

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

KOLOREKTAL KANSERLİ OLGULARDA KEMOTERAPİ
İLİŞKİLİ STEATOHEPATİTİN İNVAZİF OLMAYAN
YÖNTEMLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Uğur ŞAHİN'in
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2012

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KOLOREKTAL KANSERLİ OLGULARDA KEMOTERAPİ
İLİŞKİLİ STEATOHEPATİTİN İNVAZİF OLMAYAN
YÖNTEMLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Uğur ŞAHİN'in
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şuayib YALÇIN**

**YARDIMCI TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Muşturay KARÇAALTINCABA**

**ANKARA
2012**

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesindeki katkılarından dolayı aşağıda adı geçen kişilere ve kuruluşlara içtenlikle teşekkür ederim.

Sayın Prof. Dr. Şuayib Yalçın çalışma yönteminin belirlenmesi, hastaların seçimi, çalışmanın yürütülmesi, elde edilen sonuçların değerlendirilmesi ve yazılı metin haline getirilmesinde ve çalışma süresince karşılaşılan tüm sorunların çözümünde danışmanlık etmiştir.

Sayın Prof. Dr. Muşturay Karçaaltıncaba çalışmada kullanılan radyolojik görüntüleme teknikleri için danışmanlık etmiş ve elde edilen tetkikleri değerlendirmiştir.

Tıbbi Onkoloji Derneği çalışma için araştırma projesi desteği vermiştir.

Sayın Dr. Oytun Portakal ve Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nın değerli çalışanları hastalardan alınan kan örneklerinin saklanmak üzere hazırlanmasına yardımcı olmuştur.

Sayın Prof. Dr. Tezer Kutluk ve değerli laboratuvar çalışanları toplanan kan örneklerinin uygun koşullarda saklanması için destek vermiştir.

Sayın Prof. Dr. Burçin Şener ve Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Klinik Patoloji Laboratuvarı'nın değerli teknisyenleri çalışma yönteminde belirtilen özel serolojik çalışmaları gerçekleştirmiştir.

ÖZET

Şahin, U., Kolorektal Kanserli Olgularda Kemoterapi İlişkili Steatohepatitin İnvazif Olmayan Yöntemlerle Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2012. Yağlı karaciğer hastalığı ve damarsal lezyonları içeren kemoterapi (KT) ilişkili karaciğer hasarı kolorektal kanserde (KRK) neoadjuvan KT'lerin daha sık kullanılmasıyla dikkat çekmiştir. Bu çalışmada KRK'li hastalarda KT ilişkili yağlı karaciğer hastalığının invazif olmayan yöntemlerle değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Hastalar prospektif gözlemsel ve retrospektif uzun dönem takip kohortu olmak üzere iki grupta değerlendirilmiştir. Prospektif kohorta küratif cerrahi sonrası adjuvan KT planlanan hastalar alınırken uzun dönem takip kohortuna adjuvan KT'si tamamlanmış olanlar alınmıştır. KT olarak infüzyonel 5-florourasil (5-FU) ve oksaliptatin kombinasyon (FOLFOX-4) protokolü ile 5-FU ve folinik asit (FU-FA) alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların antropometrik ölçümleri, manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ile belirlenen yağlanma yüzdeleri, açlık kan şekeri ve lipid profilleri, alanin ve aspartat aminotransferaz (ALT ve AST), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transpeptidaz (GGT), total bilirubin, albumin, kalsiyum, magnezyum, ürik asit, ferritin, C-reaktif protein (CRP), homosistein, B₁₂ vitamini, folat, adipokin (leptin, adiponektin, rezistin ve grelin) kan düzeyleri, Hepatit B ve C serolojileri, protrombin zamanı, ve tam kan sayımları araştırılmıştır. Prospektif kohorttaki hastalar çalışmaya dahil olma tarihinde ve takip eden üçüncü ve altıncı aylarda değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler tanımlayıcı ve analitik istatistiksel yöntemlerle değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, hem FOLFOX-4 alan hem de FU-FA alan hastaların takiplerinde karaciğer yağlanmasında artış olmaktadır. FOLFOX-4 alanlarda geç dönemde yağlanma şiddeti artarak devam etmekteyken FU-FA alanlarda gerilemekte ve kaybolmaktadır. FOLFOX-4 alanlarda splenomegali, trombositopeni, AST, GGT ve total bilirubin düzeylerinde artış olmaktadır. KT'lerle ilişkili olarak adipokin düzeylerinde belirgin değişiklik izlenmemiştir.

Anahtar kelimeler: kolorektal kanser, kemoterapi, steatohepatit, adipokin, manyetik rezonans görüntüleme.

ABSTRACT

Şahin, U., Determination of Chemotherapy Associated Steatohepatitis Among Colorectal Cancer Patients by Non-invasive Methods, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2012. Chemotherapy (CT) induced liver injury including fatty liver disease and vascular lesions has been of increased interest after more frequent use of neoadjuvant CT. This study aims to evaluate CT associated fatty liver disease among colorectal cancer (CRC) patients treated with by non-invasive methods. Patients are selected to constitute two groups, including a prospective and a retrospective long term follow-up cohort. Patients scheduled for adjuvant CT after definitive surgery are included in the prospective cohort, while patients who had completed adjuvant CT are selected for the retrospective cohort. Infusional 5-fluorouracil (5-FU) and oxaliplatin (FOLFOX-4) regimen and 5-FU and folinic acid (FU-FA) regimen are evaluated. Anthropometrics, steatosis percents defined by magnetic resonance spectroscopy (MRS), fasting blood glucose and lipid profile, alanine and aspartate aminotransferases (ALT and AST) alkalene phosphatase (ALP), gamma glutamyl transpeptidase (GGT), total bilirubin, albumin, calcium, magnesium, uric acid, ferritin, C-reactive protein (CRP), homocysteine, vitamin B₁₂, folate, adipokine (leptin, adiponectin, resistin, ghrelin) blood concentrations, Hepatitis B and C serologies and complete blood count are investigated. Patients in the prospective cohort are evaluated at the beginning of the study and in the proceeding three and six months. The acquired data are assessed by appropriate descriptive and analytical statistical methods. In conclusion, both FOLFOX-4 and FU-FA regimens cause an increase in steatosis in the follow-up of the patients. In the later stages in patients receiving FOLFOX-4 the severity of steatosis increases, whereas in patients receiving FU-FA steatosis resolves and disappears. Also splenomegaly, thrombocytopenia, increased blood levels of AST, GGT and total bilirubin are more common in patients receiving FOLFOX-4. No apparent changes are observed in adipokine levels in response to CT.

Keywords: colorectal cancer, chemotherapy, steatohepatitis, adipokine, magnetic resonance imaging.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	
2.1. KRK Tedavisinde Kullanılan KT Protokolleri	2
2.2. KT İlişkili Karaciğer Hasarının Özellikleri	2
2.2.1. KT İlişkili Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı	2
2.2.2. KT İlişkili Damarsal Lezyonlar	4
2.2.3. KT İlişkili Karaciğer Hasarının Belirleyicileri	5
2.2.4. KT İlişkili Karaciğer Hasarının Klinik Etkileri	7
2.3. KT İlişkili Karaciğer Hasarının Değerlendirilmesi	10
2.3.1. Patolojik Değerlendirme	10
2.3.2. Karaciğer Fonksiyon Testleri	12
2.3.3. Steatoz ve Fibrozis İçin İnvazif Olmayan Skorelama Sistemleri	14
2.3.4. Karaciğer Hasarının Gösterilmesinde MRG Teknikleri	16
2.3.5. Karaciğer Hasarının Göstergesi Olarak Adipokinler	17
2.3.6. KT'ye Bağlı Hepatotoksisite ile İlişkili Olabilecek Diğer İnflamasyon Belirteçleri	22
2.4. Oksaliptatin Hepatotoksisitesi İle İlişkili Olabilecek Diğer Parametreler	23
2.4.1. Hipomagnezemi	23

Sayfa

2.4.2. Splenomegali, Portal Hipertansiyon ve Trombositopeni	24
2.4.3. Nöropati	24

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastaların Seçimi ve İzlemi	26
3.1.1. Prospektif Kohorttaki Hastalar	26
3.1.2. Uzun Dönem Takip Kohortundaki Hastalar	26
3.1.3. Kontrol Grubu	26
3.2. Araştırılan KT Protokolleri	27
3.3. Antropometrik Ölçümler	27
3.4. Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri	28
3.5. Kan Örneklerinin Toplanması ve Saklanması	28
3.6. Araştırılan Laboratuvar Parametreleri	29
3.7. Kullanılan Özel Serolojik Testler	29
3.8. İnvazif Olmayan Steatoz ve Fibrozis Skoring Sistemleri	30
3.9. Etik Konular	31
3.10. Kullanılan İstatistiksel Yöntemler	31
3.10.1. Prospektif Kohorttaki Hastalar	32
3.10.2. Uzun Dönem Takip Kohortundaki Hastalar	32

BULGULAR

4.1. Prospektif Kohorttaki Hastaların Özellikleri	33
4.1.1. Genel Özellikler	33
4.1.2. FOLFOX-4 Alan Hastalar	33
4.1.3. FU-FA Alan Hastalar	44
4.1.4. Araştırılan Parametrelerin Birbirleriyle İlişkileri	50
4.2. Uzun Dönem Takip Kohortundaki Hastaların Özellikleri	52
4.2.1. Genel Özellikler	52
4.2.2. Kontrol Grubundaki Hastalar	52
4.2.3. FOLFOX-4 Almış Olan Hastalar	59
4.2.4. FU-FA Almış Olan Hastalar	62

Sayfa

TARTIŞMA	67
SONUÇ VE ÖNERİLER	78
KAYNAKLAR	80
EK 1: Kan Testleri İçin Laboratuvar Referans Değerleri	

SİMGELER VE KISALTMALAR

α-SMA	α -smooth muscle actin
5-FU	5-florourasil
ADSF	adipocyte secreted factor
ALP	alkalen fosfataz
ALT	alanin aminotransferaz
anti-HBs	Hepatit B yüzey antijenine karşı antikor
anti-HCV	Hepatit C antikoru
AOSH	alkolik olmayan steatohepatit
AOYKH	alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı
AST	aspartat aminotransferaz
ATOİ	AST/trombosit oranı indeksi
BARD	Body mass index, AST/ALT Ratio, Diabetes
BT	bilgisayarlı tomografi
CRC	colorectal cancer
CRP	C-reaktif protein
CT	chemotherapy
DM	diabetes mellitus
DWI	diffusion-weighted imaging
EGFR	epithelial growth factor receptor
EIA	enzyme immunoassay
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
FA	folinik asit
FIZZ3	found in inflammatory zone 3
FOLFIRI	infüzyonel 5-florourasil, folinik asit ve irinotekan
FOLFOX	infüzyonel 5-florourasil, folinik asit ve oksaliplatin
FU-FA	5-florourasil ve folinik asit
GHS-R1a	büyüme hormonu sekretagog reseptörü tip 1a
GGT	gama glutamil transpeptidaz
¹H-MRS	proton manyetik rezonans spektroskopisi
HBsAg	Hepatit B yüzey antijeni
HBV	Hepatit B virüsü

HCC	hepatosellüler karsinom
HCV	Hepatit C virüsü
HDL	high density lipoprotein
HIV	human immunodeficiency virus
hs-CRP	high sensitivity-CRP
HSİ	hepatosteatoz indeksi
IL	interlökin
INR	international normalized ratio
IV	intravenöz
JAK2	Janus kinase 2
KAH	koroner arter hastalığı
KRK	kolorektal kanser
KT	kemoterapi
LAP	lipid accumulation product
LDL	low density lipoprotein
MR	manyetik rezonans
MRE	manyetik rezonans elastografi
MRG	manyetik rezonans görüntüleme
MRS	manyetik rezonans spektroskopi
NADPH	nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NF-$\kappa\beta$	nuclear factor- $\kappa\beta$
NHANES III	National Health and Nutrition Examination Survey III
PPAR-α	peroxisome proliferator-activated receptor- α
PWI	perfusion-weighted imaging
rpm	revolutions per minute
SREBP-1	sterol regulatory element-binding protein-1
STAT3	signal transducer and activator of transcription 3
STEAM	stimulated echo acquisition mode
STS	sinüzoidal tıkanma sendromu
TGF-β1	transforming growth factor- β 1
TIMP-1	tissue inhibitor of metalloproteinases-1
USG	ultrasonografi

VEGF	vascular endothelial growth factor
VKİ	vücut kitle indeksi
VOH	veno-oklüzif hastalık
YKİ	yağlı karaciğer indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Steatohepatitte izlenen GGT yüksekliği ve bilirubin düşüklüğünü açıklamaya yönelik hipotez	14
2.2. Leptinin karaciğerdeki hücreler üzerindeki profibrojenik etkileri	18
2.3. Kronik hepatitte leptinin karaciğer üzerindeki etkileri	19
2.4. Kronik hepatitte adiponektinin karaciğer üzerindeki etkileri	20

TABLOLAR DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. AOYKH’de lobüler ve portal inflamasyonun değerlendirilmesinde Brunt skora sistemi	11
2.2. AOYKH’de fibrozisin değerlendirilmesinde Brunt skora sistemi	11
2.3. Steatohepatitin değerlendirilmesinde AOYKH aktivite skoru	11
3.1. VKİ’ne göre obezitenin sınıflandırılması	28
4.1.1 FOLFOX-4 alan erkek hastaların özellikleri	34
4.1.2. FOLFOX-4 alan kadın hastaların özellikleri	35
4.1.3. FU-FA alan hastaların özellikleri	46
4.1.4. Hastaların takibinde çeşitli parametrelerdeki değişim sıklığı	49
4.1.5. Erkek ve kadın hastalarda araştırılan parametrelerin çalışma başlangıcında birbirleriyle ilişkisi	53
4.1.6. Erkek ve kadın hastalarda araştırılan parametrelerin üçüncü ayda birbirleriyle ilişkisi	54
4.1.7. Erkek ve kadın hastalarda araştırılan parametrelerin altıncı ayda birbirleriyle ilişkisi	55
4.2.1. Uzun dönem takip kohortundaki erkek hastaların özellikleri	57
4.2.2. Uzun dönem takip kohortundaki kadın hastaların özellikleri	63
4.2.3. Uzun dönem takip kohortunda çeşitli parametrelerdeki değişim sıklığı	65

GİRİŞ

KRK hastalarının yaklaşık % 60'ında metastaz görülmekte ve yaklaşık % 30'unda tek başına karaciğer metastazı bulunmaktadır [1]. Karaciğer metastazlarının bu hastalığa bağlı mortaliteye önemli katkısı vardır. Karaciğer metastazı varlığında uzun süreli sağkalım şansını sunan en önemli tedavi seçeneği halen karaciğer rezeksiyonudur [2]. Neoadjuvan KT'nin kullanılmaya başlanmasıyla karaciğer metastazı olan daha fazla olguda metastazektomi yapılması ve sağkalım artışı sağlanması mümkün olmuştur [3, 4]. Bununla birlikte verilen KT'nin tümör içermeyen sağlam karaciğer dokusunda sebep olabileceği istenmeyen değişiklikler, bu değişiklikler için yatkınlık oluşturan hasta ve ilaç özellikleri ve bu değişikliklerin sonuçları da merak ve araştırma konusu olmuştur [5-8].

KT'nin karaciğerde sebep olduğu histopatolojik değişiklikleri değerlendiren araştırmalarda karaciğerde temel olarak iki grup lezyonun izlendiği bildirilmiştir: alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ve damarsal lezyonlar. Bu lezyonların görülme oranı KT'de kullanılan ilacın türüne göre farklı olabilmektedir [5, 6, 9-11].

Karaciğerdeki çoğu lezyonun değerlendirilmesinde altın standart yöntem karaciğer biyopsisi olmakla birlikte bu işlemin zorlukları nedeniyle yerine geçebilecek invazif olmayan yöntem arayışları sürmektedir. Karaciğer manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri bu açıdan umut vadetmektedir. Karaciğer fonksiyon testleri, çeşitli metabolik özellikler, inflamasyon belirteçleri ve adipokin düzeyleri gibi çeşitli biyokimyasal parametrelerin karaciğer hasarı ile ilişkisi de güncel bir araştırma konusudur.

Bu çalışmada KRK'li hastalara verilen KT'lerin karaciğer üzerindeki etkilerinin çeşitli biyokimyasal parametreler ve radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılarak invazif olmayan şekilde belirlenmesi ve KT ilişkili steatohepatit açısından belirleyici olabilecek özelliklerin gözlemsel olarak değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

GENEL BİLGİLER

2.1. KRK Tedavisinde Kullanılan KT Protokolleri

KRK tedavisinde çeşitli KT ilaçları ve protokoller kullanılmaktadır. 5-FU'nun T3-T4 rektum kanserinde cerrahi sonrasında adjuvan tedavi olarak radyoterapi ile birlikte [12-14] ve kolon kanserinde yüksek riskli evre 2 hastalardan başlamak üzere tek başına kullanılması önerilmektedir [15-17]. 5-FU'nun etkinliğini artırması nedeniyle sıklıkla folinik asit (FA) de birlikte uygulanmaktadır (FU-FA). Günümüzde daha etkin tedavi protokollerinin ortaya çıkmasıyla evre 3 ve daha ileri evre kolon kanseri olgularında oksaliplatin içeren KT protokollerinin kullanımı bu hastalarda standart haline gelmiştir [18]. Oksaliplatin genellikle 5-FU ve FA ile birlikte kullanılmaktadır (FOLFOX). Metastatik hastalık varlığında bir topoizomeras-I inhibitörü olan irinotekanı içeren protokoller (FOLFIRI) de bir seçenek olmaktadır. Bu hastalarda oksaliplatin veya irinotekan içeren protokoller dönüşümlü olarak kullanılabilir [19]. Metastatik hastalık varlığında vasküler endotelial büyüme faktörüne karşı geliştirilmiş bir antikor (anti-VEGF) olan bevasizumab tek başına veya FU-FA ile birlikte [20] veya FOLFOX veya FOLFIRI ile birlikte kullanılabilir [21]. Epidermal büyüme faktörü reseptörüne karşı geliştirilmiş bir antikor (anti-EGFR) olan setuksimab da oksaliplatin veya irinotekan içeren protokollerle birlikte metastatik hastalık tedavisi için kullanılmaktadır [22, 23]. Bu protokollerde oral yolla kullanılan bir anti-metabolit ilaç olan kapesitabin 5-FU ile yer değiştirebilir [24]. Son zamanlarda epidermal büyüme faktörü reseptörüne karşı geliştirilen bir insan monoklonal antikor olan panitumumab da metastatik hastalıkta kullanılmaya başlanmıştır [25].

2.2. KT İlişkili Karaciğer Hasarının Özellikleri

2.2.1. KT İlişkili Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı

Hepatositlerde yağ birikimi sonucu karaciğerde oluşan değişiklikler genel olarak “alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı” (AOYKH) olarak adlandırılmaktadır [26]. İlk olarak 1980’de Ludwig ve arkadaşları tarafından histopatolojik bir durum olarak tanımlanmıştır [27]. AOYKH’nin insülin direncinin

karaciğerdeki yansıması olduğu ve metabolik sendromun bir parçası olduğu görüşü giderek kabul görmektedir [28]. Genel nüfusta otopsi serilerindeki prevalansı % 6-11 olarak bildirilmektedir [28, 29]. Prevalansı obezite epidemiyolojisi ile paralel olarak seyretmektedir [30, 31]. Steatoz geçmişte aşırı alkol tüketimi ile ilişkilendirilmiş ise de AOYKH steatoz prevalansındaki artışa önemli derecede katkıda bulunmaktadır. Obezite, tip 2 diabetes mellitus (DM), hipotiroidi, metabolik sendrom ve birçok ilaç ve toksin bu duruma sebep olabilmektedir [32].

AOYKH'nin en hafif tipi histolojik olarak hepatositlerde yağ birikiminin görüldüğü makroveziküler steatozdur. Diğer tarafta karaciğerde yağ infiltrasyonu ve inflamasyonun görüldüğü steatohepatit AOYKH'nin daha şiddetli bir şeklidir. "Alkolik olmayan steatohepatitin" (AOSH) tipik histolojik bulguları steatoz, portal bölgelerde ve lobüllerde monomorfik nötrofil hakimiyeti bulunan inflamasyon ve 3. lobüler sahada perisinüzoidal fibrozis görülmesidir [27]. Makroskopik olarak AOYKH'de karaciğer normal karaciğere göre daha sarı renklidir.

AOYKH olgularının % 20'sinde steatohepatit çok şiddetli bir seyir izleyerek siroza ilerlemektedir [33]. AOSH zemininde hepatosellüler karsinom da gelişebilmektedir [34]. Şiddetli steatozun inflamasyon yokken siroza ilerleyip ilerlemediği bilinmemektedir [8].

Steatozu olan hastalarda AOSH gelişiminin patogenezinde çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlardan biri olan "çift vuruş" teorisine göre [35] steatoz varlığı birinci vuruşu oluşturmaktadır. Bu hastalarda ikinci vuruşu oluşturan oksidatif stres ve mitokondrilerdeki işlev bozukluğu nedeniyle ortaya çıkan reaktif oksijen ürünlerindeki artış anahtar bir rol oynamaktadır [36]. Oksidatif stres lipid peroksidasyonu, endotoksin aracılı sitokin salınımı ve nekroinflamasyona yol açmaktadır. Laurent ve arkadaşları birçok KT ilacına maruziyet sonrası (örneğin; 5-FU, platin bileşikleri ve taksanlar) hem normal hücrelerde hem de kanser hücrelerinde oksidatif streste artış olduğunu göstermişlerdir [37]. Altta yatan steatozu olan hastalarda çift vuruş teorisi ile uyumlu olarak KT'nin ortaya çıkardığı oksidatif stres AOSH gelişimi için gereken ikinci vuruş olabilir.

Kanserli hastalarda KT'nin AOYKH gelişimi ile ilişkili olduğunu bildiren birçok yayın bulunmaktadır. İlk defa 1990'da Zeiss ve arkadaşları hepatik arterlerine infüzyon yoluyla bir anti-metabolit olan floksüridin uyguladıkları hastaların

karaciğerlerinde ilaç perfüzyonunun fazla olduğu alanlarda steatoz geliştiğini bildirilmiştir [38]. Başka bir çalışmada FU-FA alan hastaların yaklaşık yarısının karaciğerlerinde bilgisayarlı tomografi (BT) ile gösterilebilen yağlı değişiklikler izlenmiştir. İnterferon- α ve 5-FU alan hastalarda [10] ve 5-FU ve levamizol kombinasyonu [11] ile de steatoz gözlemlendiği bildirilmiştir. KRK ve karaciğer metastazı olan ve metastazektomi öncesi oksaliplatin veya irinotekan içeren KT verilen hastaların değerlendirildiği çalışmalarda AOYKH insidansında artış olduğu görülmüştür [5, 6, 39-41].

2.2.2. KT İlişkili Damarsal Lezyonlar

Karaciğerin “veno-oklüzif hastalığı” (VOH) ilk defa 1920’de bazı bitkilerde bulunan pirolizidin alkaloidlerinin alınması sonrası gelişen ölümcül bir zehirlenme olarak tanımlanmıştır [42]. Birçok sitotoksik ilacın birlikte kullanıldığı kemik iliği transplantasyonu sonrasında görülme sıklığı artmış olmakla birlikte bu durum dışında nadiren görülmektedir [43, 44].

VOH patofizyolojisinde sinüzoidlerdeki endotel hücrelerinde bulunan F-aktinin depolimerize olması, metaloproteinazların etkinliğindeki artış [45] ve takiben oksidatif strese ortaya çıkan artış yer almaktadır [46]. Birçok KT ilacının (5-FU, platin bileşikler ve taksanlar) oksidatif strese artışa yol açtığı bilinmektedir [47]. Yakın zamanda yapılan yayınlarda oksaliplatin kullanımının karaciğerde VOH gelişimiyle ilişkili olduğu bildirilmektedir.

KT ilişkili damarsal lezyonlar ilk kez 2004’te karaciğerdeki metastatik lezyonu için neoadjuvan KT verildikten sonra metastazektomi yapılmış olan hastalara ait tümör içermeyen karaciğer dokularını inceleyen Rubbia-Brandt ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır [5]. Sentrilobüler alandan başlayan bu lezyonlar temel olarak konjesyon ve kanamaya yol açan şiddetli sinüzoidal genişlemelerden oluşmaktadır. Lezyonların görünümü VOH’takine benzer olduğu için bu görünüm “sinüzoidal tıkanma sendromu” (STS) olarak da adlandırılmaktadır. Daha şiddetli durumlarda hemorajik sentrilobüler nekroz, venüllerin çevresinde gelişen fibrozise bağlı tıkanıklıklar ve nodüler rejeneratif hiperplazi de görülebilmektedir [7]. Tutulumun derecesi tutulan sinüzoidlerin miktarına göre belirlenmektedir: < 1/3 hafif,

1/3-2/3 orta, > 2/3 şiddetli [5]. Makroskopik olarak bu hastaların karaciğerlerinde mavi renk değişikliği izlenmektedir.

Başka bir damarsal lezyon olan “nodüler rejeneratif hiperplazide” histopatolojik olarak fibröz septalarla sınırlanmayan ve neoplastik olmayan, < 3 mm hiperplastik nodüller izlenmektedir [47]. Bu nodüllerin arasındaki karaciğer parankiminde atrofik hepatositler, sinüzoidal genişleme ve konjesyon görülmektedir. Bu durum portal hipertansiyon, splenomegali ve kolestaza yol açabilmektedir. Bu hastalara ait karaciğer fonksiyon testleri sıklıkla normal bulunmakla birlikte kolestatik enzimlerde hafif bir yükselme görülebilmektedir.

Tarif edilen bu damarsal değişikliklerin yaygın fibrozis gelişimi sonucu siroza kadar ilerleyebilmesi mümkündür.

2.2.3. KT İlişkili Karaciğer Hasarının Belirleyicileri

KT alan her hastada karaciğer hasarı gelişmemektedir. Fakat hangi hastada gelişebileceğine yönelik bugüne kadar çok az risk faktörü belirlenebilmiştir. Obezite, DM ve hiperlipidemi steatoz gelişimi ile doğrudan ilişkilidir. Sık görülen bu komorbiditeler KT’ye bağlı karaciğer hasarı gelişimine yakınlık oluşturabilir.

5-FU KRK’de temel tedavidir ve birçok çalışmada steatoz gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. İlk kez 1990’da Zeiss ve arkadaşları doğrudan hepatik artere infüzyon yoluyla verilmesinin karaciğerde yama tarzında yağlanmaya sebep olduğunu göstermiştir [38]. Ardından 5-FU ile yapılan çalışmalarda hastaların % 40-47’sinde steatoz gelişimi bildirilmiştir. Bu hastalarda ortaya çıkan değişikliklerin bir kısmının geri dönüşümlü olabileceği belirtilmiştir [9-11].

İlk kez 2004’te karaciğer rezeksiyonu öncesi preoperatif KT verilen olguları inceleyen Fernandez ve arkadaşları bu hastalarda AOSH insidansında artış olduğunu bildirmiştir [39]. AOSH skorlarının irinotekan ve oksaliplatin alan hastalarda 5-FU alanlara veya hiç KT almayanlara göre daha yüksek olduğu ve toplam KT dozu ve süresinin AOSH riski ile ilişkili olmadığı görülmüştür. Vücut kitle indeksinin (VKİ) yüksek olması risk artışı ile ilişkili bulunmuştur. 2005’te Vauthey ve arkadaşlarının bu hasta grubunda yaptığı başka bir çalışmada da [6] steatoz ve AOSH ayrı ayrı değerlendirilmiş ve verilen hiçbir KT protokolünün steatoz gelişimi ile ilişkili olmadığı, fakat irinotekanın AOSH gelişimi ile VKİ’den bağımsız olarak ilişkili

olduğu, VKİ > 25 kg/m² olan hastalarda riskin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Obezitenin AOYKH gelişiminde önemli bir rolü olduğu sonucuna dikkat çeken bu yazarlar karaciğere metastazektomi yapılması planlanan ve VKİ > 25 kg/m² olan hastalarda irinotekan kullanımından kaçınılmasını önermektedirler.

Rubbia-Brandt ve arkadaşlarının çalışmasında oksaliplatin alan hastaların yaklaşık % 80'inde karaciğerde fibrozis ve venöz tıkanıklıklarla birlikte genişleme ve konjesyonu içeren perisinüzoidal hasar geliştiği bildirilmiştir [5]. Sinüzoidal hasarın varlığı veya şiddeti ile oksaliplatinin toplam dozu arasında ilişki gösterilememiştir. Bu çalışmada sinüzoidal hasarın tek başına oksaliplatine veya birlikte kullanılan diğer KT ilaçlarına (örneğin; 5-FU) bağlı olup olmadığı da kesin olarak anlaşılamamıştır. Oksaliplatinin irinotekana göre sinüzoidal hasara yol açma riskinin yaklaşık beş kat fazla olduğu bildirilmektedir (% 4'e karşı % 20). Vauthey ve arkadaşlarının çalışmasında da oksaliplatin ile STS görülme sıklığında artış (oksaliplatin ile % 19; irinotekan ile % 4) gözlenmiştir [6]. Oksaliplatin ile nodüler rejeneratif hiperplazi gelişimini bildiren olgu raporları da mevcuttur [48].

Bu çalışmalardan elde edilen bilgilerden KT sırasında kilo alımı, KT sırasındaki bulantının önlenmesi, vb. nedenlerle verilen steroidler ve diğer benzeri ilaçların ve steatoz açısından risk oluşturabilecek diğer etkenlerin etkilerinin ne olduğu anlaşılamamaktadır.

2006'da Karoui ve arkadaşlarının yaptığı ve çalışmaya alınan hastaların yaklaşık olarak 2/3'ünün oksaliplatin aldığı bir çalışmada preoperatif KT alan grupta sinüzoidal dilatasyon, hepatosit atrofisi ve hepatik nekroz (% 49'a karşı KT almayan grupta % 14) ve ameliyat sonrası komplikasyon gelişime sıklığı daha yüksek bulunmuştur. ≥ 6 kür KT alanlarda < 6 kür alanlara göre komplikasyonların daha sık olduğu (% 54'e karşı % 19) görülmüştür [49]. 2009'da Brouquet ve arkadaşlarının preoperatif KT alan hastalarda yaptığı çalışmada VKİ'nin > 27 kg/m² olması, hiperglisemi varlığı ve KT ile cerrahi arasındaki sürenin < 4 hafta olmasının steatoz, steatohepatit ve STS gelişimi ile bağımsız olarak ilişkili olduğu görülmüştür. Senkron metastaz ve tanı anında rezektabl olmayan karaciğer metastazı varlığı, oksaliplatin içeren KT verilmesi sinüzoidal lezyon gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur. Steatoz ve steatohepatit için tek risk faktörü VKİ'nin > 27 kg/m² olması olarak gösterilmiştir. Aspirin alımının riski azalttığı izlenmiştir.

Damarsal lezyonların gelişimi için risk faktörleri arasında tanı anında rezektabl olmayan karaciğer metastazı varlığı, oksaliplatin içeren KT ve plazma GGT düzeyinin normalin $> 1,5$ katı olması gösterilmiştir. Aspirin kullanımının damarsal lezyonların görülme sıklığını azalttığı bildirilmiştir [50].

2007'de Ribero ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bir anti-VEGF olan bevasizumabın KT'ye eklenmesinin oksaliplatin ilişkili sinüzoidal hasardan koruyucu olduğu (% 27'ye karşı bevasizumab almayan grupta % 54) ve ciddi sinüzoidal hasar (evre 2-3) sıklığında azalma (% 8'e karşı bevasizumab almayan grupta % 28) ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [51]. Yine 2009'da Klinger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bevasizumabın STS sıklığında ve şiddetinde azalmaya yol açtığı, steatoz ve fibrozis üzerinde ise etkisi olmadığı görülmüştür [52].

2.2.4. KT İlişkili Karaciğer Hasarının Klinik Etkileri

Steatozun Klinik Etkileri

Karaciğer transplantasyonu hakkındaki bilgiler doğrultusunda mikro veya makroveziküler olması fark etmeksizin karaciğerin yağ içeriğindeki her yüzde birlik artışın verici karaciğerinin işlevsel oranında yüzde birlik bir azalmaya yol açtığı kabul edilmektedir [53]. Mevcut karaciğer parankimi normalken geniş bir karaciğer rezeksiyonu yapılması (işlevsel parankimin % 80'ine kadar) mortalitede artış olmaksızın tolere edilebilmektedir [54]. Buna karşılık ciddi derecede hasar görmüş bir karaciğere sahip olan bir hastada çok küçük bir hepatektomi bile tehlikeli olabilmektedir. KT ilişkili karaciğer hasarı olan hastaları değerlendirmeye yönelik geçerliliği kanıtlanmış bir yaklaşım henüz mevcut değildir. Transplantasyona giden hastalardan elde edilen ve kabul görmüş olan mevcut bilgilerimiz özellikle de karaciğer cerrahisine gidecek olan hastalarda steatozun perioperatif dönemde istenmeyen sonuçlara yol açabileceğine işaret etmektedir.

Bazı çalışmalardan elde edilen sonuçlar da bu durumu desteklemektedir. 1998'de Behrns ve arkadaşlarının çalışmasında steatozu olan hastaların VKİ'lerinin daha yüksek, ameliyat sürelerinin daha uzun, transfüzyon alma ihtimallerinin daha yüksek, komplikasyon ve karaciğer yetmezliği gelişme riski ile birlikte postoperatif mortalitelerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur [55]. 2000'de Belghiti ve

arkadaşları [56] ve 2007’de McCormack ve arkadaşları [57] steatozu olan hastalarda parsiyel hepatektomi sonrası komplikasyon oranında artış olduğunu ve perioperatif mortalite artışı olmadığını bildirmiştir. 2003’te Kooby ve arkadaşlarının yaptığı ve steatozu olan hasta grubunda yapılmış olan mevcut en geniş çalışmada steatozun postoperatif komplikasyonlar için bağımsız risk faktörü olduğu, bu hastalarda enfeksiyona bağlı komplikasyonların yüksek olduğu görülmüştür. Ancak mortalitedeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır [58]. Parikh ve arkadaşları irinotekan alan hastalarda steatoz sıklığında artış olduğunu bildirmiştir. Morbidite ve mortalitede artış olmadığı belirtilmiştir [40]. 2007’de Gomez ve arkadaşları steatozu olan hastalarda parsiyel hepatektomi sonrasında enfeksiyon oranında ve yoğun bakım ünitesine yatış sıklığında artış olduğunu bildirilmiştir. Steatoz postoperatif morbidite için bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiştir [59].

Özetle, bu çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre orta ve şiddetli derecede steatoz postoperatif morbiditeyi ve enfeksiyona bağlı komplikasyonları artırmaktadır. Mortalite üzerinde ise anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır.

Steatohepatitin Klinik Etkileri

2005’te Vauthey ve arkadaşları irinotekan alan hastalarda KRK metastazı için majör hepatektomi sonrası 90 günlük mortalitede ve postoperatif karaciğer yetmezliğine bağlı ölümlerde artış bildirmiştir. Steatohepatiti olan bu hastalar arasında riskin VKİ’nin $> 25 \text{ kg/m}^2$ olduğu grupta daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Sadece steatozu olanlarda ise mortalite artışı olmadığı görülmüştür [6]. Fernandez ve arkadaşlarının 2004’teki çalışmasında 5-FU ve oksaliplatin alan ve VKİ 35 kg/m^2 olan tek bir hastada steatohepatit ve mortalite bildirilmiştir [19].

Sinüzoidal Hasarın Klinik Etkileri

2006’da Karoui ve arkadaşları oksaliplatin alan hastalarda verilen KT’nin süresi ile ilişkili olarak postoperatif morbidite ve geçici karaciğer yetmezliğinde artış olduğunu bildirmiştir. Yine ileri derecede damarsal hasarı olanlarda kan transfüzyonu ihtiyacında artış olduğu görülmüştür [25]. 2006’da Aloia ve arkadaşları perioperatif kan transfüzyonu ihtiyacında, hastanede yatış süresinde artış bildirmiştir. Mortalite artışı ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır [7]. 2008’de Nakano ve

arkadaşları yaptıkları çalışmada oksaliplatin alan ve sinüzoidal hasarı olan hastalarda indosiyanin yeşili tutulumu yöntemiyle karaciğer rezervini ölçmüş ve karaciğerin işlevsel rezervinde belirgin azalma, morbiditede ve hastanede kalış süresinde artış olduğunu bildirmiştir [60]. Kandutsch ve arkadaşları oksaliplatin ile sinüzoidal dilatasyon ve fibroziste artış ve fibrozis artışı olan grupta transfüzyon ihtiyacında artış olduğunu bildirmiştir. İleri yaştan daha yüksek risk ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir [61]. 2010'da Hubert ve arkadaşları neoadjuvan 5-FU, oksaliplatin ve irinotekan alan hastalarda KT tipinden bağımsız olarak sinüzoidal dilatasyonda artış bildirmiştir. Mortalite, morbidite ve kan transfüzyonu sıklığında üzerinde anlamlı etki izlenmemiştir [62].

Bahsedilen bu çalışmalarda preoperatif KT'nin postoperatif morbiditede artışa sebep olduğu gösterilmişse de diğer bazı çalışmalarda bu artış gösterilememiştir. Bunun nedeni cerrahi ve KT arasındaki süre ve verilen KT'nin süresi ile ilişkili olabilir. 2007'de Welsh ve arkadaşları preoperatif KT alan grupta infeksiyon ve akciğer komplikasyonlarının daha fazla olduğunu bildirmiştir. Tüm komplikasyonların KT ile cerrahi arasındaki süre < 5 hafta olduğunda % 11, 5-9 hafta arasında ise % 6,5 ve 9-12 hafta olursa % 2,5'e düştüğü görülmüştür [63].

2007'de Hewes ve arkadaşları neoadjuvan KT, özellikle de oksaliplatin alan hastalarda hastane içi mortalite ve morbiditede artış olmadığı, fakat 3 yıllık sağkalımın KT alan grupta daha kötü olduğu bildirilmiştir. Bu durum KT alan grupta daha ileri evre hastalığın daha sık olmasına bağlanmıştır [64]. 2003'te Tanaka ve arkadaşları neoadjuvan KT ile 3 ve 5 yıllık sağkalımda artış bildirmiştir [65]. 2007'de Sahajpal ve arkadaşları FU-FA ve FOLFIRI alan hastalarda KT'nin perioperatif sonuçları üzerinde etkili olmadığını bildirmiştir. Fakat bu çalışmanın örneklemini küçüktür [66].

2007'de Pawlik ve arkadaşları oksaliplatin ile sinüzoidal dilatasyonda artış, irinotekan ile steatoz ve steatohepatitte artış bildirmiştir. Fakat perioperatif komplikasyon riskinde ve 60 günlük mortalitede artış olmadığını belirtmişlerdir [67]. 2008'de Mehta ve arkadaşları oksaliplatin alan hastalarda intraoperatif kan transfüzyonu ihtiyacında, biliyer komplikasyonlarda ve sinüzoidal dilatasyonda artış olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada steatoz ve postoperatif morbidite ve mortalitede

artış izlenmemiştir [68]. 2009'da Scoggins ve arkadaşlarının çalışmasında da preoperatif KT alanlarda morbidite ve mortalitede artışı izlenmemiştir [69].

Bütün bu çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre genel olarak 5-FU ile steatoz, irinotekan ile steatohepatit ve oksaliplatin ile STS sıklığında artış olduğu düşünülmektedir. Her üç durum da morbiditeyi artırıyor görünmekle birlikte sadece steatohepatit ve STS'nin postoperatif mortaliteyi artırdığı kabul görmektedir. Fakat KT'den sonra geçen süreye bağlı olarak ve uzun süreli takipte toksisitenin nasıl seyrettiği bilinmemektedir. Tekrarlayan karaciğer biyopsileri alınması gereği nedeniyle karaciğer üzerindeki etkilerin zaman içindeki seyri çalışmalarda değerlendirilememiştir. Toksisite üzerine olumlu veya olumsuz etkisi olabilecek etkenler araştırılmaktadır. VKİ'nin $> 25 \text{ kg/m}^2$ olması, DM ve bilinen steatoz varlığı steatohepatit gelişimi için kabul görmüş olan risk faktörleridir. Karaciğer işlevlerinin daha doğru değerlendirilmesine, karaciğerde oluşan hasarın değerlendirilmesi ve tanısına yönelik daha uygun yöntemler bulunmasına ve oluşacak karaciğer hasarının önlenmesine yönelik alınabilecek tedbirlere ilişkin araştırmalar sürmektedir.

2.3. KT İlişkili Karaciğer Hasarının Değerlendirilmesi

2.3.1. Patolojik Değerlendirme

Steatozun Sınıflandırılması

Steatozun şiddeti histolojik olarak tüm hepatositler arasında yağ inklüzyonları içeren hepatositlerin yüzdesi bulunarak derecelendirilir. Bu değerin $< \% 30$ olması hafif, $\% 30-60$ olması orta ve $> \% 60$ olması şiddetli steatoz olarak değerlendirilmektedir [70].

Steatohepatitin Sınıflandırılması

Karaciğer fonksiyon testlerindeki bozulma, diğer bazı biyokimyasal belirteçler ve radyolojik bulgular AOYKH'yi düşündürdürebilirse de hepatosit hasarını doğru şekilde değerlendirebilmenin ve AOSH'yi basit steatozdan ayırt edebilmenin mevcut tek yolu halen histopatolojik değerlendirmedir. AOYKH'nin

sınıflandırılmasına yönelik ilk sistem Brunt ve arkadaşları tarafından 1999'da öne sürülmüştür (Tablo 2.1 ve 2.2) [71]. Yakın zamanda Kleiner ve arkadaşlarının öne sürdüğü patolojik ölçütlere dayanan yeni bir skrolama sistemi de steatohepatit sınıflandırılmasında kullanılmaya başlanmıştır (Tablo 2.3) [72].

Tablo 2.1. AOYKH'de lobüler ve portal inflamasyonun değerlendirilmesinde Brunt skrolama sistemi

Lobüler inflamasyon (L)		Portal inflamasyon (P)	
Derece	Tanım	Derece	Tanım
0	Yok	0	Hafif
1	x20 büyütmede < 2 odak	1	Orta
2	x20 büyütmede 2-4 odak	2	Şiddetli
3	x20 büyütmede > 4 odak	3	Belirgin

Tablo 2.2. AOYKH'de fibrozisin değerlendirilmesinde Brunt skrolama sistemi

Fibrozis evresi	3. bölgede perisinüzoidal fibrozis	Periportal fibrozis	Köprüleşen fibrozis	Siroz
1	Odaksal veya yaygın	0	0	0
2	Odaksal veya yaygın	Odaksal veya yaygın	0	0
3	±	±	+	0
4	±	±	Yaygın	+

Tablo 2.3. Steatohepatitin değerlendirilmesinde AOYKH aktivite skoru

	0	1	2	3
Steatoz	Minimal (< % 5)	Hafif (% 5-33)	Orta (% 33-66)	Şiddetli (≥ % 66)
Lobüler inflamasyon	x200 büyütmede odak yok	x200 büyütmede < 2 odak	x200 büyütmede 2-4 odak	x200 büyütmede > 4 odak
Hepatositlerde balonlaşma	Yok	Az	Çok	-

0-2 puan=steatohepatit yok; 3-4 puan=şüpheli steatohepatit; 5-8 puan=kesin steatohepatit

Steatoz, steatohepatit ve diğer durumların karaciğerdeki dağılımının heterojen olmasına bağlı olarak oluşabilecek örnekleme hataları nedeniyle karaciğerdeki

tutulunun şiddeti kesin olarak değerlendirilemeyebilmektedir. Bu nedenle bazı yazarlar yüksek riskli hastaların laparoskopi eşliğinde alınacak karaciğer biyopsileri ile değerlendirilmesini önermektedir [8].

Karaciğer biyopsisi parankimal karaciğer hastalıklarının tanısında halen altın standart olan yöntemdir. Deneyimli hekimler tarafından yapıldığında göreceli olarak güvenli bir işlem olsa da tamamen risksiz değildir. Hasta uyumu kötüdür ve tekrar edilmesi zordur. Komplikasyonları arasında retroperitona kanama, safra kaçağı ve işlem sonrası ağrı yer almaktadır. Yapılan çalışmalarda karaciğer biyopsisi nedeniyle hastane yatışı gereksinimi % 1-5, ciddi komplikasyon gelişimi % 0,57 mortalite oranı 1.000-10.000'de bir olarak bildirilmektedir [73, 74]. Koagülasyon bozukluğu varlığı karaciğer biyopsisi için kontrendikasyon oluşturmaktadır. Morbid obezite de bu işlem için göreceli bir kontrendikasyondur. Diğer yandan karaciğer biyopsisi örnekleme ve değerlendirme hatalarına da açıktır ve maliyeti göreceli olarak yüksektir.

2.3.2. Karaciğer Fonksiyon Testleri

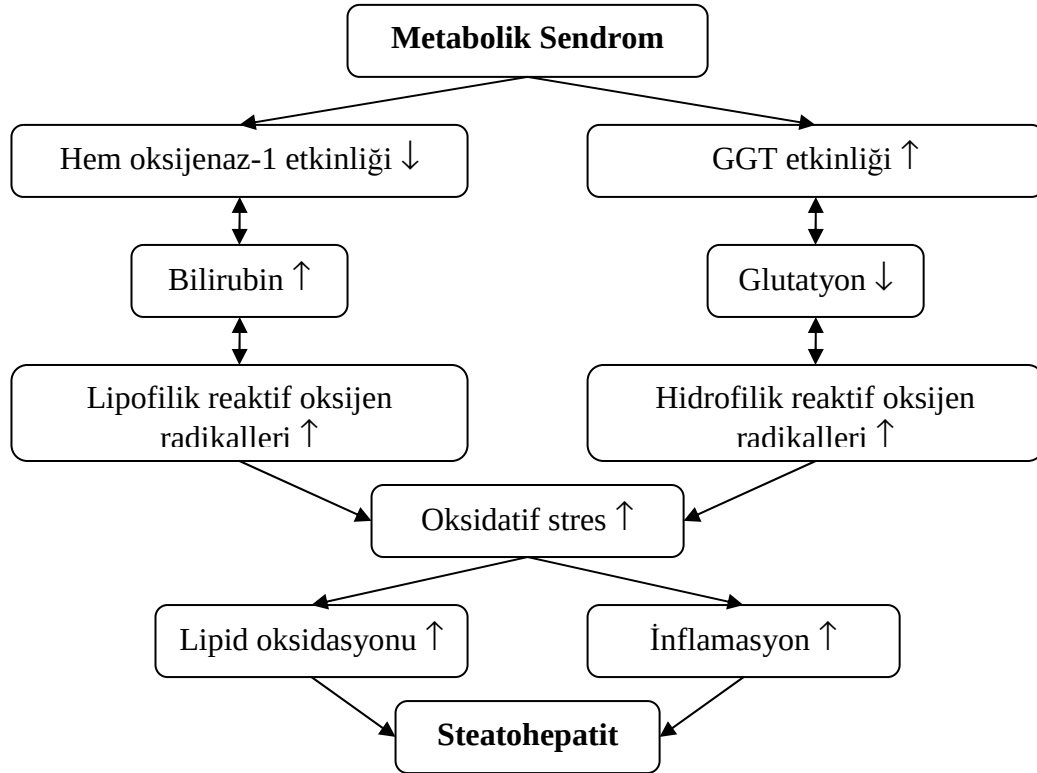
Serum transaminazları olan ALT ve AST, özellikle de ALT, iyi bilinen ve klinikte sık olarak kullanılan karaciğer hasarı belirteçleridir [75]. Kronik karaciğer hastalığında, özellikle de yaygın fibrozis varsa, ALT değerlerinin hastalık şiddetiyle korelasyonu olmadığı bilinmektedir [76]. Bilinen AOYKH'si olan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda genel olarak steatozu olan hastalarda serum transaminaz düzeylerinde yükselme izlenmezken, AOSH'nin seyrinde hafif-orta derecede yükselmeler olabileceği bilinmektedir [77]. Fakat ALT yüksekliği olmaksızın AOSH görülebileceği de bildirilmiştir [78, 79]. Şiddetli AOSH varlığında AST ve ALT yüksekliklerinin sık olduğu düşünülmektedir [80]. Başka bir çalışmada AST ve ALT düzeylerinin karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozis şiddetiyle korelasyonu olduğu, steatoz ile ilişkisi olmadığı bildirilmiştir [81]. Serum ALT düzeyinin normal aralıklarını belirlemek üzere yapılmış çeşitli çalışmalar mevcuttur. Normal aralıklar çalışılan testin türüne ve normal kabul edilen popülasyona göre değişmekle birlikte son zamanlarda üst sınır giderek aşağıya çekilme eğilimindedir. Halen genel olarak kabul gören üst sınır erkeklerde 30 U/L, kadınlarda 19 U/L'dir [82]. Kronik HCV'si olan hastaların değerlendirildiği bazı çalışmalarda AST düzeylerindeki yükselmenin

ALT düzeylerine göre hastalık etkinliği ve fibrozis gelişimi ile korelasyonunun daha anlamlı olduğu gözlenmiştir [83, 84].

AOSH'de AST/ALT oranının $> 1,0$ olması AOSH'yi alkolik steatohepatitten klinik olarak ayırmada kullanılabilecek faydalı bir parametredir [85]. Fakat ileri düzeyde fibrozis veya siroz varlığında da bu oran yükselebilmektedir. Bazı çalışmalarda AOSH'si olan hastalarda bu oranın $> 1,0$ olmasının fibrozis gelişimi için bağımsız risk faktörü olabileceği bildirilmektedir [86].

Kolestaz enzimleri olan ALP ve GGT enzimlerinin AOYKH'li hastalardaki düzeyleri çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Bir çalışmada AOYKH'si olan hastaların yaklaşık % 10'unda transaminaz yüksekliği olmaksızın ALP yüksekliği olduğu, ALP yüksekliği olan hastaların sıklıkla şiddetli AOSH'si ve ileri dönem karaciğer hastalığı olan yaşlı ve obez kadın hastalar olduğu bildirilmiştir [87]. ALP yüksekliğinin tip 2 DM'si olan AOSH'li hastalarda karaciğerde fibrozis gelişimine işaret ettiği düşünülmektedir [88].

AOYKH'si olan hastalarda serum GGT düzeyi yüksekliğinin daha ileri evre AOSH ve fibrozis ile ilişkili olduğu bildirilmektedir [80, 89]. GGT yüksekliğinin metabolik sendrom ve sistemik inflamasyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir [90]. GGT'nin bir oksidatif stres belirteci olabileceği bazı araştırmacılar tarafından öne sürülmektedir [91]. Hiperlipidemisi olan hastalarda serum GGT ve total bilirubin düşüklüğünün metabolik sendrom riski ile ters orantılı olduğu gözlenmiştir [92]. Bu durum bu hastalardaki artmış oksidatif stres varlığı ile açıklanmaktadır (Şekil 2.1). Ortaya çıkan oksidatif stres artışı ateroskleroz ve AOSH gelişimi ile ilişkili olabilir. Morbid obez hastalarda kilo vermenin GGT düzeylerinde düşüşe yol açtığı, sentrilobüler inflamasyon ve fibrozisteki gerilemenin GGT ve AST düzeylerindeki düşüş miktarı ile kuvvetli korelasyonu olduğu görülmüş, ALT düzeylerindeki düşüş miktarı ile anlamlı korelasyon izlenmemiştir [93]. GGT yüksekliğinin kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda da ileri evre karaciğer hastalığının dolaylı bir belirteci olabileceği bildirilmektedir [94].



Şekil 2.1. Steatohepatitte izlenen GGT yüksekliği ve bilirubin düşüklüğünü açıklamaya yönelik hipotez (Kaynak [92]’den uyarlanmıştır)

2.3.3. Steatoz ve Fibrozis İçin İnvazif Olmayan Skorlama Sistemleri

Karaciğer biyopsisinin daha önce belirtilen zorluklarından dolayı histopatolojik değerlendirme yerine geçebilecek invazif olmayan ve çeşitli klinik, biyokimyasal ve radyolojik parametreleri içeren farklı skorlama sistemleri öne sürülmüştür. Çoğu kez ucuz, hızlı, kolay uygulanabilir ve tekrarlanabilir olmaları nedeniyle klinik ve araştırma amaçlı kullanımları umut vadetmektedir. Fakat bu sistemlerin doğruluğu ve geçerliliği uygulandıkları hasta popülasyonlarında kanıtlanmış olmakla birlikte çeşitli nedenlerle başka hasta popülasyonlarında kullanılmaya uygun olmayabilirler. Elde edilecek sonuçlar değerlendirilirken bu durum mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

VKİ vücut adipozitesini gösteren önemli bir indekstir ve AOYKH için kuvvetli bir risk faktörüdür [95]. Bunun yanı sıra bel çevresi ölçümünün de VKİ’den bağımsız olarak AOYKH için risk oluşturduğu bilinmektedir [96].

Lee ve arkadaşları Koreli hastalarla yaptıkları çalışmada VKİ, AST/ALT oranı, kadın cinsiyet ve DM varlığının AOYKH'nin bağımsız göstergeleri olduğunu bildirmiş ve bu parametreleri kullanarak bir hepatosteatoz indeksi (HSİ) önermişlerdir (Formül 3.3). Bu indeks kullanılarak elde edilen sonuçların ultrasonografi (USG) ile derecelendirilen steatoz düzeyiyle korelasyonu olduğu gözlenmiştir [97].

Bedogni ve arkadaşları İtalyan hastalarda VKİ, bel çevresi ölçümü, trigliserit ve GGT düzeylerini kullanarak hesapladıkları yağlı karaciğer indeksini (YKİ) USG ile değerlendiren steatoz durumu ile karşılaştırmıştır (Formül 3.4). Buna göre YKİ'nin < 30 olması steatoz varlığını dışlarken, ≥ 60 olmasının steatoz tanısı ile uyumlu olduğu düşünülmektedir [98].

NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey III) çalışmasının analizlerinde trigliserit düzeyi ve bel çevresi ölçümü kullanılarak hesaplanan LAP (lipid accumulation product) skoru (Formül 3.5 ve 3.6) tüm nedenlere bağlı mortalite, kardiyovasküler risk faktörleri ve tip 2 DM riskini öngörmede VKİ'den üstün bulunmuştur [99]. Takip eden bazı çalışmalarda LAP skorunun steatoz varlığını tahmin etmede USG ile korelasyonunun kuvvetli olduğu bildirilmiştir [100].

AST, ALT, trombosit sayısı ve yaş gibi sık kullanılan ve kolay ulaşılabilir parametrelerin kullanıldığı AST/trombosit oranı indeksi (ATOİ) ve FİB-4 skoru (Formül 3.7 ve 3.8) özellikle HCV ve/veya HIV pozitif olan hastaların karaciğerlerindeki fibrozis varlığını tahmin etmede faydalı bulunmuştur [101, 102]. Kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda ATOİ'nin fibrozis gelişimini tahmin etme başarısını değerlendiren bir metaanalizde bu indeksin kullanımının karaciğer biyopsisi gereksinimini azaltabileceği bildirilmiştir [103]. Özellikle FİB-4 skorunun tahmin değerinin HCV dışındaki diğer karaciğer hastalıklarında da yüksek olabileceği düşünülmektedir [104]. Bu skorlama sistemlerinin sonuçlarının karaciğer nakli yapılmış olan hastalarda da etiyolojiye bağlı olmaksızın histopatolojik değerlendirmelerle uyumlu olabileceği bildirilmektedir [105]. FİB-4 skorunun kronik HBV enfeksiyonunda da aynı amaçla kullanılabileceği düşünülmektedir [106, 107].

Daha karmaşık bir hesaplama gerektiren AOYKH fibrozis skoru yaş, VKİ, AST, ALT, trombosit sayısı, albumin ve DM varlığı parametrelerini içermektedir

(Formül 3.9). AOYKH'si olanlarda yapılan çalışmalarda bu skorun özgüllüğünün ve negatif prediktif değerinin yüksek olduğu ve kullanımının gereksiz karaciğer biyopsilerini önleyebileceği bildirilmektedir [108, 109]. Bu skora sistemi morbid obez hastalarda da karaciğer biyopsileri ile karşılaştırılmış ve benzer sonuçlar elde edilmiştir [110, 111]. AOYKH skorunun basitleştirilmiş bir şekli olan BARD (**B**ody mass index, **A**ST/**A**LT **R**atio, **D**iabetes) skorunun da (Formül 3.10) aynı hasta grubunda özellikle fibrozis varlığını dışlamada AOYKH skoru ile benzer sonuçları olduğu ve ek olarak yorumlanmasının daha kolay olduğu bildirilmektedir [108, 112].

2.3.4. Karaciğer Hasarının Gösterilmesinde MRG Teknikleri

Karaciğerdeki fibrojeniz karmaşık ve dinamik bir süreçtir. Nekroz, inflamasyon ve stellat hücrelerin aktifleşmesi sonucu oluşan kollajen birikimi ile seyreder.

MRG karaciğerin yapısını değerlendirmede biyopsiye göre daha ucuz ve invazif olmayan bir yöntemdir. İyonize edici radyasyon kullanmaz ve daha güvenlidir. Bu özellikleriyle kronik karaciğer hastalığının tanısında ve tedavisinin izlenmesinde maliyet etkin ve ilgi çekici bir yöntem haline gelmektedir. Ancak konvansiyonel MRG'de morfolojik ölçütlere göre karar verildiğinden okuyucu hatası söz konusudur. MRG teknolojisindeki gelişmeler işlevsel MRG yöntemlerinin karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde kullanımına yönelik çalışmaların artmasına yol açmıştır. Bu işlevsel MRG yöntemleri arasında difüzyon ağırlıklı görüntüleme (diffusion-weighted imaging – DWI), perfüzyon ağırlıklı görüntüleme (perfusion-weighted imaging – PWI), MR elastografisi (MRE) ve MRS yer almaktadır. Belirtilen bu teknikleri ve konvansiyonel kesitleri içeren birden fazla parametrenin birlikte kullanılmasını içeren görüntülemeler sayesinde karaciğerde yağ ve demir birikimi, fibrozis oranı ve portal hipertansiyon hakkında bilgi elde edilebilmektedir. Bu yöntemlerin gelecekte hastaların takibinde karaciğer biyopsisi yerine kullanılabilecek önemli bir klinik araç haline gelebileceği düşünülmektedir [113].

Proton manyetik rezonans spektroskopisi (^1H -MRS) hepatosit trigliserit depolarındaki açıl gruplarından gelen proton sinyallerini ölçerek karaciğerdeki yağlanma miktarını belirlemektedir [114]. Bu yöntemde karaciğerdeki su

moleküllerinden ve trigliserit açıl zincirlerindeki metilen gruplarından gelen proton sinyalleri ayrı ayrı hesaplanıp metilen/su sinyali şeklinde oranlanarak yağ miktarı belirtilmektedir [115]. Bu yöntemin histoloji ile belirlenen steatoz derecesi ile korelasyonunun iyi olduğu bildirilmektedir [116, 117]. Hızlı ve tekrar edilebilir olması nedeniyle yakın zamanda yapılan AOYKH prevalans çalışmalarında sık olarak kullanılmaya başlanmıştır [118].

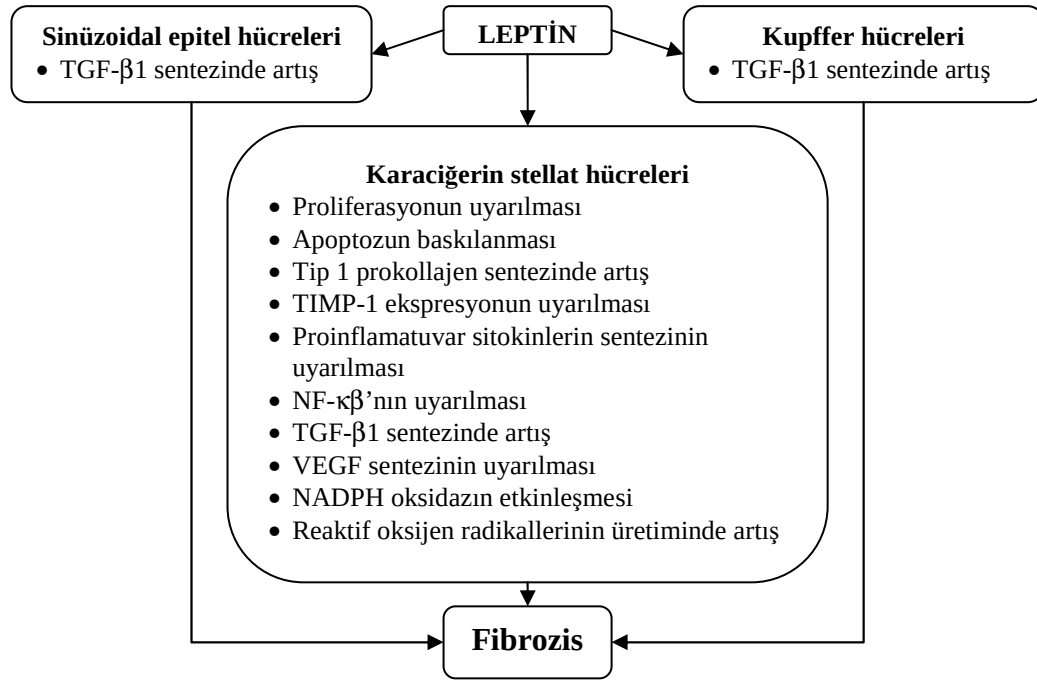
2.3.5. Karaciğer Hasarının Göstergesi Olarak Adipokinler

Adipoz doku sitokinleri anlamına gelen adipokinler (adipositokinler) beyaz adipoz dokudan salınan polipeptid yapıdaki faktörlerdir. Klasik adipokinler olan leptin, adiponektin ve rezistin sadece adipositlerden salınırken diğer adipokinlerin makrofajlar, fibroblastlar ve monositlerden salındığı bilinmektedir [119]. Bu moleküller inflamasyon, anjiyogenez, fibrogenez ve metabolik kontrolde görev almaktadır. Adipokinlerin AOYKH patogeneziindeki yeri ve altta yatan insülin direnci ve karaciğer hasarının tipi ve şiddeti ile olan ilişkisi halen yoğun olarak araştırılmaktadır. Obezitenin, sebep olduğu insülin direnci ve tip 2 DM'nin yanı sıra adipokin salınımında bozulmalara yol açarak düşük düzeyde kronik bir inflamatuvar durumun ortaya çıkmasına sebep olduğu gösterilmiştir [120]. Obezitenin AOYKH, alkole bağlı karaciğer hastalığı ve kronik HCV hepatitinde fibrozis ve hepatosellüler karsinom (HCC) gelişimi açısından bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmektedir [121-123].

Leptin

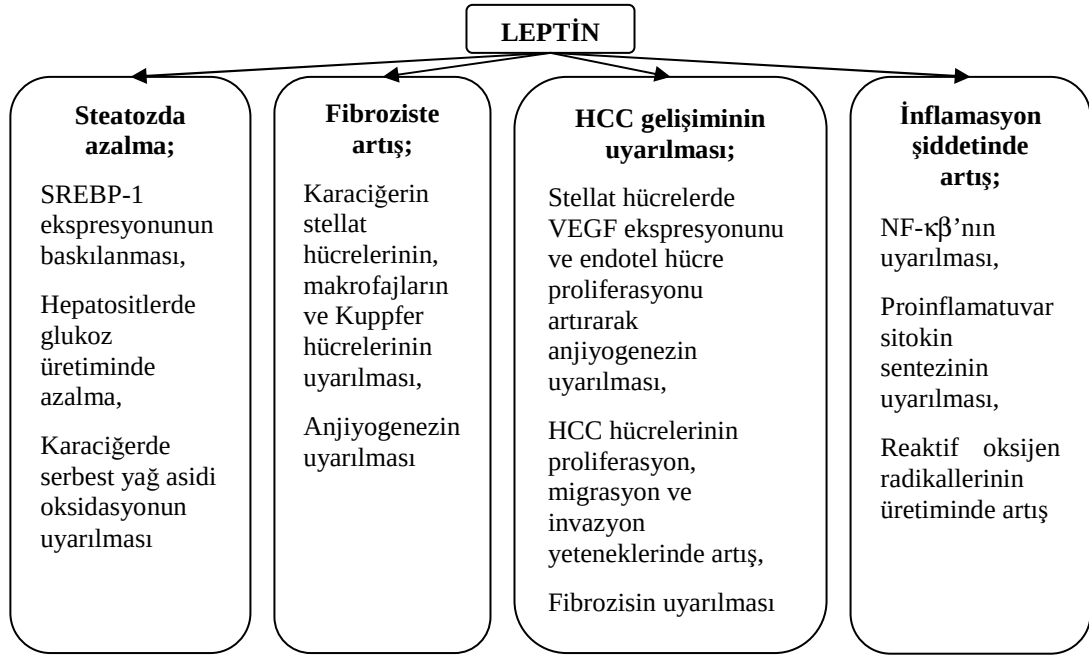
Leptin *obese (ob)* geni tarafından kodlanan bir proteindir. JAK2 / STAT3 (Janus kinase 2 / signal transducer and activator of transcription 3) yolağı üzerinden etkisini göstermektedir. ObR çözünür reseptörü dolaşımında leptin ile kompleks oluşturmaktadır. Leptin insülin kontrolü altında karaciğerden salgılanmaktadır. Biyolojik etkisini serbest leptin sağlamaktadır. Leptin yolağı üzerinden anti-obezite sinyalleri gönderilmektedir. Hipotalamus üzerinden besin alımının, sempatik tonusun ve enerji fazlalığında enerji tüketiminin düzenlenmesi sağlanmaktadır. Obez hastalarda leptin düzeyleri yüksektir. Buna leptin direnci denmektedir. Leptin düzeyleri vücut yağ kitlesi ile ilişkilidir [124].

Leptinin çeşitli mekanizmalar üzerinden etki ederek hepatosteatozdan koruyucu olduğu düşünülmektedir. Leptini olmayan farelerin karaciğerlerinde belirgin steatoz izlendiği bildirilmiştir [125, 126]. Obezitesi olan hastalarda leptin düzeyleri yüksek olmasına rağmen karaciğerlerinde steatoz görülmesi bu hastaların karaciğerlerinde leptin direnci olduğunu düşündürmektedir [127].



Şekil 2.2. Leptinin karaciğerdeki hücreler üzerindeki profibrojenik etkileri (Kaynak [128]’den uyarlanmıştır)

Leptin profibrojeniktir [129]. VKİ’den bağımsız ve AOSH şiddeti ile ilişkili olarak AOSH’de leptin düzeyleri yüksek bulunmuştur [130]. Bazı çalışmalarda steatoz şiddeti ile ilişkili bulunmuş, fakat inflamasyon ve fibrozis ile ilişkisi gösterilememiştir. Serum düzeyleri ile fibrojeniz arasında ilişkiyi gösteren kuvvetli kanıtlar bulunmamaktadır [131].



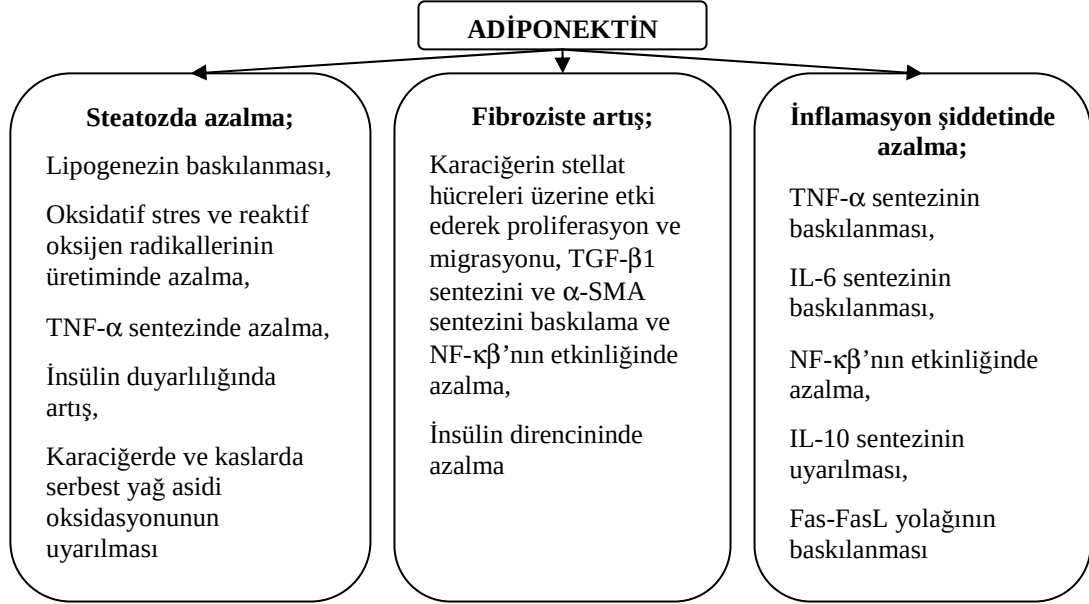
Şekil 2.3. Kronik hepatitte leptinin karaciğer üzerindeki etkileri (Kaynak [128]’den uyarlanmıştır)

Adiponektin

Adipoz doku tarafından salgılanan ve glukoz ve yağ asidi metabolizmasında görev alan bir hormondur. Dolaşımda farklı büyüklüklerdeki kompleksler halinde bulunmaktadır. Fakat metabolik etkisinden yüksek molekül ağırlıklı formu sorumludur [128]. Bu nedenle bazı yazarlar total adiponektin ölçümü yerine yüksek molekül ağırlıklı adiponektin ölçümünün daha uygun olabileceğini savunmaktadır [132]. Fakat çalışmalarda total adiponektin ölçümlerinin kullanılmasının da elde edilecek sonuçları etkilemediği gösterilmiştir [133].

Adiponektin inflamasyonu azaltmakta ve anti-inflamatuvar sitokinlerin salınımını artırmaktadır. Adiponektin düzeyleri vücut yağ kitlesi ile ters orantılıdır ve obezite ve tip 2 DM’de düzeyleri azalmaktadır. Karaciğer, iskelet ve yağ dokusunda insülin duyarlılığını artırmaktadır. Karaciğer üzerinde koruyucu ve fibrozisi engelleyici etkisi bulunmaktadır [134]. İki reseptörü bulunmaktadır: AdipoR1 iskelet kası ve diğer dokularda, AdipoR2 karaciğerde mevcuttur. AdipoR2 PPAR- α üzerinden etkisini göstermektedir [135]. AOSH’si olan hastalarda insülin direnci ve bel/kalça oranından bağımsız olarak adiponektin düzeyi düşüktür [136]. Adiponektin düzeylerindeki düşüklük steatozu, şiddetini ve AOSH’ye ilerlemeyi gösterebilir.

Adiponektin düzeylerindeki yükseklik yağlı karaciğeri olan hastalarda kardiyovasküler risk artışı ile de ilişkili bulunmuştur [137].



Şekil 2.4. Kronik hepatitte adiponektinin karaciğer üzerindeki etkileri (Kaynak [128]’den uyarlanmıştır)

Rezistin:

ADSF (adipocyte secreted factor) ve FIZZ3 (found in inflammatory zone 3) olarak da bilinen rezistin düşük molekül ağırlıklı ve sisteinden zengin bir proteindir. Kemirgenlerde 114, insanlarda 104 aminoasitten oluşmaktadır. Kemirgenlerde iskelet kası miyositleri, hepatositler ve adipositler üzerine etki ederek insülin duyarlılığını azaltmaktadır [138]. Rezistin kemirgenlerde beyaz adipoz dokudan salgılanmaktadır ve artmış düzeyleri obezite ile ilişkilidir [139]. İnsanlardaki görevi ve sentezlendiği yer farklıdır. İnsanlarda kemik iliğinde ve inflamatuvar hücrelerde bulunduğu gösterilmiştir. Biyolojik önemi tartışmalı olmakla birlikte insanlarda inflamasyon ve fibrozis ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [124, 138, 140]. AOYKH’de resistin düzeylerini araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir [127]. Bazı yayınlarda yüksek serum rezistin düzeylerinin AOYKH ile ilişkili olduğu ve AOSH’si olanlarda sadece steatozu olanlara göre hastalık şiddetiyle orantılı olarak daha yüksek değerler gözlendiği bildirilmektedir [141]. AOYKH’si olan hastaların dahil edildiği diğer bazı çalışmalarda ise rezistin düzeylerinin düşük olduğu ve

düzeylerinin karaciğer yağlanması ile ters orantılı olduğu bildirilmektedir [142]. Serum rezistin düzeylerinin sirozu olan hastalarda hastalık şiddeti, portal hipertansiyonun düzeyi ve inflamasyon belirteçleriyle orantılı olarak yüksek olduğunu gösteren veriler mevcuttur [143].

Grelın

Grelın baskın olarak midede üretilen ve büyüme hormonu sekretagogu olan 28 aminoasitlik bir peptiddir. Barsaklar, pankreas, böbrekler, immün sistem, plasenta, testisler, hipofiz, hipotalamus ve akciğerlerden de daha düşük düzeylerde sentezlenmektedir [144]. Büyüme hormonu sekretagog reseptörü tip 1a (GHS-R1a) üzerinden etkisini göstermektedir. Bu reseptörler hipofiz ve hipotalamusta daha yoğun bulunmakla birlikte bazı periferik dokularda da mevcuttur [145]. Grelın, büyüme hormonu salgılanmasını uyarmanın yanı sıra, hipotalamustan prolaktin ve adrenokortikotropik hormon salınımına, hipofiz-gonad aksının hem merkezi hem de periferik düzeyde baskılanmasına, iştah artışı ve pozitif enerji dengesine yol açmaktadır. Uyku ve davranış özellikleri, mide boşalması ve asit salgısı ve pankreasın endokrin ve egzokrin salgıları üzerinde etkileri bulunmaktadır [146]. Dolaşımda açillenmiş ve açillenmemiş moleküller şeklinde mevcuttur. Açillenmemiş formu dolaşımda açillenmiş formuna göre daha fazla miktarda bulunmaktadır ve GHS-R1a reseptörlerine bağlanamaz. Fakat açillenmiş formu ile benzer biyolojik etkilere sahip olduğu düşünülmektedir [147].

Plazma grelin düzeylerinin VKİ ile negatif korelasyonu olduğu bildirilmektedir [148, 149]. Kemirgenlerde yapılan çalışmalarda grelinin adiposit gelişimini uyardığı ve lipolizi baskıladığı gösterilmiştir [150]. Açillenmiş grelinin santral oreksijenik etkisinden bağımsız olarak abdominal adipoziteyi artırdığı ve GHS-R1a üzerinden karaciğerde steatoz oluşumuna yol açtığı düşünülmektedir [151]. AOYKH'si olan hastalarda yüksek grelin düzeylerinin insülin direnci ile korelasyonu olduğu öne sürülmektedir [152]. Bazı çalışmalarda AOSH'si olan hastalarda grelin düzeylerinin VKİ'den bağımsız olarak yükseldiği görülmüştür [153].

2.3.6. KT'ye Bağlı Hepatotoksisite İle İlişkili Olabilecek Diğer İnflamasyon Belirteçleri

CRP (C-Reaktif Protein)

Adipokinlerin yanı sıra adipoz doku veya karaciğerden salınan tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) gibi bazı sitokinlerin de AOSH patogenezinde rol oynadıkları düşünülmektedir [154]. IL-6'nın sistemik inflamasyon için önemli bir belirteç olan CRP sentezini tetiklediği bilinmektedir [155]. CRP baskın olarak karaciğerde üretilmekle birlikte adipoz dokudan da dolaşıma salınabileceği bildirilmektedir [156].

hs-CRP (high sensitivity-CRP) düşük dereceli sistemik inflamasyonu gösteren bir belirteçtir. Düzeylerinin steatozu olan hastalarda yüksek olduğu bildirilmektedir [157]. AOSH şiddetini gösteren bir belirteç olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur [158, 159]. Başka bazı çalışmalarda ise yüksek hs-CRP düzeylerinin AOYKH şiddeti ile bildirilen ilişkisi gözlenmemiştir [160]. Obez hastalarda VKİ, steatohepatit ve fibrozis varlığından bağımsız olarak yüksek hs-CRP düzeylerinin steatoz varlığı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir [161]. Obezite ve metabolik sendromun da steatozdan bağımsız olarak hs-CRP düzeylerini yükseltebileceği düşünülmektedir [162].

Bunun dışında KRK hastalarında tümör yükündeki artışla orantılı olarak CRP düzeylerinde artış olabileceği de bildirilmektedir [163, 164].

Ürik Asit

Ürik asit pürin metabolizmasının ana son ürünüdür ve serum düzeyleri ürik asit üretimi ve atılımı arasındaki denge tarafından belirlenmektedir [165]. Metabolik sendromlu hastalarda serum ürik asit düzeylerinin yükseldiği ve yüksek ürik asit düzeylerinin kardiyovasküler hastalık için bağımsız risk faktörü olduğu bilinmektedir [166-168]. Ürik asit düzeylerindeki yüksekliğe insülin direncinin de eşlik ettiği ve bu durumun oksidatif stresteeki artışı yansıttığı düşünülmektedir [167]. Yüksek ürik asit düzeylerinin AOYKH için de bağımsız risk faktörü olabileceği bildirilmektedir [169-171].

Homosistein

Homosistein folat, B₁₂ vitamini ve B₆ vitamini gibi birçok kofaktöre ihtiyaç duyan metiyonin metabolizmasında yer alan bir ara üründür. Homosistein düzeyleri demografik, genetik ve çevresel özelliklerden etkilenmektedir. Az egzersiz, sigara, aşırı alkol alımı, böbrek yetmezliği, hipotiroidi, DM, inflamatuvar barsak hastalığına bağlı malabsorpsiyon, maligniteler, çeşitli ilaçların kullanımı, folat, B₁₂ ve B₆ vitaminlerinin diyetle alımının yetersiz olması gibi durumlarda düzeyi yükselmektedir.

Homosistein düzeylerinin kronik olarak yüksekliği ateroskleroz ve venöz/arteriyel tromboz gelişiminde suçlanmaktadır [172, 173]. Kronik karaciğer hastalıklarında düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir [174]. Hayvan çalışmalarında hiperhomosisteineminin AOSH'ye yol açabileceği gösterilmiştir [175]. AOSH'de düzeylerinin yükseldiği ve steatozu steatohepatitten ayırt etmede kullanılabileceği de bildirilmektedir [176]. Hiperhomosisteineminin SREBP-1 (sterol regulatory element binding protein-1) yolağını aktifleştirerek lipid sentezini ve depolanmasını artırdığı ve endoplazmik retikulum stresi denen bir tabloya yol açarak karaciğerde yağlanma, inflamasyon ve fibrozis gelişimine sebep olduğu düşünülmektedir [177]. Homosistein muhtemelen karaciğerdeki stellat hücrelerinde TIMP-1'in (tissue inhibitor of metalloproteinases-1) ekspresyon ve sentezini uyararak karaciğerde fibrozis gelişiminde görev almaktadır [178]. Hiperhomosisteineminin insülin direnci ile birlikte görüldüğü de bilinmektedir [179].

2.4. Oksaliplatin Hepatotoksitesi İle İlişkili Olabilecek Diğer Parametreler

2.4.1. Hipomagnezemi

Magnezyum mitokondri işlevleri için önemli bir kofaktördür [180]. Bu nedenle magnezyum düzeylerinin düşük olmasının lipid peroksidasyonu ve sitokin üretimi gibi steatohepatit ve fibrozis gelişiminde suçlanan basamakları tetikleyebileceği düşünülmektedir [181]. Hipomagnezeminin insülin direnci ile ilişkili olabileceği ve AOSH sıklığını artırabileceği bildirilmektedir [182]. Platin bileşiklerinin bilinen bir yan etkisi olan hipomagnezemi KT ilişkili steatohepatite katkıda bulunuyor olabilir.

2.4.2. Splenomegali, Portal Hipertansiyon ve Trombositopeni

Oksaliplatine bağılı olarak gelişen toksisite genellikle orta derecelidir ve periferik nöropati, hafif kemik iliği baskılanması ve gastrointestinal yan etkileri içermektedir. Daha az sıklıkla idiyosenkratik ve aşırı duyarlılık tepkimeleri de görülebilmektedir [183]. Oksaliplatin ilişkili immün trombositopeni nadir görülen bu tepkimelerden bir tanesi olarak bildirilmektedir ve zaman zaman hayatı tehdit edici şiddette seyredebilmektedir [184]. Oksaliplatinin trombositopeniye yol açtığı ikinci ve daha sık olarak görülen mekanizma da kemik iliği baskılanmasıdır. Sinüzoidal hasara sebep olduğu düşünülen oksaliplatin portal hipertansiyona ve takibinde splenomegaliye yol açarak trombositopeniye katkıda bulunabilir. Portal hipertansiyon, trombositopeni ve splenomegali bu sinüzoidal hasarın dolaylı göstergeleri olarak kullanılabilir. Bu durumda izlenen trombositopeni daha ılımlı düzeyde ve daha uzun süreli seyredebilmektedir [185].

Overman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FOLFOX alan hastaların % 86'sında dalak boyutunda artış, % 24'ünde > % 50 artış bildirmişlerdir. Bu artış kümülatif oksaliplatin dozu ile korelasyon göstermiş ve sinüzoidal hasarın şiddeti ile dalak boyutu arasında ilişki gösterilmiştir [185]. Miura ve arkadaşlarının çalışmasında da oksaliplatin alan hastalarda dalak hacmindeki artış FOLFIRI alanlara göre daha yüksek bulunmuş ve dalak hacmindeki artışla ilişkili olarak 3. ve 4. dereceden yan etki görülme sıklığı ve sinüzoidal hasarın şiddetinde artış olduğu bildirilmiştir. Tedavi öncesi hesaplanan ATO indeksinin hangi hastalarda splenomegali gelişeceğini tahmin edebileceği öne sürülmüştür [186]. Başka bir çalışmada FOLFOX alan hastalar FU-FA alanlarla karşılaştırılmış tedavinin 6. ayında FOLFOX alanlarda dalak indeksinin (dalak boyu x dalak eni x dalak yüksekliği) anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve tedavi bitiminden sonra iki yıl içinde yavaşça azaldığı bildirilmiştir [187].

2.4.3. Nöropati

Periferik nöropati, erken ve ileri evre KRK'lerin tedavisinde genellikle fluroprimidinler ile kombinasyon rejimleri içinde kullanılan referans bir KT ilacı olan oksaliplatin ile sık ortaya çıkan ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde

etkileyen yaygın bir yan etkidir. Oksaliplatin genellikle doz ile ilişkili aksonal nöropatiye neden olmaktadır. Ortaya çıkan semptomlar genellikle sensoryal veya sensorimotor nöropati ile ilişkili olmakla birlikte bazen otonom sinir sistemini de ilgilendirebilir. Genellikle kullanılan kümülatif doza bağımlı olarak bazı semptomlar tamamen geri dönebilirken bazıları geri dönüşsüz olmaktadır. Nörotoksik etki KT alırken KT uygulamasının hemen sonrasında veya KT uygulaması tamamlandıktan sonra ortaya çıkabilir. Genellikle DM, alkolizm veya kalıtsal nöropatiler gibi başka komorbid durumu olan hastalar platin ile ilişkili nöropatiye daha duyarlı olmaktadır [188]. Oksaliplatin ile ilişkili nörotoksisitenin mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte oksaliplatinin metaboliti ile kalsiyumun oluşturduğu şelasyonun voltaj bağımlı sodyum kanalları üzerindeki etkisi ile gelişen artmış nöronal eksitabilite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [189]. Literatürde oksaliplatine bağlı hepatotoksisite ile nörotoksisite arasında henüz bir ilişki bildirilmemiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastaların Seçimi ve İzlemi

Çalışmaya alınacak hastalar prospektif gözlemsel ve retrospektif uzun dönem takip kohortu olmak üzere iki farklı grup oluşturacak şekilde seçildi. Çalışmaya kolon kanseri için küratif cerrahi uygulandıktan sonra 01.10.2010 ile 30.08.2011 arasında Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Medikal Onkoloji Ünitesi'ne adjuvan tedavi almak üzere başvuran ve dahil edilme koşullarını karşılayan hastalar dahil edildi.

3.1.1. Prospektif Kohorttaki Hastalar

18 yaşından büyük olan ve kolon kanseri için küratif cerrahi uygulandıktan sonra adjuvan KT verilmesi planlanan, karaciğerde gros rezidü tümörü olmayan ve çalışmaya katılmak için bilgilendirilmiş onam veren hastalar çalışmanın bu koluna dahil edildi. Anti-VEGF ve anti-EGFR (bevasizumab, setuksimab ve panitumumab) ajanlarla tedavi planı olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastalar çalışmaya dahil olma tarihinde ve takip eden üçüncü ve altıncı aylarda araştırılan parametreler açısından değerlendirildi. Tüm hastaların izlem süresi 30.01.2012'de sona erdi.

3.1.2. Uzun Dönem Takip Kohortundaki Hastalar

18 yaşından büyük olan ve kolon kanseri için küratif cerrahi uygulandıktan sonra dahil olma tarihinden en az altı ay önce araştırma konusu olan adjuvan KT'lerden birine başlanmış ve tedavisi tamamlanmış olan, karaciğerde gros rezidü tümörü olmayan ve çalışmaya katılmak için bilgilendirilmiş onam veren hastalar çalışmanın bu koluna dahil edildi. Bu hastalar çalışmaya dahil olma tarihinde araştırılan parametreler açısından değerlendirildikten sonra izleme alınmadı.

3.1.3. Kontrol Grubu

Kontrol grubu 18 yaşından büyük olan ve kolon kanseri için küratif cerrahi uygulandıktan sonra adjuvan KT verilmesi planlanan, karaciğerde gros rezidü tümörü olmayan ve çalışmaya katılmak için bilgilendirilmiş onam veren hastalar

arasından seçildi. Anti-VEGF ve anti-EGFR (bevasizumab, setuksimab ve panitumumab) ajanlarla tedavi planı olan hastalar çalışmaya alınmadı.

3.2. Araştırılan KT Protokolleri

Çalışmada sadece iki farklı protokole göre tedavi alan hastalar izlendi. FOLFOX-4 protokolünü alan hastalara 15 günde bir olmak üzere birinci gün oksaliptin 85 mg/m² 2 saatte IV, birinci ve ikinci günler FA 200 mg/m² 2 saatte IV, 5-FU 400 mg/m² IV puşe ve 5-FU 600 mg/m² 22 saatte IV infüzyon olarak uygulandı. Bu şema hastalara toplam 12 kez (6 kür) verildi. FU-FA alan hastalar için iki farklı protokol mevcuttu. FU-FA alan hastaların büyük çoğunluğuna 28 günde bir olmak üzere birinci ve beşinci günler arasında 5-FU 425 mg/m² IV, FA 20 mg/m² IV uygulandı. Bu şema hastalara toplam 6 kez (kür) verildi. Hastaların bir kısmına da haftada bir kez olmak üzere 5-FU 425 mg/m² IV, FA 20 mg/m² IV toplam 24 hafta süreyle (6 kür) verildi.

Üçüncü ay değerlendirmesinde FOLFOX-4 alan hastaların % 78,5'i, FU-FA alan hastaların % 85,7'si 3 kürlük tedavilerini tamamlamıştı. Altıncı ay değerlendirmesinde FOLFOX-4 alan hastaların % 92,9'u, FU-FA alan hastaların % 85,7'si 6 kürlük tedavilerini tamamlamıştı. Retrospektif olarak dahil edilen hastaların hepsi 6 kürlük tedavilerini almıştı.

3.3. Antropometrik Ölçümler

Hastaların başlangıç, üçüncü ve altıncı ay değerlendirmelerinde boy, vücut ağırlığı, bel ve kalça çevresi ölçümleri aynı sorumlu araştırmacı tarafından yapıldı. Boy ve vücut ağırlığı ölçümleri standart ölçüm aletleri kullanılarak yapıldı. Olguların boy ve kilo ölçümleri üstlerinde giysileri varken, ayakkabısız olarak dik pozisyonda ileriye bakarken gerçekleştirildi. VKİ Formül 3.1'e göre hesaplandı. VKİ'ne göre obezite sınıflandırması Tablo 3.1'de verilmiştir [190].

$$\text{Vücut kitle indeksi (VKİ)} = \frac{\text{Vücut ağırlığı (kg)}}{(\text{Boy (m)})^2} \quad (3.1)$$

Bel çevresi ölçümleri NHANES III protokolüne göre orta aksiller hat ile iliak krestin üst sınırından geçen hayali yatay çizginin kesiştiği noktadan geçecek

şekilde yapıldı [190]. Kalça çevresi ölçümleri yatay düzlemde arkada gluteus maksimusun önde ise simfisis pubisin üzerinden geçen en geniş çap bulunarak yapıldı. Bel çevresi ölçümünün erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm olması; bel ve kalça çevresi oranının erkeklerde $> 0,9$ olması, kadınlarda $> 0,85$ olması visceral obezite göstergesi olarak kabul edildi [191].

Tablo 3.1. VKİ'ne göre obezitenin sınıflandırılması

	Obezite Sınıfı	VKİ
Zayıf		$< 18,5$
Normal		$18,5 - 24,9$
Aşırı kilolu		$25,0 - 29,9$
Obez	I	$30,0 - 34,9$
Obez	II	$35,0 - 39,9$
Morbid obez	III	$\geq 40,0$

3.4. Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri

Hastalara başlangıç, üçüncü ve altıncı ay değerlendirmelerinde karaciğer ^1H -MRS yapılarak vertikal karaciğer ve dalak boyutları ve karaciğer yağlanma yüzdeleri belirlendi. MRS ölçümleri için 1,5 Tesla MRG cihazı kullanıldı. Lokalizasyon görüntülerinde majör damarlar ve safra yolları olmayan bölgeye (sağ lob segment 5-6'da) 20x20x20 mm boyutunda vokselleştirildi. Stimulated echo acquisition mode (STEAM) yöntemi kullanılarak su supresyonu yapılmadan MRS görüntüleri elde edildi ve hepatik yağ fraksiyonu spektroskopik görüntüden ölçüldü. STEAM yöntemi için TR/TE: 2500 ms/10 ms, BW 2500 Hz, averaj: 2, readout points: 2048, çekim zamanı: 20 sn olarak kullanıldı ve çekimler tek bir nefes tutturularak yapıldı. Hesaplanan lipid oranının $\geq \% 5,0$ olması karaciğerde anlamlı steatoz varlığı olarak kabul edildi. Vertikal karaciğer/dalak boyutunun $\geq 12,0$ cm olması hepato/splenomegali varlığı olarak kabul edildi. Tüm ölçüm ve hesaplamalar aynı radyolog araştırmacı tarafından kör olarak gerçekleştirildi.

3.5. Kan Örneklerinin Toplanması ve Saklanması

Hastaların başlangıç, üçüncü ve altıncı ay değerlendirmelerinde en az sekiz saatlik açlık sonrası venöz kan örnekleri alındı. Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastanesi Biyokimya Laboratuvarları'nda rutin olarak çalışılan tetkikler

olan açlık kan şekeri, serum total kolesterolü, LDL (low density lipoprotein), HDL (high density lipoprotein), trigliserit, AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, INR (international normalized ratio), albumin, homosistein, kalsiyum, magnezyum, ürik asit, ferritin, CRP, tam kan sayımı, B₁₂ vitamini, folat kan düzeyleri ve HbsAg (Hepatit B yüzey antijeni), anti-HBs (Hepatit B yüzey antijenine karşı antikor), anti-HCV (Hepatit C antikor) serolojik testleri için uygun kan örnekleri alındıktan hemen sonra hastane protokollerine uygun olarak çalışıldı.

Rutin olarak çalışılmayan testler için (serum leptin, adiponektin, rezistin ve plazma grelin düzeyleri) alınan kan örneklerinin +4 °C’de 4000 rpm’de 10 dakika santrifüj edilmesiyle elde edilen serum ve plazma örnekleri çalışılana kadar Eppendorf tüplerinde -30 °C’de muhafaza edildi. Örneklerin içine prezervasyon amacıyla başka herhangi bir kimyasal madde eklenmedi.

3.6. Araştırılan Laboratuvar Parametreleri

Çalışma başlangıcında tüm hastaların HBsAg, anti-HBs, anti-HCV, B₁₂ vitamini, folat değerlerine bakıldı. Başlangıç, üçüncü ve altıncı ay değerlendirmelerinde açlık kan şekeri, serum total kolesterolü, LDL, HDL, trigliserit, AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, INR, albumin, homosistein, kalsiyum, magnezyum, ürik asit, ferritin, CRP, trombosit değerleri ölçüldü.

Serum kalsiyum düzeyleri (mg/dL) Formül 3.2’ye göre düzeltilmiş serum kalsiyum değerlerine çevrildi.

$$\text{Serum Ca}^{+2}_{\text{düzeltilmiş}} = \text{Serum Ca}^{+2}_{\text{ölçülen}} + 0,8 \times (\text{albumin (g/dL)} - 4,0) \quad (3.2)$$

3.7. Kullanılan Özel Serolojik Testler

Adipokin düzeyleri ticari olarak mevcut ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) veya EIA (enzyme immunoassay) kitleri ile üretici kuruluşların önerdiği protokollere uygun olarak Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Klinik Patoloji Laboratuvarı’nda çalışıldı. Leptin, adiponektin ve rezistin testleri için serum, grelin için plazma örnekleri kullanıldı. Leptin için Leptin (Sandwich) ELISA (DRG Instruments GmbH, Almanya), adiponektin için Total Human Adiponectin ELISA (TECO Medical Group, İsviçre), rezistin için Human

Resistin Platinum ELISA (Bender MedSystems GmbH, Avusturya) ve grelin için Human Ghrelin EIA (Phoenix Europe GmbH, Almanya) ticari kitleri kullanıldı.

3.8. İnvazif Olmayan Steatoz ve Fibrozis Skorlama Sistemleri

HSİ Formül 3.3'e göre hesaplandı. AOYKH'si olan hastalarda yapılan çalışmalarda eşik değer <30,0 kabul edildiğinde bu skorun AOYKH varlığını %93,1 duyarlılıkla saptadığı, >36,0 kabul edildiğinde de %92,4 özgüllükle dışladığı bildirilmekteydi [97].

$$HSİ = 8 \times (ALT/AST) + VKİ \text{ (kg/m}^2\text{)} + 2 \text{ (eğer DM varsa)} + 2 \text{ (eğer kadınsa)} \quad (3.3)$$

YKİ Formül 3.4'e göre hesaplandı. Skor için eşik değer < 30,0 kabul edildiğinde steatoz varlığını yüksek doğrulukla dışlayabileceği ve ≥ 60 kabul edildiğinde de steatoz varlığına işaret edebileceği bildirilmekteydi [98].

$$YKİ = \frac{e^{0,953 \times \ln(\text{trigliserit - mg/dL}) + 0,139 \times VKİ + 0,718 \times \ln(GGT) + 0,053 \times \text{bel çevresi (cm)} - 15,745}}{1 + e^{0,953 \times \ln(\text{trigliserit - mg/dL}) + 0,139 \times VKİ + 0,718 \times \ln(GGT) + 0,053 \times \text{bel çevresi (cm)} - 15,745}} \times 100 \quad (3.4)$$

LAP skoru, erkek ve kadın hastalar için sırasıyla Formül 3.5 ve Formül 3.6'ya göre hesaplandı [100].

$$LAP \text{ skoru} = (\text{bel çevresi (cm)} - 65) \times (0,0114 \times \text{trigliserit (mg/dL)}) \quad (3.5)$$

$$LAP \text{ skoru} = (\text{bel çevresi (cm)} - 58) \times (0,0114 \times \text{trigliserit (mg/dL)}) \quad (3.6)$$

ATOİ Formül 3.7'ye göre hesaplandı [192]. Kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda yapılan çalışmalarda bu skorun > 1,5 olmasının belirgin fibrozis varlığına işaret edebileceği bildirilmekteydi [193].

$$ATOİ = \frac{AST \text{ (U/L)} / \text{Normalin üst sınırı (U/L)}}{\text{Trombosit sayısı (x10}^3\text{/}\mu\text{L)}} \times 100 \quad (3.7)$$

FİB-4 skoru Formül 3.8'e göre hesaplandı [192]. HIV ve/veya HCV enfeksiyonu olan hastalarda yapılan çalışmalarda skor için eşik değer $< 1,45$ kabul edildiğinde fibrozis varlığını göstermedeki negatif prediktif değerinin % 90,0, $> 3,25$ kabul edildiğinde de pozitif prediktif değerinin % 65,0 olduğu bildirilmekteydi [194].

$$\text{FİB-4 skoru} = \frac{\text{Yaş} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Trombosit sayısı (10}^3/\mu\text{L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}} \quad (3.8)$$

AOYKH fibrozis skoru Formül 3.9'a göre hesaplandı. AOYKH'si olan hastalarda yapılan çalışmalarda bu skor için eşik değer $>0,676$ kabul edildiğinde belirgin fibrozis varlığını doğrulukla dışlayabileceği ve $<-1,455$ kabul edildiğinde de belirgin fibrozis varlığına işaret edebileceği bildirilmekteydi [108].

$$\begin{aligned} \text{AOYKH fibrozis skoru} = & -1,675 + (0,037 \times \text{yaş}) + (0,094 \times \text{VKİ (kg/m}^2)) + \\ & (1,13 \times \text{bozulmuş açlık glukozu/DM (var=1, yok=0)}) + \\ & (0,99 \times \text{AST/ALT oranı}) - \\ & (0,013 \times \text{trombosit sayısı (10}^3/\mu\text{L)}) - \\ & (0,66 \times \text{albumin (g/dl)}) \end{aligned} \quad (3.9)$$

Üç değişkenden oluşan BARD skoru hesaplanırken AST/ALT oranı $\geq 0,8$ ise 2 puan, VKİ $\geq 28,0 \text{ kg/m}^2$ ise 1 puan, DM tanısı varsa 1 puan verilerek elde edilen puanlar toplandı. AOYKH'si olan hastalarda yapılan çalışmalarda bu skorun ≤ 1 olmasının şiddetli fibrozis yokluğunu göstermedeki negatif prediktif değerinin yüksek olduğu bildirilmekteydi [108].

3.9. Etik Konular

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (3 Şubat 2011 gün ve HEK11/18-28 sayılı kararı). Prospektif kohort ve uzun dönem takip kohortundaki tüm hastalardan çalışmaya alınmadan önce sözel ve yazılı olarak bilgilendirilmiş onamları alındı.

3.10. Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

Elde edilen tüm veriler bir veritabanında toplandı. Kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak verildi. Sayısal değişkenlerin normal

dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri) değerlendirildi. Araştırılan hiçbir sayısal değişkenin normal dağılıma uymadığına karar verildi. Tüm sayısal değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortanca (minimum, maksimum) olarak hesaplandı. Daha sonra parametrik olmayan testler kullanılarak gruplar arasındaki karşılaştırmalar yapıldı.

3.10.1. Prospektif Kohorttaki Hastalar

Hastaların 0, 3 ve 6. aylardaki takiplerine ait parametreler bağımlı ölçümler için parametrik olmayan testler kullanılarak birbirleriyle karşılaştırıldı. Nominal değişkenler için ikiden fazla değişken karşılaştırıldığında Cochran's Q testi, ikili karşılaştırmalarda McNemar testi kullanıldı. Ordinal ve sayısal değişkenler için ikiden fazla değişken karşılaştırıldığında Friedman testi, ikili karşılaştırmalarda Wilcoxon testi kullanıldı.

Ayrıca prospektif kohorttaki hastalara ait araştırılan tüm parametreler 0, 3 ve 6. aylar için ayrı ayrı olmak üzere ikili olarak birbirleriyle korelasyonları açısından analiz edildi. Korelasyon katsayıları (r) ve istatistiksel anlamlılıkları (p) Pearson testi ile ayrı ayrı hesaplandı.

3.10.2. Uzun Dönem Takip Kohortundaki Hastalar

Uzun dönem takip kohortundaki hastalara ait parametreler kontrol grubundaki hastaların parametreleriyle bağımsız ölçümler için parametrik olmayan testler kullanılarak karşılaştırıldı. Nominal değişkenler için Ki-kare veya yerine göre Fischer testleri kullanıldı. Ordinal ve sayısal değişkenler için ikiden fazla değişken karşılaştırıldığında Kruskal-Wallis testi, ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Tüm analizlerde tip 1 hatanın $< \% 5$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel hesaplamalar SPSS® Statistics 17.0 istatistik paket programı kullanılarak gerçekleştirildi.

BULGULAR

4.1. Prospektif Kohorttaki Hastaların Özellikleri

4.1.1. Genel Özellikler

Çalışmaya dahil edilme koşullarını taşıyan ve prospektif olarak takibi yapılan toplam 21 hasta mevcuttu. Bu hastaların 14'ü FOLFOX-4 KT protokolü ile tedavi edilirken 7 hastaya FU-FA protokolü uygulandı. Hastaların % 57,1'i (n=12) erkek, % 42,9'u (n=9) kadındı. Ortanca yaş 62,0 (48,0-77,0) idi. Ortanca vücut ağırlığı 73,0 kg (60,0-89,0), ortalama VKİ 27,0 kg/m² (22,3-35,4) idi. Hastaların % 66,7'si aşırı kilolu veya obezdi.

Hastaların % 19,1'inde (n=4) tip 2 DM, % 23,8'inde (n=5) hipertansiyon, % 14,3'ünde (n=3) koroner arter hastalığı (KAH), % 28,6'sında (n=6) hiperlipidemi mevcuttu. Hastaların % 38,1'inde (n=8) sigara, % 14,3'ünde (n=3) düzenli alkol kullanımı hikayesi bulunmaktaydı. İki hasta (% 9,5) HCV pozitif. Hiçbir hastada HBV pozitifliği bulunmamaktaydı.

Hastaların % 28,6'sında (n=6) evre 2a, % 14,3'ünde (n=3) evre 2b, % 42,9'unda (n=9) evre 3b, % 9,5'inde (n=2) evre 3c KKK mevcuttu. Sadece bir hastada evre 4 hastalık bulunmaktaydı. Tanı anında sadece karaciğer metastazı olan bu hastaya KT almadan önce total metastazektomi yapılmıştı. İki hastaya (% 9,5) evre 2a ve 3b rektum kanseri nedeniyle 5-FU ile neoadjuvan kemoradyoterapi verilmişti.

4.1.2. FOLFOX-4 Alan Hastalar

FOLFOX-4 alan hastaların % 42,9'u (n=6) erkek, % 57,1'i (n=8) kadındı. Hastaların ortalama yaşı 60,0 (48,0-73,0) idi. Ortanca yaş erkeklerde 60,0 (57,0-73,0), kadınlarda 60,0 (48,0-69,0) olarak bulundu. Cinsiyetler arasında yaş dağılımı benzerdi (p=0,75).

Tablo 4.1.1. FOLFOX-4 alan erkek hastaların özellikleri

	BAŞLANGIÇ			ÜÇÜNCÜ AY			p*	ALTINCI AY			†	‡
	Ortanca	Minimum	Maksimum	Ortanca	Minimum	Maksimum		Ortanca	Minimum	Maksimum	p	p
Vücut ağırlığı (kg)	79,0	66,0	98,0	84,0	65,5	95,5	0,79	85,0	62,0	95,0	0,79	0,47
VKİ (kg/m ²)	25,1	23,9	33,1	26,0	23,2	32,3	0,79	27,1	22,3	32,1	0,79	0,47
Bel çevresi (cm)	97,0	88,0	115,0	96,0	88,0	110,0	0,20	100,0	86,0	111,0	0,45	0,63
Kalça çevresi (cm)	93,0	85,0	109,0	92,0	85,0	106,0	0,07	96,0	82,0	108,0	0,58	0,22
Bel/kalça oranı	1,04	0,96	1,09	1,04	0,96	1,12	1,0	1,03	0,95	1,15	0,72	0,94
Leptin	3,56	0,79	11,69	3,32	0,71	30,42	0,59	7,26	1,71	20,41	0,66	0,61
Adiponektin	8,47	2,29	12,80	6,97	2,23	53,10	0,59	8,91	7,50	11,65	0,66	0,22
Rezistin	108,47	52,76	621,99	128,25	121,56	221,45	1,0	195,29	106,92	249,57	0,66	0,61
Grelin	9,46	8,51	9,96	9,66	8,14	31,89	0,59	15,80	8,88	24,60	0,18	0,61
Açlık kan şekeri	104,0	92,0	119,0	131,5	94,0	161,0	0,05	98,0	71,0	152,0	1,0	0,14
Total kolesterol	193,5	179,0	293,0	204,0	133,0	225,0	0,27	194,5	180,0	246,0	1,0	1,0
LDL	121,0	115,0	201,0	127,0	74,0	148,0	0,14	113,0	63,0	151,0	0,34	0,37
HDL	46,0	32,0	52,0	47,0	39,0	83,0	0,23	56,0	43,0	69,0	0,07	0,04
LDL/HDL oranı	2,61	2,25	3,78	2,49	1,17	3,61	0,27	2,01	0,91	3,51	0,07	0,11
Trigliserit	150,5	84,0	307,0	145,0	120,0	345,0	0,89	192,0	79,0	490,0	0,08	0,47
AST	17,5	14,0	28,0	30,5	16,0	56,0	0,05	20,0	15,0	44,0	0,14	0,20
ALT	16,5	11,0	46,0	27,0	13,0	64,0	0,25	22,0	13,0	38,0	0,36	0,20
ALP	77,5	61,0	115,0	104,5	94,0	130,0	0,12	113,0	78,0	154,0	0,05	0,07
GGT	28,5	24,0	52,0	33,0	18,0	92,0	0,67	31,0	19,0	75,0	0,79	0,82
Total bilirubin	0,52	0,22	0,68	0,99	0,49	1,45	0,03	0,75	0,43	1,33	0,05	0,02
Trombosit	339,5	221,0	645,0	150,0	113,0	226,0	0,03	205,0	126,0	295,0	0,04	0,02
ATO indeksi	0,14	0,09	0,29	0,73	0,34	1,36	0,03	0,39	0,23	0,51	0,04	0,02
FİB-4 skoru	0,70	0,41	1,05	2,40	1,37	3,36	0,03	1,44	1,38	1,89	0,04	0,02
AOYKH skoru	-2,51	-7,47	-,91	0,35	-1,83	0,92	0,03	0,37	-3,14	0,71	0,04	0,02
BARD skoru	2	0	4	2	2	4	0,16	2	1	4	1,0	0,37
HSİ	35,0	30,0	45,9	32,8	30,4	42,0	0,12	31,6	29,2	45,3	0,27	0,33
YKİ	55,5	23,0	72,4	60,4	37,0	65,0	0,47	61,4	14,8	73,5	0,47	0,72
LAP skoru	41,5	22,0	156,8	68,9	31,5	121,9	0,72	87,6	18,9	257,0	0,14	0,72
INR	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,32	1,0	1,0	1,0	0,32	0,37
Düzeltilmiş kalsiyum	9,58	9,21	10,01	9,61	8,94	9,84	0,67	9,43	9,12	9,91	0,23	0,25
Magnezyum	2,12	1,92	2,23	2,09	1,87	2,32	1,0	2,10	1,71	2,20	1,0	0,72
Ürik asit	5,21	4,48	8,52	5,59	4,10	8,39	0,92	4,10	3,60	6,50	0,04	0,10
CRP	0,40	0,27	0,52	0,54	0,45	0,63	0,18	0,42	0,33	0,56	0,67	0,22
Ferritin	48,3	16,2	124,5	154,2	67,0	254,8	0,07	78,3	19,4	268,6	0,23	0,26
Homosistein	11,04	9,23	12,85	10,87	9,75	14,48	0,11	11,39	9,10	20,10	0,18	0,22
Vertikal karaciğer boyutu (cm)	17,2	17,0	18,0	17,0	16,5	17,6	0,66	16,5	15,0	19,5	0,66	-
Vertikal dalak boyutu (cm)	11,5	10,7	12,2	12,5	12,0	13,9	0,18	12,8	12,0	14,5	-	-
Hepatosteatoz yüzdesi	3,5	2,0	4,5	5,0	4,0	11,0	0,16	6,0	1,0	9,0	0,66	-

* Başlangıç ve üçüncü ay değerlerinin karşılaştırılması, † Başlangıç ve altıncı ay değerlerinin karşılaştırılması, ‡ Başlangıç, üçüncü ve altıncı ay değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.1.2. FOLFOX-4 alan kadın hastaların özellikleri

	BAŞLANGIÇ			ÜÇÜNCÜ AY			p*	ALTINCI AY			p [†]	p [‡]
	Ortanca	Minimum	Maksimum	Ortanca	Minimum	Maksimum		Ortanca	Minimum	Maksimum		
Vücut ağırlığı (kg)	69,0	60,0	93,0	69,0	56,0	95,0	0,83	71,5	59,0	101,0	0,24	0,15
VKİ (kg/m ²)	28,7	22,3	35,4	28,4	21,2	36,2	0,83	29,4	26,2	38,5	0,24	0,15
Bel çevresi (cm)	95,0	87,0	111,0	94,0	84,0	114,0	0,48	95,0	84,0	101,0	0,17	0,31
Kalça çevresi (cm)	103,0	95,0	119,0	103,0	90,0	118,0	0,94	101,5	90,0	124,0	0,17	0,20
Bel/kalça oranı	0,93	0,88	1,00	0,94	0,88	1,02	0,17	0,93	0,80	1,03	0,69	0,31
Leptin	14,29	2,51	30,87	16,08	3,25	44,13	0,24	17,06	5,54	100,00	0,17	0,25
Adiponektin	25,16	9,27	76,16	11,42	4,15	90,89	0,61	28,36	5,97	100,00	0,60	0,25
Rezistin	152,03	80,65	1047,50	103,04	38,68	668,38	0,02	165,45	92,28	672,68	0,12	0,02
Grelin	8,82	7,56	73,24	22,16	8,70	65,95	0,50	9,95	9,39	27,03	0,25	0,45
Açlık kan şekeri	93,5	79,0	130,0	103,5	85,0	167,0	0,35	115,5	83,0	306,0	0,12	0,78
Total kolesterol	198,0	127,0	249,0	196,0	153,0	240,0	0,50	202,0	170,0	305,0	0,50	1,0
LDL	115,0	63,0	162,0	114,0	63,0	152,0	0,29	129,0	65,0	200,0	0,89	1,0
HDL	53,0	26,0	74,0	51,0	42,0	86,0	0,89	55,0	41,0	93,0	0,23	0,14
LDL/HDL oranı	2,29	1,45	4,58	2,36	0,73	3,62	0,50	3,00	0,70	3,33	0,50	0,14
Trigliserit	101,0	64,0	323,0	198,0	57,0	272,0	0,35	160,0	82,0	202,0	0,50	0,61
AST	15,0	9,0	39,0	29,5	15,0	52,0	0,04	46,0	26,0	79,0	0,05	0,07
ALT	12,5	7,0	36,0	18,5	7,0	42,0	0,33	25,0	16,0	55,0	0,25	0,51
ALP	84,5	70,0	122,0	95,5	74,0	148,0	0,40	127,0	82,0	161,0	0,35	0,85
GGT	31,5	11,0	139,0	34,5	10,0	103,0	0,78	48,0	24,0	97,0	0,92	0,51
Total bilirubin	0,28	0,23	0,99	0,35	0,21	0,78	0,67	0,38	0,28	1,56	0,05	0,12
Trombosit	348,0	249,0	638,0	185,5	43,0	255,0	0,01	127,0	77,0	219,0	0,03	0,009
ATO indeksi	0,11	0,08	0,51	0,58	0,20	2,40	0,01	1,14	0,65	2,27	0,03	0,009
FİB-4 skoru	0,66	0,41	1,57	2,25	1,03	9,31	0,01	4,38	2,05	7,41	0,03	0,006
AOYKH skoru	-3,14	-5,41	-1,33	0,15	-1,35	1,20	0,01	0,95	-1,09	1,80	0,03	0,006
BARD skoru	3	2	4	3	2	4	1,0	3	2	4	1,0	1,0
HSİ	36,7	30,3	45,3	36,6	26,9	43,9	0,07	36,6	32,8	46,1	0,35	0,31
YKİ	51,8	16,0	74,0	62,0	12,3	73,1	0,89	57,8	36,7	67,8	0,69	0,61
LAP skoru	45,4	24,1	173,1	109,2	22,1	173,6	0,50	56,9	36,5	80,6	0,50	1,0
INR	1,0	1,0	1,3	1,0	0,9	1,3	0,72	1,0	1,0	1,4	0,22	0,23
Düzeltilmiş kalsiyum	9,74	9,25	9,98	9,47	9,02	9,88	0,01	9,48	9,11	9,86	0,08	0,04
Magnezyum	2,05	1,86	2,31	1,91	1,71	2,33	0,25	1,94	1,78	2,18	0,14	0,78
Ürik asit	3,90	2,90	6,34	4,40	3,60	6,30	0,09	5,05	3,40	7,60	0,12	0,31
CRP	2,01	0,53	9,84	0,57	0,33	10,70	0,31	0,33	0,33	2,01	0,12	0,20
Ferritin	72,8	9,4	569,0	74,1	8,7	735,0	0,46	218,1	30,0	367,7	0,50	0,47
Homosistein	7,07	4,54	13,38	10,71	9,18	19,01	0,02	14,30	8,66	22,08	0,03	0,02
Vertikal karaciğer boyutu (cm)	17,0	15,0	21,0	16,7	12,0	21,0	0,35	17,2	11,8	18,5	0,27	0,31
Vertikal dalak boyutu (cm)	11,0	8,6	13,3	11,0	8,0	13,5	0,25	11,3	9,3	14,0	0,43	0,37
Hepatosteatoz yüzdesi	3,0	2,8	7,0	4,0	2,0	15,0	0,14	5,3	2,0	17,0	0,27	0,53

* Başlangıç ve üçüncü ay değerlerinin karşılaştırılması, [†] Başlangıç ve altıncı ay değerlerinin karşılaştırılması, [‡] Başlangıç, üçüncü ve altıncı ay değerlerinin karşılaştırılması

Bu hastaların % 14,3'ünde (n=2) tip 2 DM, % 21,4'ünde (n=3) hipertansiyon, % 7,1'inde (n=1) KAH, % 35,7'sinde (n=5) hiperlipidemi mevcuttu. Hastaların % 28,6'sında (n=4) sigara, % 14,3'ünde (n=2) düzenli alkol kullanımı hikayesi bulunmaktaydı. Bir hasta (% 7,1) HCV pozitif. Hiçbir hastada HBV pozitifliği bulunmamaktaydı.

Hastaların % 7,1'inde (n=1) evre 2a, % 14,3'ünde (n=2) evre 2b, % 57,1'inde (n=8) evre 3b, % 14,3'ünde (n=2) evre 3c, % 7,1'inde (n=1) evre 4 KKK mevcuttu. Bir hastaya (% 7,1) evre 2a rektum kanseri nedeniyle 5-FU ile neoadjuvan kemoradyoterapi verilmişti.

Antropometrik Ölçümler

Çalışmanın başlangıcında FOLFOX-4 alan erkeklerin ortalama vücut ağırlığı 79,0 kg (66,0-98), ortalama VKİ 25,1 kg/m² (23,9-33,1) idi. Ortalama bel ve kalça çevresi ölçümleri sırasıyla 97,0 cm (88,0-115,0) ve 93,0 cm (85,0-109,0) idi. FOLFOX-4 alan kadınların ortalama vücut ağırlığı 69,0 kg (60,0-93,0), ortalama VKİ 28,7 kg/m² (22,3-35,4), ortalama bel ve kalça çevresi ölçümleri sırasıyla 95,0 cm (87,0-111,0) ve 103,0 cm (95,0-119,0) idi. Erkek ve kadınların verilen bu antropometrik ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla, p=0,12; p=0,30; p=0,56 ve p=0,09). Fakat ortalama bel/kalça çevresi oranı erkeklerde 1,04 (0,96-1,09), kadınlarda 0,93 (0,88-1,00) olup birbirinden anlamlı olarak farklıydı (p=0,008).

KT'ye başladıktan üç ay sonraki değerlendirmede erkeklerde ortalama vücut ağırlığının 84,0 kg (65,5-95,5), ortalama VKİ'nin 26,0 kg/m² (23,2-32,3) olduğu görüldü. Gözlenen fark başlangıca göre anlamlı değildi (p=0,79). Ortalama bel ve kalça çevresi ölçümleri sırasıyla 96,0 cm (88,0-110,0) ve 92,0 cm (85,0-106,0) idi. Başlangıca göre anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla, p=0,20 ve p=0,07). Kadınlarda ortalama vücut ağırlığı 69,0 kg (56,0-95,0), ortalama VKİ 28,4 kg/m² (21,2-36,2), ortalama bel ve kalça çevresi ölçümleri sırasıyla 94,0 cm (84,0-114,0) ve 103,0 cm (90,0-118,0) idi. Bu değerlerde başlangıca göre anlamlı değişim yoktu (sırasıyla, p=0,83; p=0,48 ve p=0,94). Erkek ve kadınların verilen bu antropometrik ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla, p=0,19; p=0,66; p=1,0 ve p=0,14).

Ortanca bel/kalça çevresi oranı erkeklerde 1,04 (0,96-1,09), kadınlarda 0,94 (0,88-1,02) idi ve birbirinden anlamlı olarak farklıydı ($p=0,03$).

KT'ye başlandıktan altı ay sonraki değerlendirmede erkeklerde ortalama vücut ağırlığının 85,0 kg (62,0-95,0), ortalama VKİ'nin 27,1 kg/m² (22,3-32,1) olduğu görüldü. Gözlenen fark başlangıca göre anlamlı değildi ($p=0,79$). Ortanca bel ve kalça çevresi ölçümleri sırasıyla 100,0 cm (86,0-111,0) ve 96,0 cm (82,0-108,0) idi. Başlangıca göre anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla, $p=0,45$ ve $p=0,58$). Kadınlarda ortalama vücut ağırlığı 71,5 kg (59,0-101,0), ortalama VKİ 29,4 kg/m² (26,2-38,5), ortalama bel ve kalça çevresi ölçümleri sırasıyla 95,0 cm (84,0-101,0) ve 101,5 cm (90,0-124,0) idi. Bu değerlerde başlangıca göre anlamlı değişim yoktu (sırasıyla, $p=0,24$; $p=0,17$ ve $p=0,17$). Erkek ve kadınların verilen bu antropometrik ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla, $p=0,65$; $p=0,46$; $p=0,46$ ve $p=0,46$). Ortanca bel/kalça çevresi oranı erkeklerde 1,03 (0,95-1,15), kadınlarda 0,93 (0,80-1,03) idi. Aralarındaki fark anlamlı değildi ($p=0,06$).

Radyolojik Görüntülemelerin Sonuçları

Çalışmanın başlangıcında erkeklerde MRG ile ölçülen vertikal karaciğer boyutu ortalama 17,2 cm (17,0-18,0), vertikal dalak boyutu ortalama 11,5 cm (10,7-12,2) idi. MRS ile ölçülen karaciğer yağlanma yüzdesi ortalama % 3,5 (2,0-4,5) idi ve hiçbir olguda belirgin steatoz yoktu. Kadınlarda vertikal karaciğer boyutu ortalama 17,0 cm (15,0-21,0), vertikal dalak boyutu ortalama 11,0 cm (8,6-13,3) idi. MRS ile ölçülen karaciğer yağlanma yüzdesi ortalama % 3,0 (2,8-7,0) idi. Kadın olguların % 25,0'inin karaciğerlerinde belirgin steatoz mevcuttu. Kadın ve erkekler arasında karaciğer ve dalak boyutları ve yağlanma yüzdesi açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla, $p=0,82$; $p=0,77$ ve $p=0,91$).

KT'ye başlandıktan üç ay sonraki değerlendirmede erkeklerde MRG ile ölçülen vertikal karaciğer boyutu ortalama 17,0 cm (16,5-17,6), vertikal dalak boyutu ortalama 12,5 cm (12,0-13,9) idi. MRS ile ölçülen karaciğer yağlanma yüzdesi ortalama % 5,0 (4,0-11,0) idi. Bu değerlerde başlangıca göre ortaya çıkan değişim anlamlı değildi (sırasıyla, $p=0,66$; $p=0,18$ ve $p=0,16$). Fakat erkek olguların % 50'sinin karaciğerlerinde belirgin steatoz izlendi. Kadınlarda vertikal karaciğer boyutu ortalama 16,7 cm (12,0-21,0), vertikal dalak boyutu ortalama 11,0 cm (8,0-13,5)

idi. MRS ile ölçülen karaciğer yağlanma yüzdesi ortalanca % 4,0 (2,0-15,0) idi. Kadın olguların % 28,6'sının karaciğerlerinde belirgin steatoz mevcuttu. Bu değerlerde ortaya çıkan değişim başlangıcı göre anlamlı değildi (sırasıyla, $p=0,35$; $p=0,25$ ve $p=0,14$). Kadın ve erkekler arasında karaciğer ve dalak boyutları ve yağlanma yüzdesi açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla, $p=0,61$; $p=0,25$ ve $p=0,20$).

KT'ye başlandıktan altı ay sonraki değerlendirmede erkeklerde MRG ile ölçülen vertikal karaciğer boyutu ortalanca 16,5 cm (15,0-19,5), vertikal dalak boyutu ortalanca 12,8 cm (12,0-14,5) idi. MRS ile ölçülen karaciğer yağlanma yüzdesi ortalanca % 6,0 (1,0-9,0) idi. Vertikal karaciğer boyutu ve yağlanma yüzdesinde ortaya çıkan değişim başlangıcı göre anlamlı değildi (sırasıyla, $p=0,66$ ve $p=0,66$). Fakat erkek olguların % 60'ının karaciğerlerinde belirgin steatoz izlendi. Kadınlarda vertikal karaciğer boyutu ortalanca 17,2 cm (11,8-18,5), vertikal dalak boyutu ortalanca 11,3 cm (9,3-14,0) idi. MRS ile ölçülen karaciğer yağlanma yüzdesi ortalanca % 5,3 (2,0-17,0) idi. Kadın olguların % 100'ünün karaciğerlerinde belirgin steatoz mevcuttu. Fakat bu değerlerde ortaya çıkan değişim başlangıcı göre anlamlı değildi (sırasıyla, $p=0,27$; $p=0,43$ ve $p=0,27$). Kadın ve erkekler arasında karaciğer ve dalak boyutları ve yağlanma yüzdesi açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla, $p=0,86$; $p=0,20$ ve $p=0,93$).

Serum Adipokin Düzeyleri

Çalışmanın başlangıcında erkeklerde ortalanca serum leptin düzeyi 3,56 ng/mL (0,79-11,69), adiponektin düzeyi 8,47 μ g/mL (2,29-12,80), rezistin düzeyi 108,47 ng/mL (52,76-621,99), grelin düzeyi 9,46 ng/mL (8,51-9,96) olarak bulundu. Kadınlarda ortalanca serum leptin düzeyi 14,29 ng/mL (2,51-30,87), adiponektin düzeyi 25,16 μ g/mL (9,27-76,16), rezistin düzeyi 152,03 ng/mL (80,65-1047,50), grelin düzeyi 8,82 ng/mL (7,56-73,24) idi. Serum adiponektin düzeyleri kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,02$). Kadın ve erkekler arasında serum leptin, rezistin ve grelin düzeyleri arasında fark yoktu (sırasıyla, $p=0,17$; $p=0,17$ ve $p=0,61$).

KT'ye başlandıktan üç ay sonraki değerlendirmede erkeklerde ortalanca serum leptin düzeyi 3,32 ng/mL (0,71-30,42), adiponektin düzeyi 6,97 μ g/mL (2,23-53,10),

rezistin düzeyi 128,25 ng/mL (121,56-221,45), grelin düzeyi 9,66 ng/mL (8,14-31,89) olarak bulundu. Bu değerlerde başlangıca göre ortaya çıkan değişim anlamlı değildi (sırasıyla, $p=0,59$; $p=0,59$; $p=1,0$ ve $p=0,59$). Kadınlarda ortanca serum leptin düzeyi 16,08 ng/mL (3,25-44,13), adiponektin düzeyi 11,42 μ g/mL (4,15-90,89), rezistin düzeyi 103,04 ng/mL (38,68-668,38), grelin düzeyi 22,16 ng/mL (8,70-65,95) idi. Serum rezistin düzeyinde anlamlı düşüş izlendi ($p=0,02$). Leptin, adiponektin ve grelin değerlerinde başlangıca göre ortaya çıkan değişim anlamlı değildi (sırasıyla, $p=0,24$; $p=0,61$; $p=0,50$). Erkek ve kadınlar arasında serum leptin, adiponektin, rezistin ve grelin düzeyleri arasında fark yoktu (sırasıyla, $p=0,11$; $p=0,45$; $p=0,19$ ve $p=0,51$).

KT'ye başladıktan altı ay sonraki değerlendirmede erkeklerde ortanca serum leptin düzeyi 7,26 ng/mL (1,71-20,41), adiponektin düzeyi 8,91 μ g/mL (7,50-11,65), rezistin düzeyi 195,29 ng/mL (106,92-249,57), grelin düzeyi 15,80 ng/mL (8,88-24,60) olarak bulundu. Bu değerlerde başlangıca göre ortaya çıkan değişim anlamlı değildi (sırasıyla, $p=0,66$; $p=0,66$; $p=0,66$ ve $p=0,18$). Kadınlarda ortanca serum leptin düzeyi 17,06 ng/mL (5,54-100,00), adiponektin düzeyi 28,36 μ g/mL (5,97-100,00), rezistin düzeyi 165,45 ng/mL (92,28-672,68), grelin düzeyi 9,95 ng/mL (9,39-27,03) idi. Bu değerlerde başlangıca göre ortaya çıkan değişim anlamlı değildi (sırasıyla, $p=0,17$; $p=0,60$; $p=0,12$; $p=0,25$). Erkek ve kadınlar arasında serum leptin, adiponektin, rezistin ve grelin düzeyleri arasında fark yoktu (sırasıyla, $p=0,14$; $p=0,20$; $p=0,83$ ve $p=0,83$).

Açlık Kan Şekeri ve Lipid Profili Ölçümleri

Çalışmanın başlangıcında erkeklerde ortanca açlık kan şekeri 104,0 mg/dL (92,0-119,0), total kolesterol 193,5 mg/dL (179,0-293,0), LDL 121,0 (115,0-201,0), HDL 46,0 mg/dL (36,0-52,0), trigliserit 150,5 (84,0-307,0), LDL/HDL oranı 2,61 (2,25-3,78) idi. Kadınlarda ortanca açlık kan şekeri 93,5 mg/dL (79,0-130,0), total kolesterol 198,0 mg/dL (127,0-249,0), LDL 115,0 (63,0-162,0), HDL 53,0 mg/dL (26,0-74,0), trigliserit 101,0 (64,0-323,0), LDL/HDL oranı 2,29 (1,45-4,58) idi. Kadın ve erkekler arasında bu değerler açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla, $p=0,17$; $p=0,95$; $p=0,37$; $p=0,33$; $p=0,37$ ve $p=0,24$).

KT'ye başlandıktan üç ay sonraki değerlendirmede erkeklerde ortalama açlık kan şekeri 131,5 mg/dL (94,0-161,0), total kolesterol 204,0 mg/dL (133,0-225,0), LDL 127,0 (74,0-148,0), HDL 47,0 mg/dL (39,0-83,0), trigliserit 145,0 (120,0-345,0), LDL/HDL oranı 2,49 (1,17-3,61) idi. Açlık kan şekerinde başlangıca göre anlamlı artış izlendi ($p=0,05$). Total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit ve LDL/HDL oranında başlangıca göre anlamlı değişim izlenmedi (sırasıyla, $p=0,27$; $p=0,14$; $p=0,23$ ve $p=0,27$). Kadınlarda ortalama açlık kan şekeri 103,5 mg/dL (85,0-167,0), total kolesterol 198,0 mg/dL (153,0-240,0), LDL 114,0 (63,0-152,0), HDL 51,0 mg/dL (42,0-86,0), trigliserit 198,0 (57,0-272,0), LDL/HDL oranı 2,36 (0,73-3,62) idi. Bu değerlerde başlangıca göre ortaya çıkan değişim anlamlı değildi (sırasıyla, $p=0,35$; $p=0,50$; $p=0,29$; $p=0,89$; $p=0,35$ ve $p=0,50$). Kadın ve erkekler arasında bu değerler açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla, $p=0,15$; $p=0,72$; $p=0,92$; $p=0,40$; $p=0,60$ ve $p=0,75$).

KT'ye başlandıktan altı ay sonraki değerlendirmede erkeklerde ortalama açlık kan şekeri 98,0 mg/dL (71,0-152,0), total kolesterol 194,5 mg/dL (180,0-246,0), LDL 113,0 (63,0-151,0), HDL 56,0 mg/dL (43,0-69,0), trigliserit 192,0 (79,0-490,0), LDL/HDL oranı 2,01 (0,91-3,51) idi. Bu değerlerde başlangıca göre anlamlı değişim izlenmedi (sırasıyla, $p=1,0$; $p=1,0$; $p=0,34$; $p=0,07$; $p=0,08$ ve $p=0,07$). Kadınlarda ortalama açlık kan şekeri 115,5 mg/dL (83,0-306,0), total kolesterol 202,0 mg/dL (170,0-305,0), LDL 129,0 (65,0-200,0), HDL 55,0 mg/dL (41,0-93,0), trigliserit 160,0 (82,0-202,0), LDL/HDL oranı 3,00 (0,70-3,33) idi. Bu değerlerde ortaya çıkan değişim başlangıca göre anlamlı değildi (sırasıyla, $p=0,12$; $p=0,50$; $p=0,89$; $p=0,23$; $p=0,50$ ve $p=0,50$). Kadın ve erkekler arasında bu değerler açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla, $p=0,20$; $p=0,81$; $p=0,25$; $p=1,0$; $p=0,53$ ve $p=0,62$).

Karaciğer Fonksiyon Testleri

Çalışmanın başlangıcında erkeklerde ortalama AST 17,5 U/L (14,0-28,0), ALT 16,5 U/L (11,0-46,0), ALP 77,5 U/L (61,0-115,0), GGT 28,5 U/L (24,0-52,0), total bilirubin 0,52 mg/dL (0,22-0,68), INR 1,0 (1,0-1,0) idi. Kadınlarda ortalama AST 15,0 U/L (9,0-39,0), ALT 12,5 U/L (7,0-36,0), ALP 84,5 U/L (70,0-122,0), GGT 31,5 U/L (11,0-139,0), total bilirubin 0,28 mg/dL (0,23-0,99), INR 1,0 (1,0-1,3) idi. Kadın

ve erkekler arasında bu değerler açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla, $p=0,27$; $p=0,22$; $p=0,44$; $p=0,90$; $p=0,90$ ve $p=0,48$).

KT'ye başlandıktan üç ay sonraki değerlendirmede erkeklerde ortalama AST 30,5 U/L (16,0-56,0), ALT 27,0 U/L (13,0-64,0), ALP 104,5 U/L (94,0-130,0), GGT 33,0 U/L (18,0-92,0), total bilirubin 0,52 mg/dL (0,49-1,45), INR 1,0 (1,0-1,0) idi. Total bilirubin değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı olarak farklıydı ($p=0,02$). Fakat bu fark klinik öneme sahip değildi. AST değerlerinde başlangıca göre izlenen yükselme istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,05$). ALT, ALP, GGT ve INR düzeylerinde başlangıca göre ortaya çıkan değişim anlamlı değildi (sırasıyla, $p=0,25$; $p=0,12$; $p=0,67$ ve $p=0,32$). Kadınlarda ortalama AST 29,5 U/L (15,0-52,0), ALT 18,5 U/L (7,0-42,0), ALP 95,5 U/L (74,0-148,0), GGT 34,5 U/L (10,0-103,0), total bilirubin 0,35 mg/dL (0,21-0,78), INR 1,0 (0,9-1,3) idi. AST değerlerinde başlangıca göre izlenen yükselme istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,04$). Diğer değerlerde başlangıca göre ortaya çıkan değişim anlamlı değildi (sırasıyla, $p=0,33$; $p=0,40$; $p=0,78$; $p=0,67$ ve $p=0,72$). Kadın ve erkekler arasında total bilirubin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark olmakla birlikte ($p=0,007$) klinik önemi olan bir fark izlenmedi. Erkek ve kadınlar arasında diğer değerler açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla, $p=0,56$; $p=0,19$; $p=0,30$; $p=0,80$; $p=0$, ve $p=0,67$).

KT'ye başlandıktan altı ay sonraki değerlendirmede erkeklerde ortalama AST 20,0 U/L (15,0-44,0), ALT 22,0 U/L (13,0-38,0), ALP 113,0 U/L (78,0-154,0), GGT 31,0 U/L (19,0-75,0), total bilirubin 0,75 mg/dL (0,43-1,33), INR 1,0 (1,0-1,0) idi. Total bilirubin değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı olarak farklıydı ($p=0,05$). Fakat bu fark klinik öneme sahip değildi. ALP değerlerinde başlangıca göre izlenen yükselme istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,05$). AST, ALT, GGT ve INR düzeylerinde başlangıca göre ortaya çıkan değişim anlamlı değildi (sırasıyla, $p=0,14$; $p=0,36$; $p=0,79$ ve $p=0,32$). Kadınlarda ortalama AST 46,0 U/L (26,0-79,0), ALT 25,0 U/L (16,0-55,0), ALP 127,0 U/L (82,0-161,0), GGT 48,0 U/L (24,0-97,0), total bilirubin 0,38 mg/dL (0,28-1,56), INR 1,0 (1,0-1,4) idi. AST değerlerinde başlangıca göre izlenen yükselme istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,05$). Total bilirubin değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,05$). Fakat bu fark klinik öneme sahip değildi. ALT, ALP, GGT ve INR değerlerinde başlangıca göre ortaya çıkan değişim anlamlı değildi (sırasıyla, $p=0,25$; $p=0,35$; $p=0,92$ ve $p=0,22$).

Kadınlarda AST ve INR erkeklere göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla, $p=0,03$ ve $p=0,03$). Fakat INR değerlerinde klinik olarak anlamlı yükselmeler yoktu. Erkek ve kadınlar arasında diğer değerler açısından anlamlı fark bulunmamaktaydı (sırasıyla, $p=0,46$; $p=1,0$; $p=0,27$ ve $p=0,27$).

İnvazif Olmayan Steatoz ve Fibrozis Skorları

FOLFOX-4 alan erkek hastalarda ATO indeksi, FİB-4 skoru ve AOYKH skorunda 3. ve 6. aylarda başlangıca göre anlamlı olarak yükselme izlendi. BARD skoru başlangıçta bu hastaların % 33,3'ünde ≤ 1 iken 3. ayda hiçbirinde ve 6. ayda % 20,0'sinde ≤ 1 idi. FOLFOX-4 alan kadın hastalarda da ATO indeksi, FİB-4 skoru ve AOYKH skorunda 3. ve 6. aylarda başlangıca göre anlamlı olarak yükselme izlendi. BARD skoru bu hastaların hepsinde başlangıçta, 3. ve 6 aylarda > 1 idi.

Hem erkek hem de kadın hastalarda 3. ve 6. aylarda HSI, YKI ve LAP skorunda başlangıca göre anlamlı değişim izlenmedi.

Serum Kalsiyum ve Magnezyum Düzeyleri

Çalışmanın başlangıcında erkeklerde düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyi ortalama 9,58 mg/dL (9,21-10,01), serum magnezyum düzeyi ortalama 2,09 mg/dL (1,87-2,32) idi. Kadınlarda düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyi ortalama 9,47 mg/dL (9,02-9,88), serum magnezyum düzeyi ortalama 1,91 mg/dL (1,71-2,33) idi. Kadın ve erkekler arasında düzeltilmiş kalsiyum ve magnezyum düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,80$ ve $p=0,67$).

KT'ye başladıktan üç ay sonraki değerlendirmede erkeklerde düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyi ortalama 9,61 mg/dL (8,94-9,84), serum magnezyum düzeyi ortalama 2,12 mg/dL (1,92-2,23) idi. Bu değerlerde başlangıca göre anlamlı değişim yoktu (sırasıyla, $p=0,67$ ve $p=1,0$). Kadınlarda düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyi ortalama 9,47 (9,02-9,88), serum magnezyum düzeyi ortalama 1,91 mg/dL (1,71-2,33) idi. Serum kalsiyum düzeyleri başlangıca göre anlamlı olarak düşüktü ($p=0,01$). Fakat hiçbir hastada hipokalsemi izlenmedi. Serum magnezyum düzeyinde başlangıca göre anlamlı fark yoktu ($p=0,25$). Kadın ve erkekler arasında düzeltilmiş kalsiyum ve magnezyum düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla, $p=0,61$ ve $p=0,29$).

KT'ye başlandıktan altı ay sonraki değerlendirmede erkeklerde düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyi ortanca 9,43 mg/dL (9,12-9,91), serum magnezyum düzeyi ortanca 2,10 mg/dL (1,71-2,20) idi. Bu değerlerde başlangıca göre anlamlı değişim yoktu (sırasıyla, $p = 0,23$ ve $p = 1,0$). Kadınlarda düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyi ortanca 9,48 (9,11-9,86), serum magnezyum düzeyi ortanca 1,94 mg/dL (1,78-2,18) idi. Bu değerlerde başlangıca göre anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p = 0,08$ ve $p = 0,14$). Kadın ve erkekler arasında düzeltilmiş kalsiyum ve magnezyum düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla, $p = 0,78$ ve $p = 0,71$).

Trombosit Sayısı

Çalışmanın başlangıcında ortanca trombosit sayısı erkeklerde $339,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ (221,0-645,0), kadınlarda $348,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ (249,0-638,0). idi Her iki cinsiyet arasında anlamlı fark bulunmamaktaydı ($p = 0,90$).

KT'ye başlandıktan üç ay sonraki değerlendirmede ortanca trombosit sayısı erkeklerde $150,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ (113,0-226,0), kadınlarda $185,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ (43,0-255,0) idi ($p = 0,52$). Hem kadınlarda hem de erkeklerde başlangıca göre trombosit sayısında anlamlı düşüş izlendi (sırasıyla, $p = 0,01$ ve $p = 0,03$).

KT'ye başlandıktan altı ay sonraki değerlendirmede ortanca trombosit sayısı erkeklerde $205,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ (126,0-295,0), kadınlarda $127,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ (77,0-219,0) idi ($p = 0,20$). Hem kadınlarda hem de erkeklerde başlangıca göre trombosit sayısında anlamlı düşüş izlendi (sırasıyla, $p = 0,04$ ve $p = 0,03$).

Diğer İnflamasyon Belirteçleri

Çalışmanın başlangıcında erkeklerde ortanca serum ürik asit düzeyi 5,21 mg/dL (4,48-8,52), CRP 0,40 mg/dL (0,27-0,52), ferritin 48,3 ng/mL (16,2-124,5), homosistein 11,04 $\mu\text{mol/L}$ (9,23-12,85), B₁₂ vitamini 322,5 pg/mL (241,0-1092,0) ve folik asit 11,04 ng/mL (9,23-12,85) idi. Kadınlarda ortanca serum ürik asit düzeyi 3,90 mg/dL (2,90-6,34), CRP 2,01 mg/dL (0,53-9,84), ferritin 72,8 ng/mL (9,4-569,0), homosistein 7,07 $\mu\text{mol/L}$ (4,54-13,38), B₁₂ vitamini 242,0 pg/mL (173,9-883,0) ve folik asit 7,07 ng/mL (4,54-13,38) idi. Serum ürik asit düzeyi erkeklerde kadınlara göre ($p = 0,05$), CRP kadınlarda erkeklere göre ($p = 0,01$) anlamlı olarak

yüksekti. Ferritin, homosistein, B₁₂ vitamini ve folik asit düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla, p=0,78; p=0,22; p=0,16 ve p=0,12).

KT'ye başlandıktan üç ay sonraki değerlendirmede erkeklerde ortanca serum ürik asit düzeyi 5,59 mg/dL (4,10-8,39), CRP 0,54 mg/dL (0,45-0,63), ferritin 154,2 ng/mL (67,0-254,8), homosistein 10,87 µmol/L (9,75-14,48) idi. Bu değerlerde başlangıca göre anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla, p=0,92; p=0,18; p=0,07 ve p=0,11). Kadınlarda ortanca serum ürik asit düzeyi 4,40 mg/dL (3,60-6,30), CRP 0,57 mg/dL (0,33-10,70), ferritin 74,1 ng/mL (8,7-735,0), homosistein 10,71 µmol/L (9,18-19,01) idi. Homosistein düzeylerinde başlangıca göre anlamlı yükselme izlendi (p=0,02). Serum ürik asit, CRP ve ferritin düzeylerinde başlangıca göre anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla p=0,09; p=0,31 ve p=0,46). Kadın ve erkekler arasında bu değerler açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla, p=0,12; p=1,0; p=0,57 ve p=1,0).

KT'ye başlandıktan altı ay sonraki değerlendirmede erkeklerde ortanca serum ürik asit düzeyi 4,10 mg/dL (3,60-6,50), CRP 0,42 mg/dL (0,33-0,56), ferritin 78,3 ng/mL (19,4-268,6), homosistein 11,39 µmol/L (9,10-20,10) idi. Serum ürik asit düzeyi başlangıca göre anlamlı olarak düşüktü (p=0,04). Diğer değerlerde anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla, p=0,67; p=0,23 ve p=0,18). Kadınlarda ortanca serum ürik asit düzeyi 5,05 mg/dL (3,40-7,60), CRP 0,33 mg/dL (0,33-2,01), ferritin 218,1 ng/mL (30,0-367,7), homosistein 14,30 µmol/L (8,66-22,08) idi. Homosistein düzeylerinde başlangıca göre anlamlı yükselme izlendi (p=0,03). Serum ürik asit, CRP ve ferritin düzeylerinde başlangıca göre anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla p=0,12; p=0,12 ve p=0,50). Kadın ve erkekler arasında bu değerler açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla, p=0,58; p=0,19; p=0,07 ve p=0,67).

4.1.3. FU-FA Alan Hastalar

FU-FA alan hastaların % 85,7'si (n=6) erkek, % 14,3'ü kadındı (n=1). Hastaların ortanca yaşı 69,0 (59,0-77,0) idi ve FOLFOX-4 alan hastalara göre anlamlı olarak yüksekti (p=0,03). Yeterli sayıda örnek olmaması nedeniyle erkek ve kadınlar için ayrı değerlendirme ve karşılaştırma yapılamamıştır.

Bu hastaların % 28,6'sında (n=2) tip 2 DM, % 28,6'sında (n=2) hipertansiyon, % 28,6'sında (n=2) KAH, % 14,3'ünde (n=1) hiperlipidemi mevcuttu. Hastaların % 57,1'inde (n=4) sigara, % 14,3'ünde (n=1) düzenli alkol kullanımı

hikayesi bulunmaktaydı. Bir hasta (% 14,3) HCV pozitif. Hiçbir hastada HBV pozitifliği bulunmamaktaydı. FU-FA ve FOLFOX-4 alan hastalar arasında belirtilen kronik durumların dağılımı istatistiksel olarak benzerdi.

Hastaların % 71,4'ünde (n=5) evre 2a, % 14,3'ünde (n=1) evre 2b, % 14,3'ünde (n=1) evre 3b KRK mevcuttu. Bir hastaya (% 14,3) evre 3b rektum kanseri nedeniyle 5-FU ile neoadjuvan kemoradyoterapi verilmişti.

Antropometrik Ölçümler

Hastaların KT'ye başlanmadan önceki ortalama vücut ağırlıkları 68,0 kg (63,0-88,0), ortalama VKİ 26,6 kg/m² (23,4-29,0) idi. Ortalama bel ve kalça çevresi ölçümleri sırasıyla 94,0 cm (87,0-106,0) ve 94,0 cm (91,0-102,0), ortalama bel/kalça çevresi oranı 0,98 (0,93-1,05) idi.

KT'ye başlandıktan üç ay sonraki değerlendirmede hastaların ortalama vücut ağırlığının 68,0 kg (65,0-90,0), ortalama VKİ'nin 25,6 kg/m² (23,0-29,1) olduğu görüldü. Gözlenen fark başlangıca göre anlamlı değildi (p=0,60). Ortalama bel ve kalça çevresi ölçümleri ve bel/kalça oranı sırasıyla 94,0 cm (84,0-107,0), 94,0 cm (88,0-104,0) ve 1,02 (0,85-1,05) idi. Başlangıca göre bu değerlerde anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla, p=1,0; p=0,73 ve p=0,93).

KT'ye başlandıktan altı ay sonraki değerlendirmede hastaların ortalama vücut ağırlığının 67,0 kg (62,0-92,0), ortalama VKİ'nin 25,2 kg/m² (23,0-29,7) olduğu görüldü. Gözlenen fark başlangıca göre anlamlı değildi (p=0,50). Ortalama bel ve kalça çevresi ölçümleri sırasıyla 90,0 cm (84,0-110,0) ve 97,0 cm (90,0-107,0) idi. Başlangıca göre bu değerlerde anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla, p=0,23 ve p=0,47). Ortalama bel/kalça oranı 0,96 (0,87-1,03) idi ve başlangıca göre anlamlı olarak düşüktü (p=0,04).

Radyolojik Görüntülemelerin Sonuçları

Çalışmanın başlangıcında hastaların MRG ile ölçülen vertikal karaciğer boyutu ortalama 16,7 cm (13,0-17,2), vertikal dalak boyutu ortalama 10,9 cm (8,9-12,2) olarak ölçüldü. MRS ile ölçülen karaciğer yağlanma yüzdesi ortalama % 3,0 (2,4-7,0) idi. Hastaların % 16,7'sinin karaciğerinde belirgin steatoz izlendi.

Tablo 4.1.3. FU-FA alan hastaların özellikleri

	BAŞLANGIÇ			ÜÇÜNCÜ AY			p [*]	ALTINCI AY			p [†]	p [‡]
	Ortanca	Minimum	Maksimum	Ortanca	Minimum	Maksimum		Ortanca	Minimum	Maksimum		
Vücut ağırlığı (kg)	68,0	63,0	88,0	68,0	65,0	90,0	0,60	67,0	62,0	92,0	0,50	0,69
VKİ (kg/m ²)	26,6	23,4	29,0	25,6	23,0	29,1	0,60	25,2	23,0	29,7	0,50	0,69
Bel çevresi (cm)	94,0	87,0	106,0	94,0	84,0	107,0	1,0	90,0	84,0	110,0	0,23	0,68
Kalça çevresi (cm)	94,0	91,0	102,0	94,0	88,0	104,0	0,73	97,0	90,0	107,0	0,47	0,85
Bel/kalça oranı	0,98	0,93	1,05	1,02	0,85	1,05	0,93	0,96	0,87	1,03	0,04	0,05
Leptin	3,36	1,50	8,92	3,08	1,57	11,08	0,87	4,04	1,71	4,83	0,89	0,25
Adiponektin	15,22	5,09	45,71	13,48	7,03	55,97	1,0	19,17	10,77	39,38	0,69	0,55
Rezistin	192,04	152,25	559,28	153,11	33,24	324,40	0,02	233,56	55,96	335,89	0,05	0,02
Grelin	8,83	5,67	10,00	9,48	8,12	31,89	0,24	9,39	7,60	9,94	0,23	0,17
Açlık kan şekeri	101,0	86,0	169,0	116,0	88,0	309,0	0,14	108,0	77,0	240,0	0,42	0,47
Total kolesterol	217,0	189,0	385,0	184,0	178,0	247,0	0,59	216,0	192,0	276,0	0,23	0,72
LDL	139,0	77,0	315,0	114,0	32,0	170,0	0,27	140,0	93,0	207,0	0,08	0,47
HDL	39,0	36,0	65,0	35,0	24,0	52,0	1,0	57,0	46,0	61,0	0,08	0,10
LDL/HDL oranı	3,47	1,51	8,08	2,19	1,33	4,86	0,29	2,41	1,91	4,31	0,04	0,26
Trigliserit	191,5	100,0	515,0	159,5	108,0	824,0	1,0	148,0	90,0	360,0	0,79	0,78
AST	19,0	8,0	34,0	19,0	11,0	40,0	0,45	18,0	11,0	40,0	0,10	0,21
ALT	14,0	9,0	37,0	15,0	9,0	49,0	0,83	11,0	9,0	30,0	0,36	0,19
ALP	84,0	76,0	113,0	88,0	62,0	107,0	0,31	87,0	79,0	136,0	0,04	0,25
GGT	35,0	16,0	63,0	23,0	13,0	55,0	0,74	24,0	17,0	35,0	0,47	0,50
Total bilirubin	0,40	0,22	0,57	0,28	0,16	1,82	0,74	0,39	0,38	0,69	0,14	0,17
Trombosit	278,0	178,0	471,0	223,0	141,0	304,0	0,18	274,0	132,00	280,0	0,27	0,69
ATO indeksi	0,23	0,10	0,49	0,30	0,12	0,50	0,11	0,22	0,18	0,54	0,22	0,55
FİB-4 skoru	1,20	0,68	1,48	1,62	0,78	2,60	0,06	1,44	1,31	3,21	0,04	0,07
AOYKH skoru	-1,89	-2,28	-0,18	-0,43	-2,28	1,03	0,09	-0,28	-2,00	0,52	0,14	0,45
BARD skoru	2	1	3	2	2	3	0,66	2	2	3	0,32	0,37
HSİ	35,7	28,9	39,4	34,6	28,9	36,4	0,21	31,2	28,8	37,0	0,14	0,20
YKİ	51,3	30,6	67,9	53,0	35,0	62,6	0,47	35,9	28,8	59,0	0,23	0,78
LAP skoru	70,1	37,6	170,3	66,7	40,6	244,2	0,47	60,7	26,7	106,7	0,08	0,37
INR	1,0	1,0	1,0	1,1	1,0	1,4	0,04	1,0	1,0	1,2	0,32	0,37
Düzeltilmiş kalsiyum	9,47	8,77	9,72	9,36	8,77	9,69	0,60	9,21	8,90	9,23	0,50	0,69
Magnezyum	1,98	1,51	2,10	1,96	1,13	2,19	0,61	1,89	1,31	2,26	0,50	0,07
Ürik asit	5,20	3,13	6,30	4,35	4,00	5,70	0,46	5,20	4,40	6,40	0,28	0,25
CRP	0,53	0,16	1,40	0,35	0,20	6,88	1,0	0,81	0,33	2,55	0,35	0,55
Ferritin	48,2	35,5	212,9	81,3	30,9	117,2	0,40	55,9	29,6	137,1	0,89	0,55
Homosistein	14,90	12,21	18,09	15,44	11,68	20,24	0,89	14,60	12,31	18,30	0,29	0,72
Vertikal karaciğer boyutu (cm)	16,7	13,0	17,2	16,2	11,0	18,0	1,0	16,7	14,7	18,0	0,47	0,82
Vertikal dalak boyutu (cm)	10,9	8,9	12,2	11,0	9,0	13,6	0,04	10,5	9,6	12,8	0,29	0,40
Hepatosteatoz yüzdesi	3,0	2,4	7,0	4,0	2,0	15,0	0,03	4,1	3,0	7,0	0,07	0,04

* Başlangıç ve üçüncü ay değerlerinin karşılaştırılması, † Başlangıç ve altıncı ay değerlerinin karşılaştırılması, ‡ Başlangıç, üçüncü ve altıncı ay değerlerinin karşılaştırılması

KT'ye başlandıktan üç ay sonraki değerlendirmede hastaların MRG ile ölçülen vertikal karaciğer boyutu ortanca 16,2 cm (11,0-18,0), vertikal dalak boyutu

ortanca 11,0 cm (9,0-13,6) olarak ölçüldü. MRS ile ölçülen karaciğer yağlanma yüzdesi ortanca % 4,0 (2,0-15,0) idi. Hastaların % 42,9'unun karaciğerinde belirgin steatoz izlendi. Vertikal karaciğer boyutunda anlamlı değişme yokken ($p=1,0$), vertikal dalak boyutu ve yağlanma yüzdesindeki artış anlamlıydı (sırasıyla, $p=0,04$ ve $p=0,03$).

KT'ye başlandıktan altı ay sonraki değerlendirmede hastaların MRG ile ölçülen vertikal karaciğer boyutu ortanca 16,7 cm (14,7-18,0), vertikal dalak boyutu ortanca 10,5 cm (9,6-12,8) olarak ölçüldü. MRS ile ölçülen karaciğer yağlanma yüzdesi ortanca % 4,1 (3,0-7,0) idi. Hastaların % 33,3'ünün karaciğerinde belirgin steatoz izlendi. Vertikal karaciğer ve dalak boyutlarında anlamlı değişme yokken ($p=0,47$ ve $p=0,29$). Yağlanma yüzdesindeki artış anlamlı değildi ($p=0,07$).

Serum Adipokin Düzeyleri

Çalışmanın başlangıcında hastaların ortanca serum leptin düzeyi 3,36 ng/mL (1,50-8,92), adiponektin düzeyi 15,22 μ g/mL (5,09-45,71), rezistin düzeyi 192,04 ng/mL (152,25-559,28), grelin düzeyi 8,83 ng/mL (5,67-10,00) olarak bulundu.

KT'ye başlandıktan üç ay sonraki değerlendirmede hastaların ortanca serum leptin düzeyinin 3,08 ng/mL (1,57-11,08), adiponektin düzeyinin 13,48 μ g/mL (7,03-55,97), rezistin düzeyinin 153,11 ng/mL (33,24-324,40), grelin düzeyinin 9,48 ng/mL (8,12-31,89) olduğu görüldü. Serum rezistin düzeyinde başlangıca göre anlamlı düşüş izlendi ($p=0,02$). Diğer değerlerde başlangıca göre ortaya çıkan değişim anlamlı değildi (sırasıyla, $p=0,87$; $p=1,0$ ve $p=0,24$).

KT'ye başlandıktan altı ay sonraki değerlendirmede hastaların ortanca serum leptin düzeyinin 4,04 ng/mL (1,71-4,83), adiponektin düzeyinin 19,17 μ g/mL (10,77-39,38), rezistin düzeyinin 233,56 ng/mL (55,96-335,89), grelin düzeyinin 9,39 ng/mL (7,60-9,94) olduğu görüldü. Serum rezistin düzeyinde başlangıca göre anlamlı yükselme izlendi ($p=0,05$). Diğer değerlerde başlangıca göre ortaya çıkan değişim anlamlı değildi (sırasıyla, $p=0,89$; $p=0,69$ ve $p=0,23$).

Açlık Kan Şekeri ve Lipid Profili Ölçümleri

Çalışmanın başlangıcında hastaların ortanca açlık kan şekeri 101,0 mg/dL (86,0-169,0), total kolesterol 217,0 mg/dL (189,0-385,0), LDL 139,0 (77,0-315,0),

HDL 39,0 mg/dL (36,0-65,0), trigliserit 191,5 (100,0-515,0), LDL/HDL oranı 3,47 (1,51-8,08) idi.

KT'ye başlandıktan üç ay sonraki değerlendirmede hastaların ortalanca açlık kan şekeri 116,0 mg/dL (88,0-309,0), total kolesterol 184,0 mg/dL (178,0-247,0), LDL 114,0 (32,0-170,0), HDL 35,0 mg/dL (24,0-52,0), trigliserit 159,5 (108,0-824,0), LDL/HDL oranı 2,19 (1,33-4,86) idi. Bu değerlerde başlangıca göre anlamlı değişim izlenmedi (sırasıyla, $p=0,14$; $p=0,59$; $p=0,27$; $p=1,0$; $p=1,0$ ve $p=0,29$).

KT'ye başlandıktan altı ay sonraki değerlendirmede hastaların ortalanca açlık kan şekeri 108,0 mg/dL (77,0-240,0), total kolesterol 216,0 mg/dL (192,0-276,0), LDL 140,0 (93,0-207,0), HDL 57,0 mg/dL (46,0-61,0), trigliserit 148,0 (90,0-360,0) idi. Bu değerlerde başlangıca göre anlamlı değişim izlenmedi (sırasıyla, $p=0,42$; $p=0,23$; $p=0,08$; $p=0,08$; $p=0,79$). LDL/HDL oranı 2,41 (1,91-4,31) idi ve başlangıca göre anlamlı olarak düştü ($p=0,04$).

Karaciğer Fonksiyon Testleri

Çalışmanın başlangıcında hastaların ortalanca AST 19,0 U/L (8,0-34,0), ALT 14,0 U/L (9,0-37,0), ALP 84,0 U/L (76,0-113,0), GGT 35,0 U/L (16,0 63,0), total bilirubin 0,40 mg/dL (0,22-0,57), INR 1,0 (1,0-1,0) idi.

KT'ye başlandıktan üç ay sonraki değerlendirmede hastaların ortalanca AST 19,0 U/L (11,0-40,0), ALT 15,0 U/L (9,0-49,0), ALP 88,0 U/L (62,0-107,0), GGT 23,0 U/L (13,0-55,0), total bilirubin 0,28 mg/dL (0,16-1,82), INR 1,1 (1,0-1,4) idi. INR başlangıç değerlerine göre anlamlı olarak yükseldi ($p=0,04$). Fakat bu fark klinik öneme sahip değildi. Diğer değerlerde başlangıca göre ortaya çıkan değişim anlamlı değildi (sırasıyla, $p=0,45$; $p=0,83$; $p=0,31$; $p=0,74$ ve $p=0,74$).

KT'ye başlandıktan altı ay sonraki değerlendirmede hastaların ortalanca AST 18,0 U/L (11,0-40,0), ALT 11,0 U/L (9,0-30,0), ALP 87,0 U/L (79,0-136,0), GGT 24,0 U/L (17,0-35,0), total bilirubin 0,39 mg/dL (0,38-0,69), INR 1,0 (1,0-1,2) idi. ALP başlangıca göre anlamlı olarak yükseldi ($p=0,04$). Diğer değerlerde başlangıca göre ortaya çıkan değişim anlamlı değildi (sırasıyla, $p=0,10$; $p=0,36$; $p=0,47$; $p=0,14$ ve $p=0,32$).

İnvazif Olmayan Steatoz ve Fibrozis Skorları

FU-FA alan erkek hastalarda ATO indeksi, FİB-4 skoru ve AOYKH skorunda 3. ve 6. aylarda başlangıca göre anlamlı değişim izlenmedi. BARD skoru başlangıçta bu hastaların % 14,3'ünde ≤ 1 iken 3. ve 6. aylarda hepsinde > 1 idi.

Hem erkek hem de kadın hastalarda 3. ve 6. aylarda HSI, YKİ ve LAP skorunda başlangıca göre anlamlı değişim izlenmedi.

Tablo 4.1.4. Hastaların takibinde çeşitli parametrelerdeki değişim sıklığı

	FOLFOX-4 Alan Erkek Hastalar (%)			FOLFOX-4 Alan Kadın Hastalar (%)			FU-FA Alan Hastalar (%)		
	Başlangıç	Üçüncü Ay	Altıncı Ay	Başlangıç	Üçüncü Ay	Altıncı Ay	Başlangıç	Üçüncü Ay	Altıncı Ay
AST > 25 U/L	16,7	66,7	40,0	12,5	75,0	100,0	28,6	14,3	20,0
ALT > 25 U/L	33,3	50,0	40,0	12,5	12,5	50,0	28,6	14,3	20,0
ALP > 100 U/L	13,7	66,7	80,0	25,0	37,5	66,7	28,6	14,3	20,0
GGT > 40 U/L	33,3	16,7	20,0	37,5	37,5	50,0	28,6	14,3	-
Trombositopeni (< 150 x10 ³ /μL)	-	50,0	20,0	-	25,0	50,0	-	14,3	20,0
ATO indeksi > 1,5	-	-	-	-	16,7	16,7	-	-	-
FİB-4 skoru < 1,45	100,0	14,3	60,0	87,5	12,5	-	85,7	42,9	60,0
AOYKH skoru > 0,676	-	33,3	20,0	-	42,9	66,7	-	14,3	-
BARD skoru ≤ 1	33,3	-	20,0	-	-	-	14,3	-	-
HSİ > 36,0	50,0	33,3	40,0	57,1	71,4	66,7	42,9	14,3	20,0
YKİ $\geq 60,0$	20,0	75,0	60,0	14,3	60,0	40,0	33,3	50,0	-
Homosistein > 15 μmol/L	66,7	-	25,0	87,5	28,6	33,3	40,0	57,1	40,0
Vertikal karaciğer boyutu ≥ 12 cm	100,0	100,0	100,0	100,0	87,5	83,3	100,0	85,7	100,0
Vertikal dalak boyutu ≥ 12 cm	50,0	100,0	100,0	42,9	42,9	50,0	16,7	28,6	20,0
Hepatosteatoz yüzdesi $\geq$ % 5,0	-	66,7	60,0	28,6	14,3	50,0	16,7	42,9	40,0

Serum Kalsiyum ve Magnezyum Düzeyleri

Çalışmanın başlangıcında hastaların düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyi ortalanca 9,47 mg/dL (8,77-9,72), serum magnezyum düzeyi ortalanca 1,98 mg/dL (1,51-2,10) idi.

KT'ye başladıktan üç ay sonraki değerlendirmede erkeklerde düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyi ortalanca 9,36 mg/dL (8,77-9,69), serum magnezyum düzeyi ortalanca 1,96 mg/dL (1,13-2,19) idi. Bu değerlerde başlangıca göre anlamlı değişim yoktu (sırasıyla, p=0,60 ve p=0,61).

KT'ye başladıktan altı ay sonraki değerlendirmede hastaların düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyi ortalanca 9,21 mg/dL (8,90-9,23), serum magnezyum düzeyi

ortanca 1,89 mg/dL (1,31-2,26) idi. Bu değerlerde başlangıca göre anlamlı değişim yoktu (sırasıyla, $p=0,50$ ve $p=0,50$).

Trombosit Sayısı

Çalışmanın başlangıcında ortalanca trombosit sayısı $278,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ (178,0-471,0) idi. KT'ye başladıktan üç ay sonraki değerlendirmede ortalanca trombosit sayısı $223,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ (141,0-304,0), altı ay sonraki değerlendirmede $274,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ (132,00-280,0) idi. Üç ve altıncı aylarda trombosit sayısında başlangıca göre anlamlı düşüş izlenmedi (sırasıyla, $p=0,18$ ve $p=0,27$).

Diğer İnflamasyon Belirteçleri

Çalışmanın başlangıcında hastaların ortalanca serum ürik asit düzeyi 5,20 mg/dL (3,13-6,30), CRP 0,53 mg/dL (0,16-1,40), ferritin 48,2 ng/mL (35,5-212,9), homosistein 14,9 $\mu\text{mol/L}$ (12,2-18,1), B₁₂ vitamini 370,4 pg/mL (201,0-647,0) ve folik asit 7,47 ng/mL (4,50-16,46) idi.

KT'ye başladıktan üç ay sonraki değerlendirmede hastaların ortalanca serum ürik asit düzeyi 4,35 mg/dL (4,00-5,70), CRP 0,35 mg/dL (0,20-6,88), ferritin 81,3 ng/mL (30,9-117,2), homosistein 15,44 $\mu\text{mol/L}$ (11,68-20,24) idi. Bu değerlerde başlangıca göre anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla, $p=0,46$; $p=1,0$; $p=0,40$ ve $p=0,89$).

KT'ye başladıktan altı ay sonraki değerlendirmede hastaların ortalanca serum ürik asit düzeyi 5,20 mg/dL (4,40-6,40), CRP 0,81 mg/dL (0,33-2,55), ferritin 55,9 ng/mL (29,6-137,1), homosistein 14,6 $\mu\text{mol/L}$ (12,31-18,30) idi. Bu değerlerde başlangıca göre anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla, $p=0,28$; $p=0,35$; $p=0,89$ ve $p=0,29$).

4.1.4. Araştırılan Parametrelerin Birbirleriyle İlişkileri

Çalışmanın başlangıcında erkek hastalarda leptin düzeylerinin VKİ, kalça ve bel çevresi, yağlanma yüzdesi, HSI, YKİ ve LAP skoru ile anlamlı pozitif korelasyonu olduğu, total bilirubin ve homosistein ile anlamlı negatif korelasyonu olduğu görüldü. Üçüncü ayda VKİ, yağlanma yüzdesi ve HSI ile pozitif korelasyon varlığı devam etti. Diğerleri istatistiksel anlamlılığını kaybetti. Altıncı ayda VKİ, vertikal karaciğer boyutu, HSI ve ferritin ile pozitif; homosistein ve ürik asitle anlamlı negatif korelasyon izlendi. Kadın hastalarda çalışmanın başında leptin

düzeyleri bel ve kalça çevresiyle pozitif korelasyon göstermekteydi. Üçüncü ayda ATOİ, AST, ALT, ALP ve homosistein ile pozitif korelasyon izlenirken diğerleri istatistiksel anlamlılığını kaybetti. Altıncı ayda kalça çevresi, VKİ, AST, ALT ve HSI ile anlamlı pozitif korelasyon gözlemlendi.

Çalışmanın başlangıcında erkek hastalarda adiponektin düzeylerinin bel çevresi, vertikal karaciğer boyutu ve HSI ile anlamlı negatif korelasyonu olduğu görüldü. Üçüncü ayda bel ve kalça çevresi ve vertikal karaciğer boyutu ile olan negatif korelasyon anlamlıydı. Ürik asit ile pozitif korelasyon izlendi. Altıncı ayda AST ve CRP ile pozitif korelasyon izlenirken diğerleri anlamlılığını kaybetti. Kadın hastalarda çalışmanın başında adiponektin düzeylerinin hiçbir parametreyle anlamlı korelasyonu izlenmedi. Üçüncü ayda kalça çevresi, yağlanma yüzdesi ve HSI ile anlamlı negatif korelasyon ortaya çıktı. Altıncı ayda vertikal karaciğer boyutu ile negatif, rezistin ile pozitif korelasyon izlendi.

Erkek hastalarda rezistin düzeylerinin diğer parametrelerle anlamlı bir korelasyonu bulunmamaktaydı. Kadın hastalarda çalışmanın başlangıcında total kolesterol ile negatif; CRP ve trombosit sayısı ile anlamlı pozitif korelasyon izlendi. Üçüncü ayda CRP ile pozitif korelasyon devam etti. Altıncı ayda vertikal karaciğer boyutu ile negatif; adiponektin ile pozitif korelasyonu olduğu görüldü.

Erkek hastalarda grelin düzeyleri çalışmanın başlangıcında ATOİ ile negatif; CRP ile pozitif korelasyon göstermekteydi. Üçüncü ve altıncı aylarda diğer parametrelerle anlamlı bir korelasyon izlenmedi. Kadın hastalarda grelin düzeylerinin çalışmanın başlangıcında ve üçüncü ayında total bilirubin ile korelasyonu mevcuttu. Altıncı ayda yağlanma yüzdesi ile anlamlı pozitif korelasyon izlendi.

Erkek hastalarda yağlanma yüzdesi çalışmanın başlangıcında leptin ve trigliserit düzeyleri, YKİ ve LAP skoru ile pozitif korelasyon göstermekteydi. Üçüncü ayda leptin ve HDL ile pozitif korelasyon mevcuttu. Altıncı ayda VKİ, trigliserit, HSI, LAP ve AOYKH skorları ile pozitif korelasyon gözlenirken homosistein ve trombosit düzeyleri ile anlamlı negatif korelasyon ortaya çıktı. Kadın hastalarda yağlanma yüzdesi çalışmanın başlangıcında ALT ile pozitif korelasyon göstermekteydi. Üçüncü ayda YKİ ve LAP skoru ile pozitif korelasyon izlendi. Altıncı ayda sadece grelin ile anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu.

4.2. Uzun Dönem Takip Kohortundaki Hastaların Özellikleri

4.2.1. Genel Özellikler

Kontrol grubunda toplam 20 hasta vardı. Bu hastaların % 50,0'si (n=10) erkek, % 50'si (n=10) kadındı. Kontrol grubundaki hastaların ortalama yaşı 63,5 (48,0-77,0) idi. FOLFOX-4 almış olan 14 hastanın % 42,9'u (n=6) erkek, % 57,1'i (n=8) kadındı. Bu hastaların ortalama yaşı 59,5 (38,0-66,0) idi ve kontrol grubuna göre daha gençti ($p=0,04$). FU-FA almış olan 6 hastanın % 83,3'ü (n=5) erkek, % 16,7'si (n=1) kadındı.

4.2.2. Kontrol Grubundaki Hastalar

Kontrol grubundaki erkeklerde ortalama yaş 64,0 (57,0-77,0), kadınlarda 63,0 (48,0-69,0) idi ve benzerdi ($p=0,38$).

Kontrol grubundaki hastaların % 20,0'sinde (n=4) tip 2 DM, % 25,0'inde (n=5) hipertansiyon, % 20,0'sinde (n=4) KAH, % 25,0'inde (n=5) hiperlipidemi mevcuttu. Hastaların % 25,0'inde (n=5) sigara, % 15,0'inde (n=3) düzenli alkol kullanımı hikayesi bulunmaktaydı. İki hasta (% 10,0) HCV pozitif. Hiçbir hastada HBV pozitifliği bulunmamaktaydı.

Hastaların % 30,0'unda (n=6) evre 2a, % 20,0'sinde (n=4) evre 2b, % 35,0'inde (n=7) evre 3b, % 5,0'inde (n=1) evre 3c ve % 10'unda (n= 2) evre 4 KRK mevcuttu.

Antropometrik Ölçümler

Kontrol grubunda ortalama vücut ağırlığı 71,0 kg (58,0-98,0), VKİ 27,4 kg/m² (22,3-35,4), bel çevresi 95,0 cm (77,0-115,0), kalça çevresi 96,5 cm (91,0-119,0), bel/kalça oranı 0,96 (0,84-1,09) idi. Cinsiyetler arasında vücut ağırlığı, VKİ, bel ve kalça çevresi ölçümleri açısından fark yoktu ($p=0,06$; $p=0,50$; $p=0,34$ ve $p=0,06$). Bel/kalça oranı erkeklerde 1,03 (0,94-1,09), kadınlarda 0,93 (0,84-1,00) idi ve anlamlı olarak farklıydı ($p=0,002$).

Tablo 4.1.5. Erkek ve kadın hastalarda araştırılan parametrelerin çalışma başlangıcında birbirleriyle ilişkisi

KADIN	ERKEK		Leptin	Adipo.	Rezistin	Grelin	VKİ	Bel çevr.	Kalça çevr.	Glukoz	Tot. kol.	LDL	HDL	Trigl.	ATOİ	FİB-4	AOYKH	AST	ALT	ALP	GGT	Tot. bil.	Düz. kals.	Magn.	Ürik asit	Trom.	CRP	Ferritin	Homos.	Vert. Karac.	Vert. dalak	Yağl.	HSİ	YKİ	LAP
	r	p																																	
Leptin	r		1,00	-0,23	-0,02	0,03	0,86	0,69	0,78	0,51	-0,21	-0,37	0,11	0,56	0,03	-0,21	0,24	0,14	0,22	-0,29	-0,62	0,27	0,61	0,36	-0,05	-0,09	-0,43	-0,83	0,49	0,11	0,79	0,65	0,82	0,81	
	p			0,52	0,95	0,94	<0,01	0,03	0,01	0,13	0,59	0,32	0,78	0,12	0,93	0,56	0,51	0,70	0,55	0,42	0,41	0,05	0,46	0,08	0,30	0,90	0,82	0,21	0,02	0,22	0,81	0,02	0,04	0,01	0,01
Adiponektin	r		-0,46	1,00	-0,17	0,00	-0,55	-0,64	-0,34	-0,07	0,82	0,80	-0,10	0,04	0,02	0,54	0,09	-0,03	-0,44	0,09	-0,07	0,01	0,00	-0,19	0,32	-0,12	0,23	-0,19	0,12	-0,94	-0,60	-0,13	-0,63	-0,60	-0,14
	p		0,21		0,64	1,00	0,10	0,05	0,34	0,84	0,01	0,01	0,79	0,92	0,95	0,11	0,80	0,93	0,20	0,79	0,85	0,98	1,00	0,62	0,36	0,75	0,55	0,61	0,80	<0,01	0,16	0,76	0,05	0,09	0,72
Rezistin	r		0,25	0,17	1,00	-0,01	-0,15	0,05	0,33	0,30	0,37	0,28	0,02	0,21	0,09	0,11	0,24	0,10	0,26	-0,21	-0,55	-0,07	-0,71	0,25	0,08	-0,27	-0,22	0,24	0,37	0,31	0,68	0,19	0,01	0,04	0,20
	p		0,52	0,67		0,97	0,67	0,89	0,35	0,40	0,33	0,46	0,96	0,59	0,81	0,75	0,50	0,78	0,48	0,57	0,10	0,84	0,02	0,51	0,82	0,45	0,57	0,51	0,42	0,45	0,09	0,65	0,99	0,91	0,61
Grelin	r		-0,08	-0,15	-0,24	1,00	-0,01	0,10	0,30	0,44	-0,17	-0,22	0,16	0,16	-0,73	-0,61	-0,33	-0,50	-0,51	0,27	0,28	0,04	0,09	-0,21	0,40	0,45	0,68	-0,42	0,05	-0,17	0,39	-0,15	-0,07	0,33	0,36
	p		0,84	0,69	0,53		0,98	0,78	0,40	0,20	0,66	0,58	0,68	0,67	0,02	0,06	0,35	0,14	0,13	0,46	0,43	0,92	0,80	0,59	0,25	0,20	0,04	0,22	0,92	0,69	0,38	0,72	0,84	0,38	0,34
VKİ	r		0,59	-0,08	0,22	0,41	1,00	0,86	0,71	0,42	-0,36	-0,48	0,10	0,37	0,09	-0,26	0,35	0,01	0,35	-0,12	-0,15	-0,34	0,33	0,44	-0,11	-0,22	-0,14	-0,23	-0,72	0,70	0,42	0,90	0,86	0,66	
	p		0,09	0,83	0,57	0,28		<0,01	0,01	0,18	0,27	0,14	0,78	0,26	0,77	0,42	0,26	0,97	0,27	0,71	0,64	0,28	0,30	0,20	0,74	0,50	0,72	0,48	0,07	0,05	0,72	0,25	<0,001	<0,01	0,04
Bel çevresi	r		0,77	-0,28	0,03	-0,02	0,78	1,00	0,84	0,32	-0,36	-0,38	0,02	0,11	-0,13	-0,47	0,19	-0,27	0,14	0,03	-0,27	-0,50	0,10	0,44	0,09	-0,11	-0,30	-0,07	-0,49	0,77	0,38	-0,07	0,79	0,77	0,49
	p		0,02	0,46	0,94	0,96	0,01		<0,01	0,33	0,31	0,28	0,95	0,77	0,70	0,14	0,58	0,42	0,67	0,94	0,42	0,11	0,76	0,21	0,79	0,75	0,43	0,84	0,26	0,03	0,40	0,86	<0,01	0,01	0,15
Kalça çevresi	r		0,87	-0,31	0,09	0,13	0,84	0,87	1,00	0,55	0,09	-0,03	-0,05	0,47	-0,19	-0,42	0,16	-0,14	0,14	-0,08	-0,39	-0,45	0,07	0,62	0,28	-0,04	-0,23	-0,21	-0,61	0,51	0,40	0,27	0,65	0,80	0,75
	p		<0,01	0,41	0,82	0,73	<0,01	<0,01		0,08	0,80	0,94	0,88	0,17	0,58	0,20	0,63	0,67	0,68	0,82	0,24	0,16	0,83	0,05	0,41	0,92	0,55	0,53	0,14	0,20	0,37	0,51	0,83	<0,01	0,01
Açlık glukozu	r		-0,17	-0,44	-0,20	0,24	-0,01	-0,24	-0,13	1,00	0,00	-0,10	-0,17	0,45	-0,09	-0,37	0,25	-0,04	0,29	0,09	-0,04	-0,02	0,15	0,35	0,33	-0,11	0,35	-0,42	-0,10	0,01	0,74	0,36	0,55	0,64	0,65
	p		0,66	0,24	0,61	0,53	0,98	0,53	0,73		0,99	0,76	0,62	0,16	0,78	0,23	0,43	0,89	0,36	0,78	0,91	0,96	0,65	0,31	0,29	0,73	0,36	0,18	0,83	0,99	0,06	0,38	0,07	0,05	0,04
Total kolesterol	r		-0,09	-0,41	-0,72	0,44	0,26	0,28	0,16	0,55	1,00	0,94	0,04	0,17	0,00	0,41	0,16	0,06	-0,10	-0,35	-0,58	0,13	-0,16	0,35	-0,20	-0,18	-0,45	0,15	0,21	-0,74	-0,42	0,03	-0,32	-0,31	0,03
	p		0,81	0,28	0,03	0,24	0,49	0,46	0,68	0,12		<0,001	0,90	0,62	0,99	0,21	0,65	0,87	0,78	0,29	0,06	0,71	0,63	0,36	0,56	0,60	0,27	0,66	0,70	0,06	0,41	0,95	0,33	0,38	0,94
LDL	r		-0,17	-0,39	-0,66	0,52	0,21	0,23	0,03	0,44	0,95	1,00	-0,17	-0,13	-0,01	0,36	0,08	-0,09	-0,16	-0,24	-0,53	-0,18	-0,18	0,23	-0,16	-0,18	-0,69	0,10	0,31	-0,79	-0,42	-0,28	-0,37	-0,48	-0,25
	p		0,82	0,42	0,28	0,50	0,30	0,84	0,55	0,85	<0,001		0,17	0,27	0,35	0,17	0,06	0,78	0,65	0,47	0,09	0,60	0,60	0,55	0,64	0,61	0,06	0,77	0,55	0,04	0,40	0,54	0,26	0,16	0,48
HDL	r		0,14	0,12	-0,48	0,46	0,21	0,09	0,29	-0,08	0,06	1,00	0,15	-0,01	0,21	0,06	0,14	-0,05	0,44	0,14	0,15	0,10	-0,03	-0,56	0,00	0,63	0,60	0,16	0,44	0,19	0,68	-0,04	0,05	0,19	0,45
	p		0,71	0,76	0,20	0,21	0,59	0,82	0,45	0,84	0,66	0,87	0,53	0,87	0,67	0,89	0,18	0,68	0,66	0,77	0,94	0,07	0,99	0,10	0,05	0,76	0,32	0,72	0,09	0,91	0,89	0,60			
Trigliserit	r		-0,13	-0,35	-0,28	-0,30	-0,13	-0,02	-0,08	0,73	0,54	0,39	-0,41	1,00	0,06	0,01	0,14	0,51	0,30	-0,21	-0,12	-0,18	0,13	0,49	0,13	0,10	0,65	-0,21	-0,66	0,14	0,04	0,94	0,21	0,64	0,91
	p		0,75	0,35	0,47	0,43	0,74	0,95	0,84	0,02	0,13	0,30	0,27		0,87	0,97	0,69	0,11	0,38	0,53	0,72	0,60	0,70	0,19	0,71	0,78	0,08	0,54	0,16	0,76	0,94	<0,001	0,53	0,05	<0,001
ATOİ	r		0,14	-0,17	-0,47	0,02	-0,27	0,06	-0,13	-0,11	0,17	0,27	0,35	-0,17	1,00	0,68	0,44	0,70	0,70	-0,24	0,14	0,17	0,04	0,09	-0,29	-0,57	-0,16	0,30	0,38	0,14	0,14	0,18	0,24	0,09	-0,06
	p		0,72	0,66	0,20	0,96	0,48	0,89	0,74	0,77	0,66	0,48	0,36	0,66		0,01	0,01	0,46	0,67	0,61	0,91	0,80	0,36	0,05	0,68	0,34	0,39	0,74	0,77	0,67	0,46	0,81	0,87		
FİB-4	r		0,09	-0,31	-0,40	0,05	-0,39	-0,08	-0,23	-0,07	0,09	0,20	0,33	-0,23	0,94	1,00	0,58	0,35	0,07	-0,10	-0,18	-0,04	-0,34	-0,40	-0,28	-0,68	0,01	0,33	0,37	-0,48	-0,50	0,11	-0,27	-0,38	-0,22
	p		0,82	0,42	0,28	0,90	0,30	0,84	0,55	0,85	0,83	0,61	0,38	0,55	<0,001		0,05	0,27	0,83	0,75	0,89	0,27	0,25	0,38	0,02	0,97	0,29	0,41	0,23	0,25	0,80	0,40	0,28	0,54	
AOYKH	r		-0,11	-0,40	-0,37	0,55	0,15	0,10	-0,02	0,37	0,57	0,61	0,40	-0,03	0,29	0,43	1,00	-0,05	0,18	0,27	-0,41	-0,28	-0,40	-0,57	-0,01	-0,95	0,34	0,09	0,35	-0,17	0,12	0,21	0,43	0,25	0,21
	p		0,78	0,29	0,32	0,12	0,70	0,80	0,96	0,32	0,11	0,08	0,29	0,93	0,44	0,25		0,87	0,58	0,40	0,19	0,38	0,20	0,08	0,97	<0,001	0,37	0,78	0,44	0,69	0,80	0,61	0,16	0,49	0,55
AST	r		0,16	-0,08	-0,37	-0,13	-0,32	-0,01	-0,16	-0,12	0,04	0,13	0,25	-0,11	0,96	0,86	0,06	1,00	0,74	-0,54	0,24	0,29	0,29	0,41	-0,25	0,04	-0,10	0,23	-0,22	0,32	0,07	0,65	0,04	0,18	0,26
	p		0,68	0,85	0,33	0,75	0,40	0,99	0,68	0,77	0,91	0,75	0,52	0,78	<0,001	<0,005	0,88	0,01	0,01	0,57	0,45	0,36	0,37	0,24	0,43	0,90	0,79	0,46	0,64	0,44	0,89	0,08	0,91	0,63	0,46
ALT	r		0,23	-0,17	-0,58	-0,01	-0,14	0,20	0,04	-0,07	0,32	0,37	0,32	0,01	0,93	0,78	0,12	0,94	1,00	-0,40	0,15	0,40	0,29	0,54	-0,30	-0,21	-0,28	0,26	-0,02	0,62	0,46	0,46	0,58	0,44	0,23
	p		0,55	0,66	0,10	0,98	0,72	0,61	0,93	0,86	0,40	0,33	0,40	0,98	<0,001	0,01	0,76	<0,001		0,19	0,63	0,20	0,36	0,11	0,35	0,51	0,46	0,42	0,97	0,10	0,30	0,25	0,05	0,21	0,52
ALP	r		0,33	-0,17	0,33	-0,22	0,26	0,33	0,27	-0,01	0,00	0,05	0,00	0,33	-0,23	-0,39	-0,60	-0,09	0,00	1,00	0,12	-0,29	-0,34	-0,78	0,75*	-0,21	0,59	-0,18	0,46	-0,38	0,01	-0,26	-0,04	0,13	-0,14
	p		0,38	0,66	0,38	0,58	0,49	0,38	0,48	0,97	1,00	0,90	0,04	0,38	0,55	0,30	0,09	0,83	0,99		0,71	0,35	0,29	0,01	0,02	0,50	0,09	0,58	0,30	0,36	0,54	0,90			

Tablo 4.1.6. Erkek ve kadın hastalarda araştırılan parametrelerin üçüncü ayda birbirleriyle ilişkisi

KADIN	ERKEK		Leptin	Adipo.	Rezistin	Grelin	VKİ	Bel çevr.	Kalça çevr.	Glukoz	Tot. kol.	LDL	HDL	Trigl.	ATOİ	FİB-4	AOKYKH	AST	ALT	ALP	GGT	Tot. bil.	Düz. kals.	Magn.	Ürik asit	Trom.	CRP	Ferritin	Homos.	Vert. Karac.	Vert. dalak	Yağl.	HSİ	YKİ	LAP
	r	p																																	
Leptin	r		1,00	-0,37	0,31	-0,05	0,69	0,56	0,58	0,65	-0,35	-0,53	0,90	-0,17	-0,27	-0,38	0,06	-0,19	-0,15	0,07	-0,05	-0,26	0,18	0,68	-0,14	0,26	-0,16	-0,25	-0,35	0,19	-0,12	0,77	0,64	0,53	0,07
	p		0,29	0,38	0,90	0,03	0,09	0,08	0,11	0,56	0,22	0,02	0,71	0,44	0,28	0,86	0,60	0,67	0,84	0,90	0,46	0,63	0,03	0,73	0,47	0,71	0,52	0,31	0,63	0,76	0,01	0,04	0,22	0,89	
Adiponektin	r		-0,36	1,00	-0,25	-0,20	-0,50	-0,76	-0,66	0,11	0,66	0,01	-0,11	-0,26	-0,22	0,17	0,34	-0,34	-0,45	0,06	-0,19	0,60	-0,66	-0,06	0,66	-0,30	-0,10	-0,45	0,09	-0,77	0,24	-0,10	-0,55	-0,69	-0,52
	p		0,38	0,49	0,57	0,14	0,01	0,04	0,82	0,22	0,99	0,83	0,57	0,54	0,63	0,33	0,34	0,19	0,86	0,60	0,07	0,05	0,88	0,05	0,41	0,81	0,23	0,80	0,02	0,53	0,79	0,10	0,09	0,23	
Rezistin	r		0,27	-0,18	1,00	-0,38	0,34	0,51	0,44	0,15	0,71	0,44	-0,03	0,02	-0,35	-0,37	-0,19	-0,42	-0,40	0,60	-0,52	-0,58	0,11	-0,19	-0,06	0,45	0,65	-0,03	0,43	-0,16	-0,19	-0,07	0,17	0,44	0,25
	p		0,52	0,67	0,28	0,34	0,13	0,20	0,75	0,18	0,32	0,95	0,97	0,32	0,29	0,60	0,22	0,26	0,07	0,12	0,08	0,77	0,60	0,89	0,19	0,08	0,94	0,22	0,69	0,62	0,86	0,64	0,32	0,59	
Grelin	r		0,29	0,25	-0,35	1,00	0,29	0,01	-0,21	-0,48	0,01	0,11	-0,17	0,06	0,45	0,22	0,34	0,39	0,39	-0,55	0,55	0,44	0,35	-0,06	-0,08	-0,25	-0,25	0,11	-0,11	-0,47	-0,02	0,17	0,24	0,28	0,12
	p		0,48	0,55	0,40	0,41	0,98	0,56	0,28	0,99	0,82	0,75	0,90	0,19	0,54	0,33	0,26	0,26	0,10	0,10	0,20	0,35	0,87	0,84	0,49	0,55	0,77	0,77	0,20	0,95	0,66	0,51	0,54	0,81	
VKİ	r		0,53	-0,66	0,47	-0,11	1,00	0,79	0,63	0,43	-0,03	-0,05	0,61	-0,22	-0,09	-0,37	0,18	-0,12	0,02	-0,22	-0,24	-0,09	0,40	0,32	0,04	0,35	0,30	0,07	-0,18	0,64	0,12	0,58	0,95	0,79	0,10
	p		0,18	0,08	0,24	0,79	<0,01	0,04	0,29	0,97	0,91	0,20	0,63	0,80	0,26	0,60	0,72	0,96	0,51	0,48	0,79	0,25	0,37	0,90	0,30	0,47	0,86	0,61	0,06	0,75	0,10	<0,001	0,03	0,83	
Bel çevresi	r		0,43	-0,42	0,35	-0,29	0,78	1,00	0,85	0,16	0,14	0,01	0,36	-0,10	-0,08	-0,43	-0,13	-0,04	0,10	-0,07	-0,20	-0,55	0,47	0,18	-0,29	0,48	0,49	0,12	-0,05	0,54	0,04	0,42	0,81	0,78	0,29
	p		0,29	0,31	0,40	0,48	0,01	<0,01	0,70	0,83	0,98	0,49	0,82	0,62	0,19	0,71	0,90	0,76	0,83	0,55	0,08	0,17	0,63	0,42	0,13	0,21	0,76	0,90	0,13	0,92	0,26	<0,01	0,04	0,53	
Kalça çevresi	r		0,59	-0,76	0,39	-0,18	0,88	0,83	1,00	0,47	0,26	0,14	0,25	0,23	-0,28	-0,48	-0,10	-0,25	-0,12	-0,09	-0,11	-0,53	0,49	0,37	-0,56	0,50	0,58	0,08	-0,08	0,50	0,21	0,48	0,66	0,76	0,53
	p		0,12	0,03	0,33	0,67	<0,01	0,01	0,24	0,67	0,77	0,63	0,62	0,41	0,13	0,76	0,46	0,72	0,79	0,75	0,09	0,15	0,29	0,09	0,12	0,13	0,84	0,83	0,17	0,59	0,19	0,03	0,05	0,22	
Açlık glukozu	r		-0,55	-0,35	0,09	-0,21	-0,24	-0,45	-0,34	1,00	-0,10	-0,18	0,61	0,14	-0,28	-0,18	0,23	-0,27	-0,28	0,28	0,01	0,15	0,15	0,76	0,06	0,05	0,06	0,01	-0,46	0,38	0,52	0,70	0,37	0,38	0,18
	p		0,20	0,45	0,84	0,65	0,61	0,31	0,46	0,85	0,67	0,15	0,75	0,46	0,65	0,55	0,49	0,46	0,46	0,99	0,70	0,70	0,05	0,87	0,89	0,92	0,98	0,30	0,46	0,29	0,12	0,32	0,39	0,71	
Total kolesterol	r		-0,42	-0,48	-0,21	-0,46	0,43	0,54	0,39	-0,09	1,00	0,95	-0,11	0,41	0,10	-0,01	-0,18	0,08	0,09	-0,43	0,36	-0,19	0,60	-0,40	-0,47	0,37	0,91	0,47	0,52	-0,56	0,49	-0,26	0,42	0,49	0,63
	p		0,41	0,33	0,69	0,36	0,39	0,27	0,44	0,87	<0,005	0,83	0,42	0,85	0,98	0,73	0,88	0,87	0,40	0,48	0,72	0,21	0,51	0,34	0,47	0,09	0,35	0,37	0,32	0,40	0,67	0,41	0,40	0,25	
LDL	r		-0,13	-0,08	-0,29	-0,18	0,37	0,59	0,40	-0,60	0,84	1,00	-0,42	0,44	0,14	0,03	-0,20	0,08	0,10	-0,28	0,39	-0,02	0,27	-0,63	-0,25	0,32	0,87	0,50	0,51	0,18	0,47	-0,57	0,15	0,29	0,52
	p		0,88	0,88	0,57	0,73	0,47	0,22	0,43	0,21	0,04	0,04	0,34	0,28	0,74	0,95	0,64	0,84	0,82	0,51	0,34	0,95	0,51	0,13	0,55	0,44	0,05	0,25	0,24	0,73	0,34	0,24	0,72	0,53	0,24
HDL	r		0,64	0,38	-0,34	0,83	0,03	-0,06	-0,01	-0,68	-0,38	0,04	-0,36	-0,12	0,21	-0,05	0,11	0,09	-0,13	-0,01	-0,14	-0,19	0,80	0,17	-0,60	-0,26	-0,11	-0,29	0,88	0,70	0,16	-0,31	0,16	-0,31	
	p		0,17	0,46	0,51	0,01	0,96	0,91	0,99	0,21	0,46	0,95	0,43	0,80	0,66	0,92	0,81	0,84	0,78	0,99	0,76	0,68	0,06	0,69	0,72	0,40	0,62	0,24	0,86	0,64	0,05	0,08	0,76	0,55	
Trigliserit	r		-0,55	-0,41	0,21	-0,54	-0,20	-0,31	-0,24	0,95	0,00	-0,53	-0,79	1,00	0,41	0,57	0,49	0,08	0,04	0,10	0,29	0,21	0,38	0,05	-0,34	-0,46	0,39	0,74	-0,36	0,13	0,74	-0,10	-0,14	0,37	0,92
	p		0,26	0,42	0,69	0,27	0,71	0,55	0,64	<0,005	0,99	0,28	0,06	0,31	0,14	0,22	0,85	0,93	0,82	0,48	0,62	0,36	0,92	0,41	0,25	0,51	0,06	0,43	0,81	0,09	0,86	0,74	0,41	<0,01	
ATOİ	r		0,81	0,10	0,04	0,25	-0,02	0,31	0,01	-0,59	-0,45	-0,09	0,73	-0,64	1,00	0,35	0,17	0,87	0,84	0,27	0,33	0,39	0,43	-0,24	0,21	-0,57	-0,36	0,83	-0,60	0,29	0,44	-0,15	0,08	0,18	0,30
	p		0,01	0,82	0,93	0,55	0,95	0,41	0,98	0,16	0,38	0,87	0,10	0,17	<0,01	0,60	<0,001	<0,001	0,40	0,29	0,21	0,19	0,50	0,53	0,05	0,38	<0,01	0,07	0,45	0,24	0,70	0,80	0,71	0,52	
FİB-4	r		0,62	0,42	-0,02	0,55	-0,12	0,27	-0,04	-0,66	-0,56	-0,10	0,76	-0,69	0,97	1,00	0,53	0,43	0,34	0,19	0,05	0,52	-0,05	-0,05	0,44	-0,89	-0,57	0,63	-0,56	-0,10	0,39	-0,10	-0,33	-0,18	0,32
	p		0,10	0,30	0,96	0,16	0,75	0,48	0,92	0,11	0,25	0,85	0,08	0,13	<0,001	0,08	0,16	0,29	0,54	0,87	0,89	0,88	0,17	<0,001	0,14	0,05	0,09	0,80	0,31	0,79	0,30	0,70	0,49		
AOKYKH	r		0,00	0,12	-0,01	0,34	0,01	-0,04	0,04	0,28	-0,18	-0,42	0,59	1,00	0,08	-0,29	-0,31	-0,16	-0,04	-0,24	-0,36	0,07	0,24	-0,36	-0,18	0,62	0,37	0,00	-0,18	0,62	0,37	0,00	0,34	0,70	
	p		0,99	0,79	0,98	0,41	0,98	0,31	0,63	0,99	0,94	0,94	0,59	0,73	0,26	0,10	0,08	0,36	0,32	0,63	0,14	0,02	0,83	0,51	0,28	0,01	0,57	0,64	0,08	0,65	0,07	0,30	0,99	0,46	0,21
AST	r		0,77	-0,16	0,23	-0,13	0,42	0,47	0,37	-0,56	-0,11	0,16	0,38	-0,54	0,43	0,23	-0,28	1,00	0,97	0,32	0,60	0,15	0,40	-0,23	0,07	-0,19	-0,42	0,71	-0,52	0,42	0,21	-0,18	0,14	0,06	-0,04
	p		0,03	0,71	0,58	0,75	0,25	0,20	0,33	0,19	0,84	0,77	0,46	0,26	0,25	0,56	0,47	<0,001	0,31	0,04	0,64	0,23	0,53	0,84	0,55	0,30	0,02	0,12	0,25	0,58	0,65	0,67	0,90	0,93	
ALT	r		0,79	-0,29	0,22	-0,08	0,42	0,34	0,35	-0,43	-0,26	-0,05	0,44	-0,45	0,42	0,21	-0,38	0,97	1,00	0,20	0,51	0,10	0,47	-0,24	0,01	-0,11	-0,31	0,68	-0,46	0,52	0,21	-0,18	0,28	0,16	-0,02
	p		0,02	0,49	0,59	0,84	0,26	0,37	0,36	0,33	0,62	0,92	0,38	0,36	0,26	0,59	0,32	<0,001	0,54	0,09	0,76	0,14	0,50	0,97	0,74	0,46	0,03	0,18	0,15	0,58	0,64	0,38	0,72	0,96	
ALP	r		0,81	-0,14	0,44	-0,09	0,51	0,51	0,53	-0,75	-0,15	0,21	0,34	-0,63	0,13	0,00	-0,25	0,84	0,77	1,00	0,28	-0,14	0,20	-0,19	0,23	-0,16	0,23	0,30	-0,09	-0,25	0,12	-0,25	-0,26	0,11	0,13
	p		0,01	0,74	0,27	0,83	0,16	0,16	0,14	0,05	0,77	0,70	0,50	0,18	0,75	0,99	0,52	<0,005	0,02	0,38	0,66	0,56	0,61	0,50	0,63	0,59	0,40	0,81	0,52	0,75	0,52	0,41	0,81	0,78	
GGT	r		0,63	-0,28	-0,15	-0,03	0,17	0,09	0,17	-0,15	-0,33	-0,33	-0,39																						

Tablo 4.1.7. Erkek ve kadın hastalarda araştırılan parametrelerin altıncı ayda birbirleriyle ilişkisi

KADIN	ERKEK		Kardiyovasküler ve Metabolik Parametreler																																	
			Leptin	Adipjo.	Rezeistin	Grelin	VKİ	Bel çev.	Kaİça çev.	Glukoz	Tot. kol.	LDL	HDL	Trigl.	ATOİ	FİB-4	AOYKH	AST	ALT	ALP	GGT	Tot. bil.	Düz. kals.	Magn.	Ürik asit	Trom.	CRP	Ferritin	Homos.	Vert. Karac.	Vert. dakt.	Yağl.	HSİ	YKİ	LAP	
Leptin	r		1,00	-0,33	0,13	0,10	0,71	0,59	0,04	0,04	-0,59	-0,56	0,44	0,33	0,39	-0,30	0,44	-0,06	0,80	0,07	0,54	0,48	0,52	0,11	-0,72	-0,50	-0,24	0,85	-0,73	0,84	0,43	0,66	0,91	0,63	0,43	
	p		0,42	0,16	0,76	0,82	0,05	0,12	0,93	0,93	0,12	0,15	0,26	0,42	0,34	0,47	0,27	0,89	0,02	0,86	0,17	0,23	0,19	0,80	0,04	0,20	0,60	0,01	0,04	0,01	0,29	0,08	<0,01	0,09	0,28	
Adiponektin	r		0,00	1,00	-0,20	-0,44	-0,44	-0,42	-0,15	0,76	0,01	0,10	-0,15	-0,40	0,38	0,20	-0,59	0,87	0,26	-0,42	-0,46	-0,38	-0,41	0,60	0,09	0,52	0,79	0,11	0,10	-0,16	-0,48	-0,45	-0,46	-0,41	-0,42	
	p		1,00	0,64	0,28	0,28	0,30	0,72	0,03	0,99	0,82	0,72	0,32	0,35	0,64	0,12	<0,01	0,54	0,30	0,25	0,36	0,31	0,11	0,84	0,19	0,03	0,79	0,82	0,71	0,23	0,26	0,25	0,32	0,30		
Rezeistin	r		0,01	0,90	1,00	-0,34	0,31	0,28	-0,12	-0,06	-0,25	-0,04	0,16	-0,43	-0,51	-0,65	-0,05	-0,30	-0,08	0,42	-0,36	-0,19	0,32	-0,17	0,08	0,16	0,26	0,06	0,28	0,35	0,12	-0,44	0,20	0,13	-0,30	
	p		0,98	0,01	-0,58	0,42	0,45	0,50	0,79	0,89	0,56	0,92	0,71	0,29	0,20	0,08	0,91	0,47	0,85	0,30	0,38	0,66	0,44	0,69	0,85	0,71	0,57	0,89	0,50	0,39	0,77	0,22	0,64	0,75	0,47	
Grelin	r		-0,38	-0,17	1,00	0,00	-0,21	-0,50	-0,19	-0,21	-0,48	-0,43	-0,35	-0,21	-0,10	-0,35	-0,10	-0,13	0,06	0,23	-0,10	0,54	0,63	-0,10	-0,13	0,29	0,29	0,59	0,10	0,29	0,25	0,09	0,35	0,09	0,35	
	p		0,87	0,40	0,71	0,61	0,70	0,97	0,95	0,36	0,12	0,22	0,29	0,39	0,49	0,81	0,31	0,77	0,81	0,89	0,60	0,66	0,76	0,17	0,75	0,60	0,55	0,78	0,84	0,17	0,48	0,49	0,93	0,20		
VKİ	r		0,80	-0,20	-0,39	-0,23	1,00	0,92	0,52	0,13	-0,36	-0,43	0,63	0,62	-0,15	-0,32	0,72	-0,47	0,01	0,21	-0,32	-0,41	0,86	-0,51	-0,33	-0,54	-0,01	0,27	-0,55	0,63	0,18	0,68	0,91	0,83	0,75	
	p		0,03	0,67	0,39	0,62	<0,001	0,15	0,74	0,38	0,25	0,09	0,08	0,69	0,40	0,03	0,20	0,99	0,58	0,40	0,28	0,87	0,16	0,38	0,13	0,98	0,49	0,16	0,07	0,67	0,05	<0,001	0,01	0,02		
Bel çevresi	r		0,43	0,31	-0,04	-0,50	0,76	1,00	0,71	0,00	-0,12	-0,30	0,47	0,61	-0,02	-0,20	0,73	-0,36	0,07	0,46	-0,13	-0,19	0,20	-0,41	-0,39	-0,60	0,04	0,19	-0,49	0,59	0,18	0,62	0,84	0,92	0,74	
	p		0,33	0,50	0,93	0,25	0,05	0,03	0,10	0,78	0,44	0,24	0,08	0,97	0,61	0,03	0,34	0,86	0,21	0,74	0,62	0,60	0,27	0,30	0,09	0,93	0,63	0,22	0,10	0,67	0,08	<0,005	<0,01	0,00		
Kaİça çevresi	r		0,88	-0,32	-0,41	-0,21	0,93	0,54	1,00	-0,07	0,49	0,15	0,17	0,68	0,11	0,29	0,58	-0,13	-0,17	0,53	-0,01	-0,23	0,12	-0,47	0,00	-0,41	-0,11	-0,23	0,34	-0,04	-0,39	0,44	0,31	0,73	0,68	
	p		0,01	0,64	0,36	0,62	0,01	0,21	0,02	0,85	0,22	0,70	0,69	0,05	0,77	0,46	0,10	0,74	0,67	0,15	0,29	0,56	0,70	0,30	0,93	0,27	0,74	0,55	0,94	0,92	0,34	0,23	0,41	0,02	0,85	
Açlık glukozu	r		-0,35	-0,24	-0,38	-0,24	0,61	0,16	-0,12	1,00	-0,20	-0,13	-0,29	-0,09	-0,13	0,29	0,44	0,08	-0,34	0,08	-0,34	0,47	0,37	0,36	0,54	0,00	-0,22	-0,10	0,09	0,40	0,09	0,40	0,05	0,87		
	p		0,44	0,60	0,40	0,61	0,78	0,73	0,80	1,00	0,20	0,18	0,24	0,81	0,85	0,44	0,45	0,29	0,47	0,36	0,83	0,79	0,32	0,34	0,01	0,57	0,99	0,78	0,60	0,69	0,82	0,79	0,98			
Total kolesterol	r		-0,34	-0,46	-0,67	-0,08	0,29	0,04	0,29	0,93	1,00	0,89	-0,60	0,07	0,12	0,79	0,32	-0,12	-0,60	0,26	-0,43	-0,17	-0,43	-0,29	0,71	-0,24	-0,29	-0,53	0,14	-0,54	-0,53	0,02	-0,53	-0,04	-0,09	
	p		0,51	0,36	0,14	0,88	0,58	0,94	0,57	0,01	<0,005	0,11	0,88	0,78	0,02	0,44	0,77	0,12	0,54	0,28	0,68	0,29	0,48	0,05	0,57	0,53	0,17	0,73	0,17	0,18	0,96	0,18	0,93	0,84		
LDL	r		-0,56	-0,46	-0,66	0,04	0,27	0,10	-0,02	0,81	0,90	1,00	-0,69	-0,32	0,08	0,75	0,17	-0,18	-0,49	-0,06	-0,32	-0,12	-0,50	-0,06	0,74	-0,22	-0,14	-0,34	0,30	-0,34	-0,46	-0,09	-0,54	-0,28	-0,45	
	p		0,25	0,35	0,15	0,95	0,60	0,85	0,97	0,05	0,02	0,10	0,06	0,40	0,83	0,02	0,66	0,65	0,19	0,88	0,40	0,77	0,17	0,87	0,02	0,56	0,74	0,38	0,48	0,38	0,25	0,82	0,13	0,46	0,23	
HDL	r		0,97	0,58	0,47	-0,05	0,35	0,26	0,62	-0,18	-0,12	-0,41	1,00	0,25	-0,31	-0,58	0,05	-0,26	0,23	-0,11	0,16	-0,11	0,25	-0,01	-0,71	-0,03	0,23	0,23	-0,04	0,17	0,03	0,61	0,65	0,31	0,42	
	p		0,02	0,93	0,83	0,49	0,19	0,49	0,19	0,34	0,23	0,05	0,42	0,56	0,46	0,33	0,43	0,71	0,79	0,83	0,05	0,61	0,43	0,36	0,54	0,05	0,54	0,05	0,89	0,70	0,91	0,92	0,78			
Trigliserit	r		-0,52	-0,70	-0,50	-0,05	-0,56	-0,67	0,62	0,34	0,23	0,05	-0,43	1,00	0,11	0,59	-0,19	-0,03	0,32	-0,02	-0,19	0,23	-0,60	0,18	-0,40	-0,46	-0,07	-0,65	0,10	0,02	0,74	0,53	0,74	0,97		
	p		0,29	0,12	0,31	0,93	0,25	0,15	0,93	0,51	0,66	0,92	0,39	0,01	0,77	0,79	0,10	0,63	0,93	0,41	0,96	0,62	0,55	0,09	0,64	0,29	0,25	0,87	0,08	0,80	0,96	0,02	0,15	0,02	<0,001	
ATOİ	r		0,68	0,66	0,60	-0,03	0,40	0,47	-0,32	-0,45	-0,40	-0,43	0,78	-0,83	1,00	0,51	0,00	0,62	0,72	0,01	0,51	0,44	0,16	0,53	-0,28	-0,19	-0,10	0,61	-0,70	0,26	-0,06	0,26	0,05	0,21	0,04	
	p		0,09	0,11	0,15	0,95	0,38	0,29	0,48	0,31	0,43	0,40	0,06	0,04	0,06	0,16	1,00	0,08	0,03	0,99	0,16	0,23	0,69	0,14	0,46	0,62	0,81	0,08	0,05	0,50	0,89	0,50	0,89	0,59	0,93	
FİB-4	r		0,49	0,70	0,71	0,14	0,18	0,34	0,08	-0,63	-0,59	-0,54	0,65	-0,83	0,94	1,00	0,33	-0,02	-0,21	-0,25	-0,19	0,40	-0,52	0,08	0,40	-0,45	-0,25	-0,10	-0,15	-0,23	-0,37	0,35	-0,32	-0,11	-0,05	
	p		0,26	0,08	0,07	0,76	0,70	0,46	0,86	0,11	0,22	0,27	0,16	0,04	-0,005	0,00	0,39	0,96	0,59	0,51	0,63	0,92	0,16	0,84	0,29	0,23	0,55	0,79	0,73	0,56	0,36	0,36	0,40	0,78	0,91	
AOYKH skoru	r		-0,54	-0,41	-0,33	-0,13	-0,55	-0,33	-0,19	0,74	0,01	0,26	0,73	0,18	0,24	0,11	0,59	-0,19	-0,03	0,32	-0,02	-0,19	0,23	-0,60	0,18	-0,40	-0,46	-0,07	-0,65	0,10	0,02	0,74	0,53	0,74	0,97	
	p		0,26	0,08	0,07	0,76	0,70	0,46	0,86	0,11	0,22	0,27	0,16	0,04	-0,005	0,00	0,39	0,96	0,59	0,51	0,63	0,92	0,16	0,84	0,29	0,23	0,55	0,79	0,73	0,56	0,36	0,36	0,40	0,78	0,91	
AST	r		0,51	0,41	0,33	-0,13	-0,55	-0,33	-0,19	0,74	0,01	0,26	0,73	0,18	0,24	0,11	0,59	-0,19	-0,03	0,32	-0,02	-0,19	0,23	-0,60	0,18	-0,40	-0,46	-0,07	-0,65	0,10	0,02	0,74	0,53	0,74	0,97	
	p		0,09	0,11	0,15	0,95	0,38	0,29	0,48	0,31	0,43	0,40	0,06	0,04	0,06	0,16	1,00	0,08	0,03	0,99	0,16	0,23	0,69	0,14	0,46	0,62	0,81	0,08	0,05	0,50	0,89	0,50	0,89	0,59	0,93	
FİB-4	r		0,49	0,70	0,71	0,14	0,18	0,34	0,08	-0,63	-0,59	-0,54	0,65	-0,83	0,94	1,00	0,33	-0,02	-0,21	-0,25	-0,19	0,40	-0,52	0,08	0,40	-0,45	-0,25	-0,10	-0,15	-0,23	-0,37	0,35	-0,32	-0,11	-0,05	
	p		0,26	0,08	0,07	0,76	0,70	0,46	0,86	0,11	0,22	0,27	0,16	0,04	-0,005	0,00	0,39	0,96	0,59	0,51	0,63	0,92	0,16	0,84	0,29	0,23	0,55	0,79	0,73	0,56	0,36	0,36	0,40	0,78	0,91	
AOYKH skoru	r		-0,54	-0,41	-0,33	-0,13	-0,55	-0,33	-0,19	0,74	0,01	0,26	0,73	0,18	0,24	0,11	0,59	-0,19	-0,03	0,32	-0,02	-0,19	0,23	-0,60	0,18	-0,40	-0,46	-0,07	-0,65	0,10	0,02	0,74	0,53	0,74	0,97	
	p		0,09	0,11	0,15	0,95	0,38	0,29	0,48	0,31	0,43	0,40	0,06	0,04	0,06	0,16	1,00	0,08	0,03	0,99	0,16	0,23	0,69	0,14	0,46	0,62	0,81	0,08	0,05	0,50	0,89	0,50	0,89	0,59	0,93	
AST	r		0,51	0,41	0,33	-0,13	-0,55	-0,33	-0,19	0,74	0,01	0,26	0,73	0,18	0,24	0,11	0,59	-0,19	-0,03	0,32	-0,02	-0,19	0,23	-0,60	0,18	-0,40										

Radyolojik Görüntülemelerin Sonuçları

Kontrol grubundaki erkeklerde MRG ile ölçülen vertikal karaciğer boyutu ortalama 17,0 cm (13,0-18,0), vertikal dalak boyutu ortalama 10,8 cm (8,9-12,2) idi. MRS ile ölçülen karaciğer yağlanma yüzdesi ortalama % 3,0 (2,0-7,0) idi. Erkeklerin % 12,5'inin karaciğerlerinde belirgin steatoz vardı. Kadınlarda vertikal karaciğer boyutu ortalama 17,0 cm (15,0-21,0), vertikal dalak boyutu ortalama 11,5 cm (8,6-13,3) idi. MRS ile ölçülen karaciğer yağlanma yüzdesi ortalama % 3,1 (2,8-7,0) idi. Kadın olguların % 25,0'inin karaciğerlerinde belirgin steatoz mevcuttu. Kadın ve erkekler arasında karaciğer ve dalak boyutları ve yağlanma yüzdesi açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla, $p=0,56$; $p=0,56$ ve $p=0,46$).

Serum Adipokin Düzeyleri

Kontrol grubundaki erkeklerde ortalama serum leptin düzeyi 3,07 ng/mL (0,79-11,69), adiponektin düzeyi 13,02 μ g/mL (2,29-45,71), rezistin düzeyi 169,12 ng/mL (52,76-621,99), grelin düzeyi 9,09 ng/mL (8,20-10,00) olarak bulundu. Kadınlarda ortalama serum leptin düzeyi 12,43 ng/mL (2,51-30,87), adiponektin düzeyi 25,16 μ g/mL (9,27-76,16), rezistin düzeyi 306,13 ng/mL (80,65-1047,50), grelin düzeyi 8,82 ng/mL (5,67-73,24) idi. Serum leptin düzeyleri kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,008$). Cinsiyetler arasında serum adiponektin, rezistin ve grelin düzeyleri arasında fark yoktu (sırasıyla, $p=0,08$; $p=0,36$ ve $p=0,71$).

Açlık Kan Şekeri ve Lipid Profili Ölçümleri

Kontrol grubundaki erkeklerde ortalama açlık kan şekeri 101,5 mg/dL (86,0-119,0), total kolesterol 214,0 mg/dL (179,0-385,0), LDL 133,0 (77,0-315,0), HDL 45,0 mg/dL (38,0-65,0), trigliserit 184,0 (100,0-515,0), LDL/HDL oranı 2,50 (1,45-4,58) idi. Kadınlarda ortalama açlık kan şekeri 96,0 mg/dL (79,0-169,0), total kolesterol 204,0 mg/dL (127,0-249,0), LDL 123,0 (63,0-162,0), HDL 53,0 mg/dL (26,0-74,0), trigliserit 113,5 (64,0-350,0), LDL/HDL oranı 2,50 (1,45-4,58) idi. Kadın ve erkekler arasında bu değerler açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla, $p=0,94$; $p=0,54$; $p=0,33$; $p=0,54$; $p=0,17$ ve $p=0,48$).

Tablo 4.2.1. Uzun dönem takip kohortundaki erkek hastaların özellikleri

	Kontrol Grubu (n=10)			FOLFOX-4 (n=6)			p*	FU-FA (n=5)			p†	p‡
	Ortanca	Minimum	Maksimum	Ortanca	Minimum	Maksimum		Ortanca	Minimum	Maksimum		
KT başlandıktan sonraki süre (ay)	-	-	-	12,6	7,2	40,6	-	59,7	14,2	97,5	-	0,03
Yaş	64,0	57,0	77,0	60,0	56,0	65,0	0,25	70,0	64,0	78,0	0,18	0,01
Vücut ağırlığı (kg)	79,0	63,0	98,0	82,5	64,0	97,0	0,52	80,0	58,0	107,0	0,67	0,46
VKİ (kg/m ²)	26,4	23,4	33,1	27,2	23,0	32,8	0,63	25,9	21,3	35,3	0,71	0,65
Bel çevresi (cm)	96,5	87,0	115,0	97,5	83,0	113,0	0,96	102,0	76,0	118,0	0,90	0,86
Kalça çevresi (cm)	93,5	91,0	109,0	98,0	87,0	112,0	0,47	97,0	92,0	112,0	0,90	0,78
Bel/Kalça oranı	1,03	0,94	1,09	0,99	0,95	1,03	0,28	1,04	0,83	1,05	0,67	0,58
Leptin	3,07	0,79	11,69	5,85	1,21	9,12	0,39	4,21	0,50	21,15	0,90	0,93
Adiponektin	13,02	2,29	45,71	6,91	3,29	14,78	0,16	23,39	15,87	25,07	0,09	0,006
Rezistin	169,12	52,76	621,99	232,38	84,53	414,66	0,45	228,37	178,63	477,02	0,22	0,71
Grelin	9,09	8,20	10,00	9,49	7,95	24,60	0,91	22,16	7,49	48,92	0,11	0,27
Spot glukoz	101,5	86,0	119,0	101,0	95,0	169,0	0,62	94,0	90,0	120,0	0,62	0,27
Total kolesterol	214,0	179,0	385,0	211,5	189,0	254,0	1,0	192,0	175,0	230,0	0,39	0,36
LDL	133,0	77,0	315,0	139,5	99,0	166,0	0,91	109,0	101,0	135,0	0,16	0,14
HDL	45,0	38,0	65,0	41,0	26,0	57,0	0,41	47,0	37,0	70,0	0,69	0,27
LDL/HDL oranı	2,59	1,51	8,08	3,76	1,74	5,08	0,30	2,53	1,71	2,73	0,46	0,05
Trigliserit	184,0	100,0	515,0	211,0	142,0	472,0	0,56	133,0	101,0	356,0	0,89	0,27
AST	19,5	8,0	34,0	24,5	18,0	32,0	0,25	21,0	16,0	26,0	0,54	0,46
ALT	16,5	11,0	46,0	20,5	14,0	26,0	0,83	14,0	10,0	30,0	0,22	0,27
ALP	77,5	61,0	113,0	141,0	84,0	183,0	0,01	82,0	61,0	82,0	0,95	0,006
GGT	32,0	16,0	52,0	35,0	15,0	221,0	0,66	24,0	6,0	26,0	0,05	0,03
Total bilirubin	0,45	0,22	0,68	0,50	0,29	1,17	0,59	0,51	0,20	1,05	0,62	0,86
Trombosit	293,5	178,0	645,0	253,5	100,0	270,0	0,28	255,0	216,0	364,0	0,90	0,58
ATO indeksi	0,24	0,09	0,49	0,25	0,21	1,03	0,26	0,31	0,16	0,33	0,33	0,37
FİB-4 skoru	1,02	0,41	1,48	1,14	0,70	3,51	0,21	1,30	1,18	1,87	0,09	0,47
AOYKH skoru	-1,86	-7,47	-0,18	-0,83	-2,80	-0,69	0,28	-1,64	-1,99	0,03	0,30	0,68
BARD skoru	2	0	4	2	2	4	0,28	2	2	3	0,43	0,78
HSİ	37,1	28,9	45,9	33,9	30,6	42,4	0,92	30,1	26,2	44,5	0,39	0,29
YKİ	55,5	30,6	72,4	56,4	26,2	73,1	0,56	46,7	9,1	74,3	0,74	0,47
LAP skoru	54,1	36,9	170,3	69,6	29,3	161,4	0,63	56,1	15,5	215,1	0,80	0,47
INR	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,74	1,0	1,0	1,1	0,80	0,88
Düzeltilmiş kalsiyum	9,53	8,77	10,01	9,25	8,81	9,76	0,16	9,20	8,90	9,65	0,14	0,93
Magnezyum	2,05	1,84	2,23	2,05	1,87	2,13	0,86	2,00	1,92	2,11	0,54	0,67
Ürik asit	5,20	4,48	6,30	5,90	3,07	8,70	0,48	7,60	4,35	7,90	0,33	0,86
CRP	0,42	0,16	1,40	0,41	0,21	1,09	0,95	0,19	0,13	0,86	0,52	0,30
Ferritin	55,4	16,2	212,9	29,9	8,0	224,6	0,19	112,0	11,1	217,0	0,61	0,44
B ₁₂ vitamini	315,5	201,0	1092,0	262,0	129,0	541,0	0,61	197,6	192,0	479,0	0,24	0,83
Folik asit	8,42	6,60	16,46	7,14	6,12	13,13	0,54	11,49	7,71	11,5	0,54	0,51
Homosistein	16,41	12,91	18,09	14,93	9,19	17,78	0,48	23,18	15,97	27,14	0,06	0,06
Vertikal karaciğer boyutu (cm)	17,0	13,0	18,0	16,7	16,4	17,2	0,49	16,0	16,0	16,0	0,44	0,16
Vertikal dalak boyutu (cm)	10,8	8,9	12,2	12,2	12,0	13,5	0,02	11,1	11,1	11,1	0,51	0,16
Hepatosteatoz yüzdesi	3,0	2,0	7,0	9,0	4,0	20,0	0,02	4,0	4,0	4,0	0,44	0,28

* Kontrol grubu ve FOLFOX-4 alan hastaların karşılaştırılması, † Kontrol grubu ve FU-FA alan hastaların karşılaştırılması, ‡ FOLFOX-4 ve FU-FA alan hastaların karşılaştırılması

Karaciğer Fonksiyon Testleri

Kontrol grubundaki erkeklerde ortalama AST 19,5 U/L (8,0-34,0), ALT 16,5 U/L (11,0-46,0), ALP 77,5 U/L (61,0-113,0), GGT 32,0 U/L (16,0-52,0), total bilirubin 0,45 mg/dL (0,22-0,68), INR 1,0 (1,0-1,0) idi. Kadınlarda ortalama AST 14,5 U/L (9,0-39,0), ALT 11,0 U/L (7,0-36,0), ALP 84,5 U/L (70,0-122,0), GGT 31,5 U/L (11,0-139,0), total bilirubin 0,26 mg/dL (0,22-0,99), INR 1,0 (1,0-1,3) idi. ALT erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,05$). Diğer değerler açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla, $p=0,12$; $p=0,45$; $p=0,91$; $p=0,21$ ve $p=0,77$).

Serum Kalsiyum ve Magnezyum Düzeyleri

Kontrol grubundaki erkeklerde düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyi ortalama 9,53 mg/dL (8,77-10,01), serum magnezyum düzeyi ortalama 2,05 mg/dL (1,84-2,23) idi. Kadınlarda düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyi ortalama 9,64 mg/dL (9,25-9,98), serum magnezyum düzeyi ortalama 2,05 mg/dL (1,51-2,31) idi. Kadın ve erkekler arasında düzeltilmiş kalsiyum ve magnezyum düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,52$ ve $p=0,97$).

Trombosit Sayısı

Kontrol grubundaki ortalama trombosit sayısı erkeklerde $293,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ (178,0-645,0), kadınlarda $368,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ (249,0-638,0) idi ve erkeklerde anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,05$).

Diğer İnflamasyon Belirteçleri

Kontrol grubundaki erkeklerde ortalama serum ürik asit düzeyi 5,20 mg/dL (4,48-6,30), CRP 0,42 mg/dL (0,16-1,40), ferritin 55,4 ng/mL (16,2-212,9), homosistein 16,41 $\mu\text{mol/L}$ (12,91-18,09), B₁₂ vitamini 315,5 pg/mL (201,0-1092,0) ve folik asit 8,42 ng/mL (6,60-16,46) idi. Kadınlarda ortalama serum ürik asit düzeyi 3,90 mg/dL (2,90-6,34), CRP 1,11 mg/dL (0,24-9,84), ferritin 58,81 ng/mL (9,38-569,0), homosistein 16,19 $\mu\text{mol/L}$ (12,21-22,38), B₁₂ vitamini 270,5 pg/mL (173,9-883,0) ve folik asit 7,07 ng/mL (4,50-13,38) idi. Serum ürik asit düzeyi erkeklerde kadınlara göre ($p=0,01$), CRP kadınlarda erkeklere göre ($p=0,01$) anlamlı olarak

yüksekti. Ferritin, homosistein, B₁₂ vitamini ve folik asit düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla, p=0,81; p=0,77; p=0,94 ve p=0,18).

4.2.3. FOLFOX-4 Almış Olan Hastalar

Erkeklerde ortalama yaş 60,0 (56,0-65,0) kadınlarda 57,0 (38,0-66,0) idi ve benzerdi (p=0,24).

Hastaların % 14,3'ünde (n=2) tip 2 DM, % 35,7'sinde (n=5) hipertansiyon, % 7,1'inde (n=1) KAH, % 28,6'sında (n=4) hiperlipidemi mevcuttu. Hastaların % 57,1'inde (n=8) sigara, % 21,4'ünde (n=3) düzenli alkol kullanımı hikayesi bulunmaktaydı.

Hastaların % 14,3'ünde (n=2) evre 2a, % 28,6'sında (n=4) evre 2b, % 35,7'sinde (n=5) evre 3b ve % 21,4'ünde (n=3) evre 3c KRK mevcuttu.

Antropometrik Ölçümler

Erkeklerde ortalama vücut ağırlığı 82,5 kg (64,0-97,0), VKİ 27,2 kg/m² (23,0-32,8), bel çevresi 97,5 cm (83,0-113,0), kalça çevresi 98,0 cm (87,0-112,0), bel/kalça oranı 0,99 (0,95-1,03) idi. Erkek kontrollerle karşılaştırıldığında bu değerler açısından fark yoktu (sırasıyla, p=0,52; p=0,63; p=0,96; p=0,47 ve p=0,28). Kadınlarda ortalama vücut ağırlığı 72,5 kg (52,0-122,0), VKİ 30,6 kg/m² (19,3-46,5), bel çevresi 92,0 cm (74,0-123,0), kalça çevresi 102,5 cm (95,0-139,0), bel/kalça oranı 0,87 (0,78-0,98) idi. Kadın kontrollerle karşılaştırıldığında bu değerler açısından fark yoktu (sırasıyla, p=0,29; p=0,25; p=0,72; p=0,45 ve p=0,13). Cinsiyetler arasında vücut ağırlığı, VKİ, bel ve kalça çevresi ölçümleri açısından fark yoktu (p=0,06; p=0,50; p=0,34 ve p=0,06). Bel/kalça oranı cinsiyetler arasında anlamlı olarak farklıydı (p=0,01).

Radyolojik Görüntülemelerin Sonuçları

Erkeklerde MRG ile ölçülen vertikal karaciğer boyutu ortalama 16,7 cm (16,4-17,2), vertikal dalak boyutu ortalama 12,2 cm (12,0-13,5) idi. MRS ile ölçülen karaciğer yağlanma yüzdesi ortalama % 9,0 (4,0-20,0) idi. Erkeklerin % 75,0'inin karaciğerlerinde belirgin steatoz vardı. Erkek kontrollere göre vertikal dalak boyutu ve yağlanma belirgin olarak yüksekti (sırasıyla p=0,02 ve p=0,02). Kadınlarda

vertikal karaciğer boyutu ortanca 17,3 cm (15,0-20,1), vertikal dalak boyutu ortanca 10,6 cm (10,0-12,0) idi. MRS ile ölçülen karaciğer yağlanma yüzdesi ortanca % 5,00 (2,0-8,7) idi. Kadın olguların % 50,0'sinin karaciğerlerinde belirgin steatoz mevcuttu. Kadın kontrollerle karşılaştırıldığında bu değerler açısından fark izlenmedi (sırasıyla, $p=0,95$; $p=0,65$ ve $p=0,46$). Erkeklerde dalak boyutu kadınlara göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,02$). Karaciğer boyutu ve yağlanma yüzdesi açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla, $p=1,0$ ve $p=0,22$).

Serum Adipokin Düzeyleri

Erkeklerde ortanca serum leptin düzeyi 5,85 ng/mL (1,21-9,12), adiponektin düzeyi 6,91 μ g/mL (3,29-14,78), rezistin düzeyi 232,38 ng/mL (84,53-414,66), grelin düzeyi 9,49 ng/mL (7,95-24,60) olarak bulundu. Erkek kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla, $p=0,39$; $p=0,16$; $p=0,45$ ve $p=0,91$). Kadınlarda ortanca serum leptin düzeyi 16,08 ng/mL (9,73-53,78), adiponektin düzeyi 8,25 μ g/mL (3,88-38,86), rezistin düzeyi 155,49 ng/mL (95,29-688,14), grelin düzeyi 9,48 ng/mL (8,36-53,78) idi. Kadın kontrollerle karşılaştırıldığında adiponektin düzeyi anlamlı olarak düşüktü ($p=0,02$). Diğer değerlerde anlamlı fark yoktu (sırasıyla, $p=0,18$; $p=0,29$ ve $p=0,40$). Serum leptin düzeyleri kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,002$). Cinsiyetler arasında serum adiponektin, rezistin ve grelin düzeyleri arasında fark yoktu (sırasıyla, $p=0,30$; $p=0,90$ ve $p=0,40$).

Açlık Kan Şekeri ve Lipid Profili Ölçümleri

Erkeklerde ortanca açlık kan şekeri 101,0 mg/dL (95,0-169,0), total kolesterol 211,5 mg/dL (189,0-254,0), LDL 139,5 (99,0-166,0), HDL 41,0 mg/dL (26,0-57,0), trigliserit 211,0 (142,0-472,0), LDL/HDL oranı 3,76 (1,74-5,08) idi. Erkek kontrollerle karşılaştırıldığında fark izlenmedi (sırasıyla, $p=0,62$; $p=1,0$; $p=0,91$; $p=0,41$; $p=0,56$ ve $p=0,30$). Kadınlarda ortanca açlık kan şekeri 99,5 mg/dL (74,0-126,0), total kolesterol 226,5 mg/dL (175,0-242,0), LDL 143,5 (95,0-169,0), HDL 51,0 mg/dL (45,0-70,0), trigliserit 145,0 (96,0-279,0), LDL/HDL oranı 2,64 (1,46-3,31) idi. Kadın kontrollerle karşılaştırıldığında fark izlenmedi (sırasıyla, $p=0,76$; $p=0,76$; $p=0,48$; $p=0,72$; $p=0,25$ ve $p=0,93$). Kadın ve erkekler arasında bu değerler

açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla, $p=0,51$; $p=0,80$; $p=0,85$; $p=0,09$; $p=0,16$ ve $p=0,07$).

Karaciğer Fonksiyon Testleri

Erkeklerde ortalama AST 24,5 U/L (18,0-32,0), ALT 20,5 U/L (14,0-26,0), ALP 141,0 U/L (84,0-183,0), GGT 35,0 U/L (15,0-221,0), total bilirubin 0,50 mg/dL (0,29-1,17), INR 1,0 (1,0-1,0) idi. Erkek kontrollerle karşılaştırıldığında ALP anlamlı olarak yüksekti ($p=0,01$). Diğer değerlerde fark yoktu (sırasıyla, $p=0,25$; $p=0,83$; $p=0,66$; $p=0,59$ ve $p=0,74$). Kadınlarda ortalama AST 20,5 U/L (15,0-34,0), ALT 18,5 U/L (11,0-32,0), ALP 95,0 U/L (57,0-130,0), GGT 28,5 U/L (12,0-117,0), total bilirubin 0,38 mg/dL (0,29-0,59), INR 1,0 (1,0-1,0) idi. Kadın kontrollerle karşılaştırıldığında AST ve total bilirubin anlamlı olarak yüksekti ($p=0,03$ ve $p=0,05$). Fakat bilirubin değerlerindeki yükselme klinik olarak anlamlı değildi. Diğer değerlerde fark yoktu (sırasıyla, $p=0,07$; $p=0,48$; $p=0,69$ ve $p=0,06$). Cinsiyetler arasında bu değerler açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla, $p=0,56$; $p=0,90$; $p=0,12$; $p=0,40$; $p=0,20$ ve $p=0,16$).

İnvazif Olmayan Steatoz ve Fibrozis Skorlama Sistemleri

FOLFOX-4 almış olan erkek hastalarda ATO indeksi, FİB-4 skoru ve AOYKH skorunda kontrol grubuna göre anlamlı fark izlenmedi. Bu hastaların hepsinde BARD skoru > 1 idi. FOLFOX-4 almış olan kadın hastalarda ise ATO indeksi, FİB-4 skoru ve AOYKH skoru kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükselme izlendi. BARD skoru bu hastaların hepsinde > 1 idi.

Hem erkek hem de kadın hastalarda 3. ve 6. aylarda HSI, YKI ve LAP skorunda başlangıca göre anlamlı değişim izlenmedi.

Serum Kalsiyum ve Magnezyum Düzeyleri

Erkeklerde düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyi ortalama 9,25 mg/dL (8,81-9,76), serum magnezyum düzeyi ortalama 2,05 mg/dL (1,87-2,13) idi. Erkek kontrollerle karşılaştırıldığında bu değerler açısından fark yoktu ($p=0,16$ ve $p=0,86$). Kadınlarda düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyi ortalama 9,26 mg/dL (8,79-9,66), serum magnezyum düzeyi ortalama 2,06 mg/dL (1,86-2,17) idi. Kadın kontrollerle

karşılaştırıldığında düzeltilmiş kalsiyum düzeyleri anlamlı olarak düşüktü ($p=0,02$). Bu fark klinik olarak anlamlı değildi. Magnezyum düzeyleri arasında fark yoktu ($p=1,0$).

Trombosit Sayısı

Ortanca trombosit sayısı erkeklerde $253,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ (100,0-270,0) idi ve erkek kontrollere benzerdi ($p=0,28$). Kadınlarda $240,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ (183,0-353,0) idi ve kadın kontrollere göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,003$). Cinsiyetler arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,85$).

Diğer İnflamasyon Belirteçleri

Erkeklerde ortanca serum ürik asit düzeyi $5,90 \text{ mg/dL}$ (3,07-8,70), CRP $0,41 \text{ mg/dL}$ (0,21-1,09), ferritin $29,9 \text{ ng/mL}$ (8,0-224,6), homosistein $14,93 \mu\text{mol/L}$ (9,19-17,78), B_{12} vitamini $262,0 \text{ pg/mL}$ (129,0-541,0) ve folik asit $7,14 \text{ ng/mL}$ (6,12-13,13) idi. Erkek kontrollerle karşılaştırıldığında bu değerler açısından fark yoktu ($p=0,48$; $p=0,95$; $p=0,19$; $p=0,48$; $p=0,61$ ve $p=0,54$). Kadınlarda ortanca serum ürik asit düzeyi $4,72 \text{ mg/dL}$ (4,00-6,70), CRP $0,44 \text{ mg/dL}$ (0,33-0,98), ferritin $17,4 \text{ ng/mL}$ (5,61-156,0), homosistein $11,2 \mu\text{mol/L}$ (10,33-21,82), B_{12} vitamini $282,6 \text{ pg/mL}$ (149,4-325,0) ve folik asit $6,58 \text{ ng/mL}$ (5,81-12,40) idi. Kadın kontrollerle karşılaştırıldığında CRP ve homosistein anlamlı olarak düşüktü ($p=0,02$ ve $p=0,02$). Diğer değerlerde anlamlı fark yoktu (sırasıyla, $p=0,08$; $p=0,22$; $p=0,52$ ve $p=0,90$). Cinsiyetler arasında bu değerler açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla, $p=0,56$; $p=0,81$; $p=0,78$; $p=0,39$; $p=1,0$ ve $p=0,66$).

4.2.4. FU-FA Almış Olan Hastalar

Hastaların ortanca yaşı $69,0$ (49,0-78,0) idi. Kontrol grubuyla arasında fark yoktu ($p=0,25$). FU-FA almış olan hastalar FOLFOX-4 almış olanlara göre daha yaşlıydı ($p=0,02$). Yeterli sayıda kadın hasta olmadığından cinsiyetler arasında değerlendirme ve karşılaştırma yapılamamıştır.

Tablo 4.2.2. Uzun dönem takip kohortundaki kadın hastaların özellikleri

	Kontrol Grubu (n=10)			FOLFOX-4 (n=8)			p*
	Ortanca	Minimum	Maksimum	Ortanca	Minimum	Maksimum	
KT başlandıktan sonraki süre (ay)	-	-	-	22,4	8,6	48,7	-
Yaş	63,0	48,0	69,0	57,0	38,0	66,0	0,09
Vücut ağırlığı (kg)	66,5	58,0	93,0	72,5	52,0	122,0	0,29
VKİ (kg/m ²)	28,1	22,3	35,4	30,6	19,3	46,5	0,25
Bel çevresi (cm)	94,0	77,0	111,0	92,0	74,0	123,0	0,72
Kalça çevresi (cm)	102,0	92,0	119,0	102,5	95,0	139,0	0,45
Bel/Kalça oranı	0,93	0,84	1,00	0,87	0,78	0,98	0,13
Leptin	12,43	2,51	30,87	16,08	9,73	53,78	0,18
Adiponektin	25,16	9,27	76,16	8,25	3,88	38,86	0,02
Rezistin	306,13	80,65	1047,50	155,49	95,29	688,14	0,29
Grelın	8,82	5,67	73,24	9,48	8,36	53,78	0,40
Spot glukoz	96,0	79,0	169,0	99,5	74,0	126,0	0,76
Total kolesterol	204,0	127,0	249,0	226,5	175,0	242,0	0,76
LDL	123,0	63,0	162,0	143,5	95,0	169,0	0,48
HDL	53,0	26,0	74,0	51,0	45,0	70,0	0,72
LDL/HDL oranı	2,50	1,45	4,58	2,64	1,46	3,31	0,93
Trigliserit	113,5	64,0	350,0	145,0	96,0	279,0	0,25
AST	14,5	9,0	39,0	20,5	15,0	34,0	0,03
ALT	11,0	7,0	36,0	18,5	11,0	32,0	0,07
ALP	84,5	70,0	122,0	95,0	57,0	130,0	0,48
GGT	31,5	11,0	139,0	28,5	12,0	117,0	0,69
Total bilirubin	0,26	0,22	0,99	0,38	0,29	0,59	0,05
Trombosit	368,0	249,0	638,0	240,5	183,0	353,0	0,003
ATO indeksi	0,11	0,08	0,51	0,28	0,14	0,60	0,008
FİB-4 skoru	0,68	0,41	1,57	0,96	0,63	2,17	0,03
AOYKH skoru	-2,66	-5,41	-1,33	-0,70	-3,29	0,41	0,008
BARD skoru	3	2	4	3	2	4	0,32
HSİ	35,5	30,3	45,3	39,8	28,9	58,4	0,33
YKİ	51,8	14,1	74,0	49,9	9,3	75,8	0,85
LAP skoru	45,4	24,1	173,1	50,9	20,1	124,0	1,0
INR	1,0	1,0	1,3	1,0	1,0	1,0	0,06
Düzeltilmiş kalsiyum	9,64	9,25	9,98	9,26	8,79	9,66	0,02
Magnezyum	2,05	1,51	2,31	2,06	1,86	2,17	1,0
Ürik asit	3,90	2,90	6,34	4,72	4,00	6,70	0,08
CRP	1,11	0,24	9,84	0,44	0,33	0,98	0,02
Ferritin	58,81	9,38	569,0	17,4	5,61	156,0	0,22
B ₁₂ vitamini	270,5	173,9	883,0	282,6	149,4	325,0	0,52
Folik asit	7,07	4,50	13,38	6,58	5,81	12,40	0,90
Homosistein	16,19	12,21	22,38	11,2	10,33	21,82	0,02
Vertikal karaciğer boyutu (cm)	17,0	15,0	21,0	17,3	15,0	20,1	0,95
Vertikal dalak boyutu (cm)	11,5	8,6	13,3	10,6	10,0	12,0	0,65
Hepatosteatoz yüzdesi	3,1	2,8	7,0	5,00	2,0	8,7	0,46

* Kontrol grubu ve FOLFOX-4 alan hastaların karşılaştırılması

Hastaların hiçbirinde tip 2 DM yoktu. % 16,7'sinde (n=1) hipertansiyon, % 16,7'sinde (n=1) KAH, % 16,7'sinde (n=1) hiperlipidemi mevcuttu. Hastaların % 50,0'sinde (n=3) sigara, % 16,7'sinde (n=1) düzenli alkol kullanımı hikayesi bulunmaktaydı.

Hastaların % 33,3'ünde (n=2) evre 2a, % 50,0'sinde (n=3) evre 2b ve % 16,7'sinde (n=1) evre 3b KKK mevcuttu.

Antropometrik Ölçümler

FU-FA almış olan erkeklerde ortalama vücut ağırlığı 80,0 kg (58,0-107,0), VKİ 25,9 kg/m² (21,3-35,3), bel çevresi 102,0 cm (76,0-118,0), kalça çevresi 97,0 cm (92,0-112,0), bel/kalça oranı 1,04 (0,83-1,05) idi. Erkek kontrollerle karşılaştırıldığında bu değerler açısından fark yoktu (sırasıyla, p=0,67; p=0,71; p=0,90; p=0,90 ve p=0,67).

Radyolojik Görüntülemelerin Sonuçları

Erkeklerde MRG ile ölçülen vertikal karaciğer boyutu ortalama 16,0 cm (16,0-16,0), vertikal dalak boyutu ortalama 11,1 cm (11,1-11,1) idi. MRS ile ölçülen karaciğer yağlanma yüzdesi ortalama % 4,0 (4,0-4,0) idi. Erkeklerin hiçbirinin karaciğerlerinde belirgin steatoz yoktu. Erkek kontrollerle karşılaştırıldığında bu değerler açısından fark yoktu (sırasıyla p=0,44; p=0,51 ve p=0,44).

Serum Adipokin Düzeyleri

Erkeklerde ortalama serum leptin düzeyi 4,21 ng/mL (0,50-21,15), adiponektin düzeyi 23,39 µg/mL (15,87-25,07), rezistin düzeyi 228,37 ng/mL (178,63-477,02), grelin düzeyi 22,16 ng/mL (7,49-48,92) olarak bulundu. Erkek kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla, p=0,90; p=0,09; p=0,22 ve p=0,21).

Açlık Kan Şekeri ve Lipid Profili Ölçümleri

Erkeklerde ortalama açlık kan şekeri 94,0 mg/dL (90,0-120,0), total kolesterol 192,0 mg/dL (175,0-230,0), LDL 109,0 (101,0-135,0), HDL 47,0 mg/dL (37,0-70,0), trigliserit 133,0 (101,0-356,0), LDL/HDL oranı 2,53 (1,71-2,73) idi. Erkek

kontrollerle karşılaştırıldığında fark izlenmedi (sırasıyla, $p=0,62$; $p=0,39$; $p=0,16$; $p=0,69$; $p=0,89$ ve $p=0,46$).

Tablo 4.2.3. Uzun dönem takip kohortunda çeşitli parametrelerdeki değişim sıklığı

	FOLFOX-4 Almış Olan Erkek Hastalar (%)	FOLFOX-4 Almış Olan Kadın Hastalar (%)	FU-FA Almış Olan Hastalar (%)
AST > 25 U/L	50,0	25,0	16,7
ALT > 25 U/L	16,7	37,5	16,7
ALP > 100 U/L	66,7	37,5	-
GGT > 40 U/L	33,3	25,0	-
Trombositopeni ($< 150 \times 10^3/\mu\text{L}$)	16,7	-	-
ATO indeksi > 1,5	-	-	-
FİB-4 skoru < 1,45	50,0	62,5	83,3
AOYKH skoru > 0,676	-	-	-
BARD skoru ≤ 1	-	-	-
HSİ > 36,0	33,3	87,5	50,0
YKİ $\geq 60,0$	50,0	25,0	16,7
Homosistein > 15 $\mu\text{mol/L}$	50,0	14,3	100,0
Vertikal karaciğer boyutu ≥ 12 cm	100,0	100,0	100,0
Vertikal dalak boyutu ≥ 12 cm	100,0	33,3	-
Hepatosteatoz yüzdesi $\geq 5,0$	75,0	60,0	-

Karaciğer Fonksiyon Testleri

Erkeklerde ortanca AST 21,0 U/L (16,0-26,0), ALT 14,0 U/L (10,0-30,0), ALP 82,0 U/L (61,0-82,0), GGT 24,0 U/L (6,0-26,0), total bilirubin 0,51 mg/dL (0,20-1,05), INR 1,0 (1,0-1,1) idi. Erkek kontrollerle karşılaştırıldığında GGT anlamlı olarak düşüktü ($p=0,05$). Diğer değerlerde fark yoktu (sırasıyla, $p=0,54$; $p=0,22$; $p=0,95$; $p=0,62$ ve $p=0,80$).

İnvazif Olmayan Steatoz ve Fibrozis Skorları

FU-FA almış olan erkek hastalarda ATO indeksi, FİB-4 skoru ve AOYKH skorunda kontrol grubuna göre anlamlı fark izlenmedi. Bu hastaların hepsinde BARD skoru > 1 idi.

Bu hastalarda HSİ, YKİ ve LAP skorunda kontrol grubuna göre anlamlı fark izlenmedi.

Serum Kalsiyum ve Magnezyum Düzeyleri

Erkeklerde düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyi ortanca 9,20 mg/dL (8,90-9,65), serum magnezyum düzeyi ortanca 2,00 mg/dL (1,92-2,11) idi. Erkek kontrollerle karşılaştırıldığında bu değerler açısından fark yoktu ($p=0,14$ ve $p=0,54$).

Trombosit Sayısı

Ortanca trombosit sayısı erkeklerde $255,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ (216,0-364,0) idi ve erkek kontrollere benzerdi ($p=0,90$).

Diğer İnflamasyon Belirteçleri

Erkeklerde ortalama serum ürik asit düzeyi 7,60 mg/dL (4,35-7,90), CRP 0,19 mg/dL (0,13-0,86), ferritin 112,0 ng/mL (11,1-217,0), homosistein 23,18 $\mu\text{mol/L}$ (15,97-27,14), B₁₂ vitamini 197,6 pg/mL (192,0-479,0) ve folik asit 11,49 ng/mL (7,71-11,5) idi. Erkek kontrollerle karşılaştırıldığında bu değerler açısından fark yoktu ($p=0,33$; $p=0,52$; $p=0,61$; $p=0,06$; $p=0,24$ ve $p=0,54$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada adjuvan tedavi olarak FOLFOX-4 ve FU-FA alan KRK'li hastalar radyolojik karaciğer yağlanması gelişimi ve KT'ye bağlı hepatotoksisiteyle ilişkili olabilecek çeşitli biyokimyasal ve klinik parametreler açısından KT başlangıcından bitimine kadar prospektif olarak takip edilmiştir. Obezite ve metabolik sendromun AOYKH gelişimindeki önemi bilinmektedir [77]. Her iki KT grubundaki hastaların büyük çoğunluğunun KT'ye başlanmadan önce aşırı kilolu ya da obez olmaları göz önünde bulundurulduğunda çalışmanın zaten baştan hepatotoksisite gelişimi açısından riskli bir grupta gerçekleştirildiği söylenebilir. Fakat hastaların takiplerinde VKİ ve diğer antropometrik ölçümlerinde anlamlı değişim izlenmemesi nedeniyle bu hastaların seyrinde çeşitli parametrelerde izlenen değişimler doğrudan verilen KT'yle ilişkilendirilebilir. DM, hipertansiyon, kronik hepatit, vb. komorbid durumların seyri, KT dışında kullanılmaya devam edilen diğer ilaçlar, sigara ve alkol kullanımı, özel diyet uygulamaları gibi çalışmanın yöntemi nedeniyle kontrol edilemeyen diğer özelliklerin sonuçlar üzerindeki olası etkileri kesin olarak değerlendirilememektedir.

Oksaliptatinin karaciğerde baskın olarak vasküler hasara yol açarak STS gelişimine sebep olduğu bildirilmektedir [5, 195-197]. Fakat oksaliptatin uygulanması sonrası steatohepatit geliştiğini bildiren yayınlar da mevcuttur [39, 198]. 5-FU'nun daha çok uygulama sonrası geri dönüşümlü olarak akut steatoza yol açtığı düşünülmektedir [9-11]. İrinotekan ise öncelikle steatohepatit gelişimine sebep olmakla suçlanmaktadır [6, 8]. Fakat bazı çalışmalarda irinotekanın steatohepatit sıklığında artışa sebep olduğu gösterilememiştir [198, 199]. Mevcut literatür genel olarak değerlendirildiğinde bahsedilen her üç ajan da farklı oranlarda steatoz, steatohepatit ve STS gelişimine sebep olabilmektedir. İnfüzyonel 5-FU ve oksaliptatin alan hastaların yaklaşık yarısında 6 aylık tedavi sonunda akut steatoz gelişimi izlendiği bildirilmektedir [198]. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda FOLFOX-4 alan erkek hastalarda MRG ile saptanan ortanca yağlanma yüzdesi artış eğilimindeydi. Sırasıyla 0, 3 ve 6. aylarda % 3,5 (2,0-4,5), % 5,0 (4,0-11,0) ve % 6,0 (1,0-9,0) olup gözlenen bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.1.1). Fakat erkek hastaların hiçbirinde başlangıçta radyolojik olarak belirgin steatoz

(yağlanma oranı $\geq$ % 5,0) yokken 3. ve 6. aylarda sırasıyla % 66,7 ve % 60,0'ında belirgin steatoz ortaya çıkmıştı (Tablo 4.1.4). Kadın hastalarda da radyolojik yağlanma yüzdesinde erkeklere benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış izlenmişti. Kadın hastaların başlangıçta %25,0'inde radyolojik olarak steatoz mevcutken 3. ve 6. ay takiplerinde sırasıyla % 14,3 ve % 50,0'sinde belirgin steatoz ortaya çıkmıştı (Tablo 4.1.2). Altı aylık tedavi sonrası karaciğer yağlanması sıklığı çalışmamızda da literatürde bildirilene benzerdi. Fakat çalışmaya katılan hastaların çoğunluğunun aşırı kilolu veya obez olmasının da bu durum üzerinde etkisi olabilir. Normal kilolu veya zayıf kişilerden oluşan bir grupta da aynı sonuçların gözlenip gözlenmeyeceği bilinmemektedir. Bu sonuçlara göre uygulanan KT'nin kümülatif dozunun artmasıyla daha sık olarak steatoz gelişmesinin beklenebileceği söylenebilir.

FU-FA alan hastalardaki ortanca yağlanma yüzdesi 0, 3 ve 6. aylarda sırasıyla % 3,0 (2,4-7,0), % 4,0 (2,0-15,0) ve % 4,1 (3,0-7,0) olarak hesaplanmıştı (Tablo 4.1.3). Gözlenen artış 3. ayda anlamlı ($p=0,04$) ve 6. ayda anlamlı olmaya yakındı ($p=0,07$). Hastaların başlangıçta % 16,7'sinde belirgin steatoz varken 3. ve 6. aylarda sırasıyla % 42,9 ve % 40,0'ında steatoz gözlenmişti. FU-FA alan hastaların karaciğerlerindeki yağlanma yüzdesinde FOLFOX-4 alanlardan farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir artış izlenmesi literatürde 5-FU'nun akut steatoz gelişimi ile ilişkili olduğunu bildiren yayınların bulgularını destekleyebilir. Bu hastalarda belirgin steatoz sıklığının FOLFOX-4 alanlara göre daha düşük olması ve 6. ayda azalma göstermesi 5-FU'nun bu etkisinin akut ve geri dönüşümlü olabileceğini düşündürmektedir.

FOLFOX-4 alan hastalarda steatoz gelişiminde hem oksaliptatin hem de 5-FU'nun etkisi olabilir. Hatta uygulanan 5-FU dozunun FOLFOX-4 protokolünde FU-FA protokolüne göre daha yüksek olması nedeniyle 5-FU'ya bağlı karaciğer yağlanmasının FOLFOX-4 ile daha fazla görülmesi gerektiği düşünülebilir. Fakat iki protokol arasında 5-FU'nun uygulanma şekli açısından farklar mevcuttur. FOLFOX-4 protokolünde toplam 5-FU dozunun büyük bir kısmı infüzyonel olarak 48 saat içinde uygulanmakta, FU-FA protokolünde ise bolus olarak verilmektedir. Bolus 5-FU uygulamalarının toksisitesinin, özellikle de hematolojik toksisitesinin, infüzyonel uygulamalara göre daha fazla olduğu bilinmektedir [200, 201]. 5-FU'nun doğrudan hepatik artere infüzyon yoluyla verilmesinin karaciğerde yama tarzında yağlanmaya

sebepe olduğu ve bu durumun geri dönüşümlü olabileceği gösterilmiştir [38]. Bolus uygulamaların da benzer etkiyle geri dönüşümlü olarak karaciğer yağlanması sebepe olabileceği düşünülebilir.

Uzun dönem takip kohortunda FOLFOX-4 almış olan erkek hastalarda KT başlangıcından ortalama 12,6 ay (7,2-40,6) sonra ortalama hepatosteatoz yüzdesi % 9,0 (% 4,0-20,0) olarak hesaplanmıştı (Tablo 4.2.1) ve hastaların % 75,0'inin karaciğerinde yağlanma mevcuttu (Tablo 4.2.3). Bu değer kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,02$). Kontrol grubundaki hastaların sadece % 12,5'inin karaciğerinde belirgin steatoz mevcuttu. FOLFOX-4 almış olan kadın hastalarda KT başlangıcından ortalama 22,4 ay (8,6-48,7) sonra ortalama hepatosteatoz yüzdesi % 5,0 (2,0-8,7) olarak bulunmuştu ve kontrol grubuna benzerdi ($p=0,46$) (Tablo 4.2.2). Fakat bu hastaların % 60'ında, kontrol grubundakilerin sadece % 25,0'inde belirgin steatoz mevcuttu (Tablo 4.2.3). Buna karşılık uzun dönem takip kohortundaki FU-FA almış olan erkeklerde KT başlangıcından ortalama 59,7 ay (14,2-97,5) sonra kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hepatosteatoz yüzdesinde istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmemişti ve bu hastaların hiçbirinin karaciğerinde belirgin steatoz bulunmamaktaydı (Tablo 4.2.1 ve 4.2.3). Eldeki bu veriler yorumlandığında FOLFOX-4 protokolü uygulanan hastaların karaciğerlerinde KT bittikten aylar sonra bile steatoz sık olarak gözlenmekte ve muhtemelen şiddetli seyretmektedir. FU-FA alan hastalarda ise steatoz akut ve daha şiddetli olarak ortaya çıkmakta, fakat hızla geri dönüşümlü bir seyir izlemektedir. FU-FA almış olan hastaların kohortunda KT maruziyeti sonrası geçen sürenin FOLFOX-4 almış olanlara göre daha uzun olması ve aradaki zaman farkının karaciğerdeki lezyonların iyileşme durumunu etkilemesi olasılığı FOLFOX-4 ve FU-FA arasında steatoz sıklığı açısından izlenen bu farkın yorumlanmasını güçleştirmektedir. Bu nedenle KT sonrası geçen süre arttıkça hem FOLFOX-4 hem de FU-FA alan hastalarda steatozun gerileyebileceği de düşünülebilir.

Prospektif kohortta FOLFOX-4 alan kadın ve erkek hastaların 6 aylık takibinde vertikal karaciğer boyutunda anlamlı bir değişiklik gözlenmemişti. Bu hastaların zaten hepsinde KT öncesinde hepatomegali (vertikal karaciğer boyutu ≥ 12 cm) bulunması nedeniyle karaciğer hacmindeki olası değişimler karaciğerin vertikal boyutunda oransal olarak büyük değişikliklere yol açmamış olabilir.

Hepatosplenomegalinin değerlendirilmesinde vertikal boyut yerine hacim ölçümü yapılması olası değişiklikleri daha kesin olarak yansıtabilmekle beraber vertikal uzunluk ölçümünün daha kolay uygulanabilir olması nedeniyle çalışma planlanırken hacim ölçümü tercih edilmemiştir. Çalışmamızda FOLFOX-4 alan erkek hastaların başlangıçta % 50,0'sinde splenomegali (vertikal dalak boyutu ≥ 12 cm) varken, 3. ve 6. aylarda hepsinde splenomegali gözlenmişti. Kadın hastalarda başlangıçta % 42,9 splenomegali izlenirken, 3. ve 6. aylarda % 42,9 ve % 50,0'sinde splenomegali saptanmıştır (Tablo 4.2.3). Fakat hem kadın hem de erkek hastalarda 6 aylık izlemde ortalanca vertikal dalak boyutları artış eğiliminde olmakla birlikte bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. FU-FA alan hastalarda vertikal karaciğer ve dalak boyutlarında anlamlı değişiklikler izlenmemiştir.

Oksaliptatinin sebep olduğu sinüzoidal hasarın splenomegali gelişimi ile ilişkili olduğu bilinmektedir [185]. Çalışmanın uzun dönem takip kohortunda FOLFOX-4 almış olan erkek hastalarda vertikal dalak boyutu 12,2 cm (12,0-13,5) olarak hesaplanmıştı ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,02$). Bu hastaların ortalanca vertikal dalak boyutu FU-FA almış olan erkek hastalarla karşılaştırıldığında da yüksek olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,16$) (Tablo 4.2.1). FOLFOX-4 almış olan hastaların % 33,3-100,0'ünde splenomegali mevcutken, FU-FA almış olan hiçbir hastada bulunmamaktaydı (Tablo 4.2.3). Buna göre FOLFOX-4 almış olan hastalarda splenomegali muhtemelen KT bittikten aylar sonra daha belirgin hale gelerek sebat etmektedir. Oksaliptatinin karaciğerde sebep olduğu steatohepatit ve fibrotik değişiklikler sonucu geç dönemde subklinik düzeyde yol açtığı portal hipertansiyon bu durumdan sorumlu olabilir.

Sonuçlarının değerlendiren kişiye göre değişebilmesi, tekrar etme güçlüğü ve örnekleme hataları gibi olumsuz özelliklerine rağmen steatoz, steatohepatit, karaciğerdeki damarsal lezyonlar ve fibrozisi göstermede tek altın standart yöntem halen karaciğer biyopsisidir [202]. Özellikle fonksiyonel MRG teknikleri gibi invazif olmayan yöntemlerin gelişimi gelecek için umut vadetmektedir. Bu yöntemler arasında karaciğerdeki steatoz miktarını en kesin olarak değerlendiren yöntemin MRS olduğu bildirilmektedir [203]. ^1H -MRS ile kabaca karaciğerdeki tüm hepatositlerin içerdiği trigliserit miktarının su miktarına oranı hesaplanmaktadır [204]. Histopatolojik değerlendirmede belli bir büyütme alanındaki hepatositler

arasında yağlanma gözlenen hepatositlerin oranı değerlendirilirken MRS ile elde edilen oranların moleküler düzeyde olduğu unutulmamalıdır. Bu sebepten dolayı teknik olarak MRS ile steatoz şiddeti kesin olarak değerlendirilememektedir. Çeşitli çalışmalarda MRS ile elde edilen yağlanma yüzdesi $\geq$ % 5,0 olduğunda histopatolojik incelemedeki steatoz varlığı ile korelasyonunun kabul edilebilir düzeyde bulunması nedeniyle bu değer steatoz için eşik olarak kabul edilmektedir [203]. Diğer taraftan patolojik olarak değerlendirilebilen inflamasyon varlığı, hepatosit balonlaşması, fibrozis gibi parametreler sadece MRS ile değerlendirilememektedir. Dolayısıyla sadece MRS kullanılarak steatohepatit ve siroz varlığı açısından da yorum yapılamamaktadır. Fakat bazı yayınlarda MRS ile ölçülen yağlanma yüzdesi için çeşitli eşik değerleri konduğunda patolojik steatohepatit tanısına yakın olarak steatohepatit varlığının tahmin edilebileceği de bildirilmektedir [205]. Karaciğerdeki fibrozis varlığını değerlendirmek için kullanılabilecek invazif olmayan yöntemler arasında gadolinyum kontrastlı MRG, MR elastografi ve FibroScan gibi USG yöntemleri yer almaktadır [113, 203]. Bu yöntemlerin de kendilerine özgül avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır.

Hastalardan ardışık karaciğer biyopsileri alınmasının bu çalışma için etik sebeplerle uygun olmaması ve MRS'nin tekrarlanabilirliği ve steatoz varlığını göstermedeki performansının karaciğer biyopsisine çok yakın olması nedeniyle çalışmada histopatolojik değerlendirmeye yer verilmemiştir. Bu durum çalışmanın zayıf yönlerinden birini oluşturmaktadır. Bu nedenle steatoz durumu açısından nisbeten güvenilir yorumlar yapılabilirken, steatohepatit, karaciğerde oluşabilecek damarsal lezyonlar ve fibrozis durumuna yönelik olarak çeşitli klinik ve biyokimyasal belirteçler üzerinden dolaylı olarak yorum yapılabilmektedir.

Serum aminotransferaz düzeylerinin karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozis şiddetiyle korelasyonu olduğu, steatoz ile ilişkisi olmadığı bilinmektedir [81]. Çalışmamızda AST düzeyleri FOLFOX-4 alan hastalarda özellikle de kadınlarda daha belirgin olmak üzere 3. ve 6. aylarda anlamlı olarak artmıştı. Erkek hastalarda 3. ayda artış olurken 6. ayda düşüş görülmüştü. Fakat her iki cinsiyette de ALT düzeylerinde anlamlı değişim izlenmemişti (Tablo 4.1.1 ve 4.1.2). Hastaların 3. ay takiplerinde % 66,7-75,0, 6. ay takiplerinde % 40,0-100,0 oranında AST yüksekliği (> 25 U/L) mevcuttu (Tablo 4.1.4). FU-FA alan hastaların takiplerinde transaminaz

düzeylerinde anlamlı değişim izlenmemiştir (Tablo 4.1.3). Uzun dönem takip kohortunda da FOLFOX-4 almış olan kadın hastalarda daha belirgin olmak üzere AST'de artış gözlenmiştir (Tablo 4.2.2). Bu hastalarda AST yüksekliği % 25,0-50,0 oranında sebat etmekteydi (Tablo 4.2.3). Bu bulgularımızla uyumlu olarak kronik HCV'si olan hastaların değerlendirildiği bazı çalışmalarda da AST düzeylerindeki yükselmenin ALT düzeylerine göre hastalık etkinliği ve fibrozis gelişimi ile korelasyonunun daha anlamlı olduğu bildirilmektedir [83, 84]. AST/ALT oranının > 1,0 olmasının alkolik steatohepatit için de önemli bir bulgu olduğu bilinmektedir [85]. Kesin olarak bilinmemekle birlikte oksaliplatinin bu ajanlara benzer mekanizmalarla hepatotoksisiteye yol açtığı düşünülebilir.

AOYKH'si olan hastaların bir kısmında transaminaz yüksekliği olmaksızın ALP yüksekliği olabileceği ve bu hastalarda karaciğerdeki tutulumun daha şiddetli olabileceği bildirilmekte [87] ve ALP yüksekliğinin fibrozis gelişimine işaret edebileceği düşünülmektedir [88]. Bu hastalarda GGT yüksekliğinin de daha ileri evre AOSH ve fibrozis ile ilişkili olduğu bildirilmektedir [80, 89]. Çalışmamızda FOLFOX-4 alan erkek hastaların takiplerinde ALP düzeyleri de anlamlı olarak yükselmiştir. Bu hastaların % 80,0'inde 6. ayda ALP yüksekliği (> 100 U/L) görülmekteydi (Tablo 4.1.4). Kadın hastalarda da artış mevcuttu. Fakat anlamlı değildi (Tablo 4.1.2). Kadınlarda ALP yüksekliği 6. ayda % 66,7 oranında izlenmiştir (Tablo 4.1.4). Erkek ve kadın hastalarda GGT düzeylerinde anlamlı olmayan bir artış eğilimi izlenmiştir. Total bilirubin düzeyleri özellikle erkek hastaların takibinde klinik olarak anlamlı düzeylerde olmamakla birlikte yükselme eğilimindeydi. Kadın hastalarda da 6. ayda erkeklere benzer bir yükselme izlenmiştir. Uzun dönem takip kohortunda da FOLFOX-4 almış olanlarda ALP, GGT ve total bilirubin kontrol grubu ve FU-FA almış olan hastalara göre daha yüksekti (Tablo 4.2.3). Bir hipoteze göre metabolik sendromda oksidatif stres artışı nedeniyle GGT ve total bilirubin düzeylerinde artış olduğu öne sürülmektedir [92]. KT'nin oksidatif strese artışa yol açtığı bilinmektedir [37]. Oksidatif stres de steatohepatit gelişiminde suçlanmaktadır [36]. Bu sebeple verilen KT'lerin gözlenen GGT ve total bilirubin artışına yol açtığı düşünülebilir. FOLFOX-4 alan hastalarda AST, GGT ve bilirubin düzeylerinde gözlenen artış oksaliplatin ilişkili hepatotoksisiteye işaret edebilir. Fakat AST ve bilirubinin sadece karaciğere özgül olan belirteçler olmaması nedeniyle bu

yüksekliklerin oksaliplatinin doku yıkımı (tümör, vb.) veya hemoliz gibi diğer başka etkilerine de ait olması mümkündür. FOLFOX-4 alan hastalarda geç dönemde kolestaz enzimlerinde gözlenen artış oksaliplatinin karaciğerde sebep olduğu bildirilen sinüzoidal hasara bağlı olabilir.

Karaciğer biyopsisi gereksinimini azaltmak üzere karaciğerde fibrozis varlığını tahmin etmeye yönelik çeşitli skorlama sistemleri öne sürülmektedir. ATO indeksi, FİB-4 skoru, AOYKH ve BARD skoru bunlardan bazılarıdır [101-112]. Bu skorlama sistemleri özellikle viral hepatiti olan hastalarda denenerek bu hasta gruplarındaki geçerlilikleri ve patolojik tanı ile korelasyonları gösterilmiştir. Bu skorlar transaminaz düzeyleri, VKİ, trombosit sayısı gibi bazı parametreleri içermektedir. FOLFOX-4 alan hastaların takibinde bu skorlarda anlamlı yükselmeler olduğu, FU-FA alanlarda ise değişim olmadığı gözlenmişti (Tablo 4.1.1, 4.1.2 ve 4.1.3). Bu yükselmenin özellikle AST ve trombosit sayısındaki değişimlerden kaynaklandığı görülmektedir. Hastaların takibinde FOLFOX-4 alan hastalarda anlamlı trombositopeni gelişirken, bu durum FU-FA alan hastalarda gözlenmemiştir. Uzun dönem takip kohortunda FOLFOX-4 almış olan hastalarda trombositopeninin devam ettiği görülmekteydi. Oksaliplatinin kemik iliğini baskılamasının yanı sıra idiyosenkratik ve aşırı duyarlılık tepkimeleri yoluyla ve splenomegaliye yol açarak trombositopeniye sebep olduğu bilinmektedir [184, 185]. Çalışmada oksaliplatin alan hastalardaki trombosit düşüklüğünün karaciğer toksisitesi ile bağlantısını gösterebilecek bir ilişki elde edilmemiş olmakla birlikte bu hastalarda trombositopeni varlığı karaciğerde fibrozis gelişimini öngörmeye kullanılabilir. Kesin bir yorum yapılabilmesi için oksaliplatin alan hastalarda bu skorlama sistemlerinin geçerliliğinin ortaya konması gerekmektedir.

Fibrozise benzer şekilde steatozu değerlendirmeye yönelik olarak da çeşitli skorlama sistemleri öne sürülmektedir. HSI, YKI ve LAP skoru bunlardan bazılarıdır [96-100]. FOLFOX-4 ve FU-FA alan hastaların izleminde ve restrospektif kohorttaki hastalarda bu skorlarda anlamlı değişimler izlenmemiştir. Fakat bu skorların prospektif kohortta KT başladıktan 3 ve 6 ay sonra özellikle de erkek hastalarda MRG ile ölçülen yağlanma yüzdesiyle korelasyon gösterdikleri görülmüştür. Bu hasta grubundaki kullanımlarının geçerliliğinin gösterilmesi gerekmele birlikte bu skorlar steatoz varlığı açısından fikir verebilir.

Leptinin steatozdan koruyucu, fakat profibrojenik etkileri olduğu ve serum leptin düzeylerinin vücut yağ kitlesi ile orantılı olduğu bilinmektedir [125, 126]. Serum düzeylerinin steatoz şiddetiyle korelasyonu olduğu düşünülmekte, fibrozis ile ilişkisi kesin olarak bilinmemektedir [130, 131]. Çalışmamızda FOLFOX-4 ve FU-FA alan hastaların takiplerinde leptin düzeylerinde anlamlı değişim izlenmemiştir. Uzun dönem takip kohortundaki hastalarda da leptin düzeyleri kontrol grubuna benzerdi. Fakat leptin düzeyleri VKİ, kalça ve bel çevresi, yağlanma yüzdesi, HSI, YKİ ve LAP skoru gibi parametrelerle pozitif korelasyon göstermekteydi. Leptin düzeylerinin vücut yağ kitlesini ve karaciğer yağlanmasını yansıtabileceği söylenebilir. Çalışmamızdaki hastaların takiplerinde VKİ'lerinde anlamlı değişim olmaması nedeniyle leptin düzeylerindeki değişim sadece steatoz durumuyla ilişkilendirilebilir. FOLFOX-4 alan hastaların takibinde anlamlı yağlanma artışı görülmediği için leptin düzeyleri artmamış olabilir. FU-FA alan hastalarda yağlanmada artış gözlenmekle birlikte bu gruptaki hasta sayısının az olması nedeniyle leptin düzeylerinde beklenen artış gösterilememiş olabilir. Uzun dönem takip kohortundaki FOLFOX-4 alan hastalarda da yağlanma artışı izlendiği halde leptin düzeylerinin yükselmemesi de bu hastalarda steatoza eşlik edebilecek diğer olası patolojilere (fibrozis, vb.) bağlanabilir. Leptin düzeylerinin ana belirleyicisinin VKİ olması ve çalışmamızdaki hastaların çoğunun aşırı kilolu veya obez olması nedeniyle karaciğer yağlanmasının leptin düzeylerini etkileyememesi de diğer olası bir açıklamadır.

Adiponektin anti-inflamatuvar sitokinlerin salınımını artırarak inflamasyonu azaltmaktadır. Düzeylerinin vücut yağ kitlesi ile ters orantılı olduğu ve obezite ve tip 2 DM'de serum düzeylerinin azaldığı bilinmektedir [134]. Çalışmamızda adiponektin düzeyleri erkek hastalarda daha belirgin olmak üzere bel çevresi, vertikal karaciğer boyutu ve HSI ile anlamlı negatif korelasyon göstermekteydi. FOLFOX-4 alanlarda başlangıçtaki serum adiponektin düzeyleri kadınlarda erkeklere göre yüksekken takipte bu fark kaybolmuştu. Bu fark tip 2 DM sıklığının erkeklerde daha yüksek olması ile ilişkili olabilir. Hastaların 3. ve 6. ay takiplerinde açlık kan şekerlerinin yükselme eğiliminde olduğu görülmüştü. Bu durum adiponektin düzeylerinde düşüşe yol açarak erkek ve kadın hastalardaki düzeylerin benzer seyrine yol açmış olabilir.

Prospektif kohorttaki hastaların takibinde adiponektin düzeylerinde anlamlı değişim izlenmemiştir. Fakat uzun dönem takip kohortunda adiponektin düzeyleri FOLFOX-4 alanlarda FU-FA alanlara göre anlamlı olarak daha düşüktü. Adiponektin düzeylerindeki düşüklüğün şiddetli steatoz ve AOSH varlığına işaret edebileceği bildirilmektedir [136]. Oksaliplatin almış olan hastalardaki adiponektin düşüklüğü oksaliplatinin geç dönemde AOSH'ye yol açtığına işaret edebilir.

Rezistinin insanlarda inflamasyon ve fibrozis gelişiminde görev aldığı düşünülmektedir [138]. Çalışmamızda FOLFOX-4 ve FU-FA alan hastalarda rezistin düzeyleri artma eğiliminde olup, bu artış anlamlı düzeyde değildi. Uzun dönem takip kohortundaki hastalarda da kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmamaktaydı. Fakat kadın hastalarda rezistin düzeylerinin CRP ile pozitif korelasyonu olduğu gözlenmişti. Bu bulgular rezistinin inflamasyon sürecinde rol aldığı bilgisini destekleyebilir.

Grelın düzeylerinin VKİ ile negatif korelasyonu olduğu ve grelinin karaciğerde steatoz oluşumuna yol açabileceği bildirilmektedir [148, 150]. Çalışmamızda FOLFOX-4 ve FU-FA alan hastaların takiplerinde grelin düzeylerinde anlamlı bir değişim izlenmemiştir. Grelın düzeylerinin diğer parametrelerle de belirgin bir korelasyonu bulunmamaktaydı. Grelinin plazmadaki proteinazların yıkımına duyarlı olması nedeniyle çalışılacak örneklerin aprotinin gibi proteaz inhibitörleri ile muamele edilerek saklanması ve çalışılması bazı yazarlar tarafından önerilmekte, aksi takdirde elde edilecek sonuçların beklenenden daha düşük olabileceği bildirilmektedir [206, 207]. Grelın düzeylerinde değişim izlenmemesi çalışmamızda kullanılan örneklerin proteaz inhibitörü ile muamele edilmemesi nedeniyle oluşabilecek ölçüm hatalarına bağlı olabilir.

Hipomagnezemi ve hipokalsemi platin bileşiklerinin bilinen yan etkileridir. Hipomagnezemi varlığının ayrıca hipokalsemiye yol açtığı da bilinmektedir. Düşük magnezyum düzeylerinin lipid peroksidasyonu ve sitokin üretimi gibi steatohepatit ve fibrozis gelişiminde suçlanan basamakları tetikleyebileceği düşünülmektedir [181, 182]. Çalışmamızda FOLFOX-4 alan kadın hastalarda düzeltilmiş kalsiyum düzeylerinde düşüş izlenmişti. Fakat hastaların hiçbirinde hipokalsemi (düzeltilmiş kalsiyum < 8,5 mg/dL) izlenmemiştir. Kadınlarda serum magnezyum düzeyleri de düşme eğilimindeydi. Erkek hastalarda serum magnezyum ve kalsiyum düzeylerinde

düşme izlenmemiştir. Çalışmamızda hastaların kalsiyum ve magnezyum replasmanı almaları serbest olduğundan hipokalsemi ve hipomagnezemi gözlenmemiş olabilir. Magnezyumun intraselüler sıvıda daha yoğun bulunması nedeniyle de serum ölçümleri gerçek magnezyum eksikliğini tam yansıtmayabilir. Bulgularımız kuvvetle desteklememekle birlikte hipomagnezeminin oksaliplatin ilişkili steatoza katkıda bulunması mümkün olabilir.

FOLFOX-4 alan hastalarda başlangıçtaki serum ürik asit düzeyi erkeklerde kadın hastalara göre anlamlı olarak yüksekti. Ürik asit düzeyleri erkek hastaların takibinde anlamlı olarak düşmüştü. FOLFOX-4 alan kadın hastalarda ve FU-FA alanlarda anlamlı değişim izlenmemiştir. Ürik asit düzeylerinin diyetle protein alımından etkilendiği bilinmektedir. KT alan hastalar bilinçli olarak veya bulantı, mukozit, vb. nedenlerle oral alımlarını azaltabilmektedir. Hastalarda ürik asit düzeyinde gözlenen düşüş bu sebeple ortaya çıkmış olabilir. Bazı yayınlarda yüksek ürik asit düzeylerinin AOYKH için bağımsız risk faktörü olabileceği bildirilmekle birlikte [169-171] çalışmamızın sonuçlarına göre ürik asit yüksekliğinin AOYKH gelişiminde doğrudan bir etkisi olmayabilir.

FOLFOX-4 ve FU-FA alan hastaların takibinde CRP düzeylerinde anlamlı değişim izlenmemiştir. Fakat uzun dönem takip kohortunda FOLFOX-4 almış olan kadınlarda CRP kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti. Bu hastaların karaciğerlerindeki yağlanma yüzdesinde anlamlı olmayan artış mevcuttu. Literatürde AOYKH ve metabolik sendromun araştırıldığı çalışmalarda subklinik düzeyde inflamasyonun bir göstergesi olarak hs-CRP kullanılmıştır. Çalışmamızda CRP ölçümleri yapılmış olması nedeniyle gözlenebilecek olası subklinik değişimler sonuçlara yansımamış olabilir. CRP steatohepatitteki inflamasyonu göstermede optimal bir belirteç olmayabilir.

FOLFOX-4 alan kadın hastaların takibinde homosistein düzeylerinde başlangıca göre anlamlı yükselme izlenmiştir. Erkeklerde de anlamlı olmayan bir yükselme eğilimi mevcuttu. FU-FA alan hastalarda ise anlamlı değişim izlenmemiştir. Homosistein düzeyleri uzun dönem takip kohortunda FU-FA almış olan erkek hastalarda kontrol grubu ve FOLFOX-4 almış olanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Bu hastalar FOLFOX-4 almış olanlara göre anlamlı olarak daha yaşlıydı. FOLFOX-4 almış olan

kadın hastaların homosistein düzeyleri de kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü. Bu hastalar kontrol grubundan daha gençti. Homosistein düzeylerinin kronik olarak yüksekliği ateroskleroz ve venöz/arteriyel tromboz gelişiminde suçlanmaktadır. AOSH’de düzeylerinin yükseldiği ve steatozu steatohepatitten ayırt etmede kullanılabileceği bildirilmektedir [172, 173, 176]. Homosistein yüksekliğinin ateroskleroz ile ilişkisi de bilinmektedir. Çalışmamızda izlenen homosistein yüksekliği daha çok yaşlı hastaların oluşturduğu gruplarda izlenmiştir. Bu hastalarda ateroskleroz sıklığının yüksek olması izlenen artıştan sorumlu olabilir [208]. İzlenen artış KT’nin vasküler sistem ve karaciğer üzerindeki etkisi ile de ilişkili olabilir. Fakat eldeki sonuçlarla homosistein yüksekliğinin AOSH ile ilişkisi hakkında kesin bir yorum yapılamamaktadır.

Çalışmamızda inflamatuvar belirteçlerde ortaya çıkan değişimler genel olarak FOLFOX-4 alan hastalarda daha belirgindi. Bu durum steatoz sıklığındaki artışla birlikte düşünüldüğünde 5-FU ile kıyaslandığında oksaliplatinin karaciğerde daha baskın olarak inflamatuvar bir sürece sebep olduğu, 5-FU’nun ise inflamasyona yol açmaksızın yağlanmayla seyreden bir etkiye sahip olduğu öne sürülebilir. Yine 5-FU uygulamaları arasında karaciğer toksisitesi açısından fark olabileceği düşünülmektedir. Bolus 5-FU uygulaması infüzyonel 5-FU’ya göre daha sık olarak akut karaciğer yağlanmasına yol açabilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmadan elde edilen bulgular kısaca şu şekilde özetlenebilir. MRG ile gösterilen karaciğer yağlanması hem FOLFOX-4 alan hem de FU-FA alan hastaların takiplerinde artış göstermektedir. KT süresince yağlanma miktarında ortaya çıkan artış FU-FA alan hastalarda daha belirgin olmaktadır. Bu durum FU-FA protokolünde 5-FU'nun bolus olarak verilmesi ile ilişkili olabilir. Mevcut literatür değerlendirildiğinde bolus 5-FU'nun bu etkisinin akut ve geri dönüşümlü olması beklenmektedir. KT sonrası geç dönemde muhtemelen FOLFOX-4 alan hastalarda yağlanma şiddeti artarak devam etmekteyken FU-FA alan hastalarda geç dönemde karaciğerdeki yağlanma gerilemekte ve kaybolmaktadır. Oksaliplatin alan hastalarda literatürde belirtildiği üzere steatohepatitin yanında vasküler lezyonların görülmesi de olasıdır. FU-FA alan hastalardan farklı olarak FOLFOX-4 alan hastalarda özellikle geç dönemde splenomegali görülmekte ve trombositopeni sebat etmektedir. Yine FOLFOX-4 alan hastalarda hem KT süresince hem de geç dönemde AST, GGT ve total bilirubin düzeylerinde artış izlenmektedir. Literatürde öne sürülen çeşitli steatoz ve fibrozis skorlama sistemleri yüksek riskli hastaların belirlenmesinde kullanılabilir. Fakat daha önce bu skorların bu hasta grubundaki patolojik korelasyonları ve geçerliliklerinin belirlenmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Leptin düzeyleri vücut yağ kitlesini yansıtmakta ve VKİ ve karaciğer yağlanması ile korelasyon göstermektedir. Fakat serum düzeylerinin ana belirleyicisinin VKİ olması nedeniyle VKİ yüksek olan hastalarda karaciğer yağlanmasını araştırmak için uygun bir parametre olmayabilir. Adiponektinin karaciğerdeki yağlanma ile gözlenen negatif korelasyonu steatohepatiti değerlendirmek için uygun bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Rezistin düzeylerinin inflamasyon parametreleriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada araştırılan parametreler ve grelin düzeyleri arasında göze çarpan anlamlı bir ilişki izlenmemiştir. MRG ile yağlanma yüzdesinin değerlendirilmesi bu hastalarda uygun ve pratik bir yöntem olabilir.

Gözlemsel bir çalışma olması nedeniyle sonuçlar üzerinde etkisi olabilecek diğer muhtemel etkilerin kontrol edilememesi ve çalışmaya alınan hastaların heterojen özelliklerde oluşu bu çalışmadan elde edilen sonuçların yorumlanmasını

güçleştirmektedir. Fakat bu hasta grubunda çeşitli parametrelerin değerlendirilmiş olması ve hastaların prospektif olarak takip edilmiş olması çalışmanın güçlü yönleridir. Bu çalışmadan elde edilen çeşitli bulgu ve sonuçların genellenmesi zor olmakla birlikte elde edilen bilgilerin ileride yapılacak daha büyük kontrollü çalışmalar için yol gösterebileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994; 343: 1405-1410.
2. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239: 818-825; discussion 825-817.
3. Bismuth H, Adam R, Levi F et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996; 224: 509-520; discussion 520-502.
4. Adam R, Delvart V, Pascal G et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004; 240: 644-657; discussion 657-648.
5. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 460-466.
6. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2065-2072.
7. Aloia T, Sebagh M, Plasse M et al. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4983-4990.
8. Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM et al. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2007; 94: 274-286.

9. Peppercorn PD, Reznek RH, Wilson P et al. Demonstration of hepatic steatosis by computerized tomography in patients receiving 5-fluorouracil-based therapy for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998; 77: 2008-2011.
10. Sorensen P, Edal AL, Madsen EL et al. Reversible hepatic steatosis in patients treated with interferon alfa-2a and 5-fluorouracil. *Cancer* 1995; 75: 2592-2596.
11. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS et al. Hepatic toxicity associated with fluorouracil plus levamisole adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2386-2390.
12. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 519-520.
13. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-1740.
14. Bosset JF, Collette L, Calais G et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114-1123.
15. Benson AB, 3rd, Schrag D, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3408-3419.
16. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1356-1363.
17. Gray R, Barnwell J, McConkey C et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007; 370: 2020-2029.
18. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343-2351.

19. Tournigand C, Andre T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229-237.
20. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3502-3508.
21. Lievre A, Samalin E, Mitry E et al. Bevacizumab plus FOLFIRI or FOLFOX in chemotherapy-refractory patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective study. *BMC Cancer* 2009; 9: 347.
22. Boccia RV, Cosgriff TM, Headley DL et al. A phase II trial of FOLFOX6 and cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2010; 9: 102-107.
23. Raoul JL, Van Laethem JL, Peeters M et al. Cetuximab in combination with irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid (FOLFIRI) in the initial treatment of metastatic colorectal cancer: a multicentre two-part phase I/II study. *BMC Cancer* 2009; 9: 112.
24. Twelves C, Wong A, Nowacki MP et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2696-2704.
25. Berardi R, Onofri A, Pistelli M et al. Panitumumab: the evidence for its use in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Core Evid* 2010; 5: 61-76.
26. Salt WB, 2nd. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a comprehensive review. *J Insur Med* 2004; 36: 27-41.
27. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-438.

28. Hilden M, Christoffersen P, Juhl E, Dalgaard JB. Liver histology in a 'normal' population--examinations of 503 consecutive fatal traffic casualties. *Scand J Gastroenterol* 1977; 12: 593-597.
29. Hornboll P, Olsen TS. Fatty changes in the liver: the relation to age, overweight and diabetes mellitus. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A* 1982; 90: 199-205.
30. McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 255-262.
31. Mulhall BP, Ong JP, Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 1136-1143.
32. Teli MR, James OF, Burt AD et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995; 22: 1714-1719.
33. McCullough AJ. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40 Suppl 1: S17-29.
34. Regimbeau JM, Colombat M, Mognol P et al. Obesity and diabetes as a risk factor for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004; 10: S69-73.
35. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845.
36. Begriche K, Igoudjil A, Pessayre D, Fromenty B. Mitochondrial dysfunction in NASH: causes, consequences and possible means to prevent it. *Mitochondrion* 2006; 6: 1-28.
37. Laurent A, Nicco C, Chereau C et al. Controlling tumor growth by modulating endogenous production of reactive oxygen species. *Cancer Res* 2005; 65: 948-956.
38. Zeiss J, Merrick HW, Savolaine ER et al. Fatty liver change as a result of hepatic artery infusion chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 1990; 13: 156-160.

39. Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW et al. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 2005; 200: 845-853.
40. Parikh AA, Gentner B, Wu TT et al. Perioperative complications in patients undergoing major liver resection with or without neoadjuvant chemotherapy. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 1082-1088.
41. Karoui S, Boubaker J, Filali A. [Technical aspects and indications of anorectal manometry]. *Tunis Med* 2005; 83: 315-319.
42. Willmot FC, Robertson GW. Senecio disease, or cirrhosis of the liver due to senecio poisoning. *Lancet* 1920; 196(2): 848-849.
43. El-Sayed MH, El-Haddad A, Fahmy OA et al. Liver disease is a major cause of mortality following allogeneic bone-marrow transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 1347-1354.
44. Reiss U, Cowan M, McMillan A, Horn B. Hepatic venoocclusive disease in blood and bone marrow transplantation in children and young adults: incidence, risk factors, and outcome in a cohort of 241 patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 746-750.
45. Deleve LD, Wang X, Tsai J et al. Sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease) in the rat is prevented by matrix metalloproteinase inhibition. *Gastroenterology* 2003; 125: 882-890.
46. Bengtsson T, Orselius K, Wettero J. Role of the actin cytoskeleton during respiratory burst in chemoattractant-stimulated neutrophils. *Cell Biol Int* 2006; 30: 154-163.
47. Wanless IR. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: a report of 64 cases among 2,500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. *Hepatology* 1990; 11: 787-797.

48. van den Broek MA, Olde Damink SW, Driessen A et al. Nodular regenerative hyperplasia secondary to neoadjuvant chemotherapy for colorectal liver metastases. *Case Report Med* 2009; 2009: 457975.
49. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2006; 243: 1-7.
50. Brouquet A, Benoist S, Julie C et al. Risk factors for chemotherapy-associated liver injuries: A multivariate analysis of a group of 146 patients with colorectal metastases. *Surgery* 2009; 145: 362-371.
51. Ribero D, Wang H, Donadon M et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer* 2007; 110: 2761-2767.
52. Klinger M, Eipeldauer S, Hacker S et al. Bevacizumab protects against sinusoidal obstruction syndrome and does not increase response rate in neoadjuvant XELOX/FOLFOX therapy of colorectal cancer liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 515-520.
53. Marcos A. Right lobe living donor liver transplantation: a review. *Liver Transpl* 2000; 6: 3-20.
54. Vauthey JN, Pawlik TM, Abdalla EK et al. Is extended hepatectomy for hepatobiliary malignancy justified? *Ann Surg* 2004; 239: 722-730; discussion 730-722.
55. Behrns KE, Tsiotos GG, DeSouza NF et al. Hepatic steatosis as a potential risk factor for major hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 1998; 2: 292-298.
56. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S et al. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000; 191: 38-46.

57. McCormack L, Capitanich P, Quinonez E. Liver surgery in the presence of cirrhosis or steatosis: Is morbidity increased? *Patient Saf Surg* 2008; 2: 8.
58. Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A et al. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 1034-1044.
59. Gomez D, Malik HZ, Bonney GK et al. Steatosis predicts postoperative morbidity following hepatic resection for colorectal metastasis. *Br J Surg* 2007; 94: 1395-1402.
60. Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E et al. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg* 2008; 247: 118-124.
61. Kandutsch S, Klinger M, Hacker S et al. Patterns of hepatotoxicity after chemotherapy for colorectal cancer liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 1231-1236.
62. Hubert C, Fervaille C, Sempoux C et al. Prevalence and clinical relevance of pathological hepatic changes occurring after neoadjuvant chemotherapy for colorectal liver metastases. *Surgery* 2010; 147: 185-194.
63. Welsh FK, Tilney HS, Tekkis PP et al. Safe liver resection following chemotherapy for colorectal metastases is a matter of timing. *Br J Cancer* 2007; 96: 1037-1042.
64. Hewes JC, Dighe S, Morris RW et al. Preoperative chemotherapy and the outcome of liver resection for colorectal metastases. *World J Surg* 2007; 31: 353-364; discussion 365-356.
65. Tanaka K, Adam R, Shimada H et al. Role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of multiple colorectal metastases to the liver. *Br J Surg* 2003; 90: 963-969.

66. Sahajpal A, Vollmer CM, Jr., Dixon E et al. Chemotherapy for colorectal cancer prior to liver resection for colorectal cancer hepatic metastases does not adversely affect peri-operative outcomes. *J Surg Oncol* 2007; 95: 22-27.

67. Pawlik TM, Olin K, Gleisner AL et al. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 860-868.

68. Mehta NN, Ravikumar R, Coldham CA et al. Effect of preoperative chemotherapy on liver resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 782-786.

69. Scoggins CR, Campbell ML, Landry CS et al. Preoperative chemotherapy does not increase morbidity or mortality of hepatic resection for colorectal cancer metastases. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 35-41.

70. D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW et al. The predictive value of donor liver biopsies on the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23: 1536-1537.

71. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2467-2474.

72. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313-1321.

73. Perrault J, McGill DB, Ott BJ, Taylor WF. Liver biopsy: complications in 1000 inpatients and outpatients. *Gastroenterology* 1978; 74: 103-106.

74. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* 1986; 2: 165-173.

75. Karmen A, Wroblewski F, Ladue JS. Transaminase activity in human blood. *J Clin Invest* 1955; 34: 126-131.
76. Kallai L, Hahn A, Roeder V, Zupanic V. Correlation between Histological Findings and Serum Transaminase Values in Chronic Diseases of the Liver. *Acta Med Scand* 1964; 175: 49-56.
77. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11: 74-80.
78. Mofrad P, Contos MJ, Haque M et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003; 37: 1286-1292.
79. Uslusoy HS, Nak SG, Gulten M, Biyikli Z. Non-alcoholic steatohepatitis with normal aminotransferase values. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1863-1868.
80. Junior WS, Nonino-Borges CB. Clinical predictors of different grades of nonalcoholic fatty liver disease. *Obes Surg* 2012; 22: 248-252.
81. Suzuki A, Lymp J, Sauver JS et al. Values and limitations of serum aminotransferases in clinical trials of nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2006; 26: 1209-1216.
82. Prati D, Taioli E, Zanella A et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137: 1-10.
83. Stransky J, Ryzlova M, Stritesky J, Horak J. [Aspartate aminotransferase (AST) more than alanine aminotransferase (ALT) levels predict the progression of liver fibrosis in chronic HCV infection]. *Vnitr Lek* 2002; 48: 924-928.
84. Assy N, Minuk GY. Serum aspartate but not alanine aminotransferase levels help to predict the histological features of chronic hepatitis C viral infections in adults. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1545-1550.

85. Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1018-1022.
86. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356-1362.
87. Pantsari MW, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease presenting with an isolated elevated alkaline phosphatase. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 633-635.
88. Kocabay G, Telci A, Tutuncu Y et al. Alkaline phosphatase: can it be considered as an indicator of liver fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis with type 2 diabetes? *Bratisl Lek Listy* 2011; 112: 626-629.
89. Tahan V, Canbakan B, Balci H et al. Serum gamma-glutamyltranspeptidase distinguishes non-alcoholic fatty liver disease at high risk. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 1433-1438.
90. Onat A, Can G, Ornek E et al. Serum gamma-Glutamyltransferase: Independent Predictor of Risk of Diabetes, Hypertension, Metabolic Syndrome, and Coronary Disease. *Obesity (Silver Spring)* 2011.
91. Lim JS, Yang JH, Chun BY et al. Is serum gamma-glutamyltransferase inversely associated with serum antioxidants as a marker of oxidative stress? *Free Radic Biol Med* 2004; 37: 1018-1023.
92. Giral P, Ratzu V, Couvert P et al. Plasma bilirubin and gamma-glutamyltransferase activity are inversely related in dyslipidemic patients with metabolic syndrome: relevance to oxidative stress. *Atherosclerosis* 2010; 210: 607-613.

93. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Weight loss and non-alcoholic fatty liver disease: falls in gamma-glutamyl transferase concentrations are associated with histologic improvement. *Obes Surg* 2006; 16: 1278-1286.

94. Silva IS, Ferraz ML, Perez RM et al. Role of gamma-glutamyl transferase activity in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 314-318.

95. Bedogni G, Pietrobelli A, Heymsfield SB et al. Is body mass index a measure of adiposity in elderly women? *Obes Res* 2001; 9: 17-20.

96. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F et al. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005; 42: 44-52.

97. Lee JH, Kim D, Kim HJ et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 503-508.

98. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* 2006; 6: 33.

99. Kahn HS. The "lipid accumulation product" performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord* 2005; 5: 26.

100. Bedogni G, Kahn HS, Bellentani S, Tiribelli C. A simple index of lipid overaccumulation is a good marker of liver steatosis. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 98.

101. Shah AG, Smith PG, Sterling RK. Comparison of FIB-4 and APRI in HIV-HCV coinfecting patients with normal and elevated ALT. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 3038-3044.

102. Mendeni M, Foca E, Gotti D et al. Evaluation of liver fibrosis: concordance analysis between noninvasive scores (APRI and FIB-4) evolution and

predictors in a cohort of HIV-infected patients without hepatitis C and B infection. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 1164-1173.

103. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology* 2011; 53: 726-736.

104. Adler M, Gulbis B, Moreno C et al. The predictive value of FIB-4 versus FibroTest, APRI, FibroIndex and Forns index to noninvasively estimate fibrosis in hepatitis C and nonhepatitis C liver diseases. *Hepatology* 2008; 47: 762-763; author reply 763.

105. Pissaia A, Jr., Borderie D, Bernard D et al. APRI and FIB-4 Scores Are Useful After Liver Transplantation Independently of Etiology. *Transplant Proc* 2009; 41: 679-681.

106. Mallet V, Dhalluin-Venier V, Roussin C et al. The accuracy of the FIB-4 index for the diagnosis of mild fibrosis in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 409-415.

107. Kim BK, Kim do Y, Park JY et al. Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients. *Liver Int* 2010; 30: 546-553.

108. Ruffillo G, Fassio E, Alvarez E et al. Comparison of NAFLD fibrosis score and BARD score in predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2011; 54: 160-163.

109. Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45: 846-854.

110. Pimentel SK, Strobel R, Goncalves CG et al. Evaluation of the nonalcoholic fat liver disease fibrosis score for patients undergoing bariatric surgery. *Arq Gastroenterol* 2010; 47: 170-173.

111. Qureshi K, Clements RH, Abrams GA. The utility of the "NAFLD fibrosis score" in morbidly obese subjects with NAFLD. *Obes Surg* 2008; 18: 264-270.
112. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL et al. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut* 2008; 57: 1441-1447.
113. Taouli B, Ehman RL, Reeder SB. Advanced MRI methods for assessment of chronic liver disease. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 14-27.
114. Johnson NA, Walton DW, Sachinwalla T et al. Noninvasive assessment of hepatic lipid composition: Advancing understanding and management of fatty liver disorders. *Hepatology* 2008; 47: 1513-1523.
115. Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, Sirlin CB. Quantitative Assessment of Liver Fat with Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy. *J Magn Reson Imaging* 2011; 34: spcone.
116. Szczepaniak LS, Babcock EE, Schick F et al. Measurement of intracellular triglyceride stores by H spectroscopy: validation in vivo. *Am J Physiol* 1999; 276: E977-989.
117. McPherson S, Jonsson JR, Cowin GJ et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopy accurately estimate the severity of steatosis provided the stage of fibrosis is considered. *J Hepatol* 2009; 51: 389-397.
118. Wong VW, Chu WC, Wong GL et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut* 2012; 61: 409-415.
119. Parola M, Marra F. Adipokines and redox signaling: impact on fatty liver disease. *Antioxid Redox Signal* 2011; 15: 461-483.
120. Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 461S-465S.

121. Naveau S, Giraud V, Borotto E et al. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997; 25: 108-111.
122. Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999; 29: 1215-1219.
123. Wolk A, Gridley G, Svensson M et al. A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 2001; 12: 13-21.
124. Myers MG, Cowley MA, Munzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu Rev Physiol* 2008; 70: 537-556.
125. Andreelli F, Foretz M, Knauf C et al. Liver adenosine monophosphate-activated kinase- α 2 catalytic subunit is a key target for the control of hepatic glucose production by adiponectin and leptin but not insulin. *Endocrinology* 2006; 147: 2432-2441.
126. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med* 2008; 14: 741-751.
127. Marra F, Bertolani C. Adipokines in liver diseases. *Hepatology* 2009; 50: 957-969.
128. Kukla M, Mazur W, Buldak RJ, Zwirska-Korczala K. Potential role of leptin, adiponectin and the novel adipokines-visfatin, chemerin and vaspin-in chronic hepatitis. *Mol Med* 2011.
129. Ikejima K, Takei Y, Honda H et al. Leptin receptor-mediated signaling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat. *Gastroenterology* 2002; 122: 1399-1410.
130. Uygun A, Kadayifci A, Yesilova Z et al. Serum leptin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3584-3589.

131. Chitturi S, Farrell G, Frost L et al. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity? *Hepatology* 2002; 36: 403-409.
132. Hara K, Horikoshi M, Yamauchi T et al. Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 1357-1362.
133. Bluher M, Brennan AM, Kelesidis T et al. Total and high-molecular weight adiponectin in relation to metabolic variables at baseline and in response to an exercise treatment program: comparative evaluation of three assays. *Diabetes Care* 2007; 30: 280-285.
134. Tsochatzis EA, Papatheodoridis GV, Archimandritis AJ. Adipokines in nonalcoholic steatohepatitis: from pathogenesis to implications in diagnosis and therapy. *Mediators Inflamm* 2009; 2009: 831670.
135. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116: 1784-1792.
136. Hui JM, Hodge A, Farrell GC et al. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology* 2004; 40: 46-54.
137. Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia* 2008; 51: 1947-1953.
138. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 300: 472-476.
139. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-312.

140. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES et al. Resistin / Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans. *Diabetes* 2001; 50: 2199-2202.

141. Pagano C, Soardo G, Pilon C et al. Increased serum resistin in nonalcoholic fatty liver disease is related to liver disease severity and not to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1081-1086.

142. Perseghin G, Bonfanti R, Magni S et al. Insulin resistance and whole body energy homeostasis in obese adolescents with fatty liver disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291: E697-703.

143. Yagmur E, Trautwein C, Gressner AM, Tacke F. Resistin serum levels are associated with insulin resistance, disease severity, clinical complications, and prognosis in patients with chronic liver diseases. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1244-1252.

144. Kojima M, Hosoda H, Date Y et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660.

145. Longo KA, Govek EK, Nolan A et al. Pharmacologic inhibition of ghrelin receptor signaling is insulin sparing and promotes insulin sensitivity. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 339: 115-124.

146. van der Lely AJ. Ghrelin and new metabolic frontiers. *Horm Res* 2009; 71 Suppl 1: 129-133.

147. van der Lely AJ, Tschop M, Heiman ML, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev* 2004; 25: 426-457.

148. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 240-244.

149. Gutierrez-Grobe Y, Villalobos-Blasquez I, Sanchez-Lara K et al. High ghrelin and obestatin levels and low risk of developing fatty liver. *Ann Hepatol* 2010; 9: 52-57.
150. Choi K, Roh SG, Hong YH et al. The role of ghrelin and growth hormone secretagogues receptor on rat adipogenesis. *Endocrinology* 2003; 144: 754-759.
151. Davies JS, Kotokorpi P, Eccles SR et al. Ghrelin induces abdominal obesity via GHS-R-dependent lipid retention. *Mol Endocrinol* 2009; 23: 914-924.
152. Marchesini G, Pagotto U, Bugianesi E et al. Low ghrelin concentrations in nonalcoholic fatty liver disease are related to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5674-5679.
153. Yalniz M, Bahcecioglu IH, Ataseven H et al. Serum adipokine and ghrelin levels in nonalcoholic steatohepatitis. *Mediators Inflamm* 2006; 2006: 34295.
154. Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 987-1000.
155. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M et al. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology* 1990; 12: 1179-1186.
156. Anty R, Bekri S, Luciani N et al. The inflammatory C-reactive protein is increased in both liver and adipose tissue in severely obese patients independently from metabolic syndrome, Type 2 diabetes, and NASH. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1824-1833.
157. Targher G, Bertolini L, Scala L et al. Non-alcoholic hepatic steatosis and its relation to increased plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in non-diabetic men. Role of visceral adipose tissue. *Diabet Med* 2005; 22: 1354-1358.

158. Koruk M, Taysi S, Savas MC et al. Serum levels of acute phase proteins in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Turk J Gastroenterol* 2003; 14: 12-17.
159. Yoneda M, Mawatari H, Fujita K et al. High-sensitivity C-reactive protein is an independent clinical feature of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and also of the severity of fibrosis in NASH. *J Gastroenterol* 2007; 42: 573-582.
160. Hui JM, Farrell GC, Kench JG, George J. High sensitivity C-reactive protein values do not reliably predict the severity of histological changes in NAFLD. *Hepatology* 2004; 39: 1458-1459.
161. Zimmermann E, Anty R, Tordjman J et al. C-reactive protein levels in relation to various features of non-alcoholic fatty liver disease among obese patients. *J Hepatol* 2011; 55: 660-665.
162. Ndumele CE, Nasir K, Conceicao RD et al. Hepatic steatosis, obesity, and the metabolic syndrome are independently and additively associated with increased systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 1927-1932.
163. Groblewska M, Mroczko B, Wereszczynska-Siemiatkowska U et al. Serum interleukin 6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) levels in colorectal adenoma and cancer patients. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 1423-1428.
164. Dymicka-Piekarska V, Matowicka-Karna J, Gryko M et al. Relationship between soluble P-selectin and inflammatory factors (interleukin-6 and C-reactive protein) in colorectal cancer. *Thromb Res* 2007; 120: 585-590.
165. Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology (Bethesda)* 2005; 20: 125-133.
166. Hjortnaes J, Algra A, Olijhoek J et al. Serum uric acid levels and risk for vascular diseases in patients with metabolic syndrome. *J Rheumatol* 2007; 34: 1882-1887.

167. Yoo TW, Sung KC, Shin HS et al. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circ J* 2005; 69: 928-933.
168. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med* 2007; 120: 442-447.
169. Li Y, Xu C, Yu C et al. Association of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *J Hepatol* 2009; 50: 1029-1034.
170. Lee YJ, Lee HR, Lee JH et al. Association between serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in Korean adults. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 175-180.
171. Lee JW, Cho YK, Ryan M et al. Serum uric Acid as a predictor for the development of nonalcoholic Fatty liver disease in apparently healthy subjects: a 5-year retrospective cohort study. *Gut Liver* 2010; 4: 378-383.
172. Herrero JI, Quiroga J, Sangro B et al. Hyperhomocysteinemia in liver transplant recipients: prevalence and multivariate analysis of predisposing factors. *Liver Transpl* 2000; 6: 614-618.
173. Garcia-Tevijano ER, Berasain C, Rodriguez JA et al. Hyperhomocysteinemia in liver cirrhosis: mechanisms and role in vascular and hepatic fibrosis. *Hypertension* 2001; 38: 1217-1221.
174. Remkova A, Remko M. Homocysteine and endothelial markers are increased in patients with chronic liver diseases. *Eur J Intern Med* 2009; 20: 482-486.
175. Watanabe M, Osada J, Aratani Y et al. Mice deficient in cystathionine beta-synthase: animal models for mild and severe homocyst(e)inemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 1585-1589.
176. Gulsen M, Yesilova Z, Bagci S et al. Elevated plasma homocysteine concentrations as a predictor of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1448-1455.

177. Yahagi N, Shimano H, Hasty AH et al. Absence of sterol regulatory element-binding protein-1 (SREBP-1) ameliorates fatty livers but not obesity or insulin resistance in Lep(ob)/Lep(ob) mice. *J Biol Chem* 2002; 277: 19353-19357.

178. Torres L, Garcia-Trevijano ER, Rodriguez JA et al. Induction of TIMP-1 expression in rat hepatic stellate cells and hepatocytes: a new role for homocysteine in liver fibrosis. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1455: 12-22.

179. Pansuria M, Xi H, Li L et al. Insulin resistance, metabolic stress, and atherosclerosis. *Front Biosci (Schol Ed)* 2012; 4: 916-931.

180. Heaton FW, Elie JP. Metabolic activity of liver mitochondria from magnesium-deficient rats. *Magnesium* 1984; 3: 21-28.

181. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120: 1183-1192.

182. Rodriguez-Hernandez H, Gonzalez JL, Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Hypomagnesemia, insulin resistance, and non-alcoholic steatohepatitis in obese subjects. *Arch Med Res* 2005; 36: 362-366.

183. O'Dwyer PJ, Johnson SW. Current status of oxaliplatin in colorectal cancer. *Semin Oncol* 2003; 30: 78-87.

184. James E, Podoltsev N, Salehi E et al. Oxaliplatin-induced immune thrombocytopenia: another cumulative dose-dependent side effect? *Clin Colorectal Cancer* 2009; 8: 220-224.

185. Overman MJ, Maru DM, Charnsangavej C et al. Oxaliplatin-mediated increase in spleen size as a biomarker for the development of hepatic sinusoidal injury. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2549-2555.

186. Miura K, Nakano H, Sakurai J et al. Splenomegaly in FOLFOX-naive stage IV or recurrent colorectal cancer patients due to chemotherapy-associated hepatotoxicity can be predicted by the aspartate aminotransferase to platelet ratio before chemotherapy. *Int J Clin Oncol* 2011; 16: 257-263.

187. Angitapalli R, Litwin AM, Kumar PR et al. Adjuvant FOLFOX chemotherapy and splenomegaly in patients with stages II-III colorectal cancer. *Oncology* 2009; 76: 363-368.
188. Cersosimo RJ. Oxaliplatin-associated neuropathy: a review. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 128-135.
189. Gamelin L, Boisdron-Celle M, Morel A, Gamelin E. [Oxaliplatin neurotoxicity]. *Bull Cancer* 2006; 93 Suppl 1: S17-22.
190. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998; 6 Suppl 2: 51S-209S.
191. Ness-Abramof R, Apovian CM. Waist circumference measurement in clinical practice. *Nutr Clin Pract* 2008; 23: 397-404.
192. Soubrane O, Brouquet A, Zalinski S et al. Predicting high grade lesions of sinusoidal obstruction syndrome related to oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases: correlation with post-hepatectomy outcome. *Ann Surg* 2010; 251: 454-460.
193. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518-526.
194. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43: 1317-1325.
195. Rubbia-Brandt L. Sinusoidal obstruction syndrome. *Clin Liver Dis* 2010; 14: 651-668.
196. Rubbia-Brandt L, Lauwers GY, Wang H et al. Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin-associated

liver lesions and partially prevented by bevacizumab in patients with hepatic colorectal metastasis. *Histopathology* 2010; 56: 430-439.

197. Rubbia-Brandt L, Mentha G, Terris B. Sinusoidal obstruction syndrome is a major feature of hepatic lesions associated with oxaliplatin neoadjuvant chemotherapy for liver colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 2006; 202: 199-200.

198. Jimenez R, Hijona E, Emparanza J et al. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy in Hepatic Steatosis. *Chemotherapy* 2012; 58: 89-94.

199. Ryan P, Nanji S, Pollett A et al. Chemotherapy-induced liver injury in metastatic colorectal cancer: semiquantitative histologic analysis of 334 resected liver specimens shows that vascular injury but not steatohepatitis is associated with preoperative chemotherapy. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 784-791.

200. Lokich JJ, Ahlgren JD, Gullo JJ et al. A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: a Mid-Atlantic Oncology Program Study. *J Clin Oncol* 1989; 7: 425-432.

201. Gamelin EC, Danquechin-Dorval EM, Dumesnil YF et al. Relationship between 5-fluorouracil (5-FU) dose intensity and therapeutic response in patients with advanced colorectal cancer receiving infusional therapy containing 5-FU. *Cancer* 1996; 77: 441-451.

202. El-Badry AM, Breitenstein S, Jochum W et al. Assessment of hepatic steatosis by expert pathologists: the end of a gold standard. *Ann Surg* 2009; 250: 691-697.

203. Friedrich-Rust M, Muller C, Winckler A et al. Assessment of liver fibrosis and steatosis in PBC with FibroScan, MRI, MR-spectroscopy, and serum markers. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 58-65.

204. Muller C, Hubner F, Bisdas S et al. [In vivo proton MR spectroscopy of normal liver parenchyma: technique and results]. *Rofo* 2006; 178: 1128-1136.

205. Urdzik J, Bjerner T, Wanders A et al. The value of pre-operative magnetic resonance spectroscopy in the assessment of steatohepatitis in patients with colorectal liver metastasis. *J Hepatol* 2012; 56: 640-646.

206. Hosoda H, Doi K, Nagaya N et al. Optimum collection and storage conditions for ghrelin measurements: octanoyl modification of ghrelin is rapidly hydrolyzed to desacyl ghrelin in blood samples. *Clin Chem* 2004; 50: 1077-1080.

207. Aydin S. Is it appropriate to study blood ghrelin and obestatin in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) without using protease inhibitors? *Ann Hepatol* 2012; 11: 145-146.

208. Moustapha A, Robinson K. Homocysteine: an emerging age-related cardiovascular risk factor. *Geriatrics* 1999; 54: 41, 44-46, 49-51.

EK 1: Kan Testleri İçin Laboratuvar Referans Değerleri

Testin adı		Alt değer	Üst değer	Birim
Leptin		-	-	ng/mL
Adiponektin	erkek	8,0	10,0	µg/mL
	kadın	10,0	12,0	µg/mL
Rezistin		-	-	ng/mL
Grelın		-	-	ng/mL
Açlık glukoz		70	110	mg/dL
Total kolesterol		-	<200	mg/dL
LDL		-	<130	mg/dL
HDL		40	60	mg/dL
Trigliserit		-	<200	mg/dL
AST		-	<31	U/L
ALT		-	<33	U/L
ALP		-	<104	U/L
GGT		5	40	U/L
Total bilirubin		0,10	1,20	mg/dL
Kalsiyum		8,4	10,2	mg/dL
Albumin		3,4	4,8	g/dL
Magnezyum		1,7	2,55	mg/dL
Ürik asit		2,4	5,7	mg/dL
Protrombin zamanı		0,86	1,20	INR
Trombosit		159	388	x10 ³ /µL
CRP		-	<0,8	mg/dL
Ferritin		11,0	307,0	ng/mL
Homosistein	erkek	5,46	16,20	µmol/L
	kadın	4,44	13,56	
B ₁₂ vitamini		200	860	pg/mL
Folik asit		3,0	17,0	ng/mL

