

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

**HEPATOSELÜLER KARSİNOM(HSK) OLGULARINDA TOTAL
ALFAFETOPROTEİN, ALFAFETOPROTEİN L3,
HAPTOGLOBİN VE ASPROSİN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr.Ayşegül ERDOĞDU BAKIR

DANIŞMAN
Prof.Dr.Ahmet UYANIKOĞLU

ŞANLIURFA
2020

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

**HEPATOSELÜLER KARSİNOM(HSK) OLGULARINDA TOTAL
ALFAFETOPROTEİN, ALFAFETOPROTEİN L3,
HAPTOGLOBİN VE ASPROSİN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr.Ayşegül ERDOĞDU BAKIR

DANIŞMAN
Prof. Dr.Ahmet UYANIKOĞLU

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 31.01.2020 tarih ve 20007 protokol numarası ile desteklenmiştir/desteklenmemiştir.

ŞANLIURFA

2020

TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesinde, çalışmaların planlanması ve yürütülmesi esnasında her adımda destek ve yardımlarını gördüğüm değerli tez hocam Prof. Dr. Ahmet UYANIKOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği geçen, her konuda desteğini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok şey kazandığım değerli hocalarım; Prof. Dr. Tevfik SABUNCU, Prof. Dr. Necati YENİCE, Prof. Dr. Mehmet Ali EREN, Prof. Dr. Abdi Metin SARIKAYA, Dr. Öğr. Üyesi İdris KIRHAN, Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem CİNDÖĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin TAŞKIRAN, Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin KARAASLAN 'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımdaki yardım ve desteklerinden dolayı Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki değerli hocam Doç. Dr. İsmail KOYUNCU ve laboratuvar çalışmaları esnasında yardımlarından dolayı Tıbbi Biyokimya A.D. çalışanlarına gönülden teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince klinikteki çalışmalarım ve tezimde yardımlarını esirgemeyen değerli arkadaşlarım İç Hastalıkları Kliniği asistanlarına ayrıca teşekkür ederim.

Eğitim süresince maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili eşime, varlığıyla hayatıma anlam katan kızıma, desteklerini eksik etmeyen anneme, kardeşlerime ve asistanlık eğitimim sırasında kaybettiğim babama teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Ayşegül (ERDOĞDU) BAKIR

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Karaciğerin Yapısı ve Özellikleri	2
2.2. Hepatosellüler Karsinom	2
2.2.1. Hepatosellüler Karsinom Epidemiyolojisi Ve Risk Faktörleri	2
2.2.2. Hepatosellüler Karsinomanın Moleküler Patogenezi	6
2.2.2.1. Hepatokarsinojenez Etyolojileri	6
2.2.2.1.1. Viral kaynaklı hepatokarsinojenez	6
2.2.2.1.2. Alkol Kaynaklı Hepatokarsinojenez	9
2.2.2.1.3. Aflatoksin-B1 Kaynaklı Hepatokarsinogenez	10
2.2.2.1.4. Hepatokarsinogenezde Ortak Moleküler Temalar	10
2.2.2.2. HSK'da Genetik Ve Epigenetik Olaylar	11
2.2.2.2.1. P53 Tümör Baskılayıcı Genler	11
2.2.2.2.2. β -katenin	12
2.2.2.2.3. ErbB Reseptör Ailesi	12
2.2.2.2.4. MET ve HGF	13
2.2.2.2.5. Kanserle İlgili Genlerin Metilasyonu	13
2.2.3. Hepatosellüler Karsinoma Belirtileri; Tanı Ve Evrelemesi	14
2.2.3.1. Hepatosellüler Karsinoma Belirtileri Ve Tanı	14
2.2.3.1.1. Radyolojik Özellikler	14
2.2.3.1.1.1. Ultrasonografi	15
2.2.3.1.1.2. Bilgisayarlı Tomografi	15
2.2.3.1.1.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme	16
2.2.3.1.2. Serum Alfafetoprotein	16

2.2.3.1.3. Karaciğer Biyopsisi	16
2.2.3.2. HSK'nın Evrelendirilmesi	17
2.2.3.2.1. Patolojik Tümör/Nod/Metastaz (TNM) Evreleme Sistemi	17
2.2.3.2.2. Okuda Evreleme Sistemi	18
2.2.3.2.3. Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) skoru	19
2.2.3.2.4. Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Evreleme Sistemi	20
2.2.4. Hepatosellüler Karsinomanın Tedavisi	22
2.2.4.1. HSK'un Evrelerine Göre Tedavi Değerlendirmesi	22
2.2.4.1.1. Çok Erken Evre HSK	22
2.2.4.1.2. Erken Aşama HSK	23
2.2.4.1.3. Orta Evre HSK	24
2.2.4.1.4. İleri Evre HSK ve Terminal Evre HSK	24
2.2.4.2. HSK için Terapötik Yaklaşımlar	25
2.2.4.2.1. Karaciğer Rezeksiyonu	25
2.2.4.2.2. Karaciğer Nakli	26
2.2.4.2.3. Lokal Ablatif Tedavi	27
2.2.4.2.4. Transarteriyel Tedavi	27
2.2.4.2.5. Sorafenib	28
2.2.4.2.6. Kemoterapi	29
2.3. Alfa Fetoprotein	29
2.3.1. Alfa Fetoprotein'in Tarihi Ve Fizyolojisi	29
2.3.2. Patofizyoloji	30
2.3.2.1. AFP'nin Aşırı Ekspresyon Mekanizmaları	30
2.3.2.2. Proliferatif Protein Olarak Rolü	31
2.3.3. Hsk'da Afp'nin Klinik İlgisi	32
2.3.3.1. Hsk Gelişimi Riski Taşıyan Hastaları Tanımlamak İçin Afp: Tarama Ve Gözetim	32
2.3.3.2. HSK'da Prognostik Faktör Olarak AFP	33
2.3.4. HSK'da Bir Tümör Antijen Olarak AFP	34
2.3.5. Alfafetoprotein Glikoformları	34
2.3.5.1. Alfafetoprotein Glikoformlarının Klinik Önemi	35
2.4. Haptoglobin	37
2.5. Asprosin	39
3. MATERYAL VE METOD	42

3.1. Çalışma Düzeni Ve Hastalar	42
3.2. Diğer Biyokimyasal Parametreler	43
3.3. TOTAL AFP, AFP-L3, Haptoglobin, Asprosin Ölçümü	43
3.4. İstatistiksel Analiz	43
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ	56
7. KAYNAKLAR	57
8. EKLER	69
Ek-1: Etik Kurul Kararı	69
Ek-2: Turnittin Raporu	70



TABLÖLAR DİZİN

SAYFA NO

Tablo-1: HSK'nın Risk Faktörleri Dağılımı	5
Tablo-2: pTNM Evreleme Sistemi	18
Tablo-3: Okuda Evreleme Sistemi	19
Tablo 4: CLIP Evreleme Sistemi	20
Tablo-5: BCLC Evreleme Sistemi	21
Tablo-6: İki Grup Arasında Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması	46
Tablo-7: Laboratuvar Bulguları Arasında Korelasyon Tablosu	47
Tablo-8: Ultrasonografi Bulguları İle Verilerin Karşılaştırılması	48
Tablo-9: Laboratuvar Değerleri İçin ROC Eğrisi Analizi	49

Şekil-1: Avrupa'daki Coğrafi Dağılıma Göre Birincil Karaciğer Kanseri İnsidans Oranları	3
Şekil-2: Uluslararası Kılavuzlar Tarafından HSK Tedavisinde Aşamaya Bağlı Tavsiyeleri	24
Şekil-3: ROC Eğrisi; Alfafetoprotein, Alfafetoprotein L3, AFP-L3/AFP Oranı, Haptoglobin ve Asprosin değerlerinin referans değeri ile ilişkisi	50
Şekil-4: ROC Eğrisi; AST, ALT, Trigliserid değerlerinin referans değeri ile ilişkisi	50



KISALTMALAR

HSK	: Hepatosellüler Karsinom
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCV	: Hepatit C Virüsü
HDV	: Hepatit D Virüsü
AFP	: Alfafetoprotein
AFP-L3	: Alfafetoprotein Lens Culinaris Agglutinin (LCA)-3
AFB1	: Aflatoksin-B1
NAYKH	: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
ER	: Endoplazmik Retikulum
HBcAg	: Hepatit B Virüsü core(çekirdek) antijeni
HBsAg	: Hepatit B Virüsü surface(yüzey) antijeni
HBx	: Hepatit B Virüsü x antijeni
TERT	: Telomeraz Reverse Transkriptaz
PDGF	: Platelet Derivated Growth Faktör(Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü)
PDGFR- β	: Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü Reseptörü-Beta Subüniti
MAPK-1	: Mitojenle Aktive Edilmiş Protein Kinaz-1
TNFα	: Tümör Nekrozis Faktör-Alfa Subüniti
IL-1	: İnterlökin-1
IL-6	: İnterlökin-6
PGE2	: Prostaglandin E2
STAT1	: Sinyal Dönüştürücü Ve Transkripsiyon Aktivatörü 1
IFNγ	: İnterferon Gamma
HGF	: Hepatosit Büyüme Faktörü
INK4a	: CDK4 İnhibitör Proteini
COX2	: Siklooksijenaz 2
Tp53	: Tümör Protein 53
MET	: Hepatocyte Growth Factor Receptor (HGFR)Ü Eksprese Eden Gen Lokasyonu
APC	: Adenomatoz Polipozis Coli
MMP7	: Matris Metaloproteinaz 7
TGFα	: Transforming Growth Factor Alfa
ASC	: Apoptozla İlişkili Benek Benzeri Proteini

DLC1	: Deleted İn Liver Cancer 1(Silinmiş Karaciğer Kanseri-1)
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MR	: Manyetik Rezonans
TAKE	: Transarteriyel Kemoembolizasyon
TAE	: Transarteriyel Embolizasyon
EASL	: Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği
AASLD	: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışmaları Derneği
CLIP	: Cancer of the Liver Italian Program
BCLC	: Barcelona Clinic Liver Cancer
PVE	: Portal Ven Embolizasyonu
VEGFR	: Vasküler Endotelial Büyüme Faktör Reseptörü
Hp	: Haptoglobin
Hb	: Hemoglobin
Hp-Hb Kompleksi	: Haptoglobin-Hemoglobin Kompleksi
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
CRP	: C-Reaktif Protein
PIAF	: Sisplatin, İnterferon, Doksorubisin Ve Florourasil
NPS	: Konjenital Parsiyel Lipodistrofi
AgRP	: Agouti-ilişkili peptid
POMC	: Proopiomelanocortin

ÖZET

Hepatoselüler Karsinom(Hsk) Olgularında Total Alfafetoprotein, Alfafetoprotein L3, Haptoglobin Ve Asprosin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Dr.Ayşegül ERDOĞDU BAKIR

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Hepatosellüler Karsinom (HSK), karaciğerin en sık rastlanan primer malign tümörüdür. HSK’da serum alfafetoprotein (AFP) düzeyinin arttığı bilinmektedir. AFP, gebeliğin ilk trimesterinde fetal karaciğer ve yolk kesesi tarafından üretilen 70 kD'luk bir glikoproteindir. HSK tanısında ve takibinde kullanılan bir moleküldür. Alfafetoprotein-L3 (AFP-L3), AFP’nin glikozile formlarından biridir ve HSK erken tanısında klinik yeri ile ilgili çalışmalar sürmektedir. Haptoglobin, öncelikle hemoliz veya normal kırmızı kan hücresi dönüşümü ile dolaşıma salınan hemoglobini temizleyen benzersiz bir akut faz proteinidir, malignite durumlarında yükseldiği bilinmektedir. Asprosin, NPS (konjenital parsiyel lipodistrofi, fasiyal dismorfizm, yüz ve ekstremitte anomalileri) hastalarında tespit edilen ve açlıkla indüklenen, hepatik glukoz çıkışı sağlayan bir hormondur. Beyaz adipoz dokudan salgılandığı için bu hormona Yunanca ‘beyaz’ anlamına gelen ‘asprosin’ adı verilmiştir. Çalışmamızda, HSK’lı olgularda serum total AFP, AFP-L3, AFPL-3/AFP, haptoglobin, asprosin düzeylerini incelemek ve bunlar arasında karşılaştırma yaparak HSK patogenezinin anlaşılmasında ve tanısında kullanılabilirliklerini araştırmayı amaçladık.

Materyal-Metod: Çalışmamız, HSK’lı olan (grup 1, n=40) ve sağlıklı kontrol grubundan (grup 2, n=40) yaş ve cinsiyet dağılımı gibi demografik özellikleri benzer, ek hastalığı olmayan (Tip2 diyabetes mellitus, esansiyel hipertansiyon, dislipidemi, malignite gibi) olgulardan oluşturuldu.

Bulgular: Çalışmamızda AFP, HSK’lı grupta $106 \pm 34,9$ ng/ml, kontrol grubunda $8,9 \pm 3,77$ ng/ml ($p:0,00$); haptoglobin ortalaması hasta grubunda $151,58 \pm 54,1$ ng/ml, kontrol grubunda $37,4 \pm 18,3$ ng/ml ($p:0,00$); AFP-L3 ortalaması hasta grubunda $36,6 \pm 9,1$ ng/ml, kontrol grubunda $2,00 \pm 0,41$ ng/ml ($p<0,001$); AFP-L3/AFP oranı ortalaması HSK grubunda $\%33,9 \pm 13,1$; kontrol grubunda $\%25,2 \pm 11,4$ ($p:0,007$) anlamlı olarak yüksek saptanırken; asprosin ortalaması

hasta grubunda $3,8 \pm 0,90$ ng/ml, kontrol grubunda $21,4 \pm 8,8$ ng/ml ($p < 0,001$) anlamlı olarak düşük saptandı.

Sonuç: Çalışma sonuçları bize AFP, AFP-L3, AFP-L3/AFP oranı, haptoglobin ve asprosin düzeylerinin HSK patogenezi anlamada katkı sağlayabileceği, HSK'nın erken tanı ve takibinde katkılarının olabileceğini düşündürdü.

Anahtar Kelimeler: Hepatosellüler Karsinom, Alfafetoprotein, Alfafetoprotein-L3, Haptoglobin, Asprosin



ABSTRACT

Evaluation Of Total Alpha Fetoprotein, Alpha Fetoprotein L3, Haptoglobin And Asprosin Levels In Hepatocellular Carcinoma (Hcc) Cases

Ayşegül ERDOĞDU BAKIR, MD

Specialty Thesis, Department of Internal Medicine

Objective: Hepatocellular Carcinoma (HCC) is the most common primary malignant tumor of the liver. It is known that serum alpha fetoprotein (AFP) level increases in HCC. AFP is a 70 kD glycoprotein produced by the fetal liver and yolk sac during the first trimester of pregnancy. It is a molecule used in the diagnosis and follow-up of HSC. Alfafetoprotein-L3 (AFP-L3) is one of the glycosylated forms of AFP and studies on its clinical place in the early diagnosis of HSC are ongoing. Haptoglobin is a unique acute phase protein that primarily clears hemoglobin released into the circulation by hemolysis or normal red blood cell transformation, it is known to be elevated in malignancy conditions. Asprosin is a fasting-induced hormone that provides hepatic glucose output and is detected in patients with NPS (congenital partial lipodystrophy, facial dysmorphism, facial and extremity anomalies). Since it is secreted from white adipose tissue, this hormone is named 'asprosin', which means 'white' in Greek. In our study, we aimed to examine the serum total AFP, AFP-L3, AFPL-3/AFP, haptoglobin, asprosin levels in patients with HCC and to compare them and investigate their usability in understanding and diagnosis of HCC pathogenesis.

Method: Our study was composed of patients with HSC (group 1, n = 40) and healthy control group (group 2, n = 40) with similar demographic characteristics such as age and gender distribution, and no comorbidities (such as Type 2 diabetes mellitus, essential hypertension, dyslipidemia, malignancy).

Findings: In our study, AFP was 106 ± 34.9 ng / ml in the group with HCC and 8.9 ± 3.77 ng / ml in the control group (p: 0.00); Haptoglobin average was 151.58 ± 54.1 ng / ml in the patient group and 37.4 ± 18.3 ng / ml in the control group (p: 0.00); the mean AFP-L3 was 36.6 ± 9.1 ng / ml in the patient group and 2.00 ± 0.41 ng / ml in the control group (p <0.001); The average AFP-L3 / AFP ratio was $33.9 \pm 13.1\%$ in the HCC group; $25.2\% \pm 11.4\%$ (p: 0.007) was found to

be significantly higher in the control group; The mean asprosin was found to be 3.8 ± 0.90 ng / ml in the patient group and 21.4 ± 8.8 ng / ml in the control group ($p < 0.001$).

Discussion: The results of the study made us think that AFP, AFP-L3, AFP-L3 / AFP ratio, haptoglobin and asprosin levels can contribute to understanding the pathogenesis of HSC, and that HSC may contribute to early diagnosis and follow-up.

Key Words: Hepatocellular Carcinoma, Alfafetoprotein, Alfafetoprotein-L3, Haptoglobin, Asprosin



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatoselüler karsinom (HSK) kronik karaciğer hastalığının, özellikle hepatit B veya C'den ve giderek artan şekilde obezite ve metabolik sendromdan kaynaklanan bir sonucudur (1). Hepatoselüler karsinom (HSK), görülme sıklığı bakımından dünya genelinde 5.sırada yer almakta ve yılda 500.000-1.000.000'dan fazla ölüme yol açmaktadır (2). HSK etiyolojisi ve insidansı altta yatan karaciğer hastalığının prevalansına göre dünya genelinde farklılıklar gösterir (3). HSK gelişiminde bilinen en önemli risk faktörü karaciğer sirozudur. HSK %90 oranında siroz zemininde gelişir (4). Dünya genelinde sirozun en sık nedeni; Hepatit B (HBV) ve Hepatit C (HCV) virüsleri ile oluşan kronik viral hepatitlerdir. HBV siroz gelişmeden de HSK nedeni olabilir. HBV'nin genotipi, viral yükü, bazal core promoter ve precore bölgelerindeki mutasyonlar olası mekanizmalar olarak ileri sürülmüştür (5).

Hepatokarsinogeneizde, p53 tümör süpressör geninin fonksiyon kaybı kritik bir role sahiptir (6). HSK etiyolojisinde en önemli neden Asya'da kronik HBV enfeksiyonu iken gelişmiş ülkelerde alkol veya kronik HCV enfeksiyonuna bağlı sirozdur (4,6).

HSK gelişiminde alkol kullanımı ve viral hepatitlerin dışında; cinsiyet, ileri yaş, diyet, aflatoksin B1 (AFB1) ve demir yüklenmesi gibi çevresel faktörler diğer risk faktörleri olarak sıralanabilir. HSK erkeklerde kadınlara göre 2 ile 4 kat daha fazla görülmektedir. Tüm yaş gruplarında görülmesine rağmen yaşla birlikte insidans artmaktadır (7).

Hepatoselüler karsinom, tanısı klinik, radyolojik ve laboratuvar olarak konulmakta olan bir hastalık olup, Alfafetoprotein (AFP), Alfafetoprotein-Lens Culinaris Aglutinin 3 (AFP-L3) ve haptoglobin molekülleri ayrı çalışmalarda birbirinden ayrı olarak çalışılarak anlamlı bulunmuş, ancak beraber çalışılmamıştır. Asprosin molekülünün ise diyabetes mellituslu hastalarda çalışmaları mevcut olup, HSK olgularında herhangi bir çalışması yoktur. Bu çalışmanın amacı, bu üç molekülün ve asprosinin HSK hastalarında ve sağlıklı kontrol grubunda düzeylerini kıyaslamak ve beraber veya ayrı olarak tanı amaçlı kullanımını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğerin Yapısı ve Özellikleri

Karaciğer, yağsız vücut kitlesinin %1,5-2,5'ine karşılık gelecek şekilde 1-1,5 kg arasındaki ağırlığıyla vücudun en büyük organıdır. Karaciğerin boyutu ve şekli değişkenlik göstermektedir ve genellikle genel vücut şekline benzemektedir; uzun ve ince ya da kısa ve kare. Karaciğer, karnın sağ üst kadranında, sağ alt göğüs kafesinin altında diyaframa dayalı olarak yer alır ve değişik derecelerde sol üst kadrana uzanım gösterir (8).

Karaciğerdeki hücrelerin çoğu, karaciğer kitlesinin üçte ikisini oluşturan hepatositlerdir. Geri kalan hücre tipleri Kupffer hücreleri (retikuloendotelyal sistem üyeleri), Stellat (İto veya yağ depolama) hücreleri, endotelyal hücreler ve kan damarları, safra kanalı hücreleri ve destekleyici yapılardır. Işık mikroskobu ile bakıldığında, karaciğer her birinin periferinde portal alanlar ve merkezinde santral venler olacak şekilde lobüller halinde organize olmuş görünür. Bununla beraber fonksiyonel açıdan bakıldığında karaciğer, hem hepatik arter hem de portal venöz kanın portal alandan (zon 1) asinusa girip daha sonra sinüzoidler yoluyla terminal hepatik venlere aktığı (zon 3) ve bu iki bölgenin arasında kalan zon 2'yi oluşturduğu asini şeklinde organizedir (8).

Karaciğerin portal alanları, destekleyici matriks ve az miktarda kollajenin oluşturduğu gevşek bir stroma içinde organize olan küçük venlerden, arterlerden, safra kanallarından ve lenfatiklerden oluşur. Portal alanlara doğru akan kan, sinüzoidler boyunca asinüsün 1.zonundan 3.zonuna geçerek dağılır ve terminal hepatik venlere boşalır. Salgılanan safra, zon 3'ten zon 1'e doğru zıt akım şeklinde bunun aksi yönde akar. Sinüzoidler hücresel elemaların geçişine izin veren plazmanın serbest akışına olanak sağlayan değişik büyüklükteki belirgin fenestralara sahip benzersiz endotelyal hücreler tarafından döşenmiştir (8).

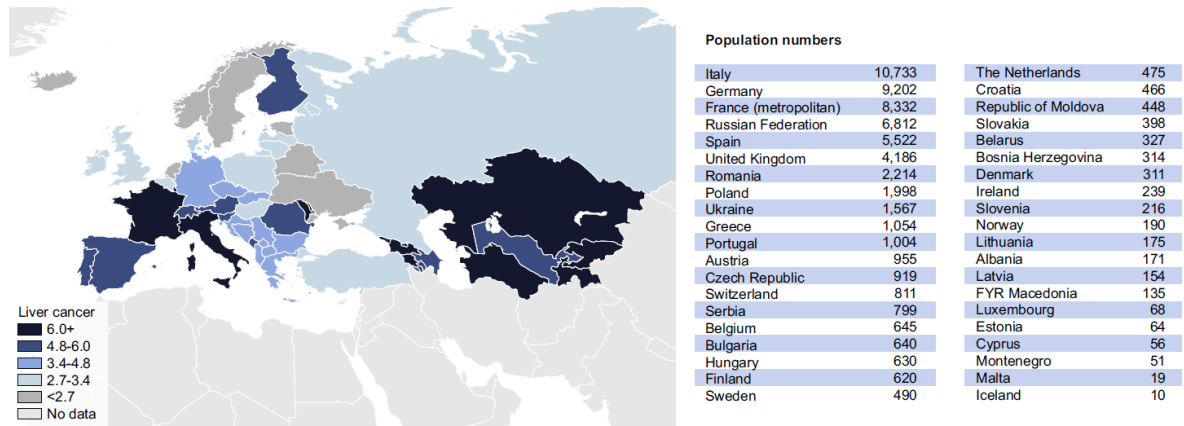
2.2. Hepatosellüler Karsinom

2.2.1. Hepatosellüler Karsinom Epidemiyolojisi Ve Risk Faktörleri

Karaciğer kanseri, yılda 854.000 yeni vaka ve 810.000 ölümle dünya çapında en yaygın beşinci kanser ve kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık nedenidir ve tüm kanserlerin % 7'sini oluşturmaktadır (9). Hepatosellüler karsinom (HSK), birincil karaciğer kanserlerinin yaklaşık %

90'ını temsil eder ve önemli bir küresel sağlık sorununu oluşturur. HSK insidansı, tüm popülasyonlarda ilerleyen yaşla birlikte giderek artmakta ve 70 yaşında zirveye ulaşmaktadır (10,11). Çin ve siyah Afrika popülasyonlarında, tümörlü hastaların ortalama yaşı, önemli ölçüde daha gençtir. Bu, HSK insidansının 70 ila 79 yaşındaki erkeklerden oluşan kohortta en yüksek olduğu Japonya ile keskin bir tezat oluşturmaktadır (12), (13). HSK, erkek/kadın oranının 2–2.5:1.8 olduğu tahmin edilen güçlü bir erkek üstünlüğüne sahiptir.

HSK oluşum modeli, Doğu Asya'da (Çin'de meydana gelen vakaların % 50'sinden fazlası) ve Sahra altı Afrika'da en yüksek insidans oranları ile birlikte tüm vakaların yaklaşık % 85'ini oluşturan önemli bir coğrafi dengesizlik göstermektedir (14). Avrupa'da insidans, erkeklerdeki insidansın (100.000'de 10,5; yaşa göre standardize edilmiş insidans oranları) önemli ölçüde daha yüksek olduğu Güney Avrupa haricinde daha düşüktür (Şekil 2). (15).



Şekil-5: Avrupa'daki Coğrafi Dağılıma Göre Birincil Karaciğer Kanseri İnsidans Oranları.

2012'de Avrupa'da her 100.000 karaciğer kanseri için ülke başına toplam sayı ve yaşa göre ayarlanmış insidans oranları Şekil 1'de gösterilmiştir. Renk yoğunluğu, insidansın büyüklüğü ile orantılıdır. Veriler, tüm birincil karaciğer kanserlerini (hepatoselüler karsinom, intrahepatik kolanjiyokarsinom ve karışık farklılaşmanın karaciğer kanseri) göstermektedir (14).

HSK insidansı küresel ölçekte artmaktadır. 1990 ile 2015 yılları arasında yeni teşhis edilmiş HSK vakaları, esas olarak değişen yaş yapıları ve nüfus artışı nedeniyle % 75 artmıştır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Kanada, Avustralya, Yeni Zelanda ve Avrupa ülkelerinin çoğunda olduğu gibi sosyo-demografik indeksi yüksek birçok ülkede yaşa göre standardize edilmiş insidans oranları artmıştır. Tersine, Çin ve Doğu Sahra altı Afrika gibi yüksek insidans oranlarına sahip bazı ülkelerde % 20'den fazla düşüş yaşanmıştır (9). 3 yıllık insidans ve ölüm oranları 2008

yılında Avrupa'da sırasıyla 65.000 ve 60.240 vaka ve ABD'de 21.000 ve 18.400 vaka idi. 2020 yılına kadar vaka sayısının sırasıyla 78.000 ve 27.000'e ulaşacağı tahmin edilmektedir (14). Avrupa'da, 1940-60 döneminde HCV enfeksiyonu ve on yıl sonra ABD'de HSK insidansında oluşan artışlara yol açmıştır. Avrupa'da bildirilen insidans ve ölüm oranları heterojendir. Son on yılda, HSK mortalitesi çoğu ülkede (Avusturya, Danimarka, Almanya, Yunanistan, İrlanda, Portekiz, Norveç, İspanya, İsviçre ve Birleşik Krallık) erkeklerde artarken bazılarında (Finlandiya, Fransa, İtalya, Hollanda) azalmıştır (15). ABD'de, aynı dönemde yaklaşık % 18 oranında düşen genel kanser ölüm oranının aksine, HSK ölüm oranının 1990'dan 2004'e kadar olan sürede yaklaşık % 40 arttığı görülmektedir (16). İnsidanstaki bu artış, başlıca kronik hepatit C olmak üzere kronik karaciğer hastalığının ortaya çıkmasından, aynı zamanda özellikle endemik HBV enfeksiyonu olan ülkelerden gelen göçmenler arasında HBV ile ilişkili HSK'daki artışa ve artan non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH)'na bağlanmaktadır. ABD'deki kanser insidansı ve ölüm tahminlerine göre, 2030'da karaciğer kanserinin, kansere bağlı ölümlerin üçüncü önde gelen nedeni olacağı ve meme, kolorektal ve prostat kanserlerini geride bırakacağı öngörülmektedir (17,18). Tersine, Japonya'da; HCV ile ilişkili HSK'nın etkisinin II. Dünya Savaşı'ndan sonra ilk kez fark edildiği bu ülkede, 1990'dan beri ilk kez HSK insidansında bir düşüş kaydedildi (12,13). HBV'nin akut hepatitin yanı sıra kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinomaya yol açtığı bilinmektedir. Tek rezervuarı insan olan HBV'nin yayılmasında taşıyıcılık kavramı oldukça önemlidir. Bugün dünyada yaklaşık 350 milyon kişinin kronik HBV taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde ise bölgeden bölgeye endemisite değişikliğiyle beraber 3 milyon civarında HBV taşıyıcısı bulunduğu tahmin edilmektedir. HBV epidemiyolojisi ülkelerin gelişmişlik düzeyiyle ilgili özellikler göstermektedir (19). HBV'ye karşı evrensel bebek aşılmasının etkisi Tayvan'daki çocuklar ve genç yetişkinler için bildirildiği gibi endemik ülkelerde HBV ile ilişkili HSK oranını düşürmüştür (20,21).

Bölgemizde HSK prevalansının saptanması amacıyla yapılan çok merkezli bir araştırmada; hastaların ortalama yaşı 57.67 ± 12.03 ve erkek/kadın oranı 5.8:1 olarak bulunmuş; etiyolojik olarak, çalışma grubunun % 45'inde tek başına HBV enfeksiyonu, % 29'unda HDV ko-enfeksiyonu, % 15'inde HCV enfeksiyonu ve % 10'unda etiyolojisi bilinmeyen idiyopatik olgular olup, Okuda sınıflandırmasına göre hastaların % 94'ünün sirotik zeminde gelişmiş olduğu ve vakaların % 89'unda ileri evre hastalık mevcudiyeti saptanmıştır. Hastaların % 81'inde alfa-fetoprotein seviyeleri 300 ng/ml'nin üzerinde bulunmuştur. Bölgemizde HBV enfeksiyonu ve ardından hepatit delta virüsü (HDV) enfeksiyonları, HSK vakalarının önde gelen etiyolojik faktörleri olup, HBsAg taşıyıcılığı, Türkiye'de HSK için önemli bir risk faktörü olmaya devam etmektedir. HSK

vakalarının çoğunun hastalığın geç evrelerinde olması ülkemizde etkin tanı ve tedavi yöntemlerinin etkin tarama ve izleme programları ile kullanılmasını gerekli kılmaktadır (22).

Bir dizi yerleşik HSK risk faktörü vardır (Tablo 1). Bunların ortak bir özelliği, karaciğer parankiminin en sonunda siroz gelişmesiyle sonuçlanan hasarlanmasıdır. Bununla birlikte, ABD'deki kronik karaciğer hastalığının epidemiyolojisi değiştikçe, siroz geçmişi olmayan karaciğerlerde ortaya çıkan vaka sayısı da değişti. Örneğin, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) şu anda ABD'de kronik karaciğer hastalığının en yaygın etiyolojisidir ve kanser gelişim yollarında metabolik faktörlerin aldığı rolü aydınlatmaya yardımcı olmaktadır (23). NAYKH'li birçok hasta çeşitli derecelerde fibroz geliştirecek olsa da, az bir kısmı siroz gelişimi yönünde ilerleyecektir.

HSK'da diğer yaygın risk faktörleri arasında sıklıkla; HBV, HCV, Alkolik Karaciğer Hastalığı, AFB1 yer alırken Herediter Hemokromatozis, Alfa-1 Antitripsin Eksikliği, Wilson Hastalığı, Otoimmün Hepatit ve bazı porfiriler nadir nedenler arasında yer alır (Tablo 1).

Tablo-10: HSK'nın Risk Faktörleri Dağılımı

SIK	NADİR
HBV	Herediter Hemokromatozis
HCV	Alfa-1 Antitripsin Eksikliği
Alkol	Otoimmün Hepatit
AFB1	Wilson Hastalığı
NAYKH	Bazı Porfiriler

HSK risk faktörleri bölgesel olarak değişkenlik gösterir. Kronik HBV enfeksiyonu birçok yüksek riskli bölgede dominant risk faktörüdür. HBV enfeksiyonu Asya'da çoğunlukla maternal geçişli iken Afrika'da genç yaşlarda kardeşler arası geçiş daha sık görülür. HSK'nın yüksek oranda görüldüğü bölgelerde AFB1 ile kontamine gıdaların tüketimi de major risk faktörlerinden birisidir (25).

Amerikan Kanser Derneği (ACS), 2005 yılında dünya çapında 667.000'den fazla yeni karaciğer kanseri vakası olduğunu tahmin ediyor. Amerika Birleşik Devletleri'nde karaciğer kanseri olan bireylerin 5 yıllık sağkalım oranı, agresif geleneksel tedaviye rağmen sadece % 8,9 olup,

pankreas duktal adenokarsinomundan (5 yılda % 4,4 sağkalım) sonra ikinci en ölümcül kanser olarak işaret edilmektedir (24) . Buna ek olarak, cinsiyet de HSK'nın riskini ve davranışını etkileyebilir ve erkekler vakaların daha büyük bir kısmını oluşturur (25).

2.2.2. Hepatosellüler Karsinomanın Moleküler Patogenezi

Yapılan çalışmalarda hepatokarsinogenezde meydana gelen çeşitli genetik ve epigenetik değişikliklerin, hücre proliferasyonu, sağkalımı ve farklılaşması gibi hücresel sinyal ileti yolları ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (26).

2.2.2.1. Hepatokarsinogenez Etyolojileri

2.2.2.1.1. Viral kaynaklı hepatokarsinogenez

HSK'nın gelişmesiyle ilişkili iki ana hepatit virüsü vardır. HBV dünya çapında yaklaşık 2.000.000 kişiyi enfekte eder ve yılda tahmini 320.000 ölüme neden olur. HBV ile ilişkili ölümlerin yaklaşık % 30-50'si HSK'ya atfedilebilir (27). HBV enfeksiyonunun HSK gelişimi üzerindeki etkisi, serumda artmış HBV DNA seviyeleri olan hastalarda yüksek HSK insidansı arasındaki korelasyonla yansıtılır (28). HCV, dünya çapında yaklaşık 170.000.000 kişiyi enfekte eder (29). Kronik HCV vakalarının yaklaşık % 20'sinde karaciğer sirozu ve %2,5'inde HSK gelişir (30). Hepatokarsinogenez yönlendiren viral ilişkili mekanizmalar karmaşıktır ve hem konakçı hem de viral faktörleri içerir.

HBV, Hepadnaviridae ailesinin bir üyesi olarak sınıflandırılan, sitopatik olmayan, kısmen çift sarmallı bir hepatotropik DNA virüsüdür. HBV genomu, replikasyon sürecinin bir parçası olarak endoplazmik retikulum (ER) membranını kullanarak bir reverse transkriptaz/DNA polimeraz, Hepatit B çekirdek antijeni (HBcAg) olarak bilinen kapsid proteini ve bununla ilişkili L, M ve S zarf proteinleri dahil olmak üzere yaşam döngüsü için gerekli olan birkaç viral proteini kodlar. HBV ayrıca protein x (HBx) gibi işlevleri tam olarak anlaşılmayan bir dizi proteini de kodlar (31).

Çeşitli kanıtlar, HBV'nin, dönüşüm sürecine kendisinin doğrudan dahil olduğunu desteklemektedir. İlk olarak, HBV genom entegrasyonu, telomeraz reverse transkriptaz (TERT), trombosit kökenli büyüme faktörü reseptörü- β (PDGFR β), trombosit kökenli büyüme faktörü β

(PDGF β) ve mitojenle aktive edilmiş protein kinaz 1 (MAPK 1) dahil kanserle ilgili genleri hedefleyebilen konakçı DNA mikrolelesyonları ile ilişkilendirilmiştir (32,33). İkinci olarak, HBx transkripsiyonel aktivasyon aktivitesi, SRC tirozin kinazlar, Ras, Raf, MAPK, ERK, JNK ve diğerleri gibi büyüme kontrol genlerinin ekspresyonunu değiştirebilir. Son olarak, HBx tümör baskılayıcı p53'ü in vitro olarak bağlayabilir ve inaktive edebilir; bu nedenle hücrel proliferasyonu ve sağkalımı artırır ve DNA hasarı kontrol noktalarını tehlikeye atar. HBx'in hepatokarsinogenik potansiyeli, % 90'ı HSK geliştiren HBx transgenik farelerde genetik olarak doğrulanmıştır (34).

Konak-viral etkileşimleri, çeşitli yollarla hepatokarsinogeneze katkıda bulunuyor gibi görünmektedir. Viral enfeksiyonla savaşmak için muhtemelen sağlam bir T hücresi immün reaksiyonu ortaya çıkarır; ancak bu reaksiyon hepatosit nekrozuna, iltihaplanmaya ve sonuç olarak yenilenmeye katkıda bulunarak karsinogeneze yol açar. Çoğu vakada enfeksiyon açıkça akut olsa da, yetişkinlerin % 10'unda HBV klirensi yetersiz kalır ve sürekli 'nekroz-inflamasyon-rejenerasyon' döngüleri ile birlikte kronik aktif enfeksiyona dönüşür (34).

Hepatositlerin bu tür sürekli replikasyonu, onkojenik lezyonların ve telomer erozyonunun yayılmasını ve bunun sonucunda ortaya çıkan genomik kararsızlığı mümkün kılabilir. HBV'nin neden olduğu hepatokarsinogenez için önerilen bir başka mekanizma, ER stresini tetikleyen viral-ER fiziksel etkileşimlerinden ve nihayetinde büyüme ve hayatta kalma sinyal yollarını uyarabilen, serbest radikallerin oluşumu yoluyla mutasyonlara neden olan ve Stellat hücrelerini aktive edebilen oksidatif stresin indüksiyonundan kaynaklanabilir (34). Bu nedenle HBV, birçok mekanizma yoluyla karaciğerde kanserojen potansiyele sahiptir. HBV'nin ayrıca, virüsün, konakçının bağışıklık tepkisinden kaçmasına ve/veya virüsün hücre içinde tutulmasına yol açarak hepatositlere zarar vermesine ve karaciğer hastalığına yol açmasına neden olabilecek HBV mutasyonları yoluyla karaciğer hastalığını ve dolayısıyla hepatokarsinogenezi arttırdığı da öne sürülmüştür (35).

HCV, Flaviviridae ailesinin sitopatik olmayan bir virüsüdür. HCV'nin pozitif sarmallı RNA genomu, viral replikaz ve viral zarf proteinlerini (E1 ve E2) oluşturmak için ER membranı ile birleşen yapısal olmayan proteinleri (NS2, NS3, NS4A, NS5A ve NS5B) kodlar. Son zamanlarda önemli bir gelişme, verimli HCV replikasyonunu ve bulaşıcı partikül üretimini destekleyen bir hücre kültürü modelinin kurulması, bu süreçlerin ilk kez moleküler diseksiyonunu mümkün kılması olmuştur (34). HCV, hepatokarsinogenez ile ilgili olan HBV'den üç önemli kliniko-biyolojik ayrıma sahiptir. İlk olarak, HCV, kronik enfeksiyona yol açma eğilimi gösterir (HBV vakalarının % 10'una

karşın HCV'nin % 60-80'i kronikleşir). Bu, yüksek oranlarda replikasyon hatalarından kaynaklanan HCV farklı türlerinin neden olduğu immün sistemden kaçma potansiyeli ile ilgili olabilir (36). İkinci temel fark, HBV'ye kıyasla HCV'nin karaciğer sirozunu indüklemeye eğiliminin daha yüksek olmasıdır. HCV ile enfekte hastaların % 5-10'unda, 10 yıllık enfeksiyondan sonra karaciğer sirozu gelişir, bu sıklık da HBV'den yaklaşık 10-20 kat daha yüksektir; siroz gelişiminin de HSK gelişimiyle önemli bir korelasyon gösterdiği bilinmektedir. Üçüncüsü, HCV, ara DNA formu olmayan bir RNA virüsü olduğundan, konakçı genomlarına entegre olamaz (37).

Hem viral hem de konakçı faktörlerin, HBV'ye benzer şekilde, HCV enfeksiyonu ortamında HSK gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (31). HCV ile indüklenen hepatokarsinogenez için bir teori, virüse karşı immün reaksiyonun neden olduğu sürekli hepatosit ölümü döngüsü oluşmasıdır ve bu rejenerasyon, mutasyonların birikmesi ve yayılması için bir bağlam sağlar. Ek olarak, viral enfeksiyona karşı oluşan immün reaksiyonların, pro-enflamatuvar T hücrelerindeki eksikliklerin, azalmış tümör insidansı ve bozulmuş ilerleme ile ilişkili olduğu gösterilen bir transgenik deri tümörü modeli tarafından doğrulanan bir şekilde hepatokarsinogenezi teşvik etmesi mümkündür (38). Öte yandan, kronik olarak HCV ile enfekte karaciğerdeki zayıf immünolojik yanıtın ışığında bu immün aracılı mekanizmanın önemi daha az açıktır (31). Bu fikri desteklemek için, HCV RNA ve/veya çekirdek proteinlerinin, T hücre aktivasyonu için önemli olan dendritik hücre fonksiyonlarını bozduğu öne sürülmüştür (39). Ayrıca, HCV çekirdek proteini ve NS5A yapısal olmayan proteinin, bu süreçte yer alan çeşitli faktörlerle etkileşime girerek immün aracılı hücre ölümünden kaçınma ile ilişkilendirilmiştir (34). HCV proteinleri tarafından, çeşitli başka bağışıklıktan kaçma mekanizmaları kullanılır (40).

HCV, replikasyon sürecinin bir parçası olarak ER'yi kullanır ve yukarıda bahsedilen tüm pro-kanserojen etkilerle ER stresine neden olabilir. Ek olarak, HCV çekirdek proteinlerinin MAPK sinyal yolunun bileşenleriyle (ERK ve Raf gibi) etkileşime girdiği ve bu nedenle hücre proliferasyonunu modüle ettiği gösterilmiştir (41,42). NS5A'nın ayrıca perinükleer membrana sekestrasyon yoluyla p53 ile etkileşime girdiği ve inaktive ettiği, böylece hücre döngüsü ilerlemesini, hücre hayatta kalmayı, hipoksik ve genotipik streslere yanıtı ve tümör anjiyogenezini kontrol eden p53 ile düzenlenmiş yolları etkilediği gösterilmiştir. HCV çekirdek proteinlerinin karsinojenik potansiyeli, hepatik steatoz gelişimi, reaktif oksijen türlerinin indüksiyonu ve tüm HCV çekirdek genini HBV transkripsiyonel düzenleyici elemanların kontrolü altında barındıran transgenik farelerde HSK'nın gelişmesi ile de gösterilmektedir, bu da HCV'nin neden olduğu HSK'nın oksidatif-stres aracılı bir mekanizmayı içermesi olasılığını barındırır. Son

olarak, çekirdek-E1-E2 transgenik fareler, güçlü tümör büyümesinin, E1/E2 HCV proteinleri tarafından apoptozun inhibisyonuna bağlı olduğu görülen HSK'lar geliştirir (34).

2.2.2.1.2. Alkol Kaynaklı Hepatokarsinogenez

Alkol, önemli bir HSK risk faktörüdür. Kronik alkol alımının, monosit aktivasyonu yoluyla proinflatuar sitokinlerin üretimine ve dolaşımdaki endotoksin konsantrasyonunun artmasına neden olduğu, birçok kemokin ve sitokin (tümör nekrozis faktör α (TNF α), interlökin 1 β (IL1 β), interlökin 6 (IL6) ve prostaglandin E2 (PGE2) dahil) sekrete eden Kupffer hücrelerini, hepatosit sağkalımı üzerinde olumsuz etkiler yaparak aktive ettiği gösterilmiştir (43). Kronik etanol maruziyeti durumunda hepatositler, kronik hepatosit yıkımı-yenilenmesi, Stellat hücre aktivasyonu, siroz ve nihayetinde TNF α 'nın sitotoksik etkilerine karşı artmış sensitivite gösterir (44).

Alkol ayrıca oksidatif stres mekanizmaları yoluyla karaciğere de zarar verir. Alkolik hepatitte, lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan artmış izoprostan seviyeleri saptanmıştır (43). Oksidatif stres, çeşitli şekillerde hepatokarsinogeneze katkıda bulunabilir. Birincisi, oksidatif stres, HSK öncülü olan fibroz ve siroz gelişimini teşvik eder. Sirotik mikro ortamın pro-kanserojen etkisi, PDGF transgenik farelerin HSK'ya ilerleyen fibroz geliştirdiği farede gösterilmiştir. Stellat hücreleri, hasarlanmış karaciğerde kollajen birikiminin ana kaynağı olduğundan, izoprostanlarla tedavi yoluyla kültürle elde edilmiş Stellat hücrelerinin oksidatif stres indüksiyonunun, fibrotik yanıtın özellikleri olan artmış hücre proliferasyonunu ve kollajen sentezini teşvik edebileceği dikkate değer bir bulgudur. İkincisi, etanol kaynaklı oksidatif stres, STAT1 (sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 1)'in tirozin fosforilasyonunda azalma, STAT1'in yönlendirdiği interferon γ (IFN γ) sinyal aktivasyonunda azalma, hepatosit hasarı ile de sonuçlanan IFN γ 'nın protektif etkisinin kaybı gibi HSK ile ilgili sinyal yolları üzerinden etkili olabilir. Oksidatif stres ayrıca onkojenik mutasyonların birikmesine de neden olabilir. Örneğin, aşırı demir yükü (kalıtsal hemokromatoz) ile ilişkili artmış oksidatif stres, sonuçta ortaya çıkan HSK s50'deki p53 mutasyonları ile ilişkilendirilmiştir. Son olarak, spekülatif olmasına rağmen, oksidatif stres telomer kısalmasını hızlandırabilir ve bu da karaciğer sirozu, kromozom dengesizliği ve nihayetinde HSK gelişimini tetikler (34).

2.2.2.1.3. Aflatoksin-B1 Kaynaklı Hepatokarsinogenez

AFB1 fungal toksinin yutulması da HSK gelişimi için yüksek bir risk oluşturmaktadır. AFB1 bir mutajen olarak işlev görüyor gibi görünmektedir ve spesifik bir p53 mutasyonu ve HRAS56 gibi onkojenlerin birlikte çalışan mutasyonel aktivasyonu ile ilişkilidir (45,46). HCV'nin neden olduğu ve alkolün neden olduğu hepatokarsinogenezin aksine, AFB1 maruziyeti ile siroz gelişimi arasında net bir bağlantı yoktur, bu da bu toksinin mutasyonel etkilerinin HSK gelişiminin birincil nedeni olabileceğini gösterir. AFB1 maruziyetinin sıklıkla HBV enfeksiyonu ile birlikte var olduğunu ve bu tür bireylerin bu faktörlerden sadece birine maruz kalmaya kıyasla HSK geliştirme riskinin 5-10 kat arttığını belirtmek gerekir (47). Bu sinerjinin mekanik temeli bilinmemekle birlikte, işbirliğinin kronik HBV enfeksiyonu sırasında AFB1 ile indüklenen mutagenезden ve sürekli hepatosit rejenerasyonundan kaynaklanacağı makul görünmektedir.

2.2.2.1.4. Hepatokarsinogenezde Ortak Moleküler Temalar

Çeşitli hepatokarsinogenez mekanizmalarının incelenmesi, ortak patojenetik yollara ve süreçlere işaret etmektedir. Özellikle p53 inaktivasyonu veya mutasyonu, HBV, HCV ve AFB1 ile indüklenen HSK'da tutarlı bir olay gibi görünmektedir. Ayrıca, iltihaplanma, sürekli nekroz ve rejenerasyon döngüleri ve oksidatif stres, HBV, HCV ve alkole bağlı hepatokarsinogenezin karakteristiğidir ve bu süreçlerin, HSK gelişimine temel yollarla katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Hem HBV hem de HCV, patojenik ilişkisini de gösteren Mitojenle Aktive Edilmiş Protein Kinaz (MAPK) yolunu etkinleştirir (34).

Bazı ortak moleküler değişikliklere rağmen, hepatokarsinogenezin hücrel ve moleküler temelleri, çeşitli etiyolojik faktörler arasında önemli ölçüde farklılık gösterme eğilimindedir ve bu tür farklılıklar, mekanik ipuçları ve önleyici veya tedavi edici fırsatlar da barındırabilir. Potansiyel bir fırsat, HBV'nin konakçı genomlarına (HCV'nin aksine) entegre olma eğilimi ile ilgili olabilir ve kanserle ilgili genlerde değişikliklere neden olabilir. Bu entegrasyon sürecinin engellenmesi yeni önleyici yaklaşımlar sağlayabilir. Karaciğer mikroyapısında HCV ve alkolün getirdiği önemli değişiklikler, konakçı-tümör heterotipik etkileşimlerini hedeflemek için yeni terapötik stratejiler de sağlayabilir. Çeşitli etiyolojiler arasındaki bu kadar geniş kapsamlı farklılıklar, sınırlı patojenetik ve tedavi anlayışlarının, belirli bir etiyolojik etkenle bağlantılı olmayan genomik profil verilerinden ortaya çıkacağına da dikkat çeker (34).

2.2.2.2. HSK'da Genetik Ve Epigenetik Olaylar

HSK'nın neoplastik evrimi, diğer kanser türlerinden daha az iyi tanımlanmış çok aşamalı bir histolojik süreçten geçer. Yukarıda belirtildiği gibi, çeşitli HSK indükleyici etiyolojiler, kronik karaciğer hastalığı ile sonuçlanan sürekli hepatosit hasarı ve rejenerasyonu döngülerine neden olur. Yenilenen hepatositlerin hiperplastik nodülleri normal sitolojik özelliklere sahiptir ve HSK'ya doğru potansiyel bir ilk adımı temsil eder. Bu lezyonlar, net hücre değişiklikleri ve nükleer çapraşıklık gibi anormal sitolojik özelliklere sahip pre-malign displastik nodüllere ilerleyebilir ve bu lezyonlar, anormal karaciğer yapısını gösteren trabeküllerin artan kalınlaşması ile ilişkilidir. Bu displastik nodüller, yukarıda bahsedilen tüm anormal özelliklere ek olarak, çevredeki fibröz stroma ve damarları invaze etme kapasitesi ile donatılmış ve bazen metastatik potansiyele sahip olan HSK'ya dönüşebilir (47). İnsan HSK'sının moleküler analizi, tümör protein 53 (TP53), β -katenin, ErbB reseptör ailesi üyeleri, MET ve ligand hepatosit büyüme faktörü (HGF), CDK4 İnhibitör Proteini (INK4a), E-kadherin ve siklooksijenaz 2 (COX2), p16 dahil olmak üzere anahtar onkojenlerin ve tümör baskılayıcı genlerin deregülasyonuna neden olan birçok genetik ve epigenetik değişiklik göstermiştir (34).

2.2.2.2.1. P53 Tümör Baskılayıcı Genler

P53 eksikliğinin HSK gelişimine katıldığı yaygın olarak kabul edilmekle birlikte, p53 mutasyonunun kanserin başlamasına, ilerlemesine veya her ikisine de katkıda bulunup bulunmadığı, aktif araştırma alanı olarak kalmaya devam etmektedir. Bir HBx transgenik fare modelinde p53'ün HBx tarafından fonksiyonel inaktivasyonu (p53'ün sitoplazmaya sekestrasyonu yoluyla), HSK'larda belgelendi. Dahası, p53'teki mutasyonlar sadece daha büyük HSK'larda tespit edilmiştir, bu da p53'ün tam genetik inaktivasyonunun geç evre hastalığa ilerleme ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. İnsanlarda, HBV ve HCV ile ilişkili HSK'ların analizleri, ilerlemiş malignitelerde (% 43) rejeneratif nodüllere (~% 7) göre daha fazla p53 mutasyonu sıklığı göstermiştir (48,49,50). Bu tür modellerde ilerlemede bir rolü olduğunun göstergesi olsa da, p53 mutant rejeneratif nodüllerin üretken bir kanserojen süreci 'başlatanlar' olduğu veya nadir p53 mutant hücrelerinin rejeneratif nodüllerde çok daha yaygın olduğu, ancak geleneksel sıralama yaklaşımları ile saptanmadığı olasılıklarını dışlamazlar. AFB1 bağlamında, yüksek AFB1 maruziyet bölgeleri erken evre HSK lezyonlarında sık p53 mutasyonları gösterirken, düşük AFB1 maruziyet bölgeleri, HSK'nın çok daha sonraki aşamalarında p53 mutasyonları gösterir (51,52).

Yukarıdaki verilere dayanarak, p53 mutasyonunun içeriğe bağlı olarak HSK başlangıcında veya ilerlemesinde çalışabileceği makul görünmektedir. AFB1 varlığında, bu mutasyon, diğer işbirliği yapan olaylarla başlatmayı yönlendirmeye hizmet edebilir. Rejenerasyonu, oksidatif stresi ve telomer erozyonunu tetikleyenler gibi diğer etiyolojiler bağlamında, p53 kaybı, aktifleştirilmiş DNA hasarı sinyali karşısında sürekli proliferatif potansiyeli kolaylaştırarak, HSK ilerlemesinde daha belirgin bir role sahip olabilir; HSK'da genomik kararsızlığa katkıda bulunur. Bu çizgiler boyunca, germ hattı mutasyonu yoluyla p53 heterozigotitesi, HSK'nın kronik karaciğer hastalığı modelinde kısa telomerlere sahip farelerde HSK'ya ilerlemesini mümkün kılar ve p53'ün, karaciğer tümörünün ilerlemesinde telomer kaynaklı kromozomal kararsızlıkla işbirliği yaptığını gösterir (53).

2.2.2.2.2. β -katenin

β -katenin, Wnt sinyal yolunun çok önemli bir aşağı akış bileşenidir. Wnt sinyali devreye girdiğinde, adenomatoz polipozis coli (APC) ve Axin proteinleri artık β -katenin'e bağlanmaz ve sonuçta β -katenin stabilizasyonu ve transkripsiyon faktörlerinin Tcf ailesi ile ilişkili olduğu çekirdeğe translokasyonu oluşur. Bu transkripsiyon faktör kompleksi, MYC, siklin D1, COX2 ve matris metaloproteinaz 7 (MMP7) dahil olmak üzere kanserle ilgili süreçleri yöneten bir dizi hedef geni transaktive eder (54). β -katenin mutasyonları ve artmış nükleer ekspresyon insan HSK'da tespit edilmiştir (55). β -katenin aşırı ekspresyonu ve mutasyonları, HBV ile ilişkili HSK'lara kıyasla HCV ile ilişkili HSK'larda daha sık görülür. Bununla birlikte, β -katenin, hepatoma hücrelerinde HBx proteini tarafından stabilize edilir ve bu nedenle HBV ile ilişkili HSK'da rol oynar (34).

Genomik kararsızlıkla karakterize edilmeyen HSK'larda β -katenin mutasyonlarının tipik olduğu da öne sürülmüştür. Artan heterozigotluk kaybı ile tespit edildiği üzere yüksek genomik kararsızlık oranlarına sahip insan HSK'ları, çok düşük seviyelerde β -katenin mutasyonları gösterir (56). Fareler üzerinde yapılan çalışmalar, HSK'ların yüksek oranda β -katenin mutasyonuna veya yüksek genomik kararsızlığa sahip olduğunu göstermiştir. Bu provokatif bulgular, Wnt sinyal yolunun durdurulmasının hepatokarsinogenez için alternatif bir yolu temsil edebileceğini göstermektedir (57).

2.2.2.2.3. ErbB Reseptör Ailesi

Reseptör tirozin kinazların ErbB ailesi, çeşitli insan kanserlerinin gelişiminde rol oynayan dört üyeden (ErbB1-ErbB4) oluşur. Bu reseptör tirozin kinazlarının incelenmesi, HSK vakalarının

%68'inde ErbB1'in (epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) olarak da bilinir) aşırı ekspresyonunu, % 84'ünde ErbB3, % 21'inde ErbB2 (HER2 olarak da bilinir) ve ErbB4'ün % 61 (ancak daha düşük bir seviyede) ErbB1 ve ErbB3 ekspresyonu, yüksek proliferasyon indeksi, intrahepatik metastaz, farklılaşma ve tümör boyutu gibi daha agresif bir gidişatla ilişkilendirir (58). ErbB1'in hepatokarsinogenezin ayrılmaz bir parçası olabileceğine dair daha fazla destek, insan HSK hücre büyüme inhibisyonu, hücre döngüsü durması ve apoptoz ile sonuçlanan ve ayrıca HSK'nın bir sıçan modelinde aktivite gösteren gefitinib tarafından ErbB1'in inhibisyonundan gelir. ErbB reseptör ailesinin hepatokarsinogenezdeki rolüne ilişkin daha fazla kanıt, farelerde yapılan çalışmalardan gelmektedir. Hepatokarsinogen tedavisi, Transforming Growth Factor α (TGF α) transgenik suşunda HSK gelişimini hızlandırırken, TGF α -eksik farelerde daha küçük hepatik neoplazmalar oluşturur. Bileşik TGF α ve MYC transgenik fareler, bazıları retinoblastom (RB) tümör baskılayıcı lokusu içeren insan HSK'larındakilere benzer olan, Transforming Growth Factor β 1 (TGF β 1) sinyalizasyonunun bozulması ve kromozomal kayıplarla ilişkili artmış hepatokarsinogenez gösterir. TGF α ayrıca, HSK insidansını etkili bir şekilde arttırmak için HBV transgenik suşları ile işbirliği yapabilir (34).

2.2.2.2.4. MET ve HGF

MET reseptörünün aşırı ekspresyonu, gelişmiş insan HSK'larında bildirilmiştir. MET sinyalizasyonunun HSK gelişimindeki rolü fare modellerinde doğrulanmıştır, bu sayede en güçlü hepatosit mitojenlerinden biri olan MET ligandı HGF için transgenik fareler, 1,5 yaşında HSK'lar geliştirir (59). Buna uygun olarak, indüklenebilir bir aktive MET transgeninin hepatik yönelimli ekspresyonu, HSK'nın gelişmesiyle sonuçlandı ve transgen ekspresyonunun yok olması, apoptoz ve bozulmuş hücre proliferasyonu ile tümör gerilemesi ile sonuçlandı (60).

2.2.2.2.5. Kanserle İlgili Genlerin Metilasyonu

İnsan HSK'da anormal DNA metilasyon modelleri bildirilmiştir. Metilasyon, hepatokarsinogenezin en erken aşamalarında ve daha büyük ölçüde tümör ilerlemesinde tespit edilmiştir. HSK'daki spesifik hipermetilasyon olayları, diğerleri arasında p16 (INK4a), E-cadherin, COX2, apoptozla ilişkili benek benzeri proteini (ASC) ve silinmiş karaciğer kanseri 1 (DLC1) genini hedef almıştır. Bu genlerden bazılarının hepatokarsinogenezdeki hipermetilasyonunun biyolojik önemi, HSK hücre hatlarında değerlendirilmiştir. Spesifik olarak, hepatom hücrelerinin bir demetile edici ajan ile tedavisi, her ikisi de hücre proliferasyonunun inhibisyonu ile bağlantılı

olan p16 (INK4a) ve COX2 ekspresyonunu artırır. Bu nedenle, anahtar kanser genlerinin epigenetik susturulması, hepatokarsinogenez ile ilgili görünmektedir ve yeni bir anti-onkojenik ajan sınıfının geliştirilmesi için başka bir yol sağlayabilir (34).

2.2.3. Hepatosellüler Karsinoma Belirtileri; Tanı Ve Evrelemesi

2.2.3.1. Hepatosellüler Karsinoma Belirtileri Ve Tanı

HSK'da medyan sağ kalım 6-20 ay arasındadır. Kompanse sirozu olan bir kişide asit, ensefalopati, sarılık ya da varis kanaması gibi dekompanzasyon bulguları ortaya çıktığında HSK'dan şüphelenmek gerekir. Bu komplikasyonlar da sıklıkla tümörün hepatik ya da portal vene uzanımıyla, ya da tümör tarafından oluşturulan arteriovenöz şant sonucudur. Bazı hastalarda karın ağrısı, kilo kaybı, palpabl kitle, diyare, obstruktif sarılık, intraperitoneal kanama, paraneoplastik semptomlar (hipoglisemi, eritrositoz, hiperkalsemi, deri bulguları gibi) tespit edilebilir. Semptomatik HSK'da 5 yıllık sağkalım % 0- 10 iken rezeksiyon veya karaciğer nakli yapılan grupta bu oran % 50 civarındadır. Bu nedenle erken evre hastalığı yakalamak oldukça önem arzeder (61). Yine de, giderek daha yaygın bir şekilde, hastalar karaciğer nakli için değerlendirilirken veya sirozlu hastalarda rutin taramanın bir parçası olarak asemptomatik aşamada HSK tanısı almaktadır (62).

2.2.3.1.1. Radyolojik Özellikler

Görüntüleme çalışmaları, HSK'nın teşhisinde anahtar rol oynar. HSK'yı teşhis etmek için kullanılan radyolojik tekniklerde sürekli bir gelişme olmaktadır. 20 yıldan daha uzun bir süre önce, karaciğerdeki radyoizotop taramaları intrahepatik kitlelerin varlığını göstermek için kullanılırdı. Ancak bu karaciğer taramaları, özellikle küçük tümörler için hem duyarlılık hem de özgüllükten yoksundur. Tipik olarak oldukça vasküler olduğundan ve rezeksiyon öncesi değerlendirmenin rutin bir parçası olduğundan, anjiyografi, HSK'yı saptamak için kullanılmıştır. Çapı 2 cm'den küçük olan küçük tümörleri tespit etmekteki hassasiyeti son zamanlarda sorgulanmaktadır. Anjiyografinin rolü, kemoembolizasyon gibi tedavilerin uygulanmasıyla sınırlıdır (63).

2.2.3.1.1.1. Ultrasonografi

Ultrasonografi, HSK'yı tespit etmede rol oynamaya devam etmektedir ve karaciğerdeki çok küçük lezyonları tespit edebilmektedir (64).

Ultrasonografide, HSK genellikle çevredeki karaciğerden farklı ekojeniteye sahip olarak tespit edilir. Küçük tümörler için, HSK tipik olarak hipoekoiktir ancak genişledikçe hiperekoik olabilir. Bir kapsülün varlığı, ultrasonografide de not edilebilir. Ultrasonografi, HSK için bir tarama aracı olarak kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir. Bu ortamda, nispeten yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir. Tanıda kullanımı büyük ölçüde bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile değiştirilmiştir, ancak HSK ile vasküler invazyonun değerlendirilmesi gibi özel durumlarda yararlı olmaya devam etmektedir. Portal vendeki tümör invazyonu, renkli Doppler ultrasonografide pulsatil kan akışının varlığı ile hafif trombüsten ayırt edilebilir. HSK'nın ultrasonografi ile değerlendirilmesine yardımcı olarak birkaç yeni kontrast ajanı değerlendirilmektedir. Örneğin, Levovist (Schering, Berlin, Almanya), HSK'nın alkol ablasyonunun etkinliğini değerlendirmede yararlı olmuştur (64).

2.2.3.1.1.2. Bilgisayarlı Tomografi

HSK'nın BT görüntülemesinin iyileştirilmesinde birkaç önemli gelişme olmuştur. Bunlar, intravenöz kontrast ajanlarının infüzyonundan sonra karaciğerin çok hızlı görüntülenmesine izin veren spiral tarayıcıların kullanımını içerir. İkinci bir büyük gelişme, HSK'nın artan vaskülaritesini hesaba katan daha iyi tarama protokollerinin benimsenmesidir. HSK, kan akımını ağırlıklı olarak hepatik arterden alırken, karaciğerin geri kalanı hem arteriyel hem de portal kanı alır. HSK'lar, arteriyel fazda (intravenöz infüzyondan sonraki ilk 2-40 saniye kontrast infüzyonu sırasında) erken kontrast tutar. Karaciğer parankimi, 50-90 sn arasında gerçekleşen portal venöz faz sırasında görüntülenir (64).

En iyi ekipman ve tekniklerle bile, önemli sayıda tümör nodülü tespit edilmez. Geliştirilmiş BT, yapılan çalışmalarda % 68 duyarlılığa ve % 81 özgüllüğe sahipti (65).

2.2.3.1.1.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme, bazı kurumlarda HSK için tercih edilen teşhis prosedürü haline gelmiştir. Bu, tarayıcı donanımı, yazılımı ve kontrast maddeleri dahil olmak üzere manyetik rezonans görüntüleme teknolojisindeki önemli gelişmeler sayesinde mümkün olmuştur. Tipik olarak, HSK, T-1 ağırlıklı görüntülemelerde hipointens ve T-2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens olmakla birlikte, görünümünde kanama odakları, bakır birikimi, glikojen veya yağlı değişim alanlarına atfedilebilecek önemli değişkenlikler vardır. Çapı 2 cm'den küçük tümörlerde duyarlılık oldukça düşmektedir (66).

2.2.3.1.2. Serum Alfafetoprotein

Serum AFP ölçümleri, HSK'nın tanı ve tedavisinde yardımcı olabilir. HSK'lı hastaların % 70'inden fazlasında AFP 20 ng/ml'nin üzerine yükselmiştir. Bununla birlikte, HSK olmayan kronik viral hepatitte olduğu gibi yüksek derecede nekroinflamatuvar aktivitesi olan hastalarda 10–500 ng/ml'den ve hatta bazen 1000 ng/ml'ye AFP yükselmeleri görülebilir (67).

AFP, tedaviden önce yükselmişse, tedaviye yanıtın izlenmesinde ve HSK tedavisinden sonra nüks etmenin saptanmasında yararlıdır (64).

2.2.3.1.3. Karaciğer Biyopsisi

Karaciğer dokusunun histolojik incelemesi, HSK teşhisinde önemli bir unsurdur ve sıklıkla yapılmaktadır. Bununla birlikte, HSK'nın iğne biyopsisinin rutin kullanımı, özellikle rezeksiyon veya karaciğer nakli ile potansiyel olarak tedavi edilebilen HSK'lı hastalarda tartışmalıdır. Perkütan iğne biyopsisinin olası risklerinden biri, HSK'nın iğne yolu boyunca lokal olarak yayılmasıdır. İlk kanıtlar, iğne biyopsisinden sonra vakaların % 1 kadarında HSK'nın lokal yayılımının meydana geldiğini göstermektedir. Bu endişe nedeniyle, bazı doktorlar, HSK için karaciğer rezeksiyonu veya karaciğer naklinden önce iğne biyopsisi yapılmamasını savunmaktadır. Karaciğerde büyük bir kitle bulunursa biyopsi prosedürüne ihtiyaç duyulmayabilir, belki de serumda belirgin bir şekilde yüksek AFP seviyesi ile ilişkilidir, çünkü tanı açıktır. Bazı riskler ve olası toksisiteler içeren tedaviler planlanıyorsa, HSK'nın mevcut olduğunu kanıtlamak için bir biyopsi prosedürüne dikkat edilmelidir (64).

Biyopsi prosedürleri, birkaç yöntemden herhangi biri ile gerçekleştirilebilir. Tümör büyükse veya karaciğere yaygın bir şekilde yayılmışsa, kör bir biyopsi prosedürü uygulanabilir ve bir kitle hissedilebiliyorsa palpasyonla yönlendirilebilir. Daha tipik olmasına rağmen, iğne biyopsisi prosedürleri radyolojik kılavuzluk altında ultrasonografi veya BT kullanılarak gerçekleştirilir. Açık cerrahi biyopsi prosedürleri bazen, özellikle HSK'dan şüpheleniliyorsa, ancak radyografik yöntemlerle tümör hassas bir şekilde tespit edilemiyorsa, ince iğne aspirasyonu ile elde edilen materyal histolojik, sitolojik olarak veya her iki yöntem kombinasyon halinde kullanılarak değerlendirilebilir (64).

2.2.3.2. HSK'nın Evrelendirilmesi

HSK teşhisi konulduktan sonra, hastanın yönetiminde bir sonraki adım evrelemedir. Kanser evrelemesinin amacı, en uygun tedavi şeklini belirlemeye yardımcı olmak için hastaları tahmini sağkalımlarına göre farklı gruplara ayırmaktır. Belirli bir aşamadaki hastalar, diğer aşamalardaki sağkalımdan açıkça farklı olan homojen bir sağkalıma sahip olmalıdır. HSK, diğer kanser türlerinden farklıdır çünkü sağkalım, ağırlıklı olarak tümörün biyolojisine değil, aynı zamanda, altta yatan karaciğer fonksiyonuna da bağlıdır. Ek olarak, karaciğer nakli dışında, HSK tedavisi için çoğu seçenek, karaciğer fonksiyonunda bir azalmaya neden olur (64).

Dünya genelinde konsensus sağlanmış bir evreleme sistemi yoktur. HSK için şu anda mevcut olan evreleme sistemleri şunları içerir: Patolojik Tümör Nod Metastaz (pTNM), Okuda, Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) ve Barcelona Clinic LiverCancer (BCLC).

2.2.3.2.1. Patolojik Tümör/Nod/Metastaz (TNM) Evreleme Sistemi

pTNM evreleme sistemi, diğer katı tümörler için olana benzerdir ve bu nedenle, altta yatan karaciğer fonksiyonunun miktarı hesaba katılmadığından kullanımı ve doğruluğu sınırlıdır.

Tablo-11: pTNM Evreleme Sistemi

Kategori	Tanım
T	Primer tümör boyutu, sayısı yada yeri
T0	Primer tümör yok
T1	Damar invazyonu olmayan soliter tümör
T2	Damar invazyonu olan soliter tümör veya en büyük çapı 5 cm'den küçük olan multiple tümör
T3	Portal yada hepatik damarların ana dallarından birini invaze eden tümör veya 5 cm'den büyük multiple tümör
T4	Safra kesesi dışında komşu organların doğrudan yada viseral periton perforasyonu ile invazyonu
N	Lenf nodu tutulumu
N0	Lenf nodu tutulumu yok
N1	Lenf nodu metastazı mevcut
M	Metastaz varlığı
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
EVRE	TNM Kategorilerine göre evre
EVRE I	T1 N0 M0
EVRE II	T2 N0 M0
EVRE IIIA	T3 N0 M0
EVRE IIIB	T4 N0 M0
EVRE IIIC	Herhangi bir T N1 M0
EVRE IV	Herhangi bir T herhangi bir N M1

Bu nedenle, HSK için hepatik rezeksiyon uygulanan hastalarda sağkalımı doğru bir şekilde tahmin edememektedir (68).

2.2.3.2.2. Okuda Evreleme Sistemi

Karaciğerin fonksiyonel durumu (albumin, asit, bilirubin) ve tümör boyutu ile ilgili (%50'den az ya da fazla karaciğer tutulumu) parametreleri içerir. Her ne kadar ileri evre hastalığın tanımlanmasında doğruluk oranı yüksek olsa da bu durum erken ve ara evre hastalıkta o kadar geçerli değildir (69).

Ayrıca Okuda sisteminde vasküler invazyon veya nodal metastaz mevcudiyeti değerlendirilmemektedir, dolayısıyla cerrahi planlanan hastalarda yetersiz kalmaktadır.

Tablo-12: Okuda Evreleme Sistemi

Klinik parametreler	Cut-off değerleri	puan
Tümör boyutu	%50 üzeri	1
	%50 altı	0
Assit	var	1
	yok	0
Serum albümin(mg/dL)	3 üzeri	0
	3 altı	1
Serum total bilirubin	3 üzeri	1
	3 altı	0

Toplam puan; 0 ise Evre 1, 1-2 ise Evre 2, 3-4 ise Evre 3

Bu sistem, prognozu çok kötü olan ve muhtemelen yalnızca palyatif bakımla tedavi edilmesi gereken bir hasta alt grubu olan Okuda evre III'ü belirlemede oldukça etkilidir. Bu durum da, hastaları klinik olarak ilgili gruplara ayırma yeteneğini sınırlayabilen geriye kalan sadece 2 aşama bırakır. Okuda I ve II evreleri heterojendir ve özellikle karaciğer nakli ile iyi prognoza sahip hastaları ve hangi tedavi verilirse verilsin kötü prognozlu hastaları içerir (64). Llovet, J.M. ve arkadaşları tedavisiz olarak randomize edilen ameliyat geçirmeyen hastaların doğal öyküsü, hastaları Okuda evresinden daha etkili bir şekilde sınıflandırmayı başardı (70). CLIP puanı, daha sonra tartışılacağı gibi, hastaları sınıflandırmada da daha etkiliydi.

2.2.3.2.3. Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) skoru

Child-Pugh sınıflaması, tümör morfolojisi, serum AFP düzeyi, portal ven trombozu olup olmamasını değerlendirerek prognozu tanımlar. Cerrahi dışı tedavi uygulanan hastalarda sağkalım değerlendirmesinde CLIP skora sisteminin pTNM, Okuda veya Child-Pugh sistemlere göre daha üstün olduğu bildirilmiştir (71). CLIP evreleme sistemi, tabakalı Cox orantılı tehlike modelinin HSK'lı 435 İtalyan hastanın geriye dönük değerlendirmesine uygulanmasına dayanarak geliştirilmiştir (Tablo 4).

Tablo 13: CLIP Evreleme Sistemi

Değerler	0	1	2
Chil-Pugh klas	A	B	C
Tümör morfolojisi	Tek nodul ve alanın %50den azını kaplıyor	Multiple nodül ve alanın %50den azını kaplıyor	Masif veya alanın %50den fazlasını kaplıyor
AFP(ng/mL)	400 altı	400 üzeri	
Portal ven trombozu	hayır	evet	

CLIP puanının Okuda aşamasından üstün olduğu gösterilmiştir çünkü özellikle Okuda evre II'de ve ayrıca Okuda evre I'de sağkalımdaki değişkenliği daha iyi açıklayabilir (71,72).

CLIP puanı, matematiksel olarak Okuda ve BCLC'den daha sağlam olsa da, cerrahi rezeksiyon veya karaciğer nakli gibi radikal veya iyileştirici tedavi gören popülasyonlarda yeterince değerlendirilmemesi nedeniyle sınırlıdır. Bazı gruplar CLIP skorunu eleştirmektedir çünkü bireysel bir hasta için evre hangi tedavi yönteminin en iyi olduğunu tahmin etmiyor gibi görünmektedir, ancak diğer gruplar CLIP skorunda kullanılan parametrelerin, HSK için çeşitli tedaviler alan hastalara yardımcı olduğunu öne sürmektedir (73,74).

2.2.3.2.4. Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Evreleme Sistemi

Karaciğer fonksiyon durumu, tümör evresi, fiziksel durum ve kansere bağlı semptomlarla ilgili değişkenleri kullanır (70). BCLC evreleme sistemi sağkalım analizinde en yüksek prediktif değere sahiptir (75).

BCLC evreleme sistemi, Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışmaları Derneği (AASLD) ve Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği (EASL) tarafından kabul edilmiş ve yaygın olarak klinik çalışmalarda ve rutin pratikte kullanılmaktadır. BCLC evreleme sisteminin en büyük avantajı tümör evresini tedavi seçeneği ile ilişkilendirmesi, daha önceden yayınlanmış pek çok kohort ve randomize kontrollü çalışmalara dayalı olarak her tedavi seçeneği için tahmini sağkalım sonuçları vermesidir. Tedavi protokolünü belirlemede ve küratif tedaviden yarar görebilecek erken evre hasta grubunun seçiminde BCLC evrelemesi oldukça kabul görmektedir (76).

BCLC evreleme sistemi, araştırmacıların homojen tümör özelliklerine, altta yatan hepatik fonksiyona ve tedavi yöntemlerine sahip hasta gruplarında gerçekleştirilen çeşitli çalışmaların sentezine dayanmaktadır (Tablo 5) (77).

Tablo-14: BCLC Evreleme Sistemi

BCLC Evresi	Performans durumu	Tümörün evresi	Okuda	Karaciğer fonksiyon durumu
Evre A:erken HSK	0			
A1	0	Tek, <5 cm	I	Portal ht yok. Bilirubin normal
A2	0	Tek,<5 cm	I	Portal ht Bilirubin normal
A3	0	Tek,<5 cm	I	Portal ht Bilirubin artmış
A4	0	3 tümör <3 cm	I-II	Child-Pugh A-B
Evre B:orta HSK	0	Geniş multinodüler	I-II	
Evre C:ileri HSK	1-2	Vasküler invazyon Ekstrahepatik yayılım	I-II	Child-Pugh A-B
Evre D:son dönem HSK	3-4	Herhangi bir		Child-Pugh C

Tümörün durumu Evre A ve B:tüm kriterler sağlanmalıdır. Evre C:en az bir kriter; performans durumu 1-2 veya vasküler invazyon/ekstrahepatik yayılım. Evre D:en az bir kriter;+performans durumu 3-4 veya Okuda evre III/Child-Pugh C.

BCLC evreleme sistemine göre asemptomatik çok erken-erken evre (evre 0-A) hastalarda (karaciğer fonksiyonları korunmuş, Child–Pugh A ve B, 5 cm altı tek ya da 3cm’nin altında 3’e kadar nodülü olan hastalar) etkin bir şekilde küratif tedavi rezeksiyon, karaciğer transplantasyonu veya perkutan lokal ablasyon tedavisi) yapılabilir. Ara evre veya evre B, asemptomatik HSK

hastaları (makrovasküler invazyonu veya metastazı olmayan, Child–Pugh A ve B evre, büyük-multifokal kitlesi olan hastalar) transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) için en uygun gruptur. Kanserle ilgili semptomları, vasküler invazyonu veya metastazı olan ileri evre hastalarda (stage C) sorafenib ile kemoterapi tek tedavi seçeneğidir. Terminal dönem (stage D) hastalara ise destek tedavisi önerilmektedir (78). Dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta bazı hastaların özel klinik durumlarına bağlı olarak evreleri için önerilen tedavi protokolüne uygun olmayabileceği ve protokol dışında bir yol izlenebileceğidir. Örneğin; tümör lokalizasyonuna bağlı (safra yollarına, safra kesesine ya da vasküler yapılara yakın tümörler) radyofrekans ablasyon(RFA) ya da perkutan etanol enjeksiyonu uygulanamayan hastalarda, primer küratif tedavi başarısız olduğunda veya eşlik eden komorbid durumlarda TAKE yapılabilir (79).

2.2.4. Hepatosellüler Karsinomanın Tedavisi

Daha önceki dönemlerde HSK olguları artık hastanın semptomatik olduğu, karaciğer fonksiyonlarının bozulduğu ilerlemiş evrelerde tanı almakta iken şu anda tarama ve takip programları sayesinde hastalar kansere bağlı semptomlar ortaya çıkmadan, karaciğer rezervi korunmuşken, erken evrelerde tanı alabilmekte ve sağkalım süresini uzatacak pek çok tedavi seçeneğine sahip olmaktadır (78,80).

Bununla birlikte en iyi sonuçlara ulaşabilmek adına her hasta için en uygun tedavi seçeneği belirlenmeli ve uygulanmalıdır (78). BCLC kriterlerine göre HSK olguları tümör yükü, karaciğer rezervi ve hastanın genel durumuna göre en iyi tedavinin belirlenmesine yönelik olarak evrenlenmektedir. Bu sisteme göre HSK 5 evrede değerlendirilmektedir.

2.2.4.1. HSK'un Evrelerine Göre Tedavi Değerlendirmesi

2.2.4.1.1.Çok Erken Evre HSK

Çok erken evre HSK, <2 cm çapında asemptomatik soliter HSK olarak tanımlanır. Çok erken evre HSK ve Child-Pugh A karaciğer fonksiyonu olan hastalar için Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği-Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışmaları Derneği (EASL-AASLD) tarafından cerrahi rezeksiyon önerilmektedir (81). Çok erken evre HSK'nın karaciğer rezeksiyonundan sonra 5 yıllık genel sağkalım ve nüks oranları bildirildiğine göre sırasıyla % 70 ve % 68'dir (82). Uydu nodüllerinin ve trombosit sayısının <150.000 / µl'nin varlığı bağımsız olarak

sağkalımla ilişkiliyken, uydu nodüllerinin ve sirozun varlığı ve anatomik olmayan rezeksiyonun kullanımı tümör nüksü ile bağımsız olarak ilişkilidir (82). Perkütan ablasyon çok erken evre HSK için kabul edilebilir bir sonuç elde edebilir: 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı % 62 ve 5 yıllık genel sağkalım oranı % 78 (83). Ayrıca, RFA'nın operabl HSK'lı hastalarda, inoperabl HSK'lı hastalara göre daha iyi bir genel sağkalıma yol açtığı öne sürülmüştür. Bazı gruplar daha az yan etki ile ilişkili olduğu için rezeksiyon mümkün olduğunda bile RFA'nın birinci basamak tedavi olarak değerlendirilmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir (84). Cerrahi rezeksiyonun RFA'dan üstün olup olmadığı konusu tartışmalıdır. Bu nedenle, lokal ablasyonun çok erken evre HSK için ilk basamak tedavi olarak veya cerrahi rezeksiyonun yerine geçmesi için önerilmeden önce daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

2.2.4.1.2. Erken Aşama HSK

Erken evre HSK, Milan kriterlerine göre şu şekilde tanımlanır: ≤ 5 cm çapında tek bir tümör nodülü veya 3 cm çapında ≤ 3 nodül (85). Tüm HSK hastalarının yaklaşık % 25'i erken evre HSK ile teşhis edilir. EASL-AASLD kılavuzlarına göre, erken evre HSK, karaciğer nakli veya RFA için bir endikasyondur (81). Karaciğer nakli optimal yaklaşımdır, ancak karaciğer nakli uygun olmadığında lokal ablasyon yerine geçebilir. Soliter tümörü olan ve portal hipertansiyonu olmayan hastalarda karaciğer rezeksiyonu düşünülmelidir (86). Milan kriterlerini karşılayan ve ardından karaciğer nakli yapılan hastaların 4 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla % 85 ve % 70'tir (87). Erken evre HSK tedavisinde karaciğer naklinin mükemmel etkinliğine rağmen, bekleme süresi boyunca donör karaciğer eksikliği veya tümör progresyonu kaçınılmaz olarak hastaların bekleme listesinden çıkmasına neden olur. Aylık bırakma oranı yaklaşık % 4'tür (88,89). Bu nedenle, başta RFA olmak üzere lokal ablatif tedaviler, Milan kriterlerini karşılayan erken evre HSK için alternatif tedaviler olarak araştırılmıştır. Yakın tarihli bir meta-analiz, cerrahi rezeksiyonun daha uzun genel sağkalım, daha uzun rekürrensiz sağkalım ve düşük lokal nüks oranına yol açması nedeniyle RFA'dan daha üstün olduğunu göstermesine rağmen, analiz esas olarak randomize olmayan kontrollü çalışmalara dayanıyordu (90). Sonuç, bu nedenle dikkatle yorumlanmalıdır. Lokal ablatif tedavi ve cerrahi rezeksiyonun erken evre HSK tedavisi için eşdeğer etkinliğe sahip olup olmadığını açıklığa kavuşturmak için daha fazla randomize kontrollü çalışma gereklidir.

2.2.4.1.3. Orta Evre HSK

Kanserle ilişkili semptomlar, makrovasküler invazyon veya ekstrahepatik yayılım olmaksızın büyük veya multifokal bir tümör kitlesi ile başvuran Child-Pugh A ve B karaciğer fonksiyonu olan HSK hastalarına orta evre HSK tanısı konur. Transarteriyel tedavi, özellikle transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE), EASL-AASLD kılavuzlarına göre, HSK'nın bu aşaması için önerilmektedir. Bu hasta popülasyonunda da bir cerrahi yaklaşım benimsenmiştir. Karaciğer naklinin orta evre HSK için kritik kabul edilmesi gerektiği öne sürülmüştür. Bununla birlikte, orta evre HSK için cerrahi rezeksiyon, kötü uzun vadeli sağkalım oranları ile ilişkilidir; cerrahi rezeksiyon sonrası 3, 5 ve 10 yıllık sağkalım oranlarının sırasıyla % 35,1, 18,2 ve 3,5 olduğu bildirilmektedir (87).

2.2.4.1.4. İleri Evre HSK ve Terminal Evre HSK

Kanserle ilişkili semptomlar, vasküler invazyon veya ekstrahepatik yayılım gösteren HSK'nın ileri aşamada olduğu kabul edilir. Bu aşama için tedavi önerisi oral Sorafenib tedavisidir. Sorafenib uygulamasından sonra sağkalımdaki iyileşmelere rağmen, HSK'nın bu evresine sahip hastalar için prognoz hala zayıftır ve medyan genel sağkalım oranı 6,5-10,7 aydır. Terminal evre HSK, fiziksel kapasitede ciddi bozulma ve karaciğer yetmezliği, vasküler invazyon veya ekstrahepatik yayılma ile ilgili semptomları içerir. Bu aşamada sadece semptomatik tedaviler mevcuttur ve medyan sağkalım 3 ayın altındadır (87).

EVRE (BCLC)	Çok Erken(0)	Erken(A)	Orta(B)	İleri(C)	Terminal(D)
Kriter	Tek < 2 cm	Tek ya da 2-3 nodül < 3 cm	Multinodüler rezekte edilemeyen	Portal invazyon Ekstrahepatik yayılım	Son Evre
AASLD	1- Rezeksiyon 2- Ablasyon 3- Karaciğer transplantasyonu	1- Rezeksiyon 2- Ablasyon 3- Karaciğer transplantasyonu	Lokorejyonel terapi	Sistemik terapi	En iyi destek tedavisi
APASL	1- Rezeksiyon 2- Ablasyon 3- Karaciğer transplantasyonu	1- Rezeksiyon veya ablasyon 2- Karaciğer transplantasyonu	1- TAKE 2- SIRT 3- Radyoterapi	Sorafenib	En iyi destek tedavisi
EASL	1- Rezeksiyon 2- Ablasyon 3- Karaciğer transplantasyonu	1- Rezeksiyon 2- Ablasyon 3- Karaciğer transplantasyonu	Lokorejyonel terapi	İlk sıra: sorafenib veya lenvatinib İkinci sıra: regorafenib veya cabozantinib	En iyi destek tedavisi

Şekil-6: Uluslararası Kılavuzlar Tarafından HSK Tedavisinde Aşamaya Bağlı Tavsiyeleri

AASLD, Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği; APASL, Asya Pasifik Karaciğer Çalışmaları Derneği; BCLC, Barselona Kliniği Karaciğer Kanseri; EASL, Avrupa Karaciğer

Çalışmaları Derneği; SIRT, seçici dahili radyasyon tedavisi; TAKE, transarteriyel kemoembolizasyon (91).

2.2.4.2. HSK için Terapötik Yaklaşımlar

2.2.4.2.1. Karaciğer Rezeksiyonu

Cerrahi rezeksiyon, potansiyel olarak iyileştirici bir tedavi olarak kabul edilir ve dikkatle seçilmiş HSK hastaları için kabul edilebilir bir sonuç sunar. Cerrahi rezeksiyon için en iyi adaylar, çok erken veya erken evre HSK olan hastalardır, ancak HSK'nın daha ileri evrelerine sahip hastalarda da rezeksiyon kabul edilebilir sonuçlar ile bildirilmiştir. Tümör boyutu, tümör nodülleri, karaciğer fonksiyonu ve portal basıncı, karaciğer rezeksiyonundan sonra prognostik belirleyiciler olarak tanımlanmıştır. Karaciğer nakli ve lokal ablatif tedaviye belirgin üstünlüğü göz önüne alındığında, çok erken ve erken evre HSK ile başvuran hastalar için cerrahi rezeksiyon muhtemelen birincil yaklaşım olarak kalacaktır. Karaciğer nakli daha iyi bir sonuç sunsa da, donör karaciğer eksikliği bilinen bir gerçektir. Cerrahi rezeksiyon ayrıca, lokal ablatif tedavi ile elde edilemeyen kanserli bir numunenin tam patolojik analizini de sağlar. Tam rezeksiyon rekürrensi azaltmak için zorunludur, ancak postoperatif karaciğer yetmezliğini önlemek için yeterli büyüklükte bir karaciğer kalıntısı gereklidir. Büyük karaciğer rezeksiyonu mümkündür ve sirotik olmayan bir karaciğerin % 70'ine kadar rezeksiyonu, karaciğer rezeksiyonundan sonra karaciğer kitlesini ve fonksiyonunu eski haline getiren kompanseuar büyüme olan karaciğer rejenerasyonunun meydana geldiği göz önünde bulundurularak rezeke edilebilir. Rezeksiyon için minimum kritik kalıntı karaciğer hacmi sirotik olmayanlar için yaklaşık % 25 (% 15-40) ve sirotik karaciğerler için % 50'dir (% 25-90). Gelecekteki karaciğer kalıntısının tahmini hacmi bu kriterleri karşılamadığında, preoperatif portal ven embolizasyonu (PVE) önerilir. Preoperatif PVE'nin sirotik hastalarda postoperatif komplikasyon oranını azalttığı, ancak karaciğerleri normal olan hastalarda azaltmadığı bildirilmiştir. Karaciğer rezeksiyonu sonrası nüks, ideal sağkalıma ulaşmanın önündeki başlıca engel olmaya devam etmektedir ve 5 yıllık nüks oranları yaklaşık % 70'tir. Karaciğer rezeksiyonu sonrası HSK hastaları için prognoz, esas olarak HSK'nın nüksetmesinden, ya gerçek bir rekürrens ya da sirotik bir karaciğerde de novo tümör büyümesinden etkilenir. Küratif rezeksiyon sonrası rekürrense katkıda bulunan risk faktörleri henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Rezeke edilen primer HSK'nın intrahepatik yayılımı kavramsal olarak erken rekürrensele ilişkilendirilirken (rezeksiyondan sonraki 2 yıl içinde), rezeksiyon sonrası kalan karaciğerdeki prekanseröz lezyonlar daha sonraki rekürrensele ilgili olabilir. Re-rezeksiyon, RFA ve kurtarma karaciğer nakli, intrahepatik rekürrens

için potansiyel terapötik yaklaşımlardır. Tekrarlayan HSK, Milan kriterlerini karşılıyorsa, kurtarma karaciğer nakli de düşünülebilir. Özenle seçilmiş hastalar için, kurtarma karaciğer nakli, birincil karaciğer nakli ile elde edilene benzer şekilde, yaklaşık % 70'lik 5 yıllık bir sağkalım oranına ulaşabilir (87).

2.2.4.2.2. Karaciğer Nakli

İlk başarılı ortotopik karaciğer nakli ABD'de Thomas Starzl tarafından 1969 yılında yapılmıştır. Şimdiye kadar değişik etiyolojik nedenlerle akut ve kronik karaciğer yetmezliği nedeniyle 80.000'e yakın karaciğer nakli yapılmıştır. Son 25 yılda sağkalım oranında önemli bir iyileşme elde edilmiştir. Karaciğer nakli ile, retrospektif olarak 1 yıllık %96, 10 yıllık %71 sağkalım elde edilmiştir (92).

Karaciğer nakli, cerrahi rezeksiyondan daha iyi bir onkolojik sonuç sunar çünkü sadece karaciğerdeki tüm kanser öncesi ve kanserli lezyonları ortadan kaldırmakla kalmaz, aynı zamanda birlikte var olan karaciğer hastalığını da iyileştirir. Donör karaciğerinin azlığı, HSK hastaları için ana engel olmaya devam etmekte ve nakil için bekleme süresini uzatmaktadır. Bekleme süresi boyunca HSK ilerlemesi hastaların bekleme listesinden çıkmasına neden olur; aylık bırakma oranının % 4 olduğu bildirilmektedir (88,89).

Bu soruna potansiyel bir çözüm, çoğunlukla Asya'da uygulanan canlı bağışla donör havuzunu artırmak, bekleme listesindeki HSK hastaları için yerel ablatif tedaviler gibi köprüleme terapileri kullanmak ve önceliklendirme politikalarını uygulamaktır (87).

Mevcut strateji, nakil için tahmini bekleme süresi altı aydan daha uzun olduğunda tümör progresyonunu azaltmak için köprü tedavisi olarak RFA veya TAKE kullanmaktır. Perkütan tedaviler, cerrahi rezeksiyondan daha maliyet etkindir. RFA'nın karaciğer nakline bir köprü olarak kullanılması, HSK hastalarının, nakil sonrası sonuçları etkilemeden daha uzun süre bekleme listesinde kalmalarına olanak tanıdığını bildirmiştir. Dahası, nakilden önce TAKE'ye zayıf yanıt, nakil sonrası rekürrens bir göstergesidir. HSK'nın Milan kriterlerine göre aşağı evrelendirilmesi, kabul edilebilir sağkalım oranları ile bu tedavilerin başka bir yararı olabilir (87).

2.2.4.2.3. Lokal Ablatif Tedavi

Lokal ablatif tedavi iki kategoriye ayrılabilir: kimyasal ablasyon ve termal ablasyon. Kimyasal ablasyonda yer alan maddeler etanol ve asetik asittir, termal ablasyon ise radyofrekans, mikrodalgalar, kriyoablasyon, lazerler ve ultrason kullanır. Karaciğerle sınırlı küçük HSK'ları olan ve bozulmuş karaciğer fonksiyonu nedeniyle rezeke edilemeyen hastalarda lokal ablasyon önerilmektedir (93).

Lokal ablatif terapilerden biri olan perkütan etanol enjeksiyonunun özellikle bozulmuş karaciğer işlevleri nedeniyle karaciğer naklinin kontrendike olduğu durumlarda, kolay uygulanabilirliği ve iyileşme sağlayabilmesi, sağlam karaciğere zarar vermemesi ve yan etkisinin az olması nedeniyle son yıllarda sık olarak kullanılmaktadır. Perkütan etanol enjeksiyonu, karaciğerde her biri 3 cm'den küçük 4'ten az lezyonu olan veya 5 cm'den küçük tek lezyonu olan hastalarda önerilmektedir (94).

Lokal ablatif terapinin, özellikle RFA'nın, özellikle çok erken ve erken evre HSK için etkili olduğu zaten kanıtlanmıştır; ancak cerrahi rezeksiyona üstünlüğü tartışmalıdır. RFA, diğer tüm lokal ablatif tedavilerden üstün görünmektedir. Rezeke edilemeyen HSK için, lokal ablatif terapinin de TAKE ile kombine edildiğinde etkili olduğu gösterilmiştir (87).

2.2.4.2.4. Transarteriyel Tedavi

Karaciğer ve HSK'ya kan akımındaki farklılıklar, transarteriyel tedavinin teorik temelini oluşturur. Karaciğer kan kaynağının % 25'ini hepatik arterden ve % 75'ini portal venden alırken, HSK kan kaynağının % 90'ını hepatik arterden ve sadece % 10'unu portal venden alır (95). Bu fark, bölgesel kemoterapi ile veya tek başına transarteriyel obstrüksiyonun, HSK'ya kan beslemesini bloke etmek ve karaciğere kan akışını önemli ölçüde etkilemeden tümör nekrozunu indüklemek için gerekçesini sağlar. Transarteriyel tedaviler TAKE, TAE, transarteriyel hafif embolizasyon, transarteriyel kemoterapi ve transarteriyel radyoembolizasyonu içerir, ancak optimal prosedür tartışmalıdır (96). Bazı raporlarda transarteriyel tedavi karaciğer yetmezliği riskini artırmıştır (96). Hepatik arter, karaciğer tarafından tüketilen oksijenin % 50'sini sağlar bu nedenle, hepatik arterin bloke edilmesi, transarteriyel tedaviye bağlı karaciğer yetmezliğinden sorumlu olabilecek oksijen beslemesini azaltır (97).

TAKE'nin yanı sıra, daha nadir kullanılan bir yöntem olarak transarteriyel radyoembolizasyon (TARE) olarak tanımlanan Yitrium-90 tedavisi (Y90) son yıllarda HSK'yı tedavi etmek için giderek daha fazla kullanılmaktadır. Y90 kullanılarak yapılan radyasyon lobektomisinin karaciğerin geri kalan kısmının hipertrofisi için etkili ve güvenli bir teknik olduğu ve bu yeni tekniğin rezeksiyon ve nakile köprü olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (98).

Bu prosedür radyoembolizasyon olarak adlandırılır ve iki ayrı aşaması vardır: Birincisi, embolik partiküllerin bir ortam olarak enjekte edilmesi (embolizasyon) ve bu ortamdan radyasyonun (radyo) uygulanmasıdır. Prosedür, radyoizotop yüklü mikron boyutlu partiküllerin transarteriyel olarak uygulanmasını içerir. Komplikasyonların ortaya çıkması nadirdir ancak bulantı, halsizlik, karın ağrısı, karaciğer yetmezliği, safra hasarı, fibroz, radyasyon pnömonisi, gastrointestinal ülserler ve vasküler hasar görülebilir. Bu yan etkiler tedavi öncesi titiz bir değerlendirme, dikkatli hasta seçimi ve yeterli dozimetri ile önlenabilir (98).

2.2.4.2.5. Sorafenib

Sorafenibin ortaya çıkışı, ilerlemiş HSK tedavisinin altını çizmektedir. Sorafenib, Raf serin/treonin kinazların, vasküler endotelial büyüme faktör reseptörünün (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü-h (PDGFRh) tirozin kinazların bir tirozin kinaz inhibitörüdür (87). Prospektif randomize kontrollü bir çalışma, sorafenibin medyan genel sağkalımı ve ilerlemiş HSK'lı hastalarda radyolojik progresyona kadar geçen medyan zamanı anlamlı şekilde iyileştirdiği sonucuna varmıştır (99). Sorafenib, rezeke edilemeyen HSK'nın tedavisi için FDA tarafından onaylandı ve TAKE veya lokal ablatif tedavi gibi potansiyel olarak daha etkili tedavilerden fayda sağlayamayan HSK hastaları için birinci basamak tedavi olarak önerildi (81).

İleri evre HSK'lı hastalar için prognoz kötüdür. Sorafenib, ilerlemiş HSK'lı hastaların sağkalımı üzerinde olumlu bir etkiye sahip olmasına rağmen, sorafenibe yanıt düşük kalır ve medyan genel sağkalım sadece 2,8 ay uzar. Sorafenibin yararlı etkilerini optimize etmek için sorafenib ve geleneksel kemoterapi veya TAKE içeren kombinasyon terapileri araştırılmıştır. İlginç bir şekilde Sorafenib, deneysel HSK'da çoklu ilaç direncine aracılık eden ATP bağlayıcı kaset proteinlerinin gen ekspresyonunu modüle eder. TAKE'ye yanıt veren HSK hastalarının sorafenib tedavisinden fayda görmediği bildirilmiştir. Bununla birlikte, kronik HCV enfeksiyonu olan 80 hastayı içeren randomize bir çalışma, konvansiyonel TAKE'nin ardından sorafenibin progresyona

kadar önemli ölçüde daha uzun bir süre ile sonuçlandığını bulmuştur. Kombinasyon tedavisinin etkinliğini doğrulamak için TAKE ile kombine sorafenibin tek başına sorafenib ile karşılaştırıldığı daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (87).

2.2.4.2.6. Kemoterapi

HSK için kemoterapötik seçenekler sınırlıdır. Doksorubisin, gemsitabin ile sistemik kemoterapi veya palyatif bakım için kombine rejimler, bildirildiğine göre, HSK hastalarının sağkalımında sadece marjinal iyileşmeler sağlar (100,101,102). HSK'nın yüksek internal ve edinilmiş ilaç direnci esas olarak sistemik kemoterapinin başarısızlığından sorumludur. Doksorubisin, klinik uygulamada yaygın bir antikanser ajanıdır. Bununla birlikte, intravenöz doksorubisin tedavileri, HSK hastalarında yalnızca sınırlı etkiye sahiptir (87). Prospektif, randomize kontrollü bir çalışma, doksorubisin monoterapisinin, kemoterapi almayanlara kıyasla medyan sağkalımında yalnızca 3 haftalık bir artış sağladığını ortaya koymuştur. Dahası, doksorubisin tedavisi sepsisemi ve kardiyotoksisite gibi ciddi komplikasyonlara neden olmuştur (100). Gemsitabinin toksisitesi, doksorubisine göre daha az şiddetlidir, ancak terapötik etkinliği benzerdir. İlerlemiş HSK'lı hastalarda gemsitabinin bir faz II çalışması, gemsitabinin yalnızca marjinal anti tümör etkilerine sahip olduğunu gösterdi (101). Sisplatin, interferon, doksorubisin ve florourasil (PIAF) kombinasyonunun tek başına doksorubisine kıyasla HSK tedavisinde daha etkili olup olmadığını araştırmak için randomize bir faz III çalışması yapılmıştır (102). Çalışmaya toplam 188 HSK hastası dahil edildi. Doksorubisin ve PIAF gruplarının medyan sağkalım oranlarında anlamlı bir fark saptanmadı. Bununla birlikte, PIAF rejimi ile tedavi, nötropeni, trombositopeni ve hipokalemi gibi kemoterapötik komplikasyonların insidansını önemli ölçüde artırmıştır. Bu bulgular birlikte, geleneksel kemoterapinin HSK için etkisiz olduğunu göstermektedir.

2.3. Alfa Fetoprotein

2.3.1. Alfa Fetoprotein'in Tarihi Ve Fizyolojisi

AFP, gebeliğin ilk trimesterinde fetal karaciğer ve yolk kesesi tarafından üretilen 70 kD'luk bir glikoproteindir. 1956'da, insan fetal serumunda tespit edilen ve yetişkin serumunda tespit edilmeyen bir protein fraksiyonundan tanımlanmıştır (103). İzole edilen protein daha sonra AFP olarak adlandırıldı ve serum albümininin fetal eşdeğeri olarak işlev gördü. Normal fizyolojide, AFP doğumdan sonra hızla düşer ve tüm yaşam süresi boyunca düşük seviyelerde kalır. 1980'lerin

sonlarında yapılan bir çalışma, fetüsün mutlak boyutunun yanı sıra gebelik yaşının maternal ve fetal AFP konsantrasyonlarını belirlemede önemli bir rol oynayabileceği ve maternal, kord arteriyel ve venöz AFP arasında önemli bir korelasyon olduğu sonucuna varmıştır (104). Benzer şekilde, ikinci trimesterdeki düşük maternal serum AFP seviyelerinin daha sonra çok düşük preterm doğum, preeklampsi ve plasental komplikasyon riski ile ilişkili olduğu ve bunun tersi gösterildi. Sağlıklı yenidoğanlarda mutlak AFP konsantrasyonlarındaki değişkenlik nedeniyle yenidoğan döneminde AFP düşüşünün kinetiği klinik uygulamada yaygın olarak takip edilmektedir (105).

AFP geni, bir multigen küme oluşturmak için ardışık bir düzenlemede lokalize edilmiş albümin gen ailesinin dört üyesinden biridir (106). Farklı fizyolojik veya patolojik durumlarda değişen miktarlarda bulunan, lens culinaris aglutinin (AFP-L1, AFP-L2 ve AFP-L3) için afiniteleri ile tanımlanan üç ana izoform vardır (107). AFP ekspresyonu öncelikle transkripsiyonel seviyede düzenlenir ve gen, dokuya özgü bir promoter, üç bağımsız güçlendirici ve iki susturucu bölgesinden oluşan bir yukarı akış düzenleyici bölgeye sahiptir ve bu, bu bölgedeki yetişkin karaciğerinde azalmış AFP gen ekspresyonuna dahil olabilir (108). Fetal karaciğer gelişimini takiben, AFP arttırıcılar normalde gen promoterinden bloke edilir ve bunun yerine yetişkinliğe albümin gen transkripsiyonunu sürdürmek için hareket eder (109). AFP testi, HSK'lı hastaların tespiti ve klinik takibi için kullanılan ilk serolojik testti. Çoğunlukla kronik karaciğer hastalıkları olan hastalarda AFP'yi araştıran çok sayıda klinik çalışma vardır (110,111).

2.3.2. Patofizyoloji

2.3.2.1. AFP'nin Aşırı Ekspresyon Mekanizmaları

HSK'nın % 60 ila % 80'inde eksprese edilmesine rağmen, AFP'nin genetik regülasyonu karmaşıktır ve tam olarak karakterize edilmemiştir. Büyük ölçüde preklinik çalışmalara dayanarak, AFP ekspresyonu promoterde ve iki güçlendiricide, yetişkin hücrelerde corepressorler ve metillenmiş histonlar tarafından baskılanıyor gibi görünmektedir. HSK'da, hipermetilasyon ve sonuçta ortaya çıkan ZHX2'nin susturulmasının, AFP aşırı ekspresyonunun potansiyel bir mekanizması olduğu ve ZHX2'nin aşırı ekspresyonunun AFP sentezini ve sekresyonunu inhibe ettiği bulundu. Ayrıca, mikroRNA122 yoluyla olabilen, karaciğerde ZBTB20 ekspresyonunu etkileyen yolların deregülasyonunun da AFP aşırı ekspresyonuna ve HSK tümör agresifliğine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Spesifik olarak, microRNA 122, hücre hareketliliğini ve istilasını

düzenleyen bir protein olan Cut homeobox 1'i (CUX1) içeren karmaşık bir yol aracılığıyla ZBTB20 düzeylerini düzenler (91).

AFP ekspresyonunun regülasyonunun prelinik çalışmaya dayalı bir şekilde anlaşılmasına rağmen, HSK'lı hastalarda sınırlı klinik gözlemler daha az nettir. Bugüne kadarki ilerlemeye rağmen, HSK'da AFP'nin düzenlenmesini daha iyi karakterize etmek için ek araştırmalara açıkça ihtiyaç vardır.

2.3.2.2. Proliferatif Protein Olarak Rolü

AFP, neoplastik ve normal hücrelerin büyümesini, apoptotik düzenleme ve sitoplazmik sinyal modülasyonunu içeren çeşitli mekanizmalarla düzenleyebilir. Artan kanıtlar, AFP'nin tümör hücrelerinin büyümesini düzenleyebileceğini öne sürse de, büyümeyi teşvik edici aktivitesi için spesifik mekanizma belirsizdir. HL-60 hücrelerinde ve HepG2 hücrelerinde, AFP'nin çeşitli faktörlerin neden olduğu apoptoza karşı koruma sağladığı gösterilmiştir (91). AFP ile tümör çoğalmasının siklik AMP-protein kinaz A yolağına ve Ca^{+2} akışının başlamasına bağlı olduğu bulunduğundan, AFP'nin neden olduğu Ca^{+2} akışından hücre içi Ca^{+2} artışlarının, hücre içi cAMP ve proteaz A aktivitesinin aracılık ettiği artan DNA sentezi ve tümör proliferasyonu ile sonuçlanması olası bir açıklama olabilir (112).

Birkaç çalışma, tümör büyümesinin, anti tümör immün yanıtın AFP aracılı baskılanmasından kaynaklandığını da ileri sürmektedir (113). AFP'nin makrofajlarla etkileşime girdiği ve fagositik aktivitesini ve 1a antijen ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Ek olarak, AFP, doğal öldürücü hücrelerin aktivitesini inhibe eder, T lenfositlerin proliferasyonunu azaltır ve T baskılayıcı hücrelerin aktivitesini destekler (110).

AFP tarafından hücre proliferasyonu ve tümör büyümesinin yukarı regülasyonu ile ilgili detaylı mekanizmalar bilinmemektedir. Bununla birlikte, çalışmalar AFP'nin normal ve tümör hücrelerinin yüzeyinde bulunan spesifik reseptörlere bağlandığını ve insan plasentasında AFP ve reseptörünün varlığı, fetal ve maternal dolaşımlar arasında AFP'nin plasental taşınması için olası bir reseptör aracılı mekanizma olduğunu göstermiştir (110).

AFP, artan enerji kaynağı ve yağ asitlerinin β -oksidasyonunun ara ürünlerini gerektiren, çoğalan hücrelere yağ asitlerinin verilmesini etkileyebilir. Lenfositik blast transformasyonuna

reaksiyon olarak, AFP ve heptapeptid AFP14–20 ayrıca, lenfosit proliferasyonunun orta derecede uyarılmasına neden olabilir. Heptapeptid AFP14–20, antitümör ajanlara karşı düşük duyarlılıkla akut ve kronik lenfositik lösemili hastalardan alınan lenfosit proliferasyonunu doza bağımlı bir şekilde inhibe ettiğinden, AFP bazı insan hücreleri üzerinde biyolojik olarak aktif bir ligand olabilir. Birlikte ele alındığında, bu veriler AFP'nin hem uyarıcı hem de inhibe edici etkiler yoluyla hücre proliferasyonu ve doku büyümesi üzerinde ikili düzenleyici etkilere sahip olabileceğini göstermektedir (91).

2.3.3. Hsk'da Afp'nin Klinik İlgisi

2.3.3.1. Hsk Gelişimi Riski Taşıyan Hastaları Tanımlamak İçin Afp: Tarama Ve Gözetim

HSK'nın erken tespiti sonuçları iyileştirebilir ve sürekli olarak yükselen AFP seviyeleri, HSK'nın gelişimi için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır ve potansiyel olarak risk altındaki popülasyonların tanımlanmasına yardımcı olabilir (114,115). Genel popülasyonu HSK için taramak için tek başına AFP kullanımının tartışmalı olduğu kanıtlanmıştır çünkü diğer iyi huylu karaciğer koşullarında yüksek AFP seviyeleri ortaya çıkabilir (91).

HSK sürveyansında bir tarama parametresi olarak AFP'nin performansı göz önüne alındığında, AFP tek başına HSK teşhisi için yeterli değildir ve bu nedenle, tarama için çağdaş görüntüleme teknikleri (çoğunlukla BT veya MRI) kullanılmaktadır (116). Bununla birlikte, AFP, görüntüleme bulguları kesin olmadığında veya kolanjiyokarsinom gibi diğer karaciğer kanseri türlerinden net bir şekilde ayırt edilemediğinde klinik ortamda tamamlayıcı bir test olarak rol oynar. Riskli hastalarda taramanın HSK mortalitesi üzerindeki etkisini değerlendiren geniş, randomize, kontrollü bir çalışma, programla zayıf uyumluluğa rağmen her 6 ayda bir ultrasonografi ve serum AFP testinin HSK mortalitesini % 37 azalttığını belirlemiştir (117). Sonuç olarak, uygulama kılavuzları şu anda, HSK riski taşıyan hastalar için bir tarama yöntemi olarak AFP seviyeleri ile birlikte veya içermeyen karaciğer ultrasonografisini önermektedir (118). ABD'de, kılavuzlar, serum AFP seviyelerinin, risk altındaki popülasyonları taramak için ultrasonografiyi önerir (119). Avrupa kılavuzları, yakın zamanda, baskın gözetim aracı olarak ultrasonografi AFP ölçümlerinin eklenmesinin, saptanan HSK'larda % 6 ila % 8'lik mütevazı bir artışa yol açtığını bildirmiştir (91).

2.3.3.2. HSK'da Prognostik Faktör Olarak AFP

Yüksek AFP serum seviyeleri, HSK hastalarında daha kötü prognoz ile ilişkilidir ve serum AFP konsantrasyonları ≥ 400 ng/ml, farklı klinik ortamlarda sürekli olarak daha kötü prognozu gösterir (120,121). AFP'nin, karaciğer nakli için en iyi adayları belirlemek için kullanılan modellere değerli bir katkı olduğu kanıtlanmıştır. Ek olarak, yüksek AFP serum düzeylerinin, karaciğer rezeksiyonu sonrası tümör nüksü riskini, karaciğer nakli için bekleme listesindeyken bırakma riskini ve karaciğer nakli sonrası tümör nüksü riskini öngördüğü gösterilmiştir (91). Son zamanlarda, nakil öncesi AFP (200 ng/ml'lik bir cut-off ile) ve 18F florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisinin kombinasyonunun, geleneksel Milan kriterlerine kıyasla 5 yıllık hastalısız sağkalım oranlarını tahmin etmede üstün olduğu bildirilmiştir (122). Karaciğer naklinden önce AFP artış oranı (ayda AFP > 50 ng/ml veya > 15 ng/ml artış)'nın, HSK rekürrensının bir prediktörü olduğu ve nakilden sonra daha kötü sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (123). Lokorejyonel tedavi ile köprülenen ve nakil öncesi AFP'si 13 ng/ml'ye düşürülen hastalarda nakil sonrası rekürrenste benzer bir düşüş bildirilmiştir (124). Bu nedenle, karaciğer nakli bekleme listelerine dahil edilecek hasta seçimine AFP seviyelerinin dahil edilmesi önerilmiştir (125).

Cerrahi düşünülmeyen durumlarda, müdahale öncesi AFP düzeylerinin sorafenib, lenvatinib, regorafenib, cabozantinib ve ramucirumab ile olduğu kadar lokorejyonel tedavilerle de sağkalım prognozunu tahmin ettiği gösterilmiştir (91).

Sistemik tedavi için, sitotoksik kemoterapi gören hastalardan alınan ilk veriler, AFP yanıtının olumlu bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir (126). Daha sonra, plasebo ile karşılaştırıldığında ikinci basamak durumda sorafenib, TAKE ile kombinasyon halinde sorafenib, cabozantinib monoterapisi veya ramucirumab monoterapisini içeren mevcut standart sistemik tedavi gören hastalarda benzer bulgular gözlenmiştir (91). AFP yanıtının tanımı, farklı çalışmalar ve tedavi modalitelerine göre değişir. Antianjiyojenik tedavi ile ilgili olarak, erken bir AFP yanıtı (yüksek AFP'si olan hastalarda 4 haftalık tedaviden sonra başlangıca göre $> 20\%$ azalma) önemli ölçüde iyileştirilmiş yanıt ve sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (127). Genel olarak, AFP dinamiğinin tedaviye yanıtı iyi yansıttığına dair kanıt vardır ve tedavi sırasında AFP izlemenin rolünü daha iyi karakterize etmek için gelecekteki klinik çalışmalara seri AFP ölçümleriyle yanıt değerlendirmesi dahil edilmelidir.

2.3.4. HSK'da Bir Tümör Antijen Olarak AFP

HSK'da tümör mikro ortamının ve özellikle infiltre eden immün hücrelerin önemi geniş çapta kabul edilmiştir (128). Bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri, nivolumab ve pembrolizumab, randomize olmayan, açık etiketli faz II çalışmalarda geliştirilmiş kalıcı yanıtlarla etkinlik göstermiştir. Bu bulgular, HSK'nın özellikle en az bir hasta alt grubunda immünoterapiye yanıt verebileceğini düşündürmektedir (129). Hastaların en iyi nasıl seçileceği ve tedavi sekansının seçileceği gibi HSK'da immünoterapinin rolünü karakterize etmek için sorulan soruların herhangi bir etkisi bu nedenle önemlidir.

HSK hastalarında AFP tabanlı immünoterapilerin yararını göstermek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.3.5. Alfafetoprotein Glikoformları

AFP, her molekülde tek bir asparagine bağlı kompleks tipi karbonhidrat zincirine sahip bir glikoproteindir. Geçtiğimiz on yıllar boyunca, araştırmalar, toplam AFP'nin üç farklı glikoformdan oluşan heterojen glikoproteinlerin bir koleksiyonu olduğunu göstermiştir. Kronik hepatit ve karaciğer sirozu gibi kronik karaciğer hastalıklarından ve HSK'da saptanan AFP, lektin lens culinaris aglutinine (LCA) farklı afiniteler gösterdi (129).

Total AFP, afinite elektroforezinde LCA'ya reaktivitesine bağlı olarak AFP-L1 ile AFP-L3 olmak üzere üç alt türe ayrılabilir. AFP-L1, LCA ile reaksiyona girmez. Total AFP'nin L1 fraksiyonu kronik hepatitte ve karaciğer sirozunda bulunur ve habis olmayan karaciğer hastalıkları da toplam AFP'nin büyük bir kısmını oluşturur. AFP-L3, LCA bağlama aktivitesine sahiptir ve N-asetilglukozaminin indirgeme ucuna bağlanan ek bir α 1-6 fukoz kalıntısına sahiptir. Bu kalıntı, sadece kanser hücreleri tarafından üretiliyor gibi görünmektedir. AFP-L2 çoğunlukla yolk kesesi tümörlerinden elde edilir ve ayrıca gebelik sırasında maternal serumda da tespit edilebilir. AFP-L2, LCA'ya orta düzeyde bir afinite gösterir (130).

Daha ileri klinik araştırmalar, AFP-L3'ün, HSK'nın biyolojik malignite potansiyelinin bir belirteci olduğunu ileri sürmüştür. AFP-L3 glikoform ekspresyonuna sahip karaciğer kanseri hücreleri, erken vasküler invazyon ve karaciğer içi metastaz eğilimi gösterir. AFP-L3 üreten karaciğer kanseri hücreleri, kanser hücrelerinin habis potansiyeli için bir gösterge olan çekirdekte

Ki67 ile daha çok pozitif boyanır ve alfa-katenin ile daha az boyanır. Alfa-katenin yokluğunun, HSK'nın uzak metastazı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Görüntüleme çalışmaları, AFP-L3-pozitif HSK'nın, hepatik arterden türetilen kan kaynakları ile hipervasküler olduğunu ve daha kısa tümör ikiye katlanma süresine sahip olduğunu gösterdi. Bu, AFP-L3-pozitif HSK'nın hızlı büyüme ve erken uzak metastaz potansiyeline sahip olduğunu düşündürdü. Bu kanıtlara dayanarak, eğer AFP-L3, pozitif test için mevcut cut-off seviyesi olan toplam AFP'nin % 10'u ise, çapı 2 cm olan küçük HSK tümörleri, klinik ortamlarda muhtemelen agresif kanser olarak tanımlanabilir. Habis olmayan kronik karaciğer hastalığında, karaciğer hücrelerinin AFP-L3 glikoformu eksprese etmediği görülmüştür, bu nedenle AFP-L3'ün toplam AFP'ye daha yüksek bir oranı, tümör agresifliğinin bir göstergesi olabilir (91).

2.3.5.1. Alfafetoprotein Glikoformlarının Klinik Önemi

HSK'nın erken teşhisi, sirozun arka planında imkansız değilse bile zor olmuştur. Kuzey Amerika'daki bazı hastanelerde kronik siroz hastaları için abdominal ultrasonografi ve serum AFP ile tarama programı bulunmaktadır (131,132). HSK'nın erken tanınması, uzun kronik karaciğer hastalığı öyküsü olan yüksek riskli hastaların taranmasına dayanır. HSK taraması, yüksek riskli hasta popülasyonunda yapılmadığı sürece maliyet etkin değildir. Böyle bir tarama programıyla klinik sonuç net değildir. Bununla birlikte, HSK'nın erken tanımlanmasının başarılı tedavi için en iyi şansı sunduğuna dair kanıtlar vardır (133). Bu bağlamda, AFP-L3 faydalı olabilir. Klinik çalışmalar AFP-L3'ün kronik hepatit B, kronik hepatit C gibi yüksek riskli hastalarda ve karaciğer sirozu olan hastalarda 2 cm çapında HSK kitlesi tespit edebildiğini göstermiştir (134,135). Erken teşhis, karaciğer kanseri için en iyi tedavi olabilecek cerrahi rezeksiyon gibi HSK için daha fazla tedavi seçeneği sağlayabilir. Bununla birlikte, hastalığın derecesi veya altta yatan siroz cerrahi rezektabilityi sınırlayabildiğinden, vakaların % 10-20'sinden fazlasında tedavi edici bir seçenektir. HSK'nın erken tanınması, kesinlikle cerrahi müdahale için uygun olacak hasta sayısını artıracaktır (91).

Makro-rejeneratif nodüller, sirotik karaciğerde 3 cm çapında olan katı nodüler lezyonların % 30'unu oluşturur. Alternatif olarak, serum bazlı bir test faydalı olabilir. AFP'nin, HSK için yüksek riskli bir popülasyon olan kronik hepatitli hastalarda düşük özgüllüğü nedeniyle sınırlaması vardır. AFP konsantrasyonlarının, kronik hepatitte, HSK gelişimi için siroz dahil olmak üzere kronik karaciğer hastalığı olan hastaların erken tanınması veya izlenmesinde AFP'yi daha az yararlı hale getiren dalgalı bir model sunduğu bilinmektedir. HSK için hassas ve daha spesifik bir serum

bazlı test, görüntüleme tekniklerine kıyasla kolay örnekleme ve daha düşük maliyet için arzu edilir. AFP-L3 oranının yükselmesi, HSK'daki toplam AFP artışlarından bağımsızdır. AFP-L3'ün % 95 özgüllüğü ile HSK için böyle bir işaretçi olduğu kanıtlanmıştır. Yüksek düzeyde spesifik AFP-L3, HSK'nın erken ayırıcı tanısında yararlıdır. AFP-L3'ün hassasiyeti, HSK'da klinik aşamayla ilişkilidir. HSK için AFP-L3'ün genel duyarlılığı yaklaşık % 50-60'tır. Küçük HSK'da (HSK <2 cm çapında), AFP-L3 sadece % 35-45'lik bir duyarlılığa sahiptir. Duyarlılık, HSK'nın boyutunun artmasıyla artar ve HSK'nın çapı 5 cm veya daha büyük olduğunda % 80-90'a ulaşır (91).

Total AFP ve AFP-L3, karaciğer kanseri hakkında farklı bilgiler sağlar. Toplam AFP, karaciğer kanserinde tümör kitlesinin bir göstergesi olabilir. AFP-L3, karaciğer kanseri hücrelerinin kötü huylu potansiyelini ölçer. Toplam AFP-L3'ün hassasiyeti klinik evre ile, esas olarak tümör farklılaşması ile ilgili olabilirken, AFP-L3'ün hassasiyeti, karaciğer kanserinin biyolojik davranışı (saldırganlık) ile ilgilidir. Bu nedenle, AFP-L3'ün duyarlılığı büyük ölçüde karaciğer kanserinin tümör özellikleriyle ilgilidir. Japonya'dan elde edilen klinik verilerden, hızlı iki katına çıkan agresif karaciğer kanserleri genellikle küçük karaciğer kanserlerinin (<2 cm) yaklaşık % 30'unu oluşturur. Küçük karaciğer kanserinde AFP-L3 testinin duyarlılığının % 35-45'i, küçük boyut kategorisindeki agresif tümörlerin yüzdesi ile uyumludur. Total AFP ve AFP-L3'ün duyarlılıkları küçük karaciğer kanserinde karşılaştırılabilir olsa da, pozitif AFP ve AFP-L3'ün yorumu açıkça farklıdır. Toplam AFP'de AFP-L3'ün yüzde oranını tahmin etmek için toplam AFP ve AFP-L3 aynı anda ölçülür. AFP L3, malign karaciğer tümörünün erken tanınması ve tedavilerden sonra hastaların takibi için toplam AFP'ye tamamlayıcı bilgiler sağlar (91).

Küçük boyutlu HSK'nın mutlaka erken aşamada bir HSK olmadığını belirtmeliyiz. AFP-L3'ün toplam AFP'ye oranı artarsa, küçük bir HSK klinik olarak çok agresif davranabilir, hızlı büyüme potansiyeli ve erken uzak metastaz olabilir. Aksine, negatif AFP-L3'e sahip küçük HSK, AFP-L3-pozitif HSK'ya kıyasla genellikle biyolojik ve klinik olarak daha iyi huylu seyreder. Bu hastalar tedavilerden sonra genellikle daha iyi prognoza sahiptir (91).

AFP-L3'ün yüksek özgüllüğü, aynı zamanda, tedaviden sonra hastaların takibi için onu istenen bir işaret haline getirmiştir. Daha sonra AFP-L3 için negatife dönen pozitif bir sonuç, genellikle HSK'nın başarılı tedavisinin bir göstergesidir. Tedaviden sonra sürekli pozitif veya negatif sonrası pozitif test sonuçları olan hastalar, bu, lenf düğümlerine veya diğer organlara uzak metastazın veya hastalığın nüksetmesinin bir işareti olabileceğinden endişe duymalıdır (91).

Şu anda, HSK'nın prognozunu tahmin etmek ve hastaları uygun maliyetli bir şekilde izlemek için güvenilir serum bazlı belirteçler yoktur. AFP klinik olarak kullanılmasına rağmen, HSK için düşük özgüllük sıklıkla klinisyenler için cevaplardan daha fazla soru üretir. Ayrıca, AFP, HSK'nın saldırganlığı hakkında bilgi sağlamaz. Bu bağlamda, AFP-L3'ün, HSK'nın agresifliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Total AFP'ye oranla artmış AFP-L3 olan HSK hastalarının prognozu daha kötüdür ve daha agresif bir şekilde tedavi edilmeli ve yakından takip edilmelidir (91).

2.4. Haptoglobin

Haptoglobin, öncelikle hemoliz veya normal kırmızı kan hücresi dönüşümü ile dolaşıma salınan hemoglobini temizleyen benzersiz bir akut faz proteinidir. Protein ilk olarak Polonovski ve Jayle (1938) tarafından keşfedilirken, Smithies proteindeki polimorfizmi belirledi (136,137). Plazma haptoglobin konsantrasyonu, lokal (vasküler) veya sistemik (ekstravasküler) enfeksiyon, yaralanma veya malignite gibi inflamatuvar bir uyarı durumunda birkaç kat artar. TNF α ve IL-1'in aktiviteleri yoluyla üretilen IL-6, proteinin ekspresyonunun ana indükleyicisidir (138).

İnsan haptoglobini 80.000 dalton ağırlığındadır. Normal kan seviyesi 92-116 mg/dl dir. Normal görevi hemoglobini bağlamaktır. Karaciğer hastalıkları, hemolitik anemi, genetik anaptoglobinemia, orak hücreli anemi durumlarında kan seviyesi azalır. Kronik ve akut inflamatuvar durumlarda ve neoplastik hastalıklarda ise kan seviyesi artar (139).

İnsan popülasyonlarında üç yaygın fenotip temsil edilir: Hp1-1, Hp2-2 ve iki allel HP1 ve HP2 tarafından belirlenen heterozigot Hp2-1 (137). HP2 aleli, HP1 alelleri arasında eşit olmayan bir geçiş olayından yaklaşık 1,7 kb'lık kısmi bir çoğaltma içerir (140). Haptoglobin gen transkripti, post-translasyonel işlemeden sonra disülfür köprüleriyle birbirine bağlanan α ve β protein alt birimlerini verir. α alt birimindeki kalıtsal varyasyonlar, ortak fenotipleri tanımlayan alellere yol açar (141). Daha az yaygın bir fenotip, Afrikalılarda ve Afrikalı-Amerikalılarda gözlenen ve Hp geninin promoter bölgesindeki bir A-61C mutasyonundan kaynaklanan Hp2-1 ile modifiye edilmiş (Hp2-1M) 'dir (140). Burada Hp 2-1 heterozigot fenotipidir. Haptoglobulinin polimorfik formları arasında anlamlı bir fonksiyonel farklılık saptanmamıştır (139).

Bir glikoprotein olan haptoglobin, plazma serbest hemoglobinin taşınmasında rol oynamaktadır. Haptoglobin aynı zamanda bir akut faz reaktanı olduğundan, serum düzeyi inflamatuvar ve malignite durumlarında artar (142). Haptoglobin, başta karaciğer olmak üzere

farelerde intestinal epitel hücreleri, beyin, dalak, sertoli hücreleri, deri ve böbrekte sentezlendiği gösterilmiştir (143).

Haptoglobinin plazma seviyesi; hemoglobin bağlama kapasitesi, immundifüzyon, immünonefolometrik vb. yöntemlerle ölçülebilmektedir. İlk ve sık kullanılan hemoglobin bağlama kapasitesi yöntemi ile plazma seviyesi ortalama 40-200mg/dl saptanmıştır (144). Haptoglobın fenotiplerine göre ortalama değerler Hp2-2: 38-150mg/dl, Hp2-1: 44-183mg/dl, Hpl-1: 57-227mg/dl şeklinde değişebilmektedir (145). Haptoglobın seviyesi, hemoliz ve konjenital haptoglobın eksikliği dışında karaciğer hastalıklarında da azalır; gebelik ve östrojen kullanımında artar. Enfeksiyon, travma, malignensi gibi durumlarda nonspesifik olarak artar ve eritrosit sedimentasyon hızı ile korelasyon gösterir (144). Konjenital haptoglobın eksikliğinin, hemoliz ve karaciğer hastalıklarından ayrılması gerekir (145), (146).

Haptoglobulin, ekstrakorpüsküler hemoglobini kovalen olmayan sıkı bir kompleks tarzında Hemoglobin-Haptoglobulin (Hb-Hp) olarak bağlayan bir plazma glikoproteinidir. İnsan plazmasında haptoglobulin miktarı desilitre başına 40-180 mg arasında değişir. Her gün yıkılıma uğrayan hemoglobinin yaklaşık % 10'u dolaşıma salınır. Geri kalan % 90'ı histiositer sistemin hücreleri tarafından yıkıma uğrayan yaşlı ve zedelenmiş kırmızı kan hücrelerinde bulunurlar (139).

Serbest hemoglobin böbrek glomerüllerinden geçer. Tubüllere dahil olur ve burada presipite olma eğilimi gösterir. Buna karşın Hemoglobin-Haptoglobulin kompleksi glomerülden geçemeyecek kadar büyüktür (139).

Birçok bakteri proliferatif aktivitesini devam ettirebilmek için $1/10^6$ M serbest demire ihtiyaç duyar. Ancak dokulardaki demir konsantrasyonu genelde sadece $1/10^{18}$ M kadardır. Haptoglobulin plazmadaki serbest demiri bağlayarak doğal bir bakteriostat olarak görev görür. Dokunun yapısının bozulduğu akut ve kronik enfeksiyonlarda, malignitelerde ve nekrotik durumlarda haptoglobulin seviyeleri artar. Bunların yanında hemolizin yeri oldukça azdır. Haptoglobulin, serbest hemoglobini bağlayıp karaciğere taşıdığından termal hasarlardan sonra tedavi amaçlı kullanıldığında olabilecek bir renal yetmezliği önleyecektir (139).

C vitamini, E vitamini, glutatyon ve diğerlerini içeren hücresel enzimatik olmayan antioksidanlar, enflamatuvar bir yanıt durumunda hücresel hasarı önlemek veya kontrol etmek için hücresel redoks homeostazını sürdürür. Haptoglobın, doğal fenotipe bağlı antioksidan aktiviteye

sahiptir ve C vitamini (askorbik asit)'i çok aşar ve bu sürece özellikle damar dışı bölgelerde önemli ölçüde katkıda bulunur. Hem in vitro hem de in vivo çalışmalar, Hp1-1 fenotipine sahip deneklerin, Hp2-2 fenotipine göre hücrel oksidatif strese direnç gösterme olasılığının daha yüksek olduğunu ve Hp2-1'in orta olduğunu göstermiştir (147).

Haptoglobinin yarı ömrü 3,5-5/gündür. Hemoglobine bağlandığı takdirde yarı ömrü 10-30/dk'ya iner (144), (148), (149). Güçlü bir hemoglobin bağlama kapasitesi olan haptoglobin serbest halde plasmin, tripsin, kimotripsin, stafilokokal proteaz ve termolisin gibi serum proteazları tarafından yıkılır (150). Hemoglobin-haptoglobin (Hb-Hp) kompleksinin yıkılma yeri karaciğerdir. Hb-Hp kompleksi, hepatosit yüzeyindeki haptoglobine spesifik reseptörlere bağlanarak endositoz ile hücre içine alınırlar (144), (151).

Golgi aygıtında lizozomal enzimlerle Hb-Hp kompleksi öncelikle 82.000 Da ağırlığında iki simetrik parçaya (Hb dimer-Hp dimer) ayrılır. Hem molekülü globinlerden ayrılarak biliverdin-bilurubine dönüşür ve safra yoluyla atılır. Globin-Hp kompleksi ise aminoasitlere parçalanarak dolaşıma verilir. Hp direkt olarak plazmaya dönemez. Golgi aygıtı ile birlikte granüllü ve düz endoplazmik retikulum da Hb-Hp katabolizmasında benzer şekilde yer alır (151).

İnsan plazmasındaki haptoglobulin düzeyleri değişkendir ve diagnostik yararları vardır. Hemolitik anemili hastalarda düşük haptoglobulin düzeyleri tespit edilir. Bu durum haptoglobulinin takriben 5 gün olan yarı ömrüne karşın hepatositler tarafından plazmadan süratle uzaklaştırılan Hb-Hp kompleksinin yarı ömrünün 90 dakika civarında olması ile açıklanmaktadır (152).

Haptoglobulin aynı zamanda bir akut faz reaktamıdır ve plazma düzeyleri muhtelif enflamatuvar durumlarda yükselir (152). Majör abdominal travmada Hb-Hp kompleksi oluşur ve haptoglobin seviyesi azalır (153).

2.5. Asprosin

2016 yılında ABD'de Romere C. ve çalışma grubu tarafından FBN1 gen mutasyonu ile karakterize NPS (konjenital parsiyel lipodistrofi, fasiyal dismorfizm, yüz ve ekstremitte anomalileri) hastalarında tespit edilen ve açlıkla indüklenen, hepatik glukoz çıkışını sağlayan bir hormon bulunmuştur. Bu hormon FBN1 tarafından kodlanan profibrilin proteininin C-terminal klivaj

ürünüdür. Beyaz adipoz dokudan salgılandığı için bu hormona Yunanca ‘beyaz’ anlamına gelen ‘asprosin’ adı verilmiştir (154).

NPS hastaları arasında iki tanesinin diğer NPS hastalarından farklı olduğu dikkati çekmiştir. Hem parsiyel hem jeneralize lipodistrofilerde sıklıkla insülin direnci olmasına rağmen bu hastaların diğerlerine göre iki kat daha düşük açlık insülin düzeylerine sahip olduğu ve genetik analizler sonucunda her iki hastada da FBN1 geninde heterozigot mutasyon olduğu görülmüştür. Mutasyonu bulunmayan NPS hastalarında dolaşımdaki asprosin düzeyleri belirgin olarak düşük gözlenmiştir. Gün içinde asprosin düzeylerinin dalgalanması incelendiğinde; asprosinin sirkadiyen ritmi olduğu, beslenme sonrası hızla azaldığı ve gece boyu açlık sonrası insanlarda ve sıçanlarda dolaşım seviyelerinin azaldığı görülmüştür. Tüm dokularda FBN1 mRNA profili incelendiğinde beyaz adipoz dokunun en yüksek seviyede FBN1 mRNA ekspresyonu sergilediği görülmüştür. Adipositlerin asprosin üretebilme ve sekrete edebilme yeteneği hücre kültürlerinde gösterilmiştir. Hayvan deneylerinde hem dışardan verilen bakteri kaynaklı rekombinat asprosinin hem de endojen olarak adenovirüs kaynaklı overekspresyon yoluyla sentezlenen asprosinin kan glukozu ve insülin düzeylerini yeterli ölçüde artırdığı tespit edilmiştir. Farelerde tek doz asprosin enjeksiyonu sonrası 30. dakikada glukoz piki saptanmıştır. Kompansatuar hiperinsülinemisinin devreye girmesi ile 60. dakikada kan glukozu normale gelmiştir. Artmış plazma asprosin seviyeleri artmış hepatik glukoz çıkışına neden olmakla birlikte insüline yanıt olarak periferel dokuların glukoz alımı üzerinde bir etkisi gözlenmemiştir (154).

Asprosin primer etki yeri olan karaciğerde hepatosit yüzeyinde bulunan reseptörlerine bağlanarak doz bağımlı glukoz çıkışını artırmaktadır. Hücre içi etkisini hem in vivo hem de in vitro G protein-cAMP-Protein Kinaz A yolağı üzerinden gerçekleştirmektedir. Benzer hücre içi sinyal yolları kullanan diğer mediatörlerin asprosinin etkisi üzerindeki rolü araştırıldığında glukagon veya epinefrin blokajının asprosin ilişkili hepatik glukoz çıkışını etkilemediği, insülinin ise artırdığı gösterilmiştir. Plazma glukoz düzeyi asprosin üretimini negatif geri bildirim yoluyla inhibe etmektedir. İnsülin direnci olan obez insan ve hayvan modellerinde (diyetle indüklenen obezite ve leptin mutasyonu) asprosin seviyeleri patolojik olarak artmıştır. İnsülin direnci ile birlikte artan asprosinin kaynağını bulmak için homozigot leptin eksikliği olan ve normal farelerin çeşitli dokularındaki FBN1 mRNA profili araştırılmıştır. Yapılan çalışmada en fazla beyaz adipoz dokuda olmak üzere kahverengi adipoz doku ve iskelet kasında kuvvetli değişim görülmüştür. Bu üç organ aynı zamanda insülin direnci patogenezi ile sıklıkla ilişkilendirilen organlardır. Adipoz doku ve iskelet kasında görülen artmış FBN1 mRNA aracılığı ile plazma asprosin düzeyinin artışı

insülin direnci patogenezi için temel mekanizma olarak düşünülmektedir çünkü diğer organlarda ne açlıkta ne de streptozosin uygulaması sonucu kan glukozu yükselmesiyle FBN1 mRNA düzeyinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (154).

Asprosin aynı zamanda santral etkili oreksijenik bir hormondur. Dolaşımda bulunan asprosinin kan beyin bariyerini geçerek direkt olarak oreksijenik Agouti-ilişkili peptide (AgRP) nöronlarını cAMP bağımlı mekanizma ile aktive etmektedir. Bu aktivasyon sonucunda anoreksijenik GABA-bağımlı proopiomelanocortin (GABA-bağımlı POMC) nöronları inhibe olarak açlık uyarılmakta bunun sonucunda adipozite ile vücut ağırlığı artışı olmaktadır (155).

Yapılan çalışmalarda tip II diyabetes mellitus, polikistik over sendromu ve obezite gibi metabolik hastalıklarda asprosin düzeylerinin arttığı saptanmıştır (156). Asprosin düzeyinde cinsiyetler arası fark olup olmadığı literatürde tartışmalı bir konudur. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda kadın ve erkeklerde asprosin düzeyleri açısından fark gözlenmemiştir (156,157,158).

Daha önceki çalışmalarda ifade edildiği gibi adipokinlerin miktarındaki değişiklikler tip II diyabet, metabolik sendrom, hipertansiyon ve astım gibi bir çok hastalıkların oluşmasında ve çeşitli inflamatuvar ajanların etkinliklerinin değişiminde etkili olduğu ve bu değişimlerin birçok dokuda olduğu gibi karaciğerde de bir çok fizyolojik ve patolojik durumu tetikleyebileceği bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda adipokinlerin plazmadaki miktarlarının değişimlerine bağlı olarak olarak karaciğerde hasar apoptozis, nötrofilik kemotaksis ve karaciğer Kupffer aktivasyonunda değişimler ile insülin direnci gibi bir çok fizyolojik olayda etkili olduğu ifade edilmiştir (159).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Düzeni Ve Hastalar

Bu çalışmaya Mart 2017 ile Aralık 2020 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji ve Hepatoloji ile Genel Dahiliye polikliniklerine başvuran, hepatosellüler karsinom yeni tanı alan veya karaciğer sirozu nedeni ile takipleri sırasında hepatosellüler karsinom gelişen, 32 erkek, 8 kadın hasta dahil edildi. Çalışmamızda hastalardan yazılı onam ile 2.Helsinki deklarasyonunda belirtilen özelliklere uygun olarak Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul onayı alındı.

Hepatosellüler karsinomu olan (grup 1,n=40) ve sağlıklı kontrol grubundan(grup 2,n=40) yaş ve VKI gibi demografik özellikleri benzer ek hastalığı olmayan (tip II DM, esansiyel HT, dislipidemi, malignite) bireylerden oluşturuldu.

Grup-1 için dahil olma kriterleri;

- Kadın veya erkek cinsiyet
- 18 yaş üzeri
- Ek hastalık olmaması

Hepatoselüler Karsinom: Radyolojik görüntüleme ile karaciğerde kitle saptanmış hastada patolojik veya uygun radyolojik inceleme ile doğrulanan hepatoselüler karsinom varlığı

Grup-2 için dahil olma kriterleri;

- Kadın veya erkek cinsiyet
- 18 yaş üzeri
- Ek hastalığı olmayan
- HBs Ag negatif
- Anti-HCV negatif
- Bilinen karaciğer sirozu olmayan
- Bilinen HSK'sı olmayan
- Bilinen malignitesi olmayan hastalar

Çalışma başlangıcından itibaren çalışmaya alınan hastaların ayrıntılı öykü, fizik muayene ile demografik bilgileri alındı. Arteriyel tansiyon, nabız, ALT, AST, Trigliserid, karaciğer ultrasonografi ya da MR görüntüleme ile, total alfafetoprotein, alfafetoprotein L3, haptoglobin, asprosin bakıldı. Kontrol grubu karaciğer ultrasonografisi ve hepatit seroloji paneli normal olan sağlıklı bireylerden seçildi.

3.2. Diğer Biyokimyasal Parametreler

ALT, AST, GGT, total kolesterol, trigliserit gibi diğer biyokimyasal parametreler Roche marka ticari ölçüm kitleri ile Roche Cobas Integra 800 otoanalizör cihazında ölçüldü.

3.3. TOTAL AFP, AFP-L3, Haptoglobin, Asprosin Ölçümü

Kan örnekleri 2 grup halinde toplandı. Alınan kanlar jelli, klot aktivatörlü biyokimya tüpe aktarıldı. Daha sonra kanlar 4000 rpm’ de 10 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Ayrılan kısım -80 °C’ de saklandı.

Çalışmanın yapılacağı gün plazmalar derin dondurucudan çıkarılıp oda sıcaklığına (18-25°C) getirildi. Aynı gün, ticari ELISA kitleri kullanılarak numuneler çalışıldı. Total AFP düzeyi standart ölçüm aralığı 1,56 ng/ml-100 mg/ml, sensitivitesi 0,94 ng/ml olan ELİSA kit ile, AFP-L3 düzeyi standart ölçüm aralığı 0,63 ng/ml-40 ng/ml, sensitivitesi 0,38 ng/ml olan ELİSA kit, Haptoglobin düzeyi standart ölçüm aralığı 7,81ng/ml-500ng/ml, sensitivitesi 4,69 ng/ml olan ELİSA kit ile, ve Asprosin düzeyi standart ölçüm aralığı 0,5ng/ml-100 ng/ml, sensitivitesi 0,23 ng/ml olan ELİSA kit ile ölçüldü. Otomatik biyokimya analizörü (Aeroset, USA) kullanıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada kayıt altına alınan tüm veriler SPSS (IBM Statistical Package for Social Sciences, IBM Corporation, NY, USA) 22.0 programından faydalanarak değerlendirme yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma, ortanca şeklinde verildi. Kolmogorov Smirnow testi ile dağılımın normal olup olmadığına bakıldı. Verilerin homojen dağılmadığı görüldü. Kategorik veriler n (%) olarak ifade edildi ve ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Homojen dağılmayan veriler iki grup arasında Mann Whitney U Testi kullanılarak karşılaştırıldı. Veriler arası ilişkinin olup olmadığı Spearman korelasyon testi ile analiz edildi. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Bu çalışmaya 32 erkek (%80), 8 kadın (%20)'dan oluşan 40 hepatosellüler karsinomlu hasta ve 33 erkek (%82,5) , 7 kadın (%17,5)'dan oluşan 40 sağlıklı yetişkin dahil edildi. Çalışmada hasta ve kontrol grubunda serum AST, ALT, trigliserid, total alfafetoprotein, alfafetoprotein 13, haptogloblin ve asprosin çalışıldı. Hasta grubu, HBV'ye bağlı siroz zemininde gelişen 30 HSK (%75), HCV'ye bağlı siroz zemininde gelişen 6 HSK (%15), HDV koenfeksiyonuna bağlı siroz zemininden gelişen 1 HSK (%2,5) ve kriptojenik siroz zemininde gelişen 3 HSK (%7,5)'lardan oluşturulmuştur.

HSK'lı grupta yaş ortalaması $65,3 \pm 8,4$, HSK'lı olmayan grupta yaş ortalaması $65,8 \pm 8,0$ ($p:0,68$), serum AST ortalaması hasta grubunda $88,1 \pm 133,7$, kontrol grubunda $31,050 \pm 12,9$ ($p:0,30$); serum ALT ortalaması hasta grubunda $97,3 \pm 225,1$, kontrol grubunda $31,050 \pm 11,9$ ($p: 0,24$); serum ALP ortalaması hasta grubunda $150,60 \pm 83,25$, kontrol grubunda $95,3 \pm 41,69$ ($p: 0,00$); serum GGT ortalaması hasta grubunda $126,07 \pm 107,93$, kontrol grubunda $79,77 \pm 28,01$ ($p: 0,32$); serum trigliserid ortalaması hasta grubunda $102,90 \pm 34,09$, kontrol grubunda $107,07 \pm 33,9$ ($p:0,441$) olarak saptandı.

Çalışmamızda Alfafetoprotein ortalaması HSK'lı grupta $106 \pm 34,9$ ng/ml, kontrol grubunda $8,9 \pm 3,77$ ng/ml ($p:0,00$); Haptogloblin ortalaması hasta grubunda $151,58 \pm 54,1$ ng/ml, kontrol grubunda $37,4 \pm 18,3$ ng/ml ($p:0,00$); afp-13 ortalaması hasta grubunda $36,6 \pm 9,1$ ng/ml, kontrol grubunda $2,00 \pm 0,41$ ng/ml ($p<0,001$); AFP-L3/AFP oranı ortalaması HSK grubunda $\%33,9 \pm 13,1$; kontrol grubunda $\%25,2 \pm 11,4$ ($p:0,007$) anlamlı olarak yüksek saptanırken; Asprosin ortalaması hasta grubunda $3,8 \pm 0,90$ ng/ml, kontrol grubunda $21,4 \pm 8,8$ ng/ml ($p<0,001$) anlamlı olarak düşük saptandı.

HSK'lı grupta ayrıca karaciğer ultrasonografisi ve/veya MRG yöntemleri ile HSK lezyon boyutu, sayısı ve karaciğerin sirotik/non-sirotik durumu değerlendirildi. Bu grupta bakılan ortalama HSK lezyon sayısı $2,80 \pm 1,34$ ($p<0,001$); HSK lezyon boyutu $5,60 \pm 2,73$ cm olarak bulundu ($p<0,001$) ve çalışmamızda bakılan hastaların %100'ü sirotik zemindeydi ($p<0,001$).

Tablo-15: İki Grup Arasında Klinik ve Laboratuar Verilerinin Karşılaştırılması

VERİLER	HSK OLAN GRUP	HSK OLMAYAN GRUP	P DEĞERİ
YAŞ(yıl)	65,3±8,4	65,8±8,0	p:0,68
AST(U/L)	88,1±133,7	31,050±12,9	p:0,30
ALT(U/L)	97,3±225,1	31,050±11,9	p:0,24
ALP(U/L)	150,60±83,25	95,3±41,69	p:0,001
GGT(U/L)	126,07±107,93	79,77±28,01	p:0,32
TRİGLİSERİD(mg/dl)	102,90±34,09	107,07±33,9	p:0,441
ALFAFETOPROTEİN(ng/ml)	106±34,9	8,9±3,77	p:0,001
ALFAFETOPROTEİN-L3(ng/ml)	36,6±9,1	2,00±0,41	P:0,001
AFP-L3/AFP ORANI	33,9± 13,1	25,2±11,4	p:0,007
HAPTOGLOBİN(ng/ml)	151,58±54,1	37,4±18,3	p:0,001
ASPROSİN(ng/ml)	3,8±0,90	21,4±8,8	p:0,001

Çalışmamızda, HSK'lı grup ile sağlıklı yetişkin grubu arasında AFP düzeyleri açısından anlamlı fark saptandı (p:0,001), HSK'lı grup ile sağlıklı yetişkin grubu arasında AFP-L3 düzeyleri açısından anlamlı fark saptandı (p:0,001), HSK'lı grup ile sağlıklı yetişkin grubu arasında AFP-L3/AFP oranı açısından anlamlı fark saptandı (p:0,007), HSK'lı grup ile sağlıklı yetişkin grubu arasında haptogloblin düzeyleri açısından anlamlı fark saptandı (p:0,001), HSK'lı grup ile sağlıklı yetişkin grubu arasında asprosin düzeyleri açısından anlamlı fark saptandı (p:0,001).

Haptogloblin, asprosin ile negatif korele (p:0,004) saptandı. AFP, AFP-L3, AFP-L3/AFP oranı, Haptogloblin, Asprosin ile tümör boyutu, lezyon sayısı veya sağkalım süresi ile korelasyon saptanmadı. AFP, AFP-L3, AFP-L3/AFP oranı, haptogloblin, asprosin ile serum AST, ALT, trigliserid düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

Çalışmamızdaki mevcut bulgulara göre AFP, HSK varlığında anlamlıdır; ancak tümör boyutu, HSK lezyon sayısı ve hastalığın sağkalım süresini öngörmez.

Tablo-16: Laboratuvar Bulguları Arasında Korelasyon Tablosu

parametreler	ALT	AST	TG	AFP	AFP-L3	HP	ASPROSİN
ALT		r:0,897 p:0,00	r:0,89 p:0,584	r:-0,101 p:0,534	r:-0,197 p:0,223	r:0,273 p:0,088	r:-0,206 p:0,202
AST	r:0,897 p:0,00		r:-0,08 p:0,961	r:-0,99 p:0,545	r:-0,176 p:0,277	r:0,131 p:0,088	r:-0,143 p:0,378
TG	r:0,89 p:0,584	r:-0,08 p:0,961		r:0,96 p:0,557	r:-0,134 p:0,410	r:0,218 p:0,176	r:-0,143 p:0,379
AFP	r:-0,101 p:0,534	r:-0,99 p:0,545	r:0,96 p:0,557		r:0,90 p:0,582	r:-0,61 p:0,708	r:-0,195 p:0,228
AFP-L3	r:-0,197 p:0,223	r:-0,176 p:0,277	r:-0,134 p:0,410	r:0,90 p:0,582		r:0,17 p:0,919	r:0,59 p:0,716
HP	r:0,273 p:0,088	r:0,131 p:0,088	r:0,218 p:0,176	r:-0,61 p:0,708	r:0,17 p:0,919		r:-0,370 p: 0,004
ASPROSİN	r:-0,206 p:0,202	r:-0,143 p:0,378	r:-0,143 p:0,379	r:-0,195 p:0,228	r:0,59 p:0,716	r:-0,370 p: ,004	

Tablo-17: Ultrasonografi Bulguları İle Verilerin Karşılaştırılması

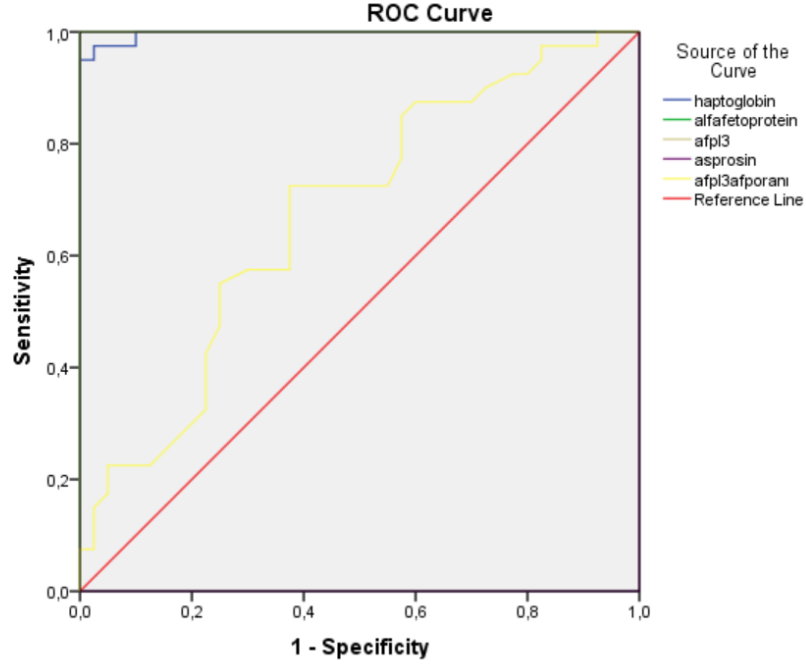
parametreler	HSK lezyon sayısı	HSK lezyon boyutu	HSK sağkalım(ay)	AFP	AFP-L3	AFP- L3/AFP ORANI	HP	ASPROSİN
HSK lezyon sayısı		r:-0,92 p:0,573	R:0,133 P:0,336	R:-0,71 P:0,665	R:- 0,122 P:0,453	R:- 0,205 P:0,204	R:0,35 P:0,831	R:-0,210 P:0,194
HSK lezyon boyutu	r:-0,92 p:0,573		R:-0,156 P:0,336	R:- 0,252 P:0,117	R:- 0,195 P:0,228	R:0,130 P:0,423	R:- 0,220 P:0,173	R:0,233 P:0,147
HSK sağkalım(ay)	R:0,133 P:0,336	R:- 0,156 P:0,336		R:0,066 P:0,684	R:- 0,103 P:0,529	R:-0,56 P:0,423	R:0,107 P:0,511	R:0,35 P:0,829
AFP	R:-0,71 P:0,665	R:- 0,252 P:0,117	R:0,066 P:0,684		R:-0,90 P:0,582	R:- 0,430 P:0,006	R:-0,61 P:0,708	R:-0,195 P:0,582
AFP-L3	R:- 0,122 P:0,453	R:- 0,195 P:0,228	R:-0,103 P:0,529	R:-0,90 P:0,582		R:0,680 P:0,000	R:0,017 P:0,582	R:0,59 P:0,716
AFP- L3/AFP ORANI	R:- 0,205 P:0,204	R:0,130 P:0,423	R:-0,56 P:0,423	R:- 0,430 P:0,006	R:0,680 P:0,000		R:- 0,087 P:0,595	R:0,160 P:0,325
HP	R:0,35 P:0,831	R:- 0,220 P:0,173	R:0,107 P:0,511	R:-0,61 P:0,708	R:0,017 P:0,582	R:- 0,087 P:0,595		r:-0,370 p: 0,004
ASPROSİN	R:- 0,210 P:0,194	R:0,233 P:0,147	R:0,35 P:0,829	R:- 0,195 P:0,582	R:0,59 P:0,716	R:0,160 P:0,325	r:-0,370 p: 0,004	

Tablo 18: Laboratuvar Değerleri İçin ROC Eğrisi Analizi

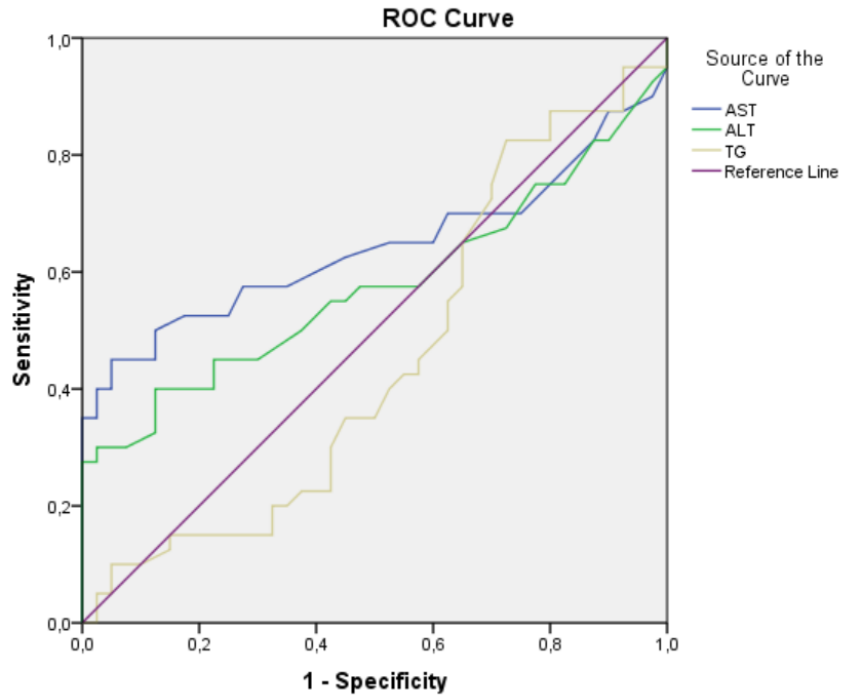
	ROC Altında Alan	Eğrisi Kalan	Standart Error	p Değeri	%95 Güvenli Aralık	Cut- Off	Sensitivite	Spesifite
AST	0,641		0,066	0,030	0,512- 0,770	36,5	0,575	0,650
ALT	0,576		0,066	0,240	0,446- 0,706	28,5	0,550	0,550
Trigliserid	0,450		0,066	0,321	0,321- 0,579	95,5	0,475	0,400
AFP	1,00		0,001	0,001	1,00- 1,00	25,94	1,00	1,00
AFP-L3	1,00		0,001	0,001	1,00- 1,00	8,68	1,00	1,00
AFP- L3/AFP Oranı	0,674		0,06	0,007	0,556- 0,792	27,5	0,725	0,625
Hp	0,997		0,003	0,001	0,99- 1,00	85,4	0,95	1,00
Asprosin*	1,00		0,001	0,001	1,00- 1,00	9,90	1,00	1,00

**Asprosin molekülünün yüksekliği yerine düşüklüğü istatistik sırasında baz alınarak istatistiksel veriler tanımlandığında*

Çalışmamızda, AST seviyesi 36,5 U/ml cut-off olarak alındığında sensitivitesi % 57,5, spesifitesi % 65 (p:0,030); ALT 28,5 U/ml cut-off alındığında sensitivitesi % 55, spesifitesi % 55 (p:0,06); Trigliserid düzeyi 95,5 U/ml cut-off olarak alındığında sensitivitesi % 47,5, spesifitesi % 40 (p:0,06); AFP 25,9 ng/ml cut-off olarak alındığında sensitivitesi % 99,9, spesifitesi% 99,9 (p:0,001); AFP-L3 8,68 ng/ml cut-off olarak alındığında sensitivitesi % 99,9, spesifitesi% 99,9 (p:0,001); AFP-L3/AFP oranı için 27,5 değeri cut-off olarak alındığında sensitivitesi % 72,5, spesifitesi %62,5 (p:0,001); Haptogloblin için 85,4 ng/ml cut-off olarak alındığında sensitivitesi % 95, spesifitesi % 99,9 (p:0,003); Asprosin için 9,90 ng/ml cut-off olarak alındığında sensitivitesi % 99,9, spesifitesi % 99,9 (p:0,001) olarak bulunmuştur.



Şekil-7: ROC Eğrisi; Alfafetoprotein, Alfafetoprotein L3, AFP-L3/AFP Oranı, Haptoglobin ve Asprosin değerlerinin referans değeri ile ilişkisi



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil-8: ROC Eğrisi; AST, ALT, Trigliserid değerlerinin referans değeri ile ilişkisi

5. TARTIŞMA

Hepatoselüler karsinom (HSK), batı ülkelerinde en sık görülen birincil karaciğer malignitesi ve kansere bağlı ölümlerin üçüncü en sık nedenidir. HSK'nın iyi bilinen nedenleri, hepatit B virüsü veya hepatit C virüsü gibi kronik karaciğer hastalıkları, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, aflatoksin tüketimi ve tütün kullanımıdır. Klinik görünüm büyük ölçüde değişir; hastalar asemptomatik olabilirken, semptomatoloji sağ üst abdominal kadranda ağrısı ve kilo kaybından tıkanma sarılığı ve yorgunluk hissine kadar uzanır (160).

HSK'yı tespit etmek için çeşitli araçlar mevcuttur. Önerilen noninvaziv yöntemler; ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi görüntüleme tekniklerini ve AFP seviyesi gibi tümör belirteçlerinin kullanımını içerir (161). Pek çok merkez, maliyet etkinlik ve duyarlılık düzeyinin yüksekliği nedeni ile HSK'yı teşhis etmek için klinik uygulamada AFP'yi kullanır (161).

AFP, üç farklı glikoformdan oluşan heterojen glikoproteinlerin bir koleksiyonudur. Kronik hepatit ve karaciğer sirozu gibi iyi huylu kronik karaciğer hastalıklarında ve HSK'da düzeyi yükselmektedir. Total AFP, afinite elektroforezinde LCA'ya olan afinitesine bağlı olarak AFP-L1 ile AFP-L3 olmak üzere üç alt türe ayrılabilir. AFP-L1, LCA ile reaksiyona girmez. AFP'nin L1 fraksiyonu kronik hepatitte ve karaciğer sirozunda bulunur ve malign olmayan karaciğer hastalıklarında total AFP'nin büyük bir kısmını oluşturur. AFP-L2 çoğunlukla yolk kesesi tümörlerinden elde edilir ve ayrıca gebelik sırasında maternal serumda da tespit edilebilir. AFP-L2, LCA'ya orta düzeyde bir afinite gösterir. AFP-L3, LCA bağlama aktivitesine sahiptir ve sadece kanser hücreleri tarafından üretiliyor gibi görünmektedir (130).

Yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı çalışmamızla benzer olan Bo, Li. ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmaya HBV ve HCV ile enfekte olup HSK geliştiren 22'si erkek (%60,6), 12'si kadın (%39,4) olmak üzere toplam 34 hastayı dahil etmişlerdir. Yaş ortalaması, $53,9 \pm 9,7$ olarak bulunmuştur. Çalışmada, AFP, AFP-L3 VE ALT düzeylerini HSK'lı grupta yüksek saptayarak, hepatik siroz hastalarında HSK gelişiminin tahmininde bu biyobelirteçlerin rol aldığı sonucuna varmışlardır (162).

Biz de yaptığımız çalışmada HSK'lı grupta yaş ortalamasını $65,3 \pm 8,4$ olarak bulduk ve bunun, HSK olmayan grubumuzun $65,8 \pm 8,0$ olan yaş ortalamasından farkı anlamlı değildi ($p:0,68$).

Çalışmamızda, 8 kadın (%25) , 32 erkek (%75) olmak üzere 40 hasta bulunuyordu. Bo, Li ve arkadaşlarınıninkine benzer şekilde AFP, AFP-L3 düzeylerini HSK'lı hasta grubumuzda yüksek olarak saptadık. Çalışmamızın, söz konusu çalışmadan farkı, haptogloblin değerlerinin HSK'lı grupta yüksek, HSK olmayan grupta düşük olması; ve asprosin düzeylerinin ise HSK'lı grupta düşük, HSK olmayan grupta yüksek olarak saptanmasıdır.

Carr, Brian I., Akkiz, Hikmet ve arkadaşlarının Türkiye çapında çok merkezli yürüttükleri, toplam 1773 HSK hastasını dahil ettikleri bir çalışmada, AFP düzeylerinin tümör boyutu ile ilişkisini karşılaştırmışlardır. Çalışmadaki hastaların % 41,9'u serum AFP düzeyi <20 IU/ml'nin altında, % 16,12'si 20-100 IU/ml'nin arasında bulunmuştur. Bu %58'lik dilimin tümör çapları karşılaştırıldığında; tümör çapı 5 cm altındaki kitlelerin %66'sında, 5 cm üzerindeki kitlelerin %49'una kıyasla daha düşük AFP düzeyi gözlenmiştir (163).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, ortalama tümör çapı $5,60 \pm 2,73$ cm idi ve benzer şekilde AFP düzeyi ile tümör çapı arasında anlamlı korelasyon saptanamadı ($p:0,117$).

Khien, V.V. ve arkadaşları, histolojik olarak kanıtlanmış HSK'lı 65 hasta ve kronik karaciğer hastalığı mevcut 25 hastayla yaptıkları bir çalışmada, tüm hastaların serum AFP seviyeleri 54 ng/ml'nin üzerinde bulunmuş; tanısını histolojik olarak ultrasonografi eşliğinde biyopsi ile doğruladıkları HSK hastalarında ortalama AFP-L3 değeri $49,6 \pm 21,6$ ve bu 25 kronik karaciğer hastasındakinden ($10,7 \pm 4,3$) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). AFP-L3 için cut-off seviyesi % 15 (ortalama $\pm$ SD) olarak ayarlandığında, 65 HSK hastasında duyarlılık % 96,9, özgüllük % 92,0 ve doğruluk % 95,5 olarak saptanmış; serum AFP değeri ile tümör boyutu arasında anlamlı farklılık saptamamışlardır. Bununla birlikte, ortalama AFP-L3 değeri, orta derecede veya zayıf diferansiye HSK'da iyi diferansiye tümörlere göre daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$) (164).

Biz de yaptığımız çalışmamızda Khien, V.V., ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadakine benzer sonuçlar elde ettik. 40 HSK'lı hasta ve 40 sağlıklı yetişkini aldığımız çalışmamızda bakılan Alfafetoprotein HSK'lı grupta $106 \pm 34,9$, kontrol grubunda $8,9 \pm 3,77$ ($p:0,00$); AFP-L3 ortalaması hasta grubunda $36,6 \pm 9,1$, kontrol grubunda $2,00 \pm 0,41$ ($p < 0,001$); AFP-L3/AFP oranı ortalaması HSK grubunda $33,9 \pm 13,1$; kontrol grubunda $25,2 \pm 11,4$ ($p:0,007$) olarak bulduk. Serum AFP ve AFP-L3 seviyeleri arasında net bir korelasyon yoktu. ($r:0,90$, $p:0,582$). Yine Khien, V.V. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da HSK nodüllerinin maksimum çapı ile AFP-L3 ve AFP düzeyleri arasında korelasyon bulunamadı (sırasıyla $r:0,19$; $r:0,25$).

Akut faz proteini olan haptoglobin, birçok hastalıkta yükselir (165). Yüksek serum haptoglobini, kötü prognozla ilişkili olan birçok solid tümör tipinde prognostik bir belirteç olarak tanımlanır. HSK, dünya çapında kanser ölümlerinin başlıca nedenlerinden biridir ve kötü prognozu korumaktadır ve erken teşhis belirteçlerini keşfetmek klinik olarak önemlidir. Bununla birlikte, serum haptoglobini dışında, tümör haptoglobin ekspresyonunun hepatoselüler karsinom (HSK) ilerlemesi ile korelasyonu hala net değildir (166).

Tai, Chun-San, ve arkadaşlarının 130 HSK'lı hasta ile yaptıkları bir çalışmada, doku Hp ekspresyonunu, HSK hastalarının hayatta kalma oranını tahmin etmek için prognostik bir belirteç olarak değerlendirmiştir. Bu hasta grubunda düşük Hp ekspresyonu, beş yıllık zayıf genel sağkalım oranı ile oldukça ilişkili bulunmuştur ($p < 0.01$). Sözü geçen çalışmada, doku haptoglobin ekspresyonunun daha iyi HSK tümör farklılaşması ve HSK hastalarının beş yıllık genel sağkalım oranının artmasıyla pozitif olarak ilişkili olduğu ve haptoglobin düzeyinin, HSK hastaları için potansiyel olarak bir prognostik belirteç olduğunu sonucuna varılmıştır (166).

Bizim çalışmamızda; HSK'lı hasta grubunda serum haptoglobin düzeyi HSK olmayan gruba göre yüksek saptandı; bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu doğrulandı ($p < 0,01$) ; ancak Tai Chun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak genel sağkalım oranıyla haptoglobin düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon sağlanmadı; ancak bu durum, bizim çalışmamızdaki hasta grubumuzun sayı kısıtlılığı ile ilgili olabilir.

Akkiz, H. ve arkadaşlarının Türkiye çapında çok merkezli yaptıkları 785 HSK'lı hastayı içeren bir çalışmada, serum eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP) ve albümin seviyeleri incelenmiş; tek başına tüm biyobelirteçler hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuş; CRP ve albümin veya CRP ve ESR seviyelerinin kombinasyonunun, gruplar arasında sağkalımın 3 katı ile 7 katı arasında ilişkili olduğu, ve hatta CRP, albümin ve ESR'nin üçlü bir kombinasyonu, sağkalım açısından daha da ayırt edici olduğu gösterilmiştir (167).

Yine Türkiye çapında yürütülen çok merkezli bir çalışmada, Aslı Suner ve arkadaşları, CRP, nötrofil lenfosit oranı(NLR), trombosit lenfosit oranı(PLR) gibi inflamatuvar tümör belirteçlerini, HSK için prognostik olarak AFP ile karşılaştırmışlar; tek başına CRP'yi düşük ve yüksek seviyeleri için anlamlı bulmuşlardır (168).

Bizim çalışmamızda Akkiz, H. ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde, akut faz proteini olduğu kabul edilen haptoglobin hasta grubunda, sağlıklı erişkin grubumuza kıyasla yüksek bulunmuştur (hasta grubunda $151,58 \pm 54,1$ ng/ml, kontrol grubunda $37,4 \pm 18,3$ ng/ml ($p:0,00$)). Ancak bizim çalışmamızda Akkiz, H. ve arkadaşlarının sonuçlarının aksine, sağkalım ile haptoglobin arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p:0,511$). Yine çalışmamızda, Suner, A. ve arkadaşlarının bulgularının aksine, AFP düzeyi ile haptoglobin arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır ($p:0,708$).

ABD'de bir araştırma ekibi tarafından asprosin adlı yeni bir hormon tespit edildi. Asprosin, beyaz yağ dokusu tarafından salgılanır ve hepatik glikoz salınımını indükleyerek, bu proteini tip II diabetes mellitus ve obezite için yeni terapötikler için potansiyel bir hedef haline getirir (169).

Asprosin, glikoz metabolizmasının düzenlenmesine katılan beyaz yağ dokusu tarafından salgılanan bir adipokindir. İkincil haberci olarak cAMP kullanan asprosin; G protein-cAMP protein yolunu aktive ederek, asprosin hepatik glikoz üretimine neden olur (154). Asprosin, beyaz yağ dokusu tarafından salgılanır ve hepatik glikoz salınımını indükleyerek, bu proteini tip II diabetes mellitus ve obezite için yeni terapötikler için potansiyel bir hedef haline getirir (169).

Kocaman, N. ve arkadaşlarının 30 malign mezotelyoma vakasını ve 30 reaktif mezotelyal hiperplazi vakasında yaptıkları bir çalışmada, asprosin immünoreaktivitesini, malign mezotelyoma grubunda, reaktif mezotelyal hiperplazi grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulmuşlardır ($p < 0.001$) (170).

Du, Cheng, ve arkadaşları daha önce patolojik olarak doğrulanmış gastrointestinal veya akciğer kanseri olan 120 tedavi almamış hastayı dahil ettikleri bir çalışmada albümin, CRP, trigliserid ile asprosini karşılaştırmışlar; bu bulgular ile asprosin düzeylerinde arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Anoreksiyalı hastalar, anoreksisi olmayan hastalara kıyasla önemli ölçüde daha düşük asprosin düzeylerine sahip olması nedeniyle asprosinin kanser anoreksisinin gelişimine müdahale edebileceğini ve potansiyel bir terapötik hedef olarak hizmet edebileceği sonucunu çıkarmışlardır (171).

Kocaman, N. ve arkadaşlarının malign mezotelyomalı hastalarda sağlıklı erişkinlere kıyasla bulduğu yüksek asprosin değerlerinin aksine, 40 HSK'lı hasta ve 40 sağlıklı erişkin üzerinde yaptığımız çalışmada hasta grupta serum asprosin düzeylerini anlamlı olarak daha düşük (hasta

grubunda $3,8 \pm 0,90$, kontrol grubunda $21,4 \pm 8,8$ ($p < 0,001$) saptadık. Du, Cheng ve arkadaşlarının çalışmasında bulduklarına benzetilebilecek şekilde, bizim çalışmamızda haptogloblin ile asprosin arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p: 0,004$).

Çalışmamızda hasta sayısının kısıtlılığı doğruluk oranını düşürmüş olabilir. Çalışmamızda AFP yüksek olan hastalarda AFP-L3 de bakıldığından AFP-L3'ün, AFP ile kaçırılan pozitif vakaları tespit etmede duyarlılığını ölçemedik. Buna rağmen, AFP-L3/AFP oranının yüksek doğrulukla tanı koydurabileceğini düşünmekteyiz.

Haptogloblin, birçok çalışmada kanser mevcudiyetinde yüksek saptandığı bilinmektedir. Bizim çalışmamızda bir akut faz proteini olan haptogloblinin asprosin hormonu ile ters yönde korele olması, asprosinin kronik karaciğer hastalarında ya da HSK hastalarında negatif akut faz reaktanı olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Asprosinle ilgili kronik karaciğer hastalığı, karaciğer fibroz ve sirozu veya HSK hastalarında daha önce çalışılmamış olması, çalışmamızın sonuçlarının kıyaslanmasını zorlaştırmıştır. Çalışmamızda bütün HSK hastaların aynı zamanda karaciğer sirozunun da olması, asprosin hormonunun karaciğer sirozundan veya HSK hastalığından kaynaklı olup olmadığını ayırt etmemizi zorlaştırmıştır. Bununla beraber çalışmamızın ileride yapılacak olan araştırmalara bir kaynak oluşturması yönünden faydalı olacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

HSK, halen dünyada en sık mortaliteye sebep olan kanserlerden biridir. HSK'nın erken tanısı için pek çok umut verici aday biyobelirteç bulunmuştur, ancak bunların çoğu, sınırlı uygulanabilirlikleri ve yüksek maliyetleri nedeniyle klinik tanıya uygulanmamıştır. Çoğu merkez, halen AFP ve karaciğer ultrasonografisini HSK tanısı ve takibi için kullanmaktadır. Çalışmamızda, HSK'lı olgularda serum total AFP, AFP-L3, AFPL-3/AFP, haptoglobin, asprosin düzeylerini incelemek ve bunlar arasında karşılaştırma yaparak HSK patogenezinin anlaşılmasında, tanı ve takipte kullanılabilirliklerini araştırmayı amaçladık.

Biz yaptığımız çalışmada HSK'lı hastalarda AFP, AFP-L3, haptoglobin düzeylerini kontrol grubuna göre daha yüksek saptadık. Aynı hasta grubunda serum asprosin düzeylerini hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük olarak saptadık. Çalışma sonuçları bize AFP, AFP-L3, AFP-L3/AFP oranı, haptoglobin ve asprosin düzeylerinin HSK patogenezinin anlamada katkı sağlayabileceği, HSK'nın erken tanı ve takibinde katkılarının olabileceğini düşündürdü.

7. KAYNAKLAR

1. Akkiz, H. Canbay A., Brian I. Carr, Tokat, Y., and Shuichiro Shiina ‘‘Plasma lipids, tumor parameters and survival in HCC patients with HBV and HCV’’*Journal of Translational Science*, 2019, 7: 1-6.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer Clin* 2005; 55:74-5.
3. Sherman M. Hepatocellular carcinoma, epidemiology, risk factor, and screening. *Semin. Liver Dis.* 2005; 25:143-54.
4. Collier J ve Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*; 1998; 27:273-8
5. Chan HL ve Sung JJ. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. *Semin. Liver Dis.* 2006; 26:153-61.
6. Staib F, Hussain SP, Hofseth LJ, Wang XW ve Haris CC. TP53 and liver carcinogenesis. *Human Mut.* 2003; 21:201-16.
7. Nissen NN ve Martin P. Hepatocellular carcinoma: the high-risk patient. *J.Clin. Gastroenterol.* 2002; 35:79-85.
8. T.R.Harrison, *Principles of Internal Medicine*, 17. (İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2013; 1918-9.
9. T. Akinyemiju, S. Abera, M. Ahmed, N. Alam, M.A. Alemayohu, C. Allen, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level *JAMA Oncol*, 2017; 3: 1683-91.
10. H.B. El-Serag Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma *Gastroenterology*, 2012; 142: 1264-73.
11. D.L. White, A.P. Thrift, F. Kanwal, J. Davila, H.B. El-Serag Incidence of hepatocellular carcinoma in all 50 United States, from 2000 through 2012 *Gastroenterology*, 2017; 152: 812-20.
12. H. Tanaka, Y. Imai, N. Hiramatsu, Y. Ito, K. Imanaka, M. Oshita, et al. Declining incidence of hepatocellular carcinoma in Osaka, Japan, from 1990 to 2003 *Ann Intern Med*, 2008; 148: 820-6.
13. D. Qiu, K. Katanoda, T. Marugame, T. Sobue A Joinpoint regression analysis of long-term trends in cancer mortality in Japan (1958–2004) *Int J Cancer*, 2009; 124: 443-8.
14. Fact Sheets by Population-Globocan-IARC n.d.
http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx (accessed December 18, 2017)

15. C. Bosetti, F. Levi, P. Boffetta, F. Lucchini, E. Negri, C. La Vecchia Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980–2004 *Hepatology*, 2008; 48: 137-45.
16. A. Jemal, R. Siegel, J. Xu, E. Ward Cancer statistics, 2010 *CA Cancer J Clin*, 2010; 60: 277-300.
17. T.M. Welzel, B.I. Graubard, S. Quraishi, S. Zeuzem, J.A. Davila, H.B. El-Serag, et al. Population-attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States *Am J Gastroenterol*, 2013; 108: 1314-21.
18. H.B. El-Serag, F. Kanwal Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: Where are we? Where do we go? *Hepatology*, 2014; 60: 1767-75.
19. Uyanıkoğlu, A., Coşkun, M., Albayrak, F., Aktaş, F., Binici, D.N., Öztürk, Y. "Erzurum ili ve çevresindeki kan donörlerinde hepatit B seroprevalansı." *Viral Hepatitis Journal* 2012; 18(3): 91-3.
20. M.H. Chang, S.L. You, C.J. Chen, C.J. Liu, C.M. Lee, S.M. Lin, et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study *J Natl Cancer Inst*, 2009; 101: 1348-55.
21. M.-H. Chang, S.-L. You, C.-J. Chen, C.-J. Liu, M.-W. Lai, T.-C. Wu, et al. Long-term effects of hepatitis B immunization of infants in preventing liver cancer *Gastroenterology* 2016; 21-6.
22. Yalçın, Kendal; Yakut, Mustafa; Değertekin, Halil; Türkdoğan, Kürşat; Harputluoğlu, Murat; Bahçecioğlu, İbrahim Halil; Kadayıfçı, Abdurrahman; Okçu, Nihat; Yılmaz, Nevin "Clinical and epidemiological characteristics of hepatocellular carcinoma cases in East and Southeastern Region of Turkey: A Multicenter Retrospective Study." 2012;
23. Adams LA, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Epidemiol*. 2007;17(11):863-9.
24. Hertl, M. & Cosimi, A. B. Liver transplantation for malignancy. *Oncologist* 2005;10: 269-81.
25. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010;30:3-16.
26. Chen CJ, Wang LY, Lu SN, et al. Elevated aflatoxin exposure and increased risk of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1996; 24:38–42.
27. Lavanchy, D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J. Viral. Hepat.* 2004; 11: 97–107.
28. Chen, C.J. et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65–73.

29. Chisari, F. V. Unscrambling hepatitis C virus-host interactions. *Nature* 2005; 436: 930–2.
30. Bowen, D. G. & Walker, C. M. Adaptive immune responses in acute and chronic hepatitis C virus infection. *Nature* 2005; 436: 946–52.
31. Block, T. M., Mehta, A. S., Fimmel, C. J. & Jordan, R. Molecular viral oncology of hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2003; 22: 5093–107.
32. Tokino, T., Tamura, H., Hori, N. & Matsubara, K. Chromosome deletions associated with hepatitis B virus integration. *Virology* 1991;185: 879–82.
33. Murakami, Y., Saigo, K., Takashima, H., Minami, M., Okanoue, T., Bréchet, C., Paterlini-Bréchet, P. Large scaled analysis of hepatitis B virus (HBV) DNA integration in HBV related hepatocellular carcinomas. *Gut* 2005; 54: 1162–8.
34. Paraskevi A. Farazi , Ronald A. DePinho Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment *Nature Reviews Cancer* 2006; 6: 674–87.
35. Chen, B. F., Liu, C.J., Jow, G.M., Kao, J.H., High prevalence and mapping of pre-S deletion in hepatitis B virus carriers with progressive liver diseases. *Gastroenterology* 2006; 130: 1153–68.
36. Weiner, A., Erickson, A.L., Kansopon, J., Crawford, K., Muchmore, E., Hughes, A.L., Houghton, M., and Walker, C.M. Persistent hepatitis C virus infection in a chimpanzee is associated with emergence of a cytotoxic T lymphocyte escape variant. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1995; 92: 2755–9.
37. Rehermann, B. & Nascimbeni, M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nature Rev. Immunol.* 2005; 5: 215–29.
38. Daniel, D. et al. Immune enhancement of skin carcinogenesis by CD4+ T cells. *J. Exp. Med.* 2003; 197: 1017–28.
39. Pachiadakis, I., Pollara, G., Chain, B. M. & Naoumov, N. V. Is hepatitis C virus infection of dendritic cells a mechanism facilitating viral persistence? *Lancet Infect. Dis.* 2005; 5: 296–304.
40. Gale, M., Jr. & Foy, E. M. Evasion of intracellular host defence by hepatitis C virus. *Nature* 2005; 436: 939–45.
41. Hino, O., Kajino, K., Umeda, T. & Arakawa, Y. Understanding the hypercarcinogenic state in chronic hepatitis: a clue to the prevention of human hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol.* 2002; 37: 883–7.
42. Macdonald, A. et al. The hepatitis C virus non-structural NS5A protein inhibits activating protein-1 function by perturbing ras- pathway signaling. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 17775–84.

43. McClain, C. J., Hill, D. B., Song, Z., Deaciuc, I. & Barve, S. Monocyte activation in alcoholic liver disease. *Alcohol* 2002; 27: 53–61.
44. Hoek, J. B. & Pastorino, J. G. Ethanol, oxidative stress, and cytokine-induced liver cell injury. *Alcohol* 2002; 27: 63–8.
45. Ozturk, M. p53 mutation in hepatocellular carcinoma after aflatoxin exposure. *Lancet* 1991; 338: 1356–9.
46. Bressac, B., Kew, M., Wands, J. & Ozturk, M. Selective G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa. *Nature* 1991; 350: 429–31.
47. Kew, M. C. Synergistic interaction between aflatoxin B1 and hepatitis B virus in hepatocarcinogenesis. *Liver Int.* 2003; 23: 405–9.
48. Feitelson, M.A., Sun,B., Satiroglu Tufan,N.L., Liu,J., Pan,J., Lian,Z. Genetic mechanisms of hepatocarcinogenesis. *Oncogene* 2002; 21: 2593–604.
49. Kim, C. M., Koike, K., Saito, I., Miyamura, T. & Jay, G. HBx gene of hepatitis B virus induces liver cancer in transgenic mice. *Nature* 1991; 351: 317–20.
50. Minouchi, K., Kaneko, S. & Kobayashi, K. Mutation of p53 gene in regenerative nodules in cirrhotic liver. *J. Hepatol.* 2002; 37: 231–9.
51. Nose, H., Imazeki, F., Ohto, M. & Omata, M. p53 gene mutations and 17p allelic deletions in hepatocellular carcinoma from Japan. *Cancer* 1993; 72: 355–60.
52. Hosono, S., Chou, M. J., Lee, C. S. & Shih, C. Infrequent mutation of p53 gene in hepatitis B virus positive primary hepatocellular carcinomas. *Oncogene* 1993; 8: 491–6.
53. Farazi, P. A., Glickman, J., Horner, J. & Depinho, R. A. Cooperative Interactions of p53 Mutation, Telomere Dysfunction, and Chronic Liver Damage in Hepatocellular Carcinoma Progression. *Cancer Res.* 2006; 66: 4766–73.
54. Gregorieff, A. & Clevers, H. Wnt signaling in the intestinal epithelium: from endoderm to cancer. *Genes Dev.* 2005; 19: 877–90.
55. Ishizaki, Y., Ikeda, S., Fujimori, M., Shimizu, Y., Kurihara, T. Itamoto, T., Kikuchi, A. Okajima, M., Asahara, T. Immunohistochemical analysis and mutational analyses of β -catenin, Axin family and APC genes in hepatocellular carcinomas. *Int. J. Oncol.* 2004; 24: 1077–83.
56. Gross-Goupil, M., Riou, P., Emile, J.F., Saffroy, R., Azoulay, D., Lacharade, I., Receveur, A., et.al. Analysis of chromosomal instability in pulmonary or liver metastases and matched primary hepatocellular carcinoma after orthotopic liver transplantation. *Int. J. Cancer* 2003; 104: 745–51.

57. Calvisi, D. F., Factor, V. M., Ladu, S., Conner, E. A. & Thorgeirsson, S. S. Disruption of β -catenin pathway or genomic instability define two distinct categories of liver cancer in transgenic mice. *Gastroenterology* 2004; 126: 1374–86.
58. Ito, Y., Takeda, T., Sakon, M., Tsujimoto, M., Higashiyama, S., Noda, K., Miyoshi, E., Monden, M. Matsuura, N. Expression and clinical significance of erb-B receptor family in hepatocellular carcinoma. *Br. J. Cancer* 2001; 84: 1377–83.
59. Sakata, H., Takayama H, Sharp R, Rubin JS, Merlino G, LaRochelle WJ Hepatocyte growth factor/scatter factor overexpression induces growth, abnormal development, and tumor formation in transgenic mouse livers. *Cell Growth Differ.* 1996; 7: 1513–23.
60. Wang, R., Ferrell, L. D., Faouzi, S., Maher, J. J. & Bishop, J. M. Activation of the Met receptor by cell attachment induces and sustains hepatocellular carcinomas in transgenic mice. *J. Cell Biol.* 2001; 153: 1023–34.
61. Uyanıkoğlu, A., Coşkun, M., Albayrak, F., Öztürk, Y., Tay, A. Kibar, Y.İ. "Genç yaşta hepatoselüler karsinoma ile prezente olan, hepatit B'ye bağlı iki karaciğer sirozu vakası." *Dicle Tıp Dergisi* 2013; 40(1): 131-3.
62. F Trevisani, et.al.Clinical and pathologic features of hepatocellular carcinoma in young and older Italian patients *Cancer*, 1996; 77: 2223-32.
63. GA Krinsky, MT Nguyen, Dysplastic nodules and hepatocellular carcinoma: sensitivity of digital subtraction hepatic arteriography with wholeliver explant correlation *J Comput Assist Tomogr*, 2000; 24: 628-34.
64. AS Befeler, AM Di Bisceglie Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment *Gastroenterology* 2002; 122; 1609-19.
65. WJ Miller, RL Baron, GD Dodd, MP. FederleMalignancies in patients with cirrhosis: CT sensitivity and specificity in 200 consecutive transplant patients *Radiology*, 1994; 193: 645-50.
66. GA. Krinsky HCC and dysplastic nodules in patients with cirrhosis: prospective diagnosis with MR imagingand explantation correlation *Radiology*, 2001; 219: 445-54.
67. PJ. JohnsonThe role of serum alpha-fetoprotein estimation in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma *Clin Liver Dis*, 2001; 5: 145-59.
68. R Izumi, K Shimizu, T Ii, M Yagi, O Matsui, A Nonomura, I. MiyazakiPrognostic factors of hepatocellular carcinoma in patients undergoing hepatic resection *Gastroenterology*, 1994; 106: 720-7.
69. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985;56:918-28.

70. JM Llovet, J Bustamante, Castells, A., Vilana, R., Ayuso, M.D.C, Sala, M., Bru, C., Rodes, J., Bruix, J. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials *Hepatology*, 1999; 29: 62-7.
71. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000;31:840-5.
72. CLIP investigators A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators *Hepatology*, 1998; 28: 751-5.
73. JM Llovet, J. Bruix Prospective validation of the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma *Hepatology*, 2000; 32: 679-80.
74. Y Fong, RL Sun, W Jarnagin, LH. Blumgart An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center *Ann Surg*, 1999; 229: 790-800.
75. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol* 2006;44:723-31.
76. Wong R, Frenette C. Updates in the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterol Hepatol* 2011;7:16-24.
77. JM. Llovet, Concepció Brú, Jordi Bruix, Prognosis of Hepatocellular Carcinoma: The BCLC Staging Classification Seminars in liver disease (1999; 329-38.
78. Bruix J, Sherma M. AASLD Practice Guideline. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2010;1-35.
79. Cabibbo G, Antonucci M, Genco C. Update on new approaches in the management of hepatocellular carcinoma *Hepatic Medicine: Evidence and Research* 2010;2:163-73.
80. Forner A RM, Rodriguez de Lope C, Bruix J. Current Strategy for Staging and Treatment: the BCLC Update and Future Prospects *Semin Liver Dis* 2010;30:61-74.
81. Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*.; 2011 53:1020-2.
82. Roayaie S, Obeidat K, Sposito C, Mariani, L., Bhoori, S., Pellegrinelli, A., Labow, D., Llovet, J.M., Schwartz, M., Mazzafero, V. Resection of hepatocellular cancer ≤ 2 cm: results from two western centers. *Hepatology* 2012;
83. Kuang M, Xie XY, Huang C, Wang, Y., Lin, M.X., Xu, Z.F., Liu, G.J., Lu, M.D. Long-term outcome of percutaneous ablation in very early-stage hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2011;15:2165–71.

84. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle, E., Solbati, L., Tinelli, C., Rossi, S. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008;47:82–9.
85. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
86. El-Serag HB: Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011;365:1118–27.
87. Lin, S. · Hoffmann, K. · Schemmer, P.: Systemic Review of HCC Treatment, *Liver Cancer* 2012;1:144–58.
88. Sarasin FP, Majno PE, Llovet JM, Bruix,J., Mentha,G., Hadengue,A.: Living donor liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: A life-expectancy and cost-effectiveness perspective. *Hepatology* 2001;33:1073–9.
89. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V.: Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25:181–200.
90. Li, L., Zhang J., Liu, X., Li, X., Jiao,B., Kang,T., : Clinical outcomes of radiofrequency ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:51–8.
91. Galle PR, Foerster F, Kudo M., Chan, S.L., Llovet, J.M., Qin, S., Schelman, W.R., Chintharlapalli, S., Abada, P.B., Sherman, M., Zhu, A.X.: Biology and significance of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2019;39:2214–29.
92. Uyanikoglu, A.: *Siroz Güncel Gastroenteroloji* 2016; 24(2): 63-80.
93. Lau WY, Leung TW, Yu SC, Ho, S.K.W.: Percutaneous local ablative therapy for hepatocellular carcinoma: a review and look into the future. *Ann Surg* 2003;237:171–9.
94. Kemerci, Ömer Mücahit.: Hepatoselüler kanser tanılı olgularda perkütan ve transarteriyel girişimsel tedavilerin değerlendirilmesi. 2020;
95. Zhang, Z.M., Guo, J.X., Zhang, Z.C., Jiang, N., Zhang, Z.Y., Pan, L.J.: Therapeutic options for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2011;17:1685–9.
96. Tsochatzis EA, Germani G, Burroughs AK: Transarterial chemoembolization, transarterial chemotherapy, and intra-arterial chemotherapy for hepatocellular carcinoma treatment. *Semin Oncol* 2010;37:89–93.
97. Tygstrup N, Winkler K, Møller K, et al: Determination of the hepatic arterial blood flow and oxygen supply in man by clamping the hepatic artery during surgery. *J Clin Invest* 1962;41:447–54.

98. Uyanikoglu, A., Akyüz,F., Ermiş,F., Kaymakoğlu,S.: Treatment of Hepatocellular Cancer Due to Hepatitis Delta with Yttrium-90 Radioembolization in a Patient with Cirrhosis: A Case Report. *Viral Hepatit Dergisi* 2014; 20(3)
99. JM Llovet, Ricci S, Mazzaferro V, et al. SHARP Investigators Study Group: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-90.
100. Lai CL, Wu PC, Chan GC, et al: Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* 1988;62:479–83.
101. Fuchs CS, Clark JW, Ryan Dp, Kulke,M.H., Kim, H., Earle,C.C., Vincitore,M., Mayer,R.J., Stuart,K.E.: A phase II trial of gemcitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2002;94:3186–91.
102. Yeo W, Mok TS, Zee B, et al: A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1532–8.
103. Bergstrand CG, Czar B.: Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus. *Scand J Clin Lab Invest.* 1956;8:174-5.
104. Obiekwe BC, Malek N, Kitau MJ, Chard T. Maternal and fetal alphafetoprotein (AFP) levels at term. Relation to sex, weight and gestation of the infant. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1985;64:251-3.
105. Waller DK, Lustig LS, Cunningham GC, Feuchtbaum LB, Hook EB. The association between maternal serum alpha-fetoprotein and preterm birth, small for gestational age infants, preeclampsia, and placental complications. *Obstet Gynecol.* 1996;88:816-22.
106. Song YH, Naumova AK, Liebhaber SA, Cooke NE. Physical and meiotic mapping of the region of human chromosome 4q11-q13 encompassing the vitamin D binding protein DBP/Gc-globulin and albumin multigene cluster. *Genome Res.* 1999;9:581-7.
107. AlSalloom AA. An update of biochemical markers of hepatocellular carcinoma. *Int J Health Sci (Qassim).* 2016;10:121-36.
108. Lazarevich NL. Molecular mechanisms of alpha-fetoprotein gene expression. *Biochemistry (Mosc).* 2000;65:117-33.
109. Camper SA, Tilghman SM. Postnatal repression of the alpha-fetoprotein gene is enhancer independent. *Genes Dev.* 1989;3:537-46.
110. Terentiev AA, Moldogazieva NT. Alpha-fetoprotein: A renaissance. *Tumour Biol.* 2013;34:2075-91.
111. Lamerz R.: Are biomarkers still helpful in hepatocellular carcinoma? *Digestion.* 2013;87:118-20.

112. Li MS, Li PF, He SP, Du GG, Li G. The promoting molecular mechanism of alpha-fetoprotein on the growth of human hepatoma Bel7402 cell line. *World J Gastroenterol*. 2002;8:469-75.
113. Gotsman I, Israeli D, Alper R, Rabbani E, Engelhardt D, Ilan Y. Induction of immune tolerance toward tumor-associated-antigens enables growth of human hepatoma in mice. *Int J Cancer*. 2002;97:52-7.
114. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med*. 1993;328:1797-801.
115. Black AP, Mehta AS. The search for biomarkers of hepatocellular carcinoma and the impact on patient outcome. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;41:74-8.
116. Sherman M. Alphafetoprotein: An obituary. *J Hepatol*. 2001;34:603-5.
117. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004;130:417-22.
118. Omata M, Cheng A-L, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: A 2017 update. *Hepatol Int*. 2017;11:317-70.
119. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018;67:358-80.
120. JM Llovet, Montal R, Sia D, Finn RS. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15:599-616.
121. Tangkijvanich P, Anukulkarnkusol N, Suwangool P, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: analysis based on serum alpha-fetoprotein levels. *J Clin Gastroenterol*. 2000;31:302-8.
122. Hong G, Suh K-S, Suh S-W, et al. Alpha-fetoprotein and (18)F-FDG positron emission tomography predict tumor recurrence better than Milan criteria in living donor liver transplantation. *J Hepatol*. 2016;64:852-9.
123. Vibert E, Azoulay D, Hoti E, et al. Progression of alphafetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: A critical factor. *Am J Transplant*. 2010;10:129-37.
124. Gabr A, Abouchaleh N, Ali R, et al. Comparative study of posttransplant outcomes in hepatocellular carcinoma patients treated with chemoembolization or radioembolization. *Eur J Radiol*. 2017;93:100-6.
125. Sapisochin G, Goldaracena N, Laurence JM, et al. The extended Toronto criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective validation study. *Hepatology*. 2016;64:2077-88.

126. Chan SL, Mo FK, Johnson PJ, et al. New utility of an old marker: Serial alpha-fetoprotein measurement in predicting radiologic response and survival of patients with hepatocellular carcinoma undergoing systemic chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2009;27:446-52.
127. JM Llovet, Pena CE, Lathia CD, Shan M, Meinhardt G, Bruix J. Plasma biomarkers as predictors of outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2012;18:2290-300.
128. De Stefano F, Chacon E, Turcios L, Marti F, Gedaly R. Novel biomarkers in hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2018;50:1115-23.
129. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an openlabel, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet.* 2017;389:2492-502.
130. Taketa K. α -Fetoprotein: reevaluation in hepatology. *Hepatology* 1990;12(6):1420–32.
131. Collier J, Sherman M. Significance of elevated alphafetoprotein in the absence of hepatocellular carcinoma in chronic viral hepatitis. *Viral Hepatitis* 1998;4(1):31–41.
132. Chalasani N, Said A, Ness R, Hoen H, Lumeng L. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis in the United States: results of a national survey. *Am J Gastroenterol* 1999;94(8):2224–9.
133. Yuen MF, Cheng CC, Laufer JJ, et al. Early detection of hepatocellular carcinoma increases the chance of treatment: Hong Kong experience. *Hepatology* 2000;31:330–5.
134. Sato Y, Nakata K, Kato Y, et al. Early recognition of hepatocellular carcinoma based on profiles of alpha-fetoprotein. *N Engl J Med* 1993;328:1802–6.
135. Takeda K, Endo Y, Sekiya C, et al. A collaborative study for the evaluation of lectin-reactive alfa-Fetoproteins in early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1993;53: 5419–23.
136. Polonovski M., Jayle M.F. Existence dans le plasma humain d'une substance activant l'action peroxydasique de l'hémoglobine, *C. R. Soc. Biol.*, 1938; 129: 457-61.
137. Smithies O., Walker N.F. Genetic control of some serum proteins in normal humans, *Nature*, 1955; 176: 1265-6.
138. Oliviero S.G., Morrone G., Cortese R. The human haptoglobin gene: Transcriptional regulation during development and acute phase induction, *EMBO J.*, 1987; 6: 1905-12.
139. Eds K. G. M. M. Alberti: Recent advances in Clinical Biochemistry. 1985; 103-24.
140. Maeda N., Yang F., Barnett D.R., Bowman B.H., Smithies O. Duplication within the haptoglobin Hp2 gene, *Nature*, 1984; 309: 131-5.

141. Bowman B.H., Kurosky A. Haptoglobin: The evolutionary product of duplication, unequal crossing over, and point mutation, *Adv. Hum. Genet.*, 1982; 12: 189-261)
142. Kaya, H., Gündoğdu, M., Akarsu, E., Kiki, İ., Tekin, S.B. "Hodgkin hastalığı ve Hodgkin dışı lenfoma hastalarında serum haptoglobin seviyesi." *Atatürk Üniversitesi Tıp Dergisi (YA The Eurasian Journal of Medicine)* 1999; 31(2): 53-6.
143. Piva M, Horowitz GM, Timms KLS: Interleukin-6 Differentially stimulates haptoglobin production by peritoneal and endometriotic cells in vitro: A model for endometrial-peritoneal interaction in endometriosis *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(6): 2553-61.
144. Lee GR, Foerster J, Lukens J, Araskevas F, Greer JP, Rodgers GM.: *The Life Span of the Erythrocyte*, Wintrobe's Clinical Hematology. 10 th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins 1999; 280-6.
145. Delanghe J, Langlois M, De Buyzere M: Congenital anaphaptoglobinemia versus Acquired hypohaptoglobinemia. *Blood* 1998;91(9):3524-5.
146. Erslev AJ: Haptoglobin assay. In: Williams WJ, Beutler E, Lichtman MA, Erslev AJ, TJ (Eds.). *Hematology*. 4 th ed. New York: McGraw-Hill Publ., 1991; 1737-8.
147. Tseng C.F., Lin C.C., Huang H.Y., Liu H.C., Mao S.J. Antioxidant role of human haptoglobin, *Proteomics*, 2004; 4: 2221-8.
148. Manoharan A: Congenital haptoglobin deficiency. *Blood* 1997;90(4):1709-10.
149. Robinson SH: Degradation of hemoglobin. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ (Eds.). *Hematology*. 5 th ed. New York: McGraw-Hill Publ., 1995;425- 38.
150. Lustbader J, Arceles J, Birken S, Greer J: Hemoglobin-binding site on haptoglobin probed by selective proteolysis. *J Biol Chem* 1983;258(2): 1227-34.
151. Oshiro S, Nakajima H: Intracellular site of the catabolism of hem and globin Moiety of hemoglobin-haptoglobin after intravenous administration to rats. *J Biol Chem* 1985;263(31): 17032-8.
152. Robert K. Murray, Peter A. Mayes, Darly. Granner, Victor W. Rodwell: *Harpers Biochemistry*, Appleton and Lange. 1993; 22:
153. William M. Stahl, MD: Acute phase protein response to tissue injury. *Crit Care Med*. 1987; 15: 545-50.
154. Romere C, Duerschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, et al. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell*. 2016;165(3):566-79.
155. Duerschmid C, He Y, Wang C, Li C, Bournat JC, Romere C, et al. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nature medicine*. 2017;23(12):1444-5.

156. Zhang L, Chen C, Zhou N, Fu Y, Cheng X. Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride. *Clinica Chimica Acta*. 2017;
157. Wang Y, Qu H, Xiong X, Qiu Y, Liao Y, Chen Y, et al. Plasma asprosin concentrations are increased in individuals with glucose dysregulation and correlated with insulin resistance and first-phase insulin secretion. *Mediators of inflammation*; 2018;
158. Wang C-Y, Lin T-A, Liu K-H, Liao C-H, Liu Y-Y, Wu VC-C, et al. Serum asprosin levels and bariatric surgery outcomes in obese adults. *International Journal of Obesity*. 2018; 1-2.
159. Gehrke, et al. Voluntary exercise in mice fed an obesogenic diet alters the hepatic immune phenotype and improves metabolic parameters in an animal model of life style intervention in NAFLD. *Sci. Rep*. 2019; 9: 4007-8.
160. Dimitroulis, Dimitrios, et al. "From diagnosis to treatment of hepatocellular carcinoma: An epidemic problem for both developed and developing world." *World journal of gastroenterology* 2017; 23(29): 5282-3.
161. Park, Sang Joon, et al. "Usefulness of AFP, AFP-L3, and PIVKA-II, and their combinations in diagnosing hepatocellular carcinoma." *Medicine* 2017; 96(11):
162. Li, Bo, et al. "The clinical values of serum markers in the early prediction of hepatocellular carcinoma." *BioMed research international* 2017;
163. Carr, Brian I., Akkiz, Hikmet et al. "HCC with low-and normal-serum alpha-fetoprotein levels." *Clinical practice (London, England)* 2018; 15(1): 453-4.
164. Khien, V. V., et al. "Clinical evaluation of lentil lectin-reactive alpha-fetoprotein-L3 in histology-proven hepatocellular carcinoma." *The International journal of biological markers* 2001; 16(2): 105-11.
165. Turner, G. A. "Haptoglobin." *Glycoimmunology* 1995; 231-8.
166. Tai, Chun-San, et al. "Haptoglobin expression correlates with tumor differentiation and five-year overall survival rate in hepatocellular carcinoma." *PLoS One* 2017; 12(2): 171-269.
167. Akkiz, H., Carr, B.I., Karaoğullarından, Ü., Yalçın, K., Ekin, N., Özakyol, A., Altıntaş, E., Balaban, H.Y., Şimşek, H., Uyanıkoğlu, A., Kuran, S., Üsküdar, O., Ülger, Y., Güney, B., Delik, A. "Serum levels of inflammatory markers CRP, ESR and albumin in relation to survival for patients with hepatocellular carcinoma." *International Journal of Clinical Practice* 2020; 135-93.
168. Suner, Aslı, et al. "Inflammatory markers C-reactive protein and PLR in relation to HCC characteristics." *Journal of translational science* 2019; 5(3):

- 169.** Greenhill, Claire. "Asprosin—new hormone involved in hepatic glucose release." *Nature Reviews Endocrinology* 2016;12(6): 312-3.
- 170.** Kocaman, N., and G. Artaş. "Can novel adipokines, asprosin and meteorin-like, be biomarkers for malignant mesothelioma?." *Biotechnic & Histochemistry* 2020; 95(3): 171-5.
- 171.** Du, Cheng, et al. "Asprosin is associated with anorexia and body fat mass in cancer patients." *Supportive Care in Cancer* 2020; 1-7.
- 172.** Silver HK, Deneault J, Gold P, Thompson WG, Shuster J, Freedman SO. The detection of alpha 1-fetoprotein in patients with viral hepatitis. *Cancer Res* 1974;34(1):244-7.



HEPATOSELÜLER KARSİNOM(HSK) OLGULARINDA TOTAL ALFAFETOPROTEİN, ALFAFETOPROTEİN L3, HAPTOGLOBİN VE ASPROSİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORIJINALLIK RAPORU

% 8	% 7	% 5	% 3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Kahramanmaraş Sütçü İmam University Öğrenci Ödevi	% 2
2	library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	www.readperiodicals.com İnternet Kaynağı	% 1
4	angora.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
5	viralhepatitisjournal.org İnternet Kaynağı	<% 1
6	www.selcuktipdergisi.org İnternet Kaynağı	<% 1
7	Submitted to Konya Necmettin Erbakan University Öğrenci Ödevi	<% 1

	guncel.tgv.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
9	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
10	www.hcc-infohelp.org İnternet Kaynağı	<% 1
	www.scopus.com İnternet Kaynağı	<% 1
12	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
13	Kendal YALÇIN, Mustafa YAKUT, Halil DEĞERTEKİN, Kürşat TÜRKDOĞAN et al. "Clinical and Epidemiological Characteristics of Hepatocellular Carcinoma Cases in East and Southeastern Region of Turkey: A Multicenter Retrospective Study", Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 2013 Yayın	<% 1
14	Peter R. Galle, Friedrich Foerster, Masatoshi Kudo, Stephen L. Chan et al. "Biology and significance of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma", Liver International, 2019 Yayın	<% 1
15	tip.harran.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1

16	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<% 1
17	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
18	Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
19	turkradyolojiseminerleri.org İnternet Kaynağı	<% 1
20	Submitted to Harran Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
21	Submitted to Iskenderun Teknik Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
22	Submitted to Jacksonville State University Öğrenci Ödevi	<% 1
23	www.termedia.pl İnternet Kaynağı	<% 1
24	Submitted to Higher Education Commission Pakistan Öğrenci Ödevi	<% 1
25	doczz.net İnternet Kaynağı	<% 1
26	www.selcukmedj.org İnternet Kaynağı	<% 1

27	betamedarts.gr İnternet Kaynağı	<% 1
28	Submitted to Yakın Doğu Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
29	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
30	Submitted to (school name not available) Öğrenci Ödevi	<% 1
31	Submitted to Eskisehir Osmangazi University Öğrenci Ödevi	<% 1
32	Ayfer Colak, Merve Zeytinli Aksit, Burak Toprak, Nisel Yılmaz. "Diagnostic values of neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio and procalcitonin in early diagnosis of bacteremia", Turkish Journal of Biochemistry, 2019 Yayın	<% 1
33	www.scribd.com İnternet Kaynağı	<% 1
34	avesis.marmara.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
35	turkiyeklinikleri.com İnternet Kaynağı	<% 1
36	gulhanemedj.org İnternet Kaynağı	

		<% 1
37	S. Wildi, B. C. Pestalozzi, L. McCormack, P.-A. Clavien. "Critical evaluation of the different staging systems for hepatocellular carcinoma", British Journal of Surgery, 2004 Yayın	<% 1
38	PİŞKİNPASA, Serhan, AKOĞLU, Hadim, ÖZKAYAR, Nihal, TURGUT, Didem, AKYEL, Fatma, DEMİR, Melik, ÇİMEN, Kübra, TURHAN, Turan, KOÇ, Eyüp, ODABAŞ, Ali Rıza, AŞÇIOĞLU, Sibel and DEDE, Fatih. "Seroprevalance of the hepatitis B and C in patients with chronic kidney disease without history of renal replacement therapy", Türk Nefroloji Derneği, 2013. Yayın	<% 1
39	app.trdizin.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
40	www.turkiyeklinikleri.com İnternet Kaynağı	<% 1
41	tel.archives-ouvertes.fr İnternet Kaynağı	<% 1
42	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<% 1

43	www.mesleklisesimemleketmeselesi.com İnternet Kaynağı	<% 1
44	acervodigital.ufpr.br İnternet Kaynağı	<% 1
45	tuberktoraks.org İnternet Kaynağı	<% 1
46	dspace.trakya.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
47	E Murphy. "Increased serum cartilage oligomeric matrix protein levels and decreased patellar bone mineral density in patients with chondromalacia patellae", Annals of the Rheumatic Diseases, 2002 Yayın	<% 1
48	solarite.fmp-usmba.ac.ma İnternet Kaynağı	<% 1
49	T. Terkivatan. "Levertumoren", Leverziekten, 2009 Yayın	<% 1

Alıntılar çıkart Kapat
Bibliyografyayı Çıkart Kapat

Eşleşmeleri çıkar Kapat