

Siroz görülme oranı bakımından iki küme arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Küme-2'de siroz görülme oranı daha yüksektir (Tablo-17).

KRY görülme oranı bakımından iki küme arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Küme-2'de KRY görülme oranı daha yüksektir (Tablo-17).

Hiperbilirubinemi görülme oranı bakımından iki küme arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Küme-2'de hiperbilirubinemi görülme oranı daha yüksektir (Tablo-17).

RFA, TARE, RT dağılışı bakımından kümeler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (Tablo-17).

PLT düzeyleri bakımından iki küme arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Küme-2'de PLT düzeyi daha düşüktür (Tablo-18).

INR düzeyleri bakımından iki küme arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Küme-2'de INR düzeyi daha yüksektir (Tablo-18).

Albumin düzeyleri bakımından iki küme arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Küme-2'de albumin düzeyi daha düşüktür (Tablo-18).

NAFLD Fibrozis Skoru bakımından iki küme arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Küme-2'de NAFLD Skoru daha yüksektir (Tablo-18).

ALBI skoru bakımından iki küme arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Küme-2'de ALBI skoru daha yüksektir (Tablo-18).

AST/ALT düzeyleri bakımından iki küme arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Küme-2'de AST/ALT düzeyi daha yüksektir (Tablo-18).

AST/PLT düzeyleri bakımından iki küme arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Küme-2'de AST/PLT düzeyi daha yüksektir (Tablo-18).

Direkt bilirubin düzeyleri bakımından iki küme arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Küme-2'de direkt bilirubin düzeyi daha yüksektir (Tablo-18).

Total bilirubin düzeyleri bakımından iki küme arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Küme-2'de total bilirubin düzeyi daha yüksektir (Tablo-18).

**Tablo-17:** Kümelere göre kategorik verilerin karşılaştırması

		Küme-I (n=23)	Küme-II (n=16)	p-değeri
Cinsiyet	Erkek	17(73,9)	13(81,3)	0,711
	Kadın	6(26,1)	3(18,8)	
Doğum yeri	Marmara	7(30,4)	10(62,5)	0,104
	Ege	1(4,3)	1(6,3)	
	İç Anadolu	1(4,3)	1(6,3)	
	Akdeniz	2(8,7)	0(0,0)	
	Karadeniz	4(17,4)	0(0,0)	
	Doğu Anadolu	6(26,1)	1(6,3)	
	Güney Doğu	1(4,3)	0(0,0)	
	Bulgaristan	1(4,3)	2(12,5)	
	Ortadoğu	0(0,0)	1(6,3)	
BCLC Evre	0	2(8,7)	4(25,0)	<b>0,002</b>
	A	2(8,7)	3(18,8)	
	B	15(65,2)	2(12,5)	
	C	4(17,4)	3(18,8)	
	D	0(0,0)	4(25,0)	
TNM Evre	1A	2(8,7)	4(25,0)	0,170
	1B	13(56,5)	4(25,0)	
	2	3(13,0)	5(31,3)	
	3A	1(4,3)	0(0,0)	
	3B	1(4,3)	2(12,5)	
	4B	3(13,0)	1(6,3)	

		Küme-I (n=23)	Küme-II (n=16)	p-değeri
Siroz	var	8(34,8)	15(93,8)	<b>0,001</b>
HT	var	18(78,3)	10(62,5)	0,307
Diyabet	var	11(47,8)	13(81,3)	0,076
Hiperlipidemi	var	9(39,1)	9(56,3)	0,466
Metabolik sendrom	var	10(43,5)	11(68,8)	0,218
KAH	var	5(21,7)	7(43,7)	0,174
KKY	var	1(4,3)	3(18,8)	0,286
Kan sulandırıcı	var	11(47,8)	9(56,3)	0,848
KRY	var	1(4,3)	5(31,3)	<b>0,033</b>
Astım	var	3(13,0)	3(18,8)	0,674
KOAH	var	4(17,4)	3(18,8)	1,000
Hipotiroidi	var	4(17,4)	1(6,3)	0,631
Ek malignite	var	2 (8,7)	5(31,3)	0,101
BPH	var	14(60,9)	4(25,0)	0,060
Hiperbilirubinemi	var	1(4,3)	6(37,5)	<b>0,013</b>
Anti Hbc	var	4(17,4)	3(18,8)	1,000
TAKE	var	11(47,8)	3(18,8)	0,128
RFA TARE RT	Hiç biri	16(69,6)	6(37,5)	<b>0,038</b>
	RFA	6(26,1)	8(50,0)	
	TARE	0(0,0)	2(12,5)	
	RT	1(4,3)	0(0,0)	
Kemoterapi	var	6(26,1)	2(12,5)	0,432
Sorafenib	var	10(43,5)	3(18,8)	0,205
Regorafenib	var	4(17,4)	1(6,3)	0,631
Cerrahi	var	13(56,5)	5(31,3)	0,218
Transplant	var	1(4,3)	4(25,0)	0,139
Multinodül	var	3(13,0)	6(37,5)	0,123
Tümör Yerleşimi	Sağ lob	16(69,6)	12(75,0)	1,000
	Sol lob	5(21,7)	3(18,8)	
	Sağ + Sol lob	2(8,7)	1(6,3)	

**Tablo-18:** Kümelere göre sayısal verilerin karşılaştırması

	Cluster 1 (n=23)	Cluster 2 (n=16)	p-değeri
	Ort±SS/ medyan(min-maks)	Ort±SS/ medyan(min-maks)	
Tanı Yaşı	63,91±9,57	63,88±8,86	0,990
Vücut Kitle Endeksi	28,38±5,65	30,30±4,74	0,273
PLT	245,30±87,49	114,13±44,14	<b>&lt;0,001</b>
INR	0,98±0,09	1,16±0,12	<b>&lt;0,001</b>
ALBUMIN	42,74±3,22	33,19±6,25	<b>&lt;0,001</b>
NAFLD Fibrozis Sk.	-0,96±1,80	2,69±1,46	<b>&lt;0,001</b>
ALBI skoru	-2,91±0,25	-1,86±0,72	<b>&lt;0,001</b>
Metabolik Bileşen	2(0-5)	3,5(0-5)	0,050
AST	32(12-609)	41(20-266)	0,471
ALT	39(11-256)	28,5(6-116)	0,301
AST/ALT	1,09(0,57-2,93)	1,62(0,92-5,66)	<b>0,001</b>
AST/PLT	0,17(0,04-1,55)	0,33(0,16-1,77)	<b>0,002</b>
ALP	116(41-874)	112,5(55-258)	0,789
GGT	70(19-3172)	86,5(10-324)	0,746
DİREKT BİLİRUBİN	0,29(0,15-1,05)	0,49(0,25-11,7)	<b>0,001</b>
TOTAL BİLİRUBİN	0,65(0,42-1,66)	1,17(0,6-17,5)	<b>0,001</b>
KREATİNİN	0,84(0,61-99)	0,85(0,59-2,55)	0,810
AFP	5,6(1,2-6851)	5,65(1-1956)	0,662
CEA	2(0,67-8)	2,6(0,5-9,2)	0,703
CA19-9	18(0-1319)	9,5(3-104)	0,437
En büyük tümör çap	9(1,1-16)	2,35(1-10,2)	<b>0,001</b>
FIB4 skoru	1,79(0,43-6,59)	5,125(2,49-15,72)	<b>&lt;0,001</b>
BARD skoru	2(0-4)	4(2-4)	<b>&lt;0,001</b>

Çap bakımından iki küme arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Küme-2'de çap daha düşüktür (Tablo-18).

FIB-4 skoru bakımından iki küme arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Küme-2'de FIB-4 skoru daha yüksektir (Tablo-18).

BARD skoru bakımından iki küme arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Küme-2'de BARD skoru daha yüksektir (Tablo-18).

Belirlenen iki kümede sağkalım sürelerine göre farklılık bulunmaktadır. Kümelere göre farklılık gösteren diğer değişkenlerin sağkalım sürelerindeki farklılıkla uyumunu değerlendirmek için kümelere göre farklılık gösteren değişkenlerin kesim (cut-off) değerlerini değerlendirmek ve belirlemek amacıyla ROC analizi yapılmıştır (Tablo-19, Şekil 8-19).

## 5. ROC Analizi

PLT'nin 203'e eşit veya küçük olması durumuyla olguların daha kötü seyretmesi arasında bir istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (Tablo-20).

INR'nin 0,98'den büyük olması durumuyla olguların daha kötü seyretmesi arasında bir istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (Tablo-20).

Albumin değerinin 38'e eşit veya küçük olması, olguların daha kötü seyretmesinde 66 kat daha fazla risk oluşturmaktadır (Tablo-20).

NAFLD Fibrozis Skoru'nun 0,92'den büyük olması, olguların daha kötü seyretmesinde 157,5 kat daha fazla risk oluşturmaktadır (Tablo-20).

ALBI skorunun -2,65'den büyük olması, olguların daha kötü seyretmesinde 33,25 kat daha fazla risk oluşturmaktadır (Tablo-20).

AST/ALT değerinin 1,35'den büyük olması, olguların daha kötü seyretmesinde 10,80 kat daha fazla risk oluşturmaktadır (Tablo-20).

AST/PLT değerinin 0,19'dan büyük olması, olguların daha kötü seyretmesinde 23,33 kat daha fazla risk oluşturmaktadır (Tablo-20).

Direkt bilirubin değerinin 0,35'ten büyük olması, olguların daha kötü seyretmesinde 12,28 kat daha fazla risk oluşturmaktadır (Tablo-20).

Total bilirubin değerinin 0,8'den büyük olması, olguların daha kötü seyretmesinde 12,28 kat daha fazla risk oluşturmaktadır (Tablo-20).

**Tablo-19:** Cluster lara göre ROC analizi ile cut-off değerlerinin belirlenmesi ve AUC değerlerinin karşılaştırması

<b>n=39</b>	<b>Eğri altında kalan alan (AUC)</b>	<b>Standart Hata (AUC)</b>	<b>AUC %95 Güven Sınırları</b>	<b>p-value</b>	<b>Youden J</b>	<b>Kesim değeri (Cut-off Value)</b>	<b>Sensitivity (%)</b>	<b>Specificity (%)</b>
PLT	0,94	0,04	0,81-0,99	<b>&lt;0,001</b>	0,74	≤203	100	73,91
INR	0,89	0,05	0,75-0,97	<b>&lt;0,001</b>	0,61	>0,98	100	60,87
Albumin	0,92	0,05	0,79-0,98	<b>&lt;0,001</b>	0,71	≤38	75	95,65
NAFLD SKOR	0,96	0,03	0,84-1,00	<b>&lt;0,001</b>	0,85	>0,92	93,75	91,30
ALBI SKOR	0,94	0,03	0,82-0,99	<b>&lt;0,001</b>	0,75	>-2,65	87,50	86,96
AST_ALT	0,81	0,07	0,66-0,92	<b>&lt;0,001</b>	0,58	>1,36	75,00	82,61
AST_PLT	0,79	0,07	0,63-0,90	<b>&lt;0,001</b>	0,55	>0,19	93,75	60,87
Direk Biluribin	0,81	0,07	0,66-0,92	<b>&lt;0,001</b>	0,55	>0,35	81,25	73,91
Total Biluribin	0,82	0,07	0,66-0,92	<b>&lt;0,001</b>	0,55	>0,80	81,25	73,91
Çap	0,80	0,07	0,64-0,91	<b>&lt;0,001</b>	0,55	≤3,6	81,25	73,91
FIB4 SKORE	0,89	0,53	0,74-0,96	<b>&lt;0,001</b>	0,70	>2,19	100	69,57
Bard skor	0,83	0,06	0,67-0,93	<b>&lt;0,001</b>	0,48	>3	56,25	91,30

Tümör çapının 3,6'ya eşit olması veya küçük olması olguların daha kötü seyretmesinde 12,28 kat daha fazla risk oluşturmaktadır (Tablo-20).

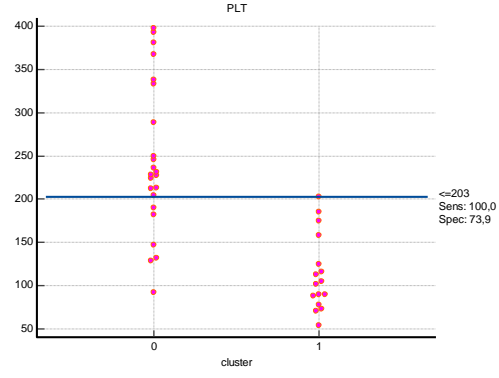
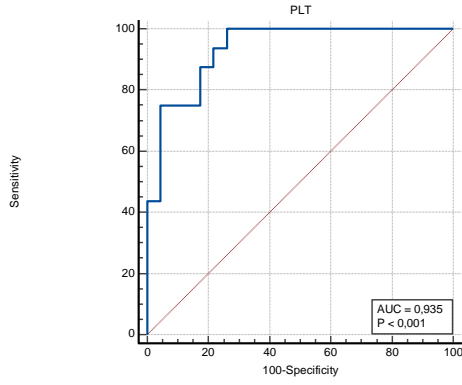
FIB-4 skorunun 2,19'dan büyük olması durumuyla olguların daha kötü seyretmesi arasında bir istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (Tablo-20).

BARD skorunun 3'ten büyük olması, olguların daha kötü seyretmesinde 13,50 kat daha fazla risk oluşturmaktadır (Tablo-20).

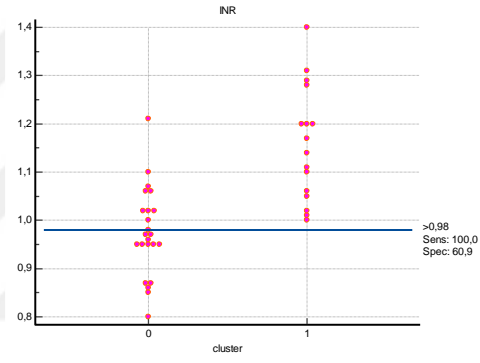
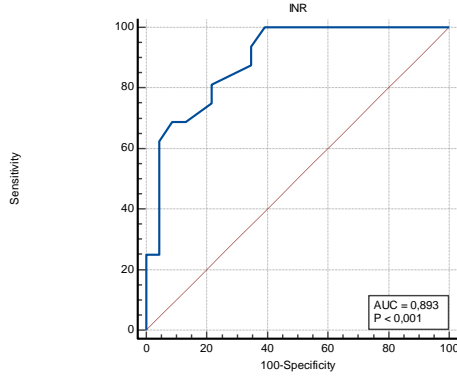
**Tablo-20:** Belirlenen cut-off değerlerine göre daha kötü seyretmede (sağkalım süresi düşük olma) arasındaki ilişki

Parametre	Cut-off	Cluster 2	Cluster 1	OR(%95 Güven Sınırı)	p-değeri
PLT	≤203	16 (100)	6(26,1)	-*	<0,001
	>203	0(0,0)	17(73,9)		
INR	>0,98	16(100)	9(39,1)	-*	<0,001
	≤0,98	0(0,0)	14(60,9)		
Albumin	≤38	12(75,0)	1(4,3)	66,00(6,61-659,24)	<0,001
	>38	4(25,0)	22(95,7)		
NAFLD Skoru	>0,92	15(93,8)	2(8,7)	157,50(13,06-1900,08)	<0,001
	≤0,92	1(6,3)	21(91,3)		
ALBI Skoru	>-2,65	14(87,5)	4(17,4)	33,25(5,32-207,77)	<0,001
	≤-2,65	2(12,5)	19(82,6)		
AST/ALT	>1,35	12(75,0)	5(21,7)	10,80(2,40-48,60)	0,003
	≤1,35	4(25,0)	18(78,3)		
AST/PLT	>0,19	15(93,8)	9(39,1)	23,33(2,61-208,62)	0,002
	≤0,19	1(6,3)	14(60,9)		
Direkt Bilirubin	>0,35	13(81,3)	6(26,1)	12,28(2,57-58,59)	0,002
	≤0,35	3(18,8)	17(73,9)		
Total Bilirubin	>0,8	13(81,3)	6(26,1)	12,28(2,57-58,59)	0,002
	≤0,8	3(18,8)	17(73,9)		
En Büyük Tm Çapı	≤3,6	13(81,3)	6(26,1)	12,28(2,57-58,59)	0,002
	>3,6	3(18,8)	17(73,9)		
FIB4 skoru	>2,19	16(100)	7(30,4)	-*	<0,001
	≤2,19	0(0,0)	16(69,6)		
BARD skoru	>3	9(56,3)	2(8,7)	13,50(2,34-78,06)	0,003
	≤3	7(43,8)	21(91,3)		

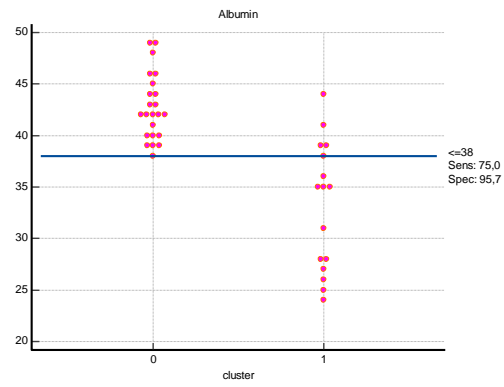
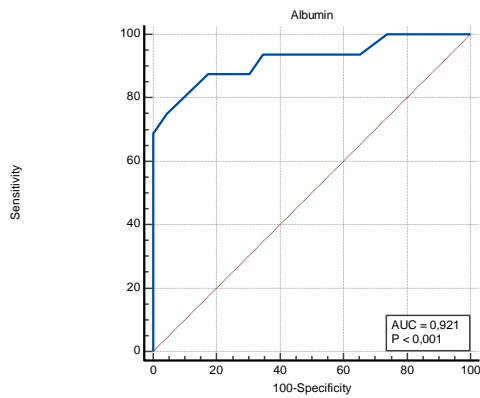
\*Gözlerde birinin frekansının sıfır olmasından dolayı OR değeri hesaplanamamıştır



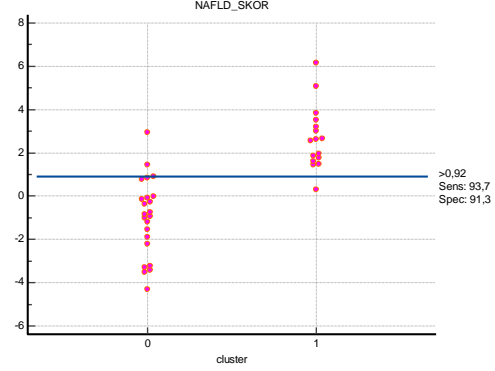
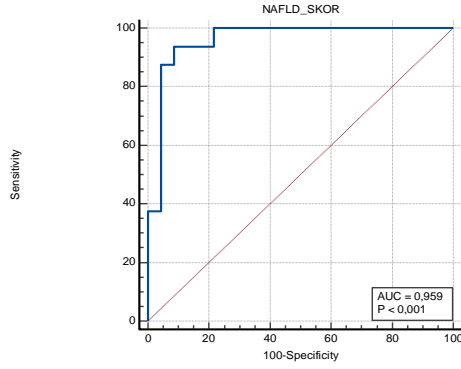
**Şekil-8:** PLT değerinin eğri altındaki alan grafiği (AUC), PLT cut-off değerine göre sağkalımı uzun ve kısa (1. ve 2.) kümedeki vakaların dağılımı



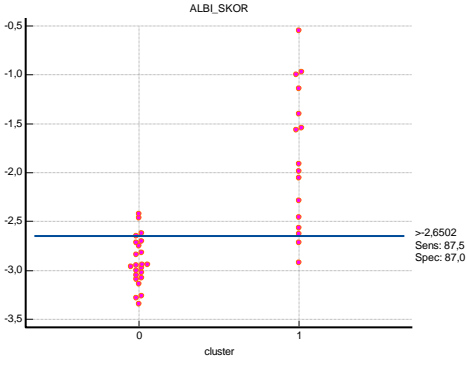
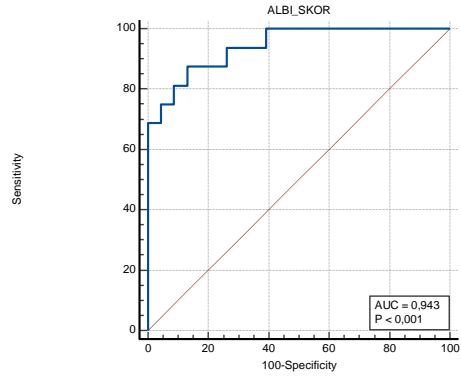
**Şekil-9:** INR değerinin eğri altındaki alan grafiği (AUC), INR cut-off değerine göre sağkalımı uzun ve kısa (1. ve 2.) kümedeki vakaların dağılımı



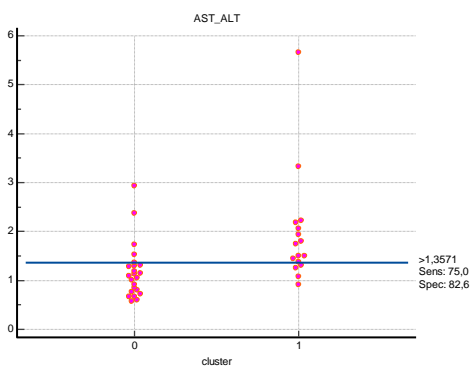
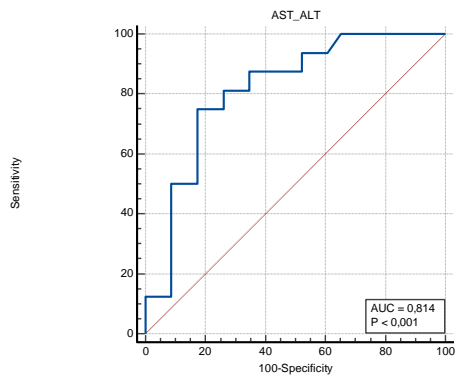
**Şekil-10:** Albumin değerinin eğri altındaki alan grafiği (AUC), cut-off değerine göre sağkalımı uzun ve kısa (1. ve 2.) kümedeki vakaların dağılımı



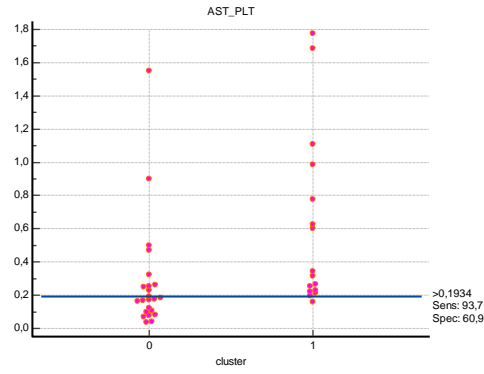
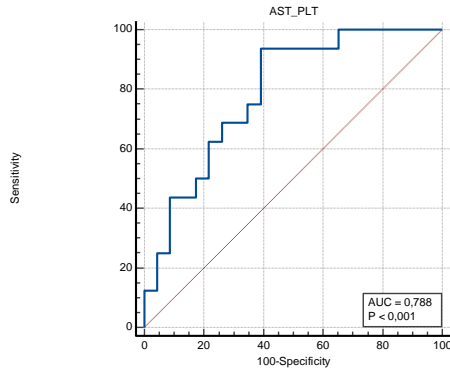
**Şekil-11:** NAFLD Fibrozis Skoru, eğri altındaki alan grafiği (AUC), cut-off değerine göre sağkalımı uzun ve kısa (1. ve 2.) kümedeki vakaların dağılımı



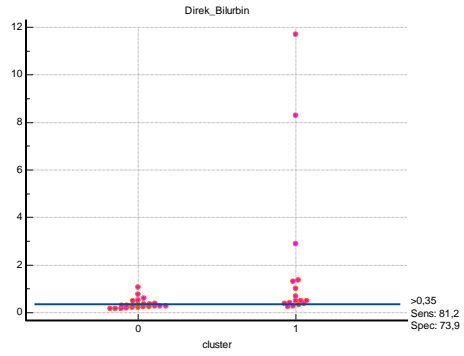
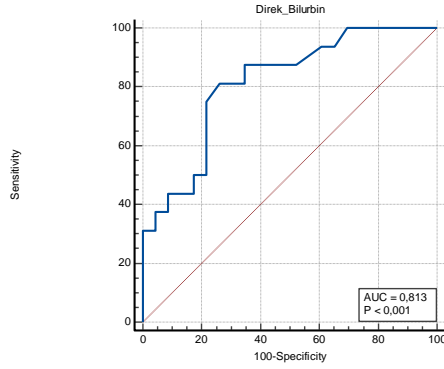
**Şekil-12:** ALBI skoru, eğri altındaki alan grafiği (AUC), cut-off değerine göre sağkalımı uzun ve kısa (1. ve 2.) kümedeki vakaların dağılımı



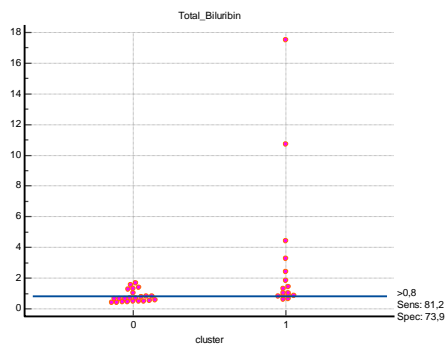
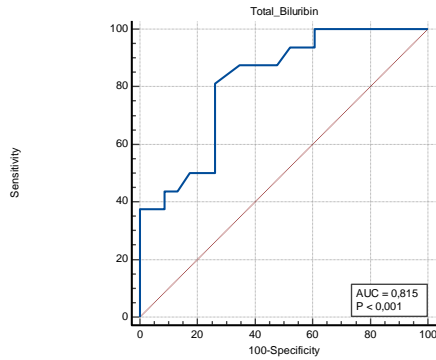
**Şekil-13:** AST/ALT değerinin eğri altındaki alan grafiği (AUC), cut-off değerine göre sağkalımı uzun ve kısa (1. ve 2.) kümedeki vakaların dağılımı



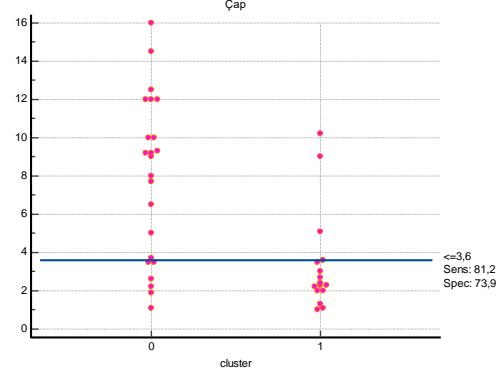
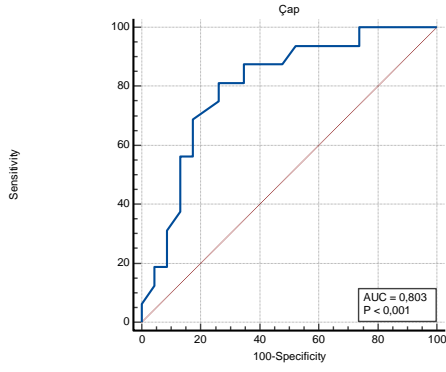
**Şekil-14:** AST/PLT değerinin eğri altındaki alan grafiği (AUC), cut-off değerine göre sağkalımı uzun ve kısa (1. ve 2.) kümedeki vakaların dağılımı



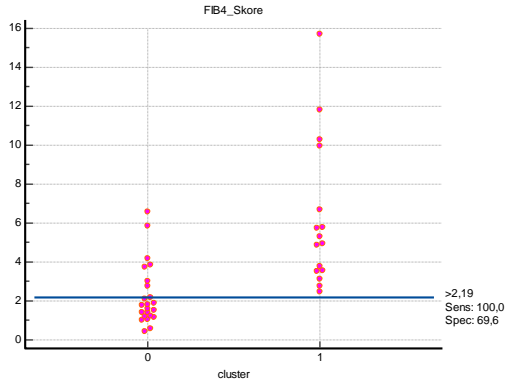
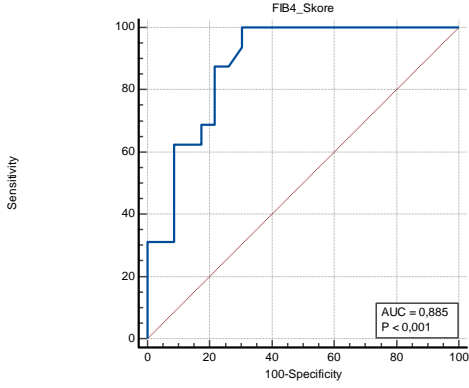
**Şekil-15:** Direkt bilirubin eğri altındaki alan grafiği (AUC), cut-off değerine göre sağkalımı uzun ve kısa (1. ve 2.) kümedeki vakaların dağılımı



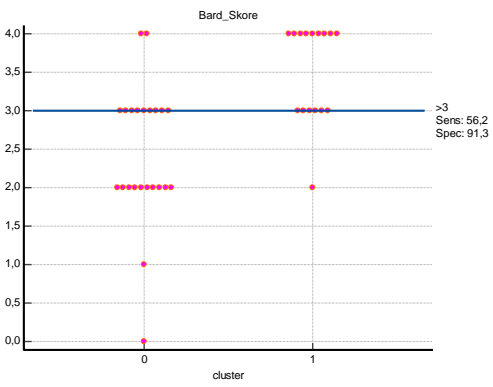
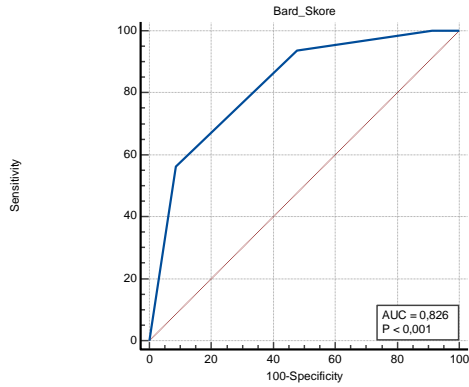
**Şekil-16:** Total bilirubin eğri altındaki alan grafiği (AUC), cut-off değerine göre sağkalımı uzun ve kısa (1. ve 2.) kümedeki vakaların dağılımı



**Şekil-17:** Tümör çapı eğri altında kalan alan grafiği (AUC), cut-off değerine göre sağkalımı uzun ve kısa (1. ve 2.) kümedeki vakaların dağılımı



**Şekil-18:** FIB-4 skoru eğri altında kalan alan grafiği (AUC), cut-off değerine göre sağkalımı uzun ve kısa (1. ve 2.) kümedeki vakaların dağılımı



**Şekil-19:** BARD skoru eğri altında kalan alan grafiği (AUC), cut-off değerine göre sağkalımı uzun ve kısa (1. ve 2.) kümedeki vakaların dağılımı

## TARTIŞMA ve SONUÇ

### 1. HCC'nin Etyolojik Dağılımı ve NAFLD İlişkisi

HCC'nin etyolojik dağılımı, ülkelere-bölgelere göre ve birçok farklı çalışmada değişkenlik göstermektedir ve zaman içerisinde değişmektedir. Tablo-21'de NAFLD ilişkili HCC ile ilgili dünyanın farklı bölgelerinde yapılan, Tablo-22'de Türkiye'de yapılan klinik çalışmalar yer almaktadır. Özetle; dünyada HBV ve HCV gibi viral sebepler halen HCC için en önemli risk faktörüdür, ancak güncel çalışmalarda HCC etyoloji ve epidemiyolojisinde HBV ve HCV gibi viral etkenlerin oranı azalmakta, alkole bağlı oran inatçı bir seyir izleyerek düşmemekte, NAFLD ilişkili HCC oranı ise sürekli yükselmektedir. Bunun sebebinin; HBV ve HCV aşılama ve tedavisindeki gelişmeler, hijyen koşullarında ve sosyoekonomik düzeyde iyileşme ve obezite, Tip 2 Diyabet, metabolik sendrom ve NAFLD prevalansındaki artış olduğu düşünülmektedir (3).

Çalışmamızdaki bu dağılıma baktığımızda, kriptojenik-idiopatik hasta grubundaki tespit edilemeyen vakalar da dahil edildiğinde minimum 3 veya belki 2. en önemli HCC sebebi NAFLD'dır. Bu sonuçlar Dünya ve Türkiye'deki birçok çalışma ile uyumlu iken birçok çalışmadan da farklılık göstermektedir. Bu farklılık ve benzerliklerin sebepleri üzerine birçok yorum ve çıkarım yapılabilir.

Öncelikle her çalışmanın dizaynı farklıdır. NAFLD ilişkili HCC tanımı değiştikçe, tanımın kapsadığı hasta grubu da değişecek, bu da dağılımı doğrudan etkileyecektir. Aslına bakılırsa çalışmamızda NAFLD için histopatolojik ve radyolojik kanıt aramamız, diğer karaciğer hastalığı bulunanları dışlamamız, NAFLD ilişkili HCC grubunu daraltmakta ve minimuma indirmektedir. Başka çalışmalardaki gibi idiopatik hasta grubundaki diyabet, obezite, metabolik sendrom gibi komorbiditeleri bulunan

hastaları dahil etseydik veya diğer karaciğer hastalıkları konusunda bu kadar titiz davranmasaydık veya NAFLD bulunduğuna dair anamnez bilgilerini geçerli kabul etseydik NAFLD ilişkili HCC oranı çok daha yüksek görünebilirdi.

Bir diğer önemli konu, çalışmanın hangi insan popülasyonu ile yapıldığıdır. Bilindiği üzere; coğrafi bölge, sosyoekonomik düzey, kültürel davranışlar, genetik yapı bütün hastalıkların dağılımını etkilediği gibi HCC'nin etyolojik faktörlerini de etkilemektedir. Bu çalışma, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran hastalardan oluşturulduğu için ve hastalar büyük oranda Bursa ve çevre illerde veyahut Marmara Bölgesi'nde yaşadığı için, Marmara Bölgesi'nin demografik-sosyoekonomik-kültürel özelliklerinin çalışmaya yansıdığını söylemek yanlış olmaz. Türkiye'nin diğer bölgelerine oranla Marmara Bölgesi, sosyoekonomik düzeyi daha yüksek, kentsel nüfus oranı daha yüksek, sanayi gelişimi daha yoğun bir bölgedir diyebiliriz. Beslenme alışkanlıkları ve sedanter yaşam da dikkate alındığında çalışmamızda NAFLD ilişkili HCC'nin yüksekliği anlaşılabilir bir durumdur. Daha hijyenik yaşam koşulları, daha yüksek eğitim düzeyi ve sağlık okuryazarlığı göz önüne alındığında, HCV ve HDV ilişkili HCC oranının daha az olması da beklenen bir durumdur (78).

Bununla birlikte hastaların sadece Marmara Bölgesi'nin özelliklerinden etkilendiğini söylemek doğru olmaz. Çünkü NAFLD ilişkili HCC hastalarının analizinde görüldüğü gibi bu hastaların önemli bir kısmı, belki çoğunluğu, Marmara Bölgesi dışında doğmuş ve buraya göç etmiş veya nitelikli sağlık hizmeti için geçici olarak bu bölgeye gelmiş olabilir. HCC patogenezi oluşturan faktörler, bu hastaları 20-30 yıl öncesinden, Marmara Bölgesi'ne gelmeden çok daha önceden etkilemiş olabilir. Bu nedenle bu dağılım, bütün Türkiye'nin demografik, sosyoekonomik, kültürel ve genetik özelliklerinden etkilenmektedir. Türkiye'nin diğer bölgeleri gibi HBV ilişkili HCC'nin yüksek olması ve Alkol ilişkili HCC'nin düşük olması bu bağlamda değerlendirilebilir.

Çalışmamızda HCC etyolojik dağılımlarının zaman içerisindeki değişimi incelenmemiş olsa da, Ocak 2010 ile Kasım 2023 arası dönem

incelenmiştir. Bulunan hastaların büyük bir çoğunluğunun tanısı 2017 ve sonrasında konmuştur. Yani çalışmamız büyük oranda 2017-2023 arası 6 yıllık zaman dilimini yansıtmaktadır. Dünya ve Türkiye’de çalışmalarda trend incelendiğinde, HCC etyolojisinde HBV, HCV, HDV gibi viral etkenlerin oranı azalmakta, NAFLD oranı artmaktadır. Bunun sebebi olarak HBV-HCV aşılama ve tedavisindeki gelişmeler, hijyen koşullarında-sosyoekonomik düzeyde iyileşme ve obezite, Tip 2 Diyabet, metabolik sendrom ve NAFLD prevalansında artış gösterilmektedir. Çalışmamızdaki NAFLD ilişkili HCC dağılımındaki yüksek oran, ülkemizdeki ve dünyadaki obezite, diyabet, metabolik sendrom ve NAFLD prevalansında son yıllardaki yükseliş ile uyumludur denilebilir. Daha eski tarihleri inceleyen çalışmalarda bu artış henüz ortaya çıkmamış olabilir. HCV ve HDV’deki kısmen düşük oran da dünya ve ülkemizdeki trend ile uyumludur.

Dağılımdaki önemli gruplardan biri de kriptojenik-idiopatik HCC grubudur. Bu grubu oluşturan hastalar, ya HCC’ye yol açan ve henüz bilmediğimiz başka mekanizmalar ile oluşmaktadır, ya da bilinen etkenler sayesinde oluşmasına rağmen bu etkenler, hastalığın doğası gereği veya tıbbi kayıtların-sağlık sistemlerinin yetersizliği nedeniyle ortaya konulamamaktadır. Bazı çalışmalarda kriptojenik-idiopatik HCC hastalarının önemli bir bölümünün, hatta çoğunluğunun daha ayrıntılı incelendiğinde NAFLD ve metabolik sendrom ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (65,79). Bunlara ek olarak NAFLD ve NAFLD ilişkili HCC tanısını koymadaki zorluk ve yüksek yanlış negatiflik göz önüne alındığında, NAFLD ilişkili HCC’nin incelediğimiz HCC tanılı hasta grubunda 2.en sık etyolojik grup olduğu rahatlıkla söylenebilir. Bu sonuçlar ile NAFLD ilişkili HCC’nin büyük önemi yadsınamayacak şekilde gözler önüne serilmektedir.

Sonuç olarak, Dünya ve Türkiye’de HCC etyolojisinde HBV ve HCV gibi viral etkenlerin oranı azalırken NAFLD oranı artmaktadır. Şimdiden birçok ülkede veya bölgede ilk 3 sıralamanın içinde, bazı yerlerde 1. sıradadır. Yakın gelecekte NAFLD, HCC’nin en sık sebebi haline gelebilir. Bu da ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Bu nedenle NAFLD ilişkili HCC’nin klinik özelliklerini anlamak, NAFLD-HCC ilişkisine yönelik çıkarımlarda

**Tablo-21:** NAFLD ilişkili HCC ile ilgili yapılan dünyanın farklı bölgelerinden çalışmalar (23,25,79)

Araştırmacılar , Tarih	Çalışma yılları	Ülke/ Bölge	Çalışmanın yapıldığı kitle	NAFLD ilişkili HCC tanımı için HCC hastasında aranan kriterler	HCC'nin NAFLD'a atfedilen yüzdesi
Dyson ve arkadaşları (80), 2014	2000-2010	Birleşik Krallık	Kuzeydoğu İngiltere, Cumbria ve Kuzey Yorkshire'daki 632 HCC hastası	1)Histopatolojik veya görüntüleme ile gösterilmiş NAFLD tanısı (belirgin alkol tüketimi olmamalı ve başka bir karaciğer hastalığı-sekonder sebep olmamalı)	2000'de <%10 altı, 2010'da %34,8
Tokushige ve arkadaşları (81), 2011	2006-2009	Japonya	14530 HCC hastası (Bilgiler anket yoluyla alınmıştır)	1)Histopatolojik veya görüntüleme ile gösterilmiş NAFLD tanısı (belirgin alkol tüketimi olmamalı ve başka bir karaciğer hastalığı-sekonder sebep olmamalı)	NAFLD %2,0, Bilinmeyen etyoloji %5,1
Tateishi ve arkadaşları (82), 2015	1991-2010	Japonya	53 hastanede 33782 HCC hastası	1)Histopatolojik veya görüntüleme ile gösterilmiş NAFLD tanısı (Alkol tüketimi<20 gram/gün) veya, 2)Yağlı karaciğer öyküsü (Alkol tüketimi<20 gram/gün)	NAFLD %1,8, Kriptojenik veya kategorize edilemeyen %8,5
Mittal ve arkadaşları (83), 2015	2005-2010	ABD	1500 HCC tanılı hasta	1)Histopatolojik olarak gösterilmiş NAFLD tanısı veya, 2)Başka bir karaciğer hastalığı-sekonder sebep olmaksızın metabolik sendrom tanısı	2005'te %7,5 2010'da %12,0
Younossi ve arkadaşları (77), 2015	2004-2009	ABD	4929 HCC hastası	1)NAFLD tanısı veya, 2)Başka bir karaciğer hastalığı-sekonder sebep olmaksızın diyabet ve/veya obezite tanısı	2004'te %15 2005'te %13 2006'da %13 2007'de %14 2008'de %16 2009'da %14 (NAFLD ilişkili HCC'li hasta sayısı 6 yıl boyunca yılda ortalama %9 artmış.)
Belli ve arkadaşları (84), 2018	2007-2017	Avrupa	60527 karaciğer transplant alıcısı (17130'i HCC hastası)	1)NAFLD tanısı veya, 2)Kriptojenik siroz tanısına ek olarak VKİ>30 üstü olması	2007-2010:%1,3 2011-2013: %2,5 2014-2017: %3,7
Wong ve arkadaşları (85), 2014	2002-2012	ABD	HCC nedeniyle karaciğer transplantasyonu yapılmış 10061 hasta	1)NASH tanısı veya, 2)Kriptojenik siroz tanısı	2002'de %8,3 2007'de %10,3 2012'de %13,5
Younossi ve arkadaşları (86), 2019	2002-2017	ABD	26121 karaciğer transplant alıcısı veya transplant adayı	1)NASH tanısı veya, 2)Kriptojenik siroz tanısı	2002'de %2,1 2016'da %16,2

Araştırmacılar , Tarih	Çalışma yılları	Ülke/ Bölge	Çalışmanın yapıldığı kitle	NAFLD ilişkili HCC tanımı için HCC hastasında aranan kriterler	HCC'nin NAFLD'a atfedilen yüzdesi
Myers ve arkadaşları (79), 2021	1990-2014	İsviçre	Cenevre'de 920 HCC hastası	NAFLD-HCC: Başka bir kronik hastalığı olmaksızın, diyabetes mellitus veya metabolik sendrom veya obezite varlığı MAFLD-HCC: Tip 2 DM, Fazla Kilo/Obezite, Metabolik Disregülasyondan en az birinin varlığı	NAFLD-HCC: %8,3 MAFLD-HCC: %41 (NAFLD-HCC hariç)
Pais ve arkadaşları (87), 2017	1995-2014	Fransa	323 HCC hastasının rezeksiyon materyali analizi	1)Başka bir kronik karaciğer hastalığı olmaksızın, diyabetes mellitus veya obezite varlığı	1995-1999: %2,6 1995-2014: %12 2010-2014: %19,5
Beste ve arkadaşları (88), 2015	2001-2013	ABD	21326 HCC hastası	1)Başka bir kronik karaciğer hastalığı olmaksızın, diyabetes mellitus veya obezite varlığı	HCC'ye bağlı mortalitenin etyolojik dağılımında NAFLD oranı: 2004'te %19,1, 2006'da %16,1, 2008'de %14,7, 2010'da %13,1, 2012'de %13,6
Hong ve arkadaşları (89), 2016	2012-2013	Avustralya	Melbourne'daki 272 HCC hastası	Belirtilmemiş	NAFLD %14, Bilinmeyen/diğer etyoloji %6
Goldberg ve arkadaşları (90), 2017	2006-2014	ABD	1853 HCC hastası	Belirtilmemiş	2006'da %6,9, 2008'de %8,4, 2010'da %10,4, 2012'de %11,0, 2014'te %18,5
Park ve arkadaşları (91), 2015	2005-2011	Global	14 ülke/42 tesiste 18031 HCC hastası (Kuzey Amerika 2326, Avrupa 3673, Çin 8683, Tayvan 1587, Güney Kore 1227, Japonya 534)	Belirtilmemiş	Kuzey Amerika %12, Avrupa %10, Çin %1, Tayvan %5, Güney Kore %6, Japonya %2
Debes ve arkadaşları (92), 2018	2005-2015	Güney Amerika	Çoklu ülke/bölgede 1336 HCC hastasının retrospektif kohort incelemesi (Brezilya 540, Arjantin 251, Kolombiya 239, Peru 220, Ekvador 65, Uruguay 21)	Belirtilmemiş	NAFLD %9 Kriptojenik %3,3
Yang ve arkadaşları (93), 2017	2006-2016	Afrika	2566 HCC hastası (Mısır 1251, Gana 491, Nijerya 363, Cote d'Ivoire 277, Kamerun 59, Sudan 51, Etiyopya 33)	Belirtilmemiş	HBV, HCV ve alkolizm dışındaki diğer ya da bilinmeyen etyoloji: Mısır %12, Diğer ülkeler %22

**Tablo-22: NAFLD ilişkili HCC ile ilgili Türkiye’den çalışmalar (94–99)**

Araştırmacılar, Tarih	Çalışma yılları	Bölge/il	Çalışmanın yapıldığı kitle	NAFLD ilişkili HCC tanımı için HCC hastasında aranan kriterler	HCC'nin NAFLD'a atfedilen yüzdesi
Vatansever ve arkadaşları (96), 2018	2006-2018	İzmir	2 farklı üçüncü basamak sağlık merkezinde toplam 483 HCC yeni tanılı hasta, retrospektif olarak incelendi.	HBV, HCV ve otoimmün hepatit olmayan hastalardan obezite ve/veya diyabeti olan hastalar NASH ilişkili HCC kabul edildi.	2013 öncesinde NASH %3,2, Kriptojenik %9,5, 2013 ve sonrasında NASH %7,7, Kriptojenik %6,5
Aslanov ve arkadaşları (95), 2021	2000-2017	İzmir	Ege Üniversitesi Hastanesi'nde takip ve tedavisi yapılan 1447 HCC hastası retrospektif incelendi	Yağlı karaciğer tanısı ultrasonografik, NASH tanısı histopatolojik olarak konuldu	NASH: %1,1 Kriptojenik siroz %6,2 Veri eksik/idiopatik %8,7 (Bütün hastaların %8,7'sinde yağlı karaciğer mevcuttu)
Güzelbulut ve arkadaşları (99), 2022	2001-2020	İstanbul, Ankara, İzmir, Adana, Mersin, Gaziantep, Bolu, Rize, Samsun, Hatay	Türkiye çapında 14 farklı üçüncü basamak sağlık merkezinde 1802 HCC hastası retrospektif incelendi	Belirtilmemiş	NAFLD: 2016 öncesi: %6,6 2016 sonrası %13,4 2001-2020: %9,9
Akarca ve arkadaşları (97), 2021	2012-2015	İstanbul, Ankara, İzmir, Antalya, Adana, Samsun, Erzurum, Mersin, Diyarbakır,	Türkiye çapında 25 farklı üçüncü basamak sağlık merkezinde 547 HCC yeni tanılı hasta, prospektif incelendi.	Belirtilmemiş	NAFLD: %3,5 Kriptojenik Karaciğer Hastalığı: %6,9 Diğer %1,5
Bilican ve arkadaşları (98), 2023	2017-2023	Ankara	Ankara Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran HCC yeni tanılı 72 hasta	Belirtilmemiş	Covid-19 öncesi: NASH %8,7, Kriptojenik %13 Covid-19 sonrası: NASH %7,7, Kriptojenik %23,1
Ekinci ve arkadaşları (94), 2018	2001-2011	İstanbul	İstanbul Üniversitesi'nde takip-tedavi almış 545 HCC hastası retrospektif olarak incelendi.	Belirtilmemiş	NAFLD %1,8 Kriptojenik %7,1

bulunmak, NAFLD ilişkili HCC hastalarının kendi aralarındaki benzerlik ve farklılıkları ortaya koymak, NAFLD ilişkili HCC'nin diğer etyolojik alt tipler ile benzerlik ve farklılıklarını belirlemek, NAFLD ilişkili HCC hastalarının diğer hastalıklar, klinik durumlar, laboratuvar-radyolojik özellikler, skorlamalar ile korelasyon ve ilişkilerini incelemek büyük önem arz etmektedir.

## **2. NAFLD ilişkili HCC Hastalarının Özellikleri**

### **2.1 Sirotik/Non-sirotik Oranı**

Çalışmamıza aldığımız 39 NAFLD ilişkili HCC hastasının yaklaşık %60'ında HCC tanısı anında siroz mevcuttur. HCC patogenezi dikkate alındığında ve HCC için sirozun en önemli risk faktörü olduğu düşünüldüğünde çoğu HCC hastasının sirotik zeminde gelişmesi, anlaşılabilir ve beklenen bir durumdur. Hatta genelde bu sirotik zemin oranı çok daha yüksektir. Bazı çalışmalarda %90 bulunmakla birlikte, genelde bütün HCC hastalarının yaklaşık %80'inde tanı anında siroz bulunmaktadır. Buradan çıkarılabilecek sonuç, diğer etyolojik zeminde gelişen (NAFLD dışı) HCC hastalarında tanı anında siroz oranı daha yüksektir. Dünyada yapılan çalışmaların genelinde olduğu gibi, bizim çalışmamızda da görülmüştür ki, NAFLD ilişkili HCC diğer etyolojiler ile karşılaştırıldığında, yine sirotik zemin hakim olmakla birlikte, non-sirotik zeminde daha sık gelişmektedir. Bu durum, NAFLD patogenezi ile HCC patogenezi arasında, fibrozisten bağımsız başka ilişki ve mekanizmalar olduğunun göstergesidir. Bu mekanizmaları ortaya koyan birçok çalışma yapılmıştır. Steatoz ilişkili lipotoksisite, oksidatif DNA hasarı, bozulmuş doğal ve kazanılmış immün sistem, anjiogenezde artış, bağırsak mikrobiyomunda bozukluk ve genetik etkenler bu mekanizmalardan bazılarıdır. Diyabet, obezite, metabolik sendrom ve insülin direncinin HCC riskini siroz olmasa dahi arttırması, bu bulguları desteklemektedir (22,23,25,100).

Burada ortaya atılabilecek bir diğer argüman, siroz yokluğunda gelişen NAFLD ilişkili HCC'nin, siroz düzeyinde olmasa bile değişik düzeylerdeki

fibrozisle ilgili olabileceği argümanıdır. NAFLD içerisindeki bir grup olan NASH hastalarında, HCC gelişim insidansı ortalamasının, NAFLD hastaları ortalamasından daha yüksek olması, bu inflamasyon-fibrozis yolağıyla ilgili olabilir (22).

Siroz yokluğunda HCC gelişimi ve bunun NAFLD başta olmak üzere diğer faktörlerle olan ilişkisine dair ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu sayede NAFLD ilişkili HCC patogenezi daha iyi aydınlatılabilecek, daha etkili tedavi seçeneklerinin önü açılacaktır.

## **2.2 NASH/NAFLD**

Yapılan çalışmalarda, NAFLD hastalarının yaklaşık %20'si kadarında NASH bulunduğu söylenmektedir. Bizim çalışmamızda NASH/NAFLD oranı yaklaşık %36 bulunmuştur ki bu artmış oran, muhtemelen, NASH hastalarında HCC gelişim insidansının diğer NAFLD hastalarına göre daha yüksek olması ile ilgilidir (22).

## **2.3 Metabolik Risk Faktörleri**

Hastalarımızda hipertansiyon (%72), diyabetes mellitus (%62), metabolik sendrom (%54) (NCEP/ATP III kriterleri kabul edilmiştir), HDL düşüklüğü (%50), hiperlipidemi (%46), obezite (%38), fazla kilo (%41), sigara kullanımı (%50) oranlarının bu denli yüksek olması, önceki çalışmaların sonuçları ile uyumludur. Bu sonuçlar, NAFLD ilişkili HCC için metabolik risk faktörlerinin önemini göstermesi bakımından değerlidir. Gösterilmiştir ki bu faktörler, HCC riskinde genel bir artış yaratmakla birlikte, HCC'nin diğer etyolojilerine kıyasla NAFLD ilişkili HCC hastalarında da daha sık bulunmuştur ve aditif değil sinerjistik etki yaratmaktadırlar. Metformin ve statin tedavileri ile HCC riskinde azalma meydana gelmektedir (22,23,25,69,80–82,87).

Bu ilişkiselliğin altyapısına baktığımızda NAFLD'ın, metabolik sendromun karaciğer komponenti olduğuna dair teori karşımıza çıkmaktadır. Son yıllarda dünyada metabolik sendrom ve komponentlerinin yükselişi ortadadır ve NAFLD da aynı şekilde artmıştır. Bu faktörleri önlemek, tedavi etmek, komplikasyonlarını engellemek günümüzde sağlık giderleri ve

çabalarının büyük bir çoğunluğunu oluşturmaktadır. Bu çabalar halk sağlığı için çok önemli olup artarak devam etmesi gerekmektedir. Bununla birlikte yakın gelecekte metabolik sendromun ve komponentlerinin azalması veya istenilen ölçüde azalması beklenmemektedir. Bu açıdan bakıldığında, en azından metabolik risk faktörü olan hastalarda NAFLD taraması, NAFLD tanılı hastalarda siroz ve HCC taraması yararlı olacaktır.

#### **2.4 Eşlik Eden Komorbid Hastalıklar**

Genel olarak değerlendirdiğimizde, bulgular kısmında yüzdelerini verdiğimiz komorbiditelerin NAFLD ilişkili HCC hastalarında sıklığı ile ilgili önceki çalışmaların sonuçları değişkendir. Bizim çalışmamızdaki sonuçların, uyumlu olduğu kadar uyumsuz da olduğu birçok çalışma vardır (Tablo-21 ve 22) (77,83,85,86).

Hastalarımızda koroner arter hastalığının sıklığı (%31), metabolik risk faktörlerinin fazlalığına ve komplikasyonlarına bağlanabilir ve muhtemelen prognozu da negatif etkilemektedir. Kronik böbrek yetmezliği (%15), kalp yetmezliği (%10), anti-agregan, anti-koagülan kullanımı sıklığı (%51) da bu çerçevede değerlendirilebilir. Bu hastalıkların sıklığının yaşla birlikte arttığı da unutulmamalıdır.

Astım (%15), KOAH (%18) sıklığı, obezite ve sigara kullanımı ile, bozulmuş immün sistem ile ilişkili olabilir.

Hipotiroidi (%13) sıklığı da yine bozulmuş immün sistem ile ilişkilendirilebilir. Malignite hastalarında metastaz? ikinci malignite? ön tanılarıyla aşırı tetkik edilerek iyatrojenik total tiroidektomiye sekonder de hipotiroidi sıklığı artmış olabilir.

7 hastada (%18) HCC dışında ek malignite bulunuyordu. Bunların 2'si prostat ca olup geri kalanlar, 1'er adet meningiom, Deri SCC, Duodenum-pankreas ca, mesane ca ve RCC maligniteleri şeklindeydi. Bu konuda önceden yapılan çalışmaların sonuçları değişkendir (101–103). Bu çoklu malignitelerin altında yatan mekanizmalar, genetik ve çevresel çok sayıda etkenden oluşmaktadır.

Erkek hastalarımızın Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) sıklığı (%60), buldukları yaş ortalamasına göre normal düzeydedir (104).

## **2.5 Cinsiyet**

Önceki çalışmalar incelendiğinde, HCC hastalarında genelde %70 ila %80 arasında, NAFLD ilişkili HCC hastalarında ise genelde %60 ila %70 arasında erkek cinsiyet hakimiyeti bulunduğu görülmektedir (Tablo-21 ve 22). Çalışmamızda %77 ile bu oran biraz daha yüksek bulunmuştur. Bu erkek cinsiyet hakimiyeti, erkeklerdeki kardiyovasküler risk faktörlerinin fazlalığıyla açıklanabilir. NAFLD ilişkili HCC hastalarında daha da yoğunlaşan bu metabolik-kardiyovasküler risk faktörleri, kardiyovasküler mortaliteyi daha da arttırmış, bunun sonucunda oran kadınlar lehine biraz değişmiş olabilir.

## **2.6 Tanı Yaşı**

Önceki çalışmalara baktığımızda HCC hastalarında ortalama tanı yaşı genelde 60-65 civarındadır. Bu değer, NAFLD ilişkili HCC'li hastalarında ortalama 70-75 civarındadır. Neredeyse bütün çalışmalarda NAFLD ilişkili HCC hastaları, diğer HCC hastalarından tanı yaşı bakımından daha yaşlı bulunmuştur. Bu yaş farkı, değişkenlik göstermekle birlikte ortalama 5 ila 10 yıl civarındadır denebilir (Tablo-21 ve 22). NAFLD ilişkili HCC hastalarında tanı yaşının diğer HCC'lere göre daha yüksek olması birçok sebepten kaynaklanıyor olabilir. Birincisi, daha benign davranışlar göstermesi, daha az metastaz yapması, lokal yayılarak büyük kitlelerin bası etkisi ile bulgu vermesi, o zamana kadar asemptomatik seyretmesi, bunun da tanı yaşını geciktirmesine bağlı olabilir. İkinci sebep, siroz sıklığının daha az olması sebebiyle, hem korunan karaciğer fonksiyonlarının asemptomatik seyire destek olması, hem de siroza bağlı tarama altında olmamaları sebebiyle tanı gecikmesi yaşanması olabilir. Üçüncüsü, NAFLD ilişkili HCC'yi oluşturan süreçlerin daha uzun yıllar gerektirmesi, altta yatan daha birikmeli bir patogeneze olabilir.

Hastalarımızın HCC tanı yaşları minimum 40, maksimum 81 olmak üzere ortalama 63,9'dur. Medyan değer 65'tir. 11 hasta 6. dekatta, 15 hasta 7. dekatta, 10 hasta 8. dekattadır. Bu sonuçlara göre hastalarımız diğer çalışmalarda olduğundan daha genç yaşta tanı almışlardır. Bu konu, son

yıllarda NAFLD ilişkili HCC'nin öneminin anlaşılmaya başlanması, sağlık hizmetlerindeki gelişmeler, tarama-tanı imkanlarının artması gibi sebeplere bağlanabilir. Ayrıca hastanemiz 3.basamak sağlık kuruluşu olduğundan başvuran hastaların daha ileri ve ayrıntılı incelenmesi, erken tanı sayesinde tanı yaşını düşürmüş olabilir.

## **2.7 Tanıda Evre**

Hastalarımızın HCC tanısı sırasında evreleri BCLC ve TNM evreleme sistemleri şeklinde Bulgular kısmında verilmiştir. BCLC sistemi açısından baktığımızda Erken (%13) ve Çok Erken (%15) evrede olanlar hastaların %28'i iken, İleri (%18) ve Terminal (%10) evrede olanlar da yine hastaların %28'ini oluşturmuş, hastaların %43'ü Orta Evre'de toplanmıştır. TNM sistemi açısından baktığımızda ise %80 hastanın Evre 2 ve öncesinde olduğunu görüyoruz. Bu sonuçlar önceki çalışmalar ile karşılaştırıldığında, hastalarımızın daha erken evrelerde tanı aldıklarını söyleyebiliriz. Bunda, hastanemizin 3. basamak sağlık kuruluşu olması ve son yıllarda tarama-tanı imkanlarındaki gelişme, sağlık hizmetlerinde iyileşme, NAFLD ilişkili HCC farkındalığında artış etkili olmuş olabilir. Önceki çalışmalar, NAFLD ilişkili HCC'nin, diğer HCC'lere göre daha ileri evrelerde tanı aldığını söylese de, çalışmamızda biz bunu doğrulayabilmiş değiliz (23,69).

## **2.8 Sağkalım Süresi**

Hastalarımızda ortalama gerçekleşmiş sağkalım süresi 23,8 ay, median 14 ay olarak bulunmuştur. Hastanın HCC evresi, fibrozis evresi, yaşı, komorbid durumları vb. birçok şey sağkalımı etkilediğinden, bütün HCC hastaları için bir ortalama sağ kalım süresi hesaplamak zordur. Önceki çalışmalara baktığımızda, bütün HCC hastaları sağkalımı için en az 2,5, en çok 40,4 ay olmak üzere birçok sonuç bulunmuştur. Yine NAFLD ilişkili HCC için en az 10, en çok 48 ay olmak üzere birçok sonuç bulunmuştur (Tablo-21 ve 22).

NAFLD ilişkili HCC'nin diğer etyolojilere göre daha iyi prognozu olduğu ileri sürülmektedir. Ancak henüz büyük oranda kabul görmüş değildir. Çalışmamızda bulduğumuz sağkalım süresi önceki çalışmalarla uyumludur

denilebilir. Bu konuda daha ayrıntılı yorum, küme analizi bölümünde yapılacaktır (22,23,25,69).

## **2.9 Siroz-HCC Süresi**

Çalışmamızda 23 siroz hastasının 15'inde siroz tanısı aldığı tarih elde edilebilmiş olup, geri kalan 8 siroz hastasında siroz tanısı HCC tanısı ile birlikte konmuştur veya siroz süresi bilinmemektedir. Siroz tanısı ile HCC tanısı arası süre en az 0,5, en çok 13 yıl olmak üzere ortalama 5,8 yıldır. Önceden yapılan çalışmalarda bu süre yerine, Child Pugh, MELD gibi skorlamalar kullanılarak karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi yoluna gidilmiştir. Bu konu ile ilgili daha ayrıntılı inceleme küme analizi bölümünde yapılacaktır.

## **2.10 Tümör Çapı ve Çoklu Lezyon**

HCC tanısı sırasındaki en büyük tümör çapı ve çoklu lezyon varlığı ile ilgili araştırmaların sonuçları değişkenlik göstermektedir. Ancak NAFLD ilişkili HCC hastalarında daha sık tekli lezyon ve daha büyük lezyon çapı olduğu gösterilmiştir (22,23,25,69). Bu konuda önceki çalışmalarda HCC hastalarında ortalama %30 ila %50 arası çoklu lezyon bulunduğu, en büyük tümör çapının ortalama 3,5 ila 5,5 cm arası olduğu görülmektedir. NAFLD ilişkili HCC hastalarında %20 ila %45 arası çoklu lezyon bulunduğu ve en büyük tümör çapının ortalama 5 ila 8 cm arası olduğu görülmektedir (Tablo-21 ve 22).

Çalışmamızda %24 sıklıkla çoklu lezyon bulunduğu ve en büyük tümör çapı ortalama 6,02 cm olduğu görülmüştür. Bu sonuç önceki çalışmalar ile uyumludur. NAFLD ilişkili HCC'nin neden daha tekli ve büyük lezyonlarla seyrettiği konusu üzerinde tartışmaya değer bir konudur. Daha az sirotik zeminde gelişen, daha az metastaza eğilimli, daha az klinik semptom veren, sessiz ilerleyen, daha geç tanı alan, bası semptomları ile tanı alan NAFLD ilişkili HCC tablosunda, tümörün, bu sessiz süre zarfında metastaz yapmadan tekli lezyon şeklinde, lokal büyümesi bir yapboz parçası gibi yerine oturmaktadır. Bu davranış türlerinin her çalışmada bu şekilde saptanmaması, bu modeli birçok eleştiriye açık hale getirmektedir. Belki de

farklı çalışmalar ile bu modelin tam doğrulanamaması, her NAFLD ilişkili HCC vakasının aynı şekilde davranmamasından, NAFLD ilişkili HCC hastalarının homojen olmamasından ve birkaç alt gruba ayrılması gerektiğinden kaynaklanıyor olabilir.

### **2.11 Laboratuvar değerleri**

Tanıda anemi veya trombositopeni beklenmeyecek düzeyde sık veya nadir değildir.

ANA pozitifliği ömür boyu herhangi bir zamanda pozitif bir değer varlığı olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %22'sinde pozitif olmasının anlamlı olup olmadığı belirsizdir.

Tanıda AFP, CEA, CA 19-9, CA 125, CA15-3 gibi tümör belirteçlerinin ykseklıği hastaları yeterince kapsayacak sıklıkta bulunmamış, duyarlılık epey düşük kalmıştır. Hastalarda en sık olan CA 125 dahi verisine ulaşılabilen hastaların %41'inde yüksektir ki %13 hastada verilere ulaşılamamaktadır. Bu tümör belirteçlerinin st sınırı, önceki çalışmalarda anlamlı bulunan değerlere göre belirlenmiştir. Tümör belirteçlerinin tanıdaki ortalama düzeyine baktığımızda AFP düzeyi önemli derecede yüksek bulunmuştur. Ancak bu değer yüksek olan değerlerin ortalamayı yükseltmesi nedeniyle olup bütün HCC hastalarını yansıtan bir sonuç değerdir.

### **2.12 Tedavi ykleri**

Günümüz tıp literatüründe HCC hastalarının etyolojiye göre bir tedavi yaklaşım geçerliliği yoktur. Bizim hastalarımız da etyolojiye göre tedavi yaklaşımı uygulanmış hastalar değerdir. Hastalarımızda uygulanan tedavilerin sıklığına baktığımızda, belirgin bir farklılık, beklenmeyen bir sıklık göze çarpmamaktadır. İstatistiksel olarak TAKE, RFA, TARE, kemoterapi, radyoterapi, sorafenib, regorafenib, kabozantinib, cerrahi rezeksiyon, transplantasyon öyküsü olan hastaların anlamlı farklılığı ve diğer faktörlerle ilişkisi, küme analizi bölümünde tartışılacaktır.

### **2.13 Diğer Veriler**

Çalışmamızda alkol kullanımı ile ilgili veriler yetersizdir.

Skorlamalar küme analizi ile ilgili bölümde tartışılacaktır.

Doğum yeri ile ilgili veriler HCC'nin NAFLD'a atfedilen oran bölümünde tartışılmıştır.

Kan grubu ile ilgili veriler, Türkiye genelinin verileriyle büyük oranda uyumludur.

### 3. NAFLD İlişkili HCC Hastalarının Kendi İçinde İncelenmesi

Sonuç olarak, NAFLD ilişkili HCC hastalarının, diğer HCC'lere göre daha ileri yaşta tanı alması, metabolik risk faktörleri ve komorbiditelerin daha sık olması, siroz öncesi karaciğer ile daha sık birlikteliği, tanıda bazen daha ileri evre HCC olmaları, daha benign ve lokal yayılmaları birçok çalışma ile gösterilmiş, çoğunluğu bizim çalışmamızda da benzer bulunmuştur. Bütün NAFLD ilişkili HCC hastalarının %100 homojen davranmasını beklemek yanlıştır. Kendi içlerinde ne şekilde farklılaştıklarını anlamak, bütün NAFLD ilişkili HCC patogenezini de daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir. Bu nedenlerle Kümeleme Analizi yapıldı ve 0,426 benzerlik düzeyinde iki küme dikkate alındı. Kümelenmeyen aykırı değer bulunmamaktadır. Olguların %58,97'si (23/39) küme-1'de, olguların %41,03'ü (16/39) küme-2'de gruplanmıştır. Bu iki grup arası benzerlik ve farklılıklar aşağıda irdelenmiştir. Bazı özellikler, veri eksikliği ve istatistiksel yöntem nedeniyle Kümeleme Analizi'ne dahil edilememiştir.

#### 3.1 Siroz

Küme 2'de, tanıda siroz oranı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Hastaların %94'ünün sirotik olması, muhtemelen Küme-2'de sağkalımın istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük olmasının en önemli sebeplerinden biri belki de en önemlisidir.

Peki Küme-2'de bu sirotik baskınlığın sebebi nedir? İstatistiksel olarak anlamlı olan diğer değişkenler sorgulandığında, BCLC evreleme sistemi bunu açıklamaz. Hastanın HCC evresi, siroz gelişmesinden çok daha sonra ortaya

çıkar ve tam tersi karaciğer fonksiyonları BCLC sisteminde evre değerlendirmesinde kullanılır ve onu etkiler. Diğer anlamlı değişkenlerden, Küme-2'de tanıda hiperbilirubinemi varlığının daha sık olması, tanıda direkt ve total bilirubin değerlerinin daha yüksek olması, tanıda trombosit değerlerinin daha düşük olması, tanıda INR'nin daha yüksek olması, tanıda albümin değerlerinin daha düşük olması, tanıda ALBI, NAFLD Fibrozis, BARD ve FIB-4 skorlarının daha yüksek olması, tanıda AST/ALT ve AST/PLT oranlarının daha yüksek olması, yine Küme-2'deki siroz oranının yüksekliğinin sebebini açıklamamaktadır. Bunlar daha çok sirozun sık olmasının sonucu ve yansıması şeklindedir. Bunlar var olduğu için siroz oluşmuş değil, siroz olduğu için bu değerler bu şekilde oluşmuştur.

Burada dikkate çeken farklılık, Küme 2'de kronik böbrek yetmezliğinin daha sık oluşudur. Bir şekilde KBY veya KBY ilişkili komplikasyonlar veya KBY'ye sebep olan etkenler, sirozu da arttırıyor olabilir. KBY, özellikle rutin hemodiyaliz hastalarında hepatit başta olmak üzere birçok enfeksiyon artmaktadır, ancak hastalarımız hepatit ve diğer siroz etyolojileri (ilaca sekonder vb.) yönünden sorgulanmış ve negatif bulunmuştur. Küme 2'deki %31 KBY sıklığı, %94 siroz ile karşılaştırıldığında, KBY'nin tek başına neden olamayacağını açıkça göstermektedir. Ayrıca tam tersi kronik karaciğer yetmezliği ve hepato-renal sendroma bağlı böbrek fonksiyonlarının etkilenmesi, böylelikle kronik böbrek yetmezliğinin artması daha akla yatkındır.

İki küme arasında hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, metabolik sendrom varlığı, metabolik sendrom komponentlerinin sayısı, vücut kitle indeksi değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaması ilginçtir. Bu faktörlerin hem NAFLD'ı, hem NASH'i, hem sirozu, hem de NAFLD ilişkili HCC'yi arttırdığı bilinmektedir. Daha sık ve %94 siroz oranı olan Küme 2'de, NAFLD ilişkili sirozun en önemli sebebi olabilecek metabolik risk faktörlerinin daha sık olması beklenirdi. Bu durum, sirozu arttıran başka ek faktörlerin olabileceğini düşündürmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, diyabet (%48 vs %81), hiperlipidemi (%39 vs %56), metabolik sendrom (%43 vs %69), vücut kitle endeksi (ortalama 28,4 vs 30,3),

metabolik sendrom komponenti (2 vs 3,5) parametrelerinin Küme 2'de daha sık ve yüksek oldukları görülmektedir. Hasta sayısının azlığı, bu risk faktörleri ve komorbiditelerin istatistiksel anlamlılık olarak ortaya konamamalarına neden olmuş olabilir.

Sirozu Küme 2'de arttırmanın yaş ve cinsiyet farkı olmadığı da görülmektedir. Anti-hbc total pozitifliğinin dağılımı iki küme arasında benzer bulunmuştur (Bu hastaların Anti-hbc total değeri pozitif olsa da, hastalarda kronik HBV enfeksiyonu bulunmamaktadır). Tedavi seçeneklerinden RFA, TARE, RT öyküleri varlığı ve tanıda tümör çapı da yine son dönem olgulardandır ve sirozun sebebini açıklamamaktadırlar. Ancak bozulmuş karaciğer fonksiyonlarının tolere edebileceği tümör çapının çok daha küçük olması, güzel bir sebep sonuç ilişkisi olarak değerlendirilebilir. Kitlenin tekli veya çoklu lezyon şeklinde olması da, ilginç bir şekilde ve beklenenin aksine, iki küme arasında etkili bir faktör olarak görünmemektedir.

Siroz oranındaki bu farklılık, kullandığımız istatistiksel yöntemle bağlı olabilir. Kümeleme analizinde kümeler, kendi içlerinde homojen, kendi aralarında heterojen birimlerden oluşur. Sirotik hastalar hem sağkalım, hem laboratuvar değerleri, hem skorlamalar, hem BCLC evrelemedeki etkileri nedeniyle istatistiği etkileyerek Küme 2'de toplanmış olabilirler. Sirotik olmayan hastalarda daha büyük tümör çapı, korunmuş karaciğer fonksiyonları ve daha iyi prognoz ile tolere edilmiş olabilir. Yani istatistiksel yöntem, aslında sadece siroz olanları ve olmayanları kabaca ayırmış olabilir. Bu durumda bu sonuçlardan anlamlı bir çıkarımda bulunamayız demektir. NAFLD ilişkili HCC hastalarının kendi içlerindeki farklılığını tespit etmek ve incelemek için hasta sayımız yetersiz olabilir. Ya da NAFLD ilişkili HCC hastaları kendi içlerinde homojen-homojene yakın bir dağılım gösteriyor olabilir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı çıkan sonuçlar sadece sirozun sık olması ile açıklanamamaktadır. Örneğin BCLC evre sisteminde son dönem karaciğer fonksiyonları D evresi ile uyumludur. Küme 2'nin D evresine doğru bir eğilimi olması gerekirdi. Halbuki evreler, Küme 2'de birbirine yakın sıklıklarda dağılırken, Küme 1'de B evresinde toplanmıştır.

Bununla birlikte siroz-karaciğer yetmezliği bir spektrumdur. Siroz olmakla birlikte acil nakil ihtiyacı olan, sık sık hastane yatışı gerektiren veya poliklinikten takip edilebilen hastalar vardır. Hepsini aynı karaciğer fonksiyonuna sahip kabul edemeyiz. Bu spektruma rağmen Küme 2'de bu kadar büyük bir yoğunlaşma olması, bize başka etkenler olduğu fikrini daha çok düşündürmektedir.

Bir diğer teori şu olabilir: Çalışmamızda yer almayan/alamayan, tespit edemediğimiz bazı özellikler bu farklılığı ortaya çıkarmıştır. Örneğin NAFLD ilişkili HCC'de genetik, immün, çevresel mekanizmaların etkisi gösterilmiştir. Bütün bunların altında yatan sebep, 2 ana genetik yapı-yolak olabilir. Aynı şekilde immün mekanizmalar, beslenme özellikleri ve mikrobiyom da bu iki ana kümeyi oluşturan faktörler olabilir. Veyahut, bunların hepsinin toplamı ve birbiriyle etkileşimi, NAFLD ilişkili HCC hastalarını daha sirotik, sağkalımı kötü, ileri evre ile daha az sirotik, sağkalımı iyi, erken evre şeklinde 2 gruba bölmektedir. Belki bu gruplandırmayı 2'den fazla grup şeklinde yapmak da daha doğru olabilir. Bunlar, bizim çalışmamızda incelemediğimiz konulardır.

### **3.2 Evre**

İki küme arasında BCLC evreleme sisteminde istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır. TNM evreleme sisteminde ise anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Bunun nedeni, sirozun BCLC evreleme sisteminde dikkate alınması olabilir. Çünkü siroz konusunda kümeler arasında çok ciddi farklılık bulunmaktadır. Bununla birlikte karaciğer fonksiyonlarının ileri derecede bozulması, BCLC evreleme sisteminde D evresinde kendini göstermesi gerekmekte iken, sirozun %94 olduğu Küme 2'de böyle bir dağılım bulunmamaktadır. Bu durum, sirotik hastalar arasındaki spektrum ile ilgili olabilir. HCC'de ideal bir evreleme sisteminin olmayışı, bu çelişkili sonuçlardan sorumlu olabilir.

Hastaların Küme 1'de B evresinde toplandıkları, Küme 2'de daha heterojen dağıldığı görülmektedir. BCLC ileri (C) ve terminal (D) evreleri hariç geri kalan hastalarda, yani Küme 1'de hastaların %80'inden fazlası, Küme 2'de yaklaşık %60'ı değerlendirmeye alındığında, Küme 1'deki hastalar daha

ileri evrededir denilebilir. Küme 1'deki hastalardan erken evrelerde (0 ve A) yakalanabilen hasta sayısı çok azdır (%8,7 ve %8,7). Bu durum, sirozun çok daha az olduğu Küme 1'deki hastaların, korunmuş karaciğer fonksiyonları nedeniyle daha asemptomatik seyretmesi, daha az hastane başvurusu yapması ve tarama-ileri tetkik için daha az incelemeye alınması nedeniyle ileri evrelerde tanı alması ile uyumludur. RFA, TARE, RT gibi lokal tedavilerin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde Küme 2'de daha çok uygulanması, asemptomatik ileri evre Küme 1 tezini desteklemektedir.

Küme 1'in daha ileri evre oluşu, Küme 1'deki yüksek tümör çapı ile de uyumludur. 3 cm üzerindeki lezyonlar, evreyi B kategorisine getirmiştir. Diğer taraftan kitlenin tekli veya çoklu olması açısından ya da tümörün karaciğerdeki yerleşim durumu bakımından kümeler arasında anlamlı fark yoktur. Bu durum hasta sayısının azlığı ve diğer istatistiksel yetersizliklere bağlı olabilir. Çünkü istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, Küme 2'de çoklu kitle daha sıktır (%13 vs %38), ki çoklu kitlenin de evreyi yükseltmesi beklenir. Bu çelişkili sonuçlar evre dağılımındaki anormalliği açıklayabilir. Küme 1'de tümör, fonksiyonu korunmuş karaciğerde, daha ileri evrelere kadar, asemptomatik şekilde büyüebilmiş, Küme 2'de çoklu kitle ve bozulmuş karaciğer fonksiyonu, Evre 0, A ve B sınırları dahilinde daha erken semptom ve tanıyı sağlamış olabilir.

Kronik böbrek yetmezliğinin Küme 2'de daha fazla olması, semptom ve taramalardaki artışa bağlı daha erken evrelerde HCC'nin yakalanması ile yine uyumludur. Kronik böbrek yetmezliği dışındaki diğer komorbid hastalıklar ve metabolik risk faktörleri, ya tanıda evreyi etkilememektedir ya da etkilese bile çalışmamızda ortaya çıkmamıştır.

### **3.3 Sağkalım**

Küme 2'de sağkalım anlamlı şekilde ve 3 kat daha düşüktür. Bunun ilk akla gelen sebebi Küme 2'deki yaklaşık 3 kat daha fazla siroz ve yaklaşık 8 kat daha fazla kronik böbrek yetmezliği oranlarıdır. İstatistiksel olarak anlamlı olan hiperbilirubinemi, trombosit sayısı, INR, albümin, bilirubin düzeyleri siroz

sıklığının beklenen etkileri olsa da, sağkalım için birer gösterge olmaları bakımından önemlidir.

Diğer komorbid hastalıklarda ve metabolik risk faktörlerinde anlamlı bir fark görülmemesi düşündürücüdür. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, diyabet (%48 vs %81), hiperlipidemi (%39 vs %56), metabolik sendrom (%43 vs %69), koroner arter hastalığı (%21 vs %43), kalp yetmezliği (%4 vs %19), ek malignite (%9 vs %31), astım (%13 vs %19), vücut kitle endeksi (ortalama 28,4 vs 30,3), metabolik sendrom komponenti (2 vs 3,5) parametrelerinin Küme 2'de daha sık ve yüksek oldukları görülmektedir. Hasta sayısının azlığı, bu risk faktörleri ve komorbiditelerin, istatistiksel anlamlılık olarak ortaya konmasına engel olmuş olabilir.

Tanıda en büyük tümör çapı ortalamasının, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde Küme 1'de yaklaşık 4 kat daha yüksek olması, beklenenin aksine sağkalımı negatif etkilememiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da Küme 2'de çoklu kitle yaklaşık 3 kat daha sıktır. Tanıda bir noktaya kadar ileri sayılabilecek evreler ile karakterize Küme-1 ile beraber Küme 2'deki bu çoklu kitle sıklığı dikkate alındığında bu özellikler, buradaki anahtar nokta olabilir. Küme 1'deki tümörler, ortalama 9 cm boyuta ve ileri evrelere kadar asemptomatik şekilde büyümüş olsa da, bu büyüme lokal yayılım ile sınırlı kalmış olabilir. Küme 2'deki tümörler, çoklu lezyon şeklinde büyüyüp belki metastaz yaparak, bozulmuş karaciğer fonksiyonlarının da etkisiyle kötü sağkalım göstermiş olabilir. Küme 2'de 0 ve A gibi daha erken evrelerde daha sık hasta yakalanmış olsa dahi sağkalım daha kötüdür. Genel sağkalımı, tanıdaki evreden çok, tümörün davranış ve yayılım şekli belirlemiş olabilir.

İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da TAKE, kemoterapi, sorafenib, regorafenib, cerrahi rezeksiyon gibi tedaviler, sağkalımı daha iyi olan Küme 1'de daha sık uygulanmıştır. Bu durum, bu tedavilerin NAFLD ilişkili HCC'de başarısını gösteriyor olabilir. Küme 2'de siroz ve diğer komorbidite oranlarının daha yüksek olduğu dikkate alınır, Küme 2'deki hastaların genel durumu ve klinik tablosunun, HCC tedavisini engellediği sonucu da çıkarılabilir. Sağkalımı kötü etkileyen nedenlerden biri olarak sayılabilir. RFA, TARE gibi

tedavilerin anlamlı derecede, transplantasyonun ise anlamlılığa yansımayacak şekilde Küme 2'de daha sık olması, bu işlemlerin NAFLD ilişkili HCC'deki başarısızlığını veya komplikasyonlarının ölümcüllüğünü gösteriyor olabilir.

Toplumun genelinde erkeklerde ortalama yaşam beklentisi daha düşük, ileri yaşlarda morbidite ve mortalite daha yüksektir. Çalışmamızda ise iki küme arasındaki cinsiyet ve yaş ortalamaları birbirine çok yakındır. Yaş ve cinsiyetin sağkalıma etkisinin çalışmamızda çıkmamış olması, kümeleri oluşturan ve sağkalımı etkileyen diğer faktörlerin yanında, yaş ve cinsiyet etkisinin gölgelendiği anlamına gelebilir. Hasta sayısının azlığı da bu sonucu doğurmuş olabilir. Diğer taraftan, yaş ve cinsiyet, NAFLD ilişkili HCC için prognostik faktör olmayabilir veya genel toplumun tersi yönde etki gösteriyor olabilir.

Tanıda FIB-4, Albi, NAFLD Fibrozis, BARD skorları ve AST/ALT, AST/PLT oranlarının Küme 2'de, istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olması, bu skor ve oranların sağkalımı öngörmeye önemli birer belirteç olarak kullanılabilceğini ortaya koymaktadır. Ancak aynı şey tümör markerları için söylenememektedir. Diğer taraftan, yüksek NAFLD Fibrozis Skoru ile kötü sağkalım ilişkisi, skorlamada kullanılan yaş, vücut kitle endeksi ve bozulmuş açlık glikozu/diyabet parametrelerinin sağkalıma kötü yönde etkisinin göstergesi olabilir (Bu parametreler ayrı ayrı incelendiklerinde istatistiksel bir anlamlılık oluşturamamışlardı).

### **3.4 Diğer Faktörler**

Doğum yeri, tümörün karaciğerdeki yerleşim yeri, kan sulandırıcı kullanımı açısından kümeler arasında anlamlı veya göze çarpan bir farklılık bulunmamaktadır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, erkek hastalar incelendiğinde küme 1'de BPH sıklığı 2,5 kat kadar daha sık görülmektedir. İleri yaş açısından bir gösterge kabul edilebilir ancak kümeler arasındaki yaş ve cinsiyet sıklığı farklılıkları ile bir uyumluluktan bahsedilememektedir.

#### 4. Sonuç

Dünyada-ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde ve bizim çalışmamızdaki sonuçlar ile karşılaştırıldığında şunları söyleyebiliriz:

Hepatoselüler karsinom, primer karaciğer kanserinin en sık sebebidir. Etyolojisinde hem ülkemizde hem dünyada Hepatit B ve Hepatit C etkisi azalırken, NAFLD ilişkili oran artmaktadır. Bundan anti-viral tedavideki gelişmeler, sosyoekonomik düzeydeki artış ve obezite, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi hastalıkların prevalansındaki artış sorumlu tutulmaktadır. Tanımlar ve sıklıklar değişmekle birlikte gelecekte en önemli HCC sebebinin NAFLD olacağı düşünülmektedir. Bu nedenle NAFLD ilişkili HCC'nin özelliklerini anlamak önemlidir. NAFLD ilişkili HCC hastaları, diyabet, obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi metabolik hastalıklar ile yakın ilişkili, diğer HCC hastalarına göre sirotik zeminde gelişme oranı daha az, daha ileri yaşta tanı alan, daha lokal davranan, daha büyük tümör çapı ile ortaya çıkan, bazen daha ileri evrede tanı alan, ancak prognozu benzer olan hasta grubudur. NAFLD ilişkili HCC hastalarında, siroz ve diğer komorbid hastalıkların oranı arttıkça, Fib-4, NAFLD Fibrozis, Albi, BARD, AST/ALT, AST/PLT oran ve skorları arttıkça sağkalım azalmaktadır. Lokal yayılan, tanıda daha büyük tümör çapı ve tekli lezyon olarak bulunan kitleler daha iyi prognoz ile karakterize iken, daha küçük ama çoklu lezyonlarla agresif yayılma davranışı gösteren kitleler kötü prognoz ile karakterizedir. Birçok ülkede şimdiden HCC'nin en önemli sebebi haline gelen NAFLD ilişkili HCC'nin daha iyi tanımlanabilmesi için daha geniş hasta gruplarıyla daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
2. GLOBOCAN. International Agency for Research on Cancer. 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/> (Erişim tarihi: 21 şubat 2024)
3. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology.* 2021;73(Suppl 1):4–13.
4. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(1):17–48.
5. Petrick JL, Florio AA, Znaor A, et al. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978–2012. *Int J Cancer.* 2020;147(2):317–30.
6. Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *J Hepatol.* 2020;72(2):250–61.
7. Naugler WE, Sakurai T, Kim S, et al. Gender Disparity in Liver Cancer Due to Sex Differences in MyD88-Dependent IL-6 Production. *Science (1979).* 2007;317(5834):121–4.
8. Ito T, Nguyen MH. Perspectives on the Underlying Etiology of HCC and Its Effects on Treatment Outcomes. *J Hepatocell Carcinoma.* 2023;10:413–28.
9. Akarca US, Unsal B, Sezgin O, et al. Characteristics of Newly Diagnosed Hepatocellular Carcinoma Patients Across Turkey: Prospective Multicenter Observational 3K Registry Study. *The Turkish Journal of Gastroenterology.* 2021;32(12):1019–28.
10. Guzelbulut F. Characteristics of patients with hepatocellular carcinoma: A multicenter study. *Hepatology Forum.* 2022;3(3):71–6.
11. Plummer M, de Martel C, Vignat J, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health.* 2016;4(9):609–16.
12. Zheng L. Analysis of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B virus. *Journal of Cellular and Molecular Medicine.* 2023;27(16):2271–7.
13. D'souza S, Lau KCK, Coffin CS, Patel TR. Molecular mechanisms of viral hepatitis induced hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology.* 2020;26(38):5759–83.

14. Shen C, Jiang X, Li M, Luo Y. Hepatitis Virus and Hepatocellular Carcinoma: Recent Advances. *Cancers*. 2023;15(2):533
15. WHO. World Health Organization, Global Health Observatory data repository. 2019. WHO global information system on alcohol and health. (Erişim tarihi: 21 Şubat 2024)
16. Manthey J, Shield KD, Rylett M, et al. Global alcohol exposure between 1990 and 2017 and forecasts until 2030: a modelling study. *The Lancet*. 2019;393(10190):2493–502.
17. Rehm J, Gmel GE, Gmel G, et al. The relationship between different dimensions of alcohol use and the burden of disease—an update. *Addiction*. 2017;112(6):968–1001.
18. Ganne-Carrié N, Nahon P. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2019;70(2):284–93.
19. Taniai M. Alcohol and hepatocarcinogenesis. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2020;26(4):736–41.
20. Sasaki-Tanaka R, Ray R, Moriyama M, Ray RB, Kanda T. Molecular Changes in Relation to Alcohol Consumption and Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(17):9679.
21. Huang DQ, Mathurin P, Cortez-Pinto H, Loomba R. Global epidemiology of alcohol-associated cirrhosis and HCC: trends, projections and risk factors. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2023;20(1):37–49.
22. Llovet JM, Willoughby CE, Singal AG, et al. Nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma: pathogenesis and treatment. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2023;20(8):487–503.
23. Ioannou GN. Epidemiology and risk-stratification of NAFLD-associated HCC. *J Hepatol*. 2021;75(6):1476–84.
24. Kanwal F, Kramer JR, Mapakshi S, et al. Risk of Hepatocellular Cancer in Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2018;155(6):1828-1837.
25. Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(4):223–38.
26. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335–47.

27. Lazarus J V., Mark HE, Anstee QM, et al. Advancing the global public health agenda for NAFLD: a consensus statement. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2022;19(1):60–78.
28. Chu YJ, Yang HI, Wu HC, et al. Aflatoxin B1 exposure increases the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus carriers. *Int J Cancer*. 2017;141(4):711–20.
29. Lee YCA, Cohet C, Yang YC, et al. Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer. *Int J Epidemiol*. 2009;38(6):1497–511.
30. Zhao L, Zhang X, Coday M, et al. Sugar-Sweetened and Artificially Sweetened Beverages and Risk of Liver Cancer and Chronic Liver Disease Mortality. *JAMA*. 2023;330(6):537–46.
31. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021;7(1):6.
32. Kanwal F, Singal AG. Surveillance for Hepatocellular Carcinoma: Current Best Practice and Future Direction. *Gastroenterology*. 2019;157(1):54–64.
33. Bialecki ES, Di Bisceglie AM. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *HPB*. 2005;7(1):26–34.
34. Lin YT, Liu CJ, Chen TJ, et al. Pyogenic liver abscess as the initial manifestation of underlying hepatocellular carcinoma. *American Journal of Medicine*. 2011;124(12):1158-64.
35. Uka K, Aikata H, Yakaki S, et al. Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2007;13(3):414-20.
36. Yen T C, Hwang S J, Wang C C, Lee S D, Yen S H. Hypercalcemia and parathyroid hormone-related protein in hepatocellular carcinoma. *Liver*. 1993;13(6):311-5.
37. Sakisaka S, Watanabe M, Tateishi H, et al. Erythropoietin production in hepatocellular carcinoma cells associated with polycythemia: Immunohistochemical evidence. *Hepatology*. 1993;18(6):1357-62.
38. Tietge UJF, Schöfl C, Ocran KW, et al. Hepatoma with severe non-islet cell tumor hypoglycemia. *American Journal of Gastroenterology*. 1998;93(6):997-1000.
39. Eastman RC, Carson RE, Orloff DG, et al. Glucose utilization in a patient with hepatoma and hypoglycemia: Assessment by a positron emission tomography. *Journal of Clinical Investigation*. 1992;89(6):1958-1963.
40. Luo JC, Hwang SJ, Wu JC, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma patients with paraneoplastic syndromes. *Hepatogastroenterology*. 2002;49(47):1315-9.

41. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(15):1450–62.
42. Galle PR, Forner A, Llovet JM, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182–236.
43. Ducreux M, Abou-Alfa GK, Bekaii-Saab T, et al. The management of hepatocellular carcinoma. Current expert opinion and recommendations derived from the 24th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2022. *ESMO Open*. 2023;8(3):101567.
44. Kim E, Viatour P. Hepatocellular carcinoma: old friends and new tricks. *Experimental and Molecular Medicine*. 2020;52(12):1898–907.
45. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2018;154(6):1706-18.
46. Ayuso C, Rimola J, Vilana R, et al. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma (HCC): current guidelines. *Eur J Radiol*. 2018;101:72-81.
47. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;68(2):723-50.
48. Kim K, Kim SJ. Diagnostic test accuracies of F-18 FDG PET/CT for prediction of microvascular invasion of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Clin Imaging*. 2021;79:251-8.
49. Amin M, Greene F, Edge S, et al. 8th ed. *AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging*. CA: a cancer journal for clinicians. 2017;67(2):93-9.
50. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *Journal of Hepatology*. 2022;76(3):681–93.
51. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: Comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology*. 2005;41(4):707-16.
52. Yun KC, Jin WC, Jae KK, et al. Comparison of 7 staging systems for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *Cancer*. 2008;112(2):352-61.

53. Vauthey JN, Dixon E, Abdalla EK, et al. Pretreatment assessment of hepatocellular carcinoma: Expert consensus statement. *HPB*. 2010;12(5):289-99.
54. Sherman M. Staging for hepatocellular carcinoma: Complex and confusing. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1599-602.
55. Liu PH, Hsu CY, Hsia CY, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: Assessment of eleven staging systems. *J Hepatol*. 2016;64(3):601-8.
56. Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: Is it adherent to the EASL/AASLD recommendations? An observational study of the HCC east-west study group. *Ann Surg*. 2013;257(5):929-37.
57. Wang P, Zhang D, Fang C, et al. Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for multiple hepatocellular carcinomas of BCLC-B stage: A meta-analysis of high-quality studies. *European Journal of Surgical Oncology*. 2022;48(8):1685-91.
58. Mähringer-Kunz A, Steinle V, Kloeckner R, et al. The impact of portal vein tumor thrombosis on survival in patients with hepatocellular carcinoma treated with different therapies: A cohort study. *PLoS One*. 2021;16(5):249426.
59. Xu X, Lau WY, Yang T. The updated BCLC staging system needs further refinement: A surgeon's perspective. *Journal of Hepatology*. 2022;76(5):1239-40.
60. Khan AR, Wei X, Xu X. Portal Vein Tumor Thrombosis and Hepatocellular Carcinoma – The Changing Tides. *J Hepatocell Carcinoma*. 2021;8:1089-115.
61. Kudo M, Han KH, Ye SL, et al. A Changing Paradigm for the Treatment of Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Consensus Statements. *Liver Cancer*. 2020;9(3):245-60.
62. Serper M, Taddei TH, Mehta R, et al. Association of Provider Specialty and Multidisciplinary Care With Hepatocellular Carcinoma Treatment and Mortality. *Gastroenterology*. 2017;152(8):1954-64.
63. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328–57.
64. Powell EE, Wong VWS, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *The Lancet*. 2021;397(10290):2212–24.

65. Younossi ZM, Rinella ME, Sanyal AJ, et al. From NAFLD to MAFLD: Implications of a Premature Change in Terminology. *Hepatology*. 2021;73(3):1194-8.
66. Fang J, Celton-Morizur S, Desdouets C. NAFLD-Related HCC: Focus on the Latest Relevant Preclinical Models. *Cancers*. 2023;15(14):3723.
67. Motta BM, Masarone M, Torre P, Persico M. From Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) to Hepatocellular Carcinoma (HCC): Epidemiology, Incidence, Predictions, Risk Factors, and Prevention. *Cancers*. 2023;15(22):5458.
68. Han SK, Baik SK, Kim MY. Non-alcoholic fatty liver disease: Definition and subtypes. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2023;29:5–16.
69. Shah PA, Patil R, Harrison SA. NAFLD-related hepatocellular carcinoma: The growing challenge. *Hepatology*. 2023;77(1):323–38.
70. Wong VWS, Ekstedt M, Wong GLH, Hagström H. Changing epidemiology, global trends and implications for outcomes of NAFLD. *Journal of Hepatology*. 2023;79(3):842–52.
71. Riazi K, Azhari H, Charette JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(9):851-61.
72. Ajmera V, Cepin S, Tesfai K, et al. A prospective study on the prevalence of NAFLD, advanced fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in people with type 2 diabetes. *J Hepatol*. 2023;78(3):471-8.
73. Quek J, Chan KE, Wong ZY, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(1):20-30.
74. Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1851–64.
75. Ruhl CE, Everhart JE. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the us population. *American Journal of Gastroenterology*. 2013;108(6):952-8.
76. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocrine Disorders*. 2022;22(1):63.
77. Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology*. 2015;62(6):1723-30.
78. Karaalp-Orhan HS. Regional disparities in turkey: A socio-economic perspective. *European Journal of Sustainable Development*. 2020;9(3):103–15.

79. Myers S, Neyroud-Caspar I, Spahr L, et al. NAFLD and MAFLD as emerging causes of HCC: A populational study. *JHEP Reports*. 2021;3(2):100231.
80. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, et al. Hepatocellular cancer: The impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol*. 2014;60(1):110-7.
81. Tokushige K, Hashimoto E, Horie Y, Tani M, Higuchi S. Hepatocellular carcinoma in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease, and chronic liver disease of unknown etiology: report of the nationwide survey. *J Gastroenterol*. 2011;46(10):1230-7.
82. Tateishi R, Okanoue T, Fujiwara N, et al. Clinical characteristics, treatment, and prognosis of non-B, non-C hepatocellular carcinoma: a large retrospective multicenter cohort study. *J Gastroenterol*. 2015;50(3):350-60.
83. Mittal S, Sada YH, El-Serag HB, et al. Temporal trends of nonalcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma in the veteran affairs population. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13(3):594-601.
84. Belli LS, Perricone G, Adam R, et al. Impact of DAAs on liver transplantation: Major effects on the evolution of indications and results. An ELITA study based on the ELTR registry. *J Hepatol*. 2018;69(4):810–7.
85. Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. *Hepatology*. 2014;59(6):2188-95.
86. Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Fastest Growing Cause of Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(4):748-55.
87. Pais R, Fartoux L, Goumard C, et al. Temporal trends, clinical patterns and outcomes of NAFLD-related HCC in patients undergoing liver resection over a 20-year period. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(9):856-63.
88. Beste LA, Leipertz SL, Green PK, et al. Trends in Burden of Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma by Underlying Liver Disease in US Veterans, 2001-2013. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1471-82.
89. Hong TP, Gow P, Fink M, et al. Novel population-based study finding higher than reported hepatocellular carcinoma incidence suggests an updated approach is needed. *Hepatology*. 2016;63(4):1205-12.
90. Goldberg D, Ditah IC, Saeian K, et al. Changes in the Prevalence of Hepatitis C Virus Infection, Nonalcoholic Steatohepatitis, and Alcoholic Liver Disease Among Patients With Cirrhosis or Liver Failure on the

- Waitlist for Liver Transplantation. *Gastroenterology*. 2017;152(5):1090-1099.
91. Park JW, Chen M, Colombo M, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: The BRIDGE Study. *Liver International*. 2015;35(9):2155-66.
  92. Debes JD, Chan AJ, Balderramo D, et al. Hepatocellular carcinoma in South America: Evaluation of risk factors, demographics and therapy. *Liver International*. 2018;38(1):136-43.
  93. Yang JD, Mohamed EA, Aziz AOA, et al. Characteristics, management, and outcomes of patients with hepatocellular carcinoma in Africa: a multicountry observational study from the Africa Liver Cancer Consortium. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(2):103-11.
  94. Ekinci O, Baran B, Ormeci AC, et al. Current state and clinical outcome in Turkish patients with hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2018;10(1):51-61.
  95. Aslanov S, Unal NG, Senkaya A, et al. Baseline characteristics associated with survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology Forum*. 2022;3(1):3–10.
  96. Vatanserver S, Pakoz ZB. Trends of etiology and treatment in hepatocellular carcinoma over the years. *Int J Res Med Sci*. 2018;6(12):3892.
  97. Akarca US, Unsal B, Sezgin O, et al. Characteristics of Newly Diagnosed Hepatocellular Carcinoma Patients across Turkey: Prospective Multicenter Observational 3K Registry Study. *Turkish Journal of Gastroenterology*. 2021;32(12):1019–28.
  98. Bilican G, Özgül S, Ekmen N, et al. Effect of COVID-19 Pandemic on Hepatocellular Carcinoma Diagnosis: Results from a Single Turkey Center Study. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2023;32(3):367–70.
  99. Guzelbulut F, Karaogullarindan U, Akkiz H, et al. Characteristics of patients with hepatocellular carcinoma: A multicenter study. *Hepatology Forum*. 2022;3(3):71–6.
  100. Singal AG, Llovet JM, Yarrow M, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2023;78(6):1922–65.
  101. Kong J, Yu G, Si W, et al. Second Primary Malignancies in Patients With Hepatocellular Carcinoma: A Population-Based Analysis. *Front Oncol*. 2021;11:713637.
  102. Elbalka SS, Abdallah A, Metwally IH. Hepatocellular carcinoma associated other primaries: common types and prognosis. *Egyptian Liver Journal*. 2023;13(5).

103. Xu W, Liao W, Ge P, et al. Multiple Primary Malignancies in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Medicine*. 2016;95(17):3491.
104. Wei JT, Calhoun E, Jacobsen SJ. Urologic diseases in America project: Benign prostatic hyperplasia. *Journal of Urology*. 2005;173(4):1256-61.



## TEŞEKKÜR

Beni 9 ay karnında taşıyan, büyüten, sevgisiyle bugünlere getiren, nefesinden üflediği vicdan ve merhamet ile vicdan ve merhametim olan, beni var eden canım anneme,

Azimli, kararlı ve çalışkan olmayı, her zaman en ileri, ufuğun ötesine bakmayı, dogma ve gericiliğe boyun eğmemeyi, haksızlık karşısında susmamayı, adaletten ayrılmamayı öğütleyen, bana sorgulamayı ve gerçeği aramayı öğreten, cumhuriyet öğretmeni, aslan babama,

Kanım, karındaşlarım ağabeyim ve ablama,

Hayat arkadaşım, yoldaşım, kalbimin tek sahibi canım eşime ve yarınılardan umudum, geleceğim, aslan oğluma,

Beni bugünlere getiren saygıdeğer öğretmenlerim ve hocalarıma,

Başarılarıyla bütün Türk bilim insanlarına örnek olan, motivasyon ve gurur kaynağımız sayın Prof.Dr Aziz Sancar'a,

İçinde rahat ve özgürce yaşadığımız bu vatani kurtaran, bize miras bırakan şehit ve gazilerimize, canımızı, namusumuzu, şerefimizi koruyan asker, polis ve bütün kahramanlarımıza,

Ülkemizin kurucusu, ulusumuzun övünç kaynağı, Türk tarihinin Himalaya'sı, Mustafa Kemal Atatürk'e,

Arap-Fars-Batı ve benzeri yabancı asimilasyon ve özentiliğine direnen, Türklüğü yaşatan, onurlu Türk gençliğine,

Saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZGEÇMİŞ

dünyaya geldim. Dr. Necla Yazıcıoğlu İlköğretim Okulu ve Bursa Anadolu Lisesi'nde ilköğretim ve lise eğitimimi tamamladım. Tıp eğitimimi 2010-2016 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tamamladım. 2017-2019 yılları arasında Yenişehir Hava Meydan Komutanlığı Sağlık Amirliği'nde görev yaptım. Şubat 2020'de Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak İç Hastalıkları ihtisasına başladım.

Dr. Ramazan TAŞYENEN

Bursa Uludağ Üniversitesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Bursa-2024