

T.C

İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

NONALKOLİK STEATOHEPATİT (NASH) TANILI
HASTALARDA HEPATOSELÜLER KARSİNOM (HCC)
RİSKİ

UZMANLIK TEZİ

DR. DİLAN GÜNDOĞAN ATABAY

İZMİR

MART – 2024

T.C
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

NONALKOLİK STEATOHEPATİT (NASH) TANILI HASTALARDA
HEPATOSELÜLER KARSİNOM (HCC) RİSKİ

UZMANLIK TEZİ

DR. DİLAN GÜNDOĞAN ATABAY

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. SEZGİN VATANSEVER

İZMİR

MART – 2024

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir şekilde kullanıma açma iznini İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi'ne verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır. Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

05.03.2024

Dr. Dilan GÜNDOĞAN ATABAY

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel etik kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu Tez Danışmanım Doç. Dr. Sezgin VATANSEVER danışmanlığında, tarafımdan üretildiğini ve İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıpta Uzmanlık Tezi Yazım ve Basım Kılavuzuna göre yazdığımı beyan ederim.

05.03.2024

Dr. Dilan GÜNDOĞAN ATABAY

TEŞEKKÜR

Başta hem tez çalışmam boyunca hem de uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan gösterdiği destek, anlayış, sabrı için tez danışmanım Doç. Dr. Sezgin Vatansever'e en içten saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimimde katkıları için İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Servet Akar'a ve uzmanlık alanlarının dışında dahi tıbbi görüşlerine güven duyduğum ve hekimlik açısından bana yol gösteren hocalarım Doç. Dr. Zeki Soyapaçacı ve Öğr. Üyesi Kamil Gönderen'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Aynı sırada tıp eğitimime başladığım ve yine aynı sırada birlikte uzman olduğum hemdemim ve eşkıdemim Dr. Elif Demirkale'ye,

Asistanlık sürecim boyunca tüm zorlukları aşamasak da birlikte dayanışma içinde olduğum antidepresan ruhlu arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca fedakarlıkları ve destekleri ile her zaman yanımda olup bugünlere gelmemdeki emekleri için değerli aileme,

Son olarak varlığı ile bana güç katan, sevgi ve desteğini her zaman hissettiğim sevgili eşim Dr. Murat Atabay'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI.....	i
ETİK BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
ETİK KURUL ONAYI.....	xi
ÖZET.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Nonalkolik Steatohepatit.....	3
2.1.2 Epidemiyoloji.....	8
2.1.3 Genetik.....	9
2.1.4 Patogenez.....	9
2.1.5 Histopatolojik Bulgular.....	15
2.1.6 Doğal Seyir.....	19
2.1.7 Risk faktörleri.....	20
2.1.8 Tanı.....	21
2.1.9 Tedavi.....	25
2.2 Hepatoselüler Karsinom.....	26

2.2.1 Epidemiyoloji.....	26
2.2.2 Risk faktörleri.....	26
2.2.3 Koruyucu faktörler	32
2.2.4 Hepatoselüler Karsinom hastalarında klinik	33
2.2.5 Serum belirteçleri	34
2.2.6 Tanısal yaklaşım	35
2.2.7 Hepatoselüler kanserli hastalarda tarama programı	41
2.2.8 Karaciğer biyopsisi.....	42
2.2.9 Hepatoselüler kanserde evreleme.....	42
2.2.10 Hepatoselüler kanserde tedavi seçenekleri.....	45
3. GEREÇ VE YÖNTEM	50
3.1 istatistiksel Analiz	51
4. BULGULAR.....	53
5.TARTIŞMA.....	59
6. SONUÇLAR.....	62
7.KAYNAKÇA.....	63

KISALTMALAR

AASLD	:Amerika karaciğer araştırmaları derneği
AFB-1	:Aflatoksin B- 1
AFP	:Alfa fetoprotein
ALD	:Alkol ilişkili Karaciğer hastalığı
ALP	:Alkaleen fosfataz
ALT	:Alanin aminotransferaz
AMA	:Anti mitokondriyal antikor
ANA	:Anti nükleer antikor
APASL	:Asya Pasifik Karaciğer Çalışmaları Derneği
APRI	:Aspartat aminotransferaz/platelet oran indeksi,
ASMA	:Anti düz kas antikor
AST	:Aspartat aminotransferaz
AUROC	:Area Under The Receiver Operating Curve
BAG	:Bozulmuş açlık glikozu
BCLC	:Barselona klinik karaciğer kanseri evreleme sistemi
BÇ	:Bel çevresi
BD	:Balon dejenarasyon
BT	:Bilgisayarlı tomografi
CAP	:Kontrollü atenüasyon parametresi
CEUS	:Kontrastlı ultrason
CLIP	:İtalyan karaciğer kanseri evreleme programı
DILI	:İlaç ilişkili Karaciğer hastalığı
DM	:Diyabetes Mellitus
EASLD	:Avrupa karaciğer araştırmaları derneği
ELF	:Gelişmiş karaciğer fibrozis skour
EPO	:Eritropoetin
FFA	:Serbest yağ asidi
FIAF	:Lipogenez aktivitesini artıran açlık ilişkili yağ faktörü
FİB-4	:Fibrozis 4 skoru
Fibroscan	:Vibration-controlled transient elastography (VCTE)

FLI	:Yağlı karaciğer indeksi
FLS	:Yağlı karaciğer skoru
GA	:Güven aralığı
GGT	:Gamma glutamil transferaz
HBA1C	:Glikozile hemoglobin
HBV	:Hepatit B virüsü
HCC	:Hepatosellüler karsinom
HCV	:Hepatit C virüsü
HDL	:Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HNE	:4 hidroksi 2 nonenal
HOMA-IR:	:Homeostasis model assessment of insulin resistance
HS-CRP	:Yüksek duyarlılık C-reaktif protein
HSI	:Karaciğer yağlanma indeksi
HSP	:Isı şok proteini
HU	:Hounsfield ünitesi
IL-6-8	:İnterlökin 6-8
INR	:Uluslararası normalleştirilmiş oran
JIS	:Japon entegre karaciğer kanseri evreleme sistemi
KMRF	:Kardiyometabolik risk faktörü
KPA	:Kilopaskal
LCAT	:Lesitin kolesterol açıl transferaz
LDL	:Düşük yoğunluklu lipoprotein
LI-RADS	:Karaciğer Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi.
LPL	:Lipoprotein lipaz
LPS	:Lipopolisakkarit
LSM	:Karaciğer sertlik ölçümü
MAFLD	:Metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı
MASH	:Metabolik disfonksiyon steatohepatit
MASLD	:Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı
MDA	:Malondialdehit
MR	:Magnetik Rezonans
MRS	:Manyetik rezonans spektroskopisi

NAS	:Nonalkolik yağlı karaciğer aktivite skoru
NASH	:Nonalkolik Steatohepatit
NAYKH	:Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
NF-KB	:Nükleer faktör kapa B
NFS	:Nonalkolik yağlı karaciğer fibrosiz skor
NİT	:Non invaziv test
NK	:Doğal öldürücü hücre
Ob/ob	:obez olan fareler için belirtme
OR	:Otozomal resesif
PDFF	:Proton density fat fraction
PLT	:Platelet
PNPLA-3	:Patatin benzeri fosfolipaz 3
PTH	:Paratiroid hormon
RFA	:Radyofrekans ablasyon
ROS	:Reaktif oksijen radikalleri
SCFA	:Kısa zincirli yağ asitleri
SH-HCC	:Steatohepatitik hepatoselüler karsinom
SLD	:Steatotik Karaciğer hastalığı
TAE	:Transarteriyel embolizasyon
TAKE	:Transarteriyel kemoembolizasyon
TGF- β	:Transforming growth faktör beta
TKAD	:Türk karaciğer araştırmaları derneği
TLR-4	:Toll like reseptör-4'e
TNF- α	:Tümör nekroz faktör alfa
TURDEP	:Türk Diyabet Epidemiyolojisi
USG	:Ultrasonografi
VKİ	:Vücut Kitle İndeksi
VLDL	:Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: NAYKH klinik spektrum ve tanımları	3
Tablo 2: MAFLD Tanı Kriterleri	5
Tablo 3: MAFLD ve MASLD karşılaştırmalı tablosu	6
Tablo 4: Steatotik Karaciğer Hastalığı sınıflandırılması	7
Tablo 5: Karaciğer yağlanması insülin ve insülin direncinin rolü.....	11
Tablo 6: NAYKH'nın histopatolojik bulguları.....	16
Tablo 7: NAYKH'nın histopatolojik bulgularına göre sınıflandırması.....	17
Tablo 8:NAS (NAYKH AKTİVİTE SKORU).....	18
Tablo 9: NASH derecelendirme ve evreleme sistemi	19
Tablo 10: NAYKH ve NASH risk faktörleri.....	20
Tablo 11: NAYKH hastalarında fibrozis derecesini saptamada kullanılan skorlar ...	22
Tablo 12: USG ile NAYKH derecelendirilmesi	23
Tablo 13: Hepatoselüler Karsinom riski olan lezyonların takibinde izlenen basamaklar	37
Tablo 14: LI-RADS sınıflaması	38
Tablo 15: CHİLD-PUGH sınıflaması.....	44
Tablo 16: HCC evreleme ve tedavi	45
Tablo 17 : Hastaların Özellikleri	53
Tablo 18: HCC için cox regresyon univariate analiz	54
Tablo 19: HCC için cox multivariate analiz.....	54
Tablo 20: Ex olan hastalarda multivariate analiz	55

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Karaciğer yağlanmasında ikili vuruş hipotezi (48).....	14
Şekil 2: NAYKH patogenezi (49)	14
Şekil 3: NASH karaciğer biyopsi görüntüsü (50)	15
Şekil 4: NASH'deki histolojik paternler (50)	17
Şekil 5: Steatohepatitik hepatoselüler karsinom (SH-HCC) olgusunun makroskopik görünümü.	29
Şekil 6: SH-HCC'nin mikroskopik görünümü.	30
Şekil 7: SH-HCC'nin mikroskopik görünümü.	30
Şekil 8: Portal veni kapsayan HCC BT görüntüsü.....	39
Şekil 9: Hepatoselüler karsinom (HCC) riski ve önerilen yönetim stratejisi (202) ...	41
Şekil 10: BCLC evreleme sistemine göre klinik yaklaşım (206).....	44
Şekil 11: Hepatoselüler karsinom (HCC) ve sonuçta ortaya çıkan hayatta kalma için sistemik tedavilerin zaman çizelgesi (202).	49

ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma

Hastanesi Noninvaziv Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'na sunulmuş olup
18.01.2024 tarih ve Karar No:0013 sayılı kararı ile onay almıştır.



NONALKOLİK STEATOHEPATİT (NASH) TANILI HASTALARDA HEPATOSELÜLER KARSİNOM (HCC) RİSKİ

ÖZET

Giriş ve amaç: Nonalkolik steatohepatitin dünya üzerinde görülme sıklığı artmaktadır. Erken teşhisi halinde diyet, egzersiz gibi basit görülen tedavi önlemlerinin alınması hastalık seyri için önemlidir. Çalışmamızda nonalkolik steatohepatit ile takip edilen hastalarda hepatoselüler karsinom riski araştırılacaktır.

Gereç ve yöntem: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinde Ocak 2010-Aralık 2023 yılları arasında Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı tanısıyla takip edilen 548 hasta tarandı. Dahil etme kriterlerine uygun olan 272 hasta çalışmaya alındı. Retrospektif olarak hastaların anamnezleri, laboratuvar değerleri, görüntülemeleri, patoloji raporları incelendi. NAS, FİB-4, FLS, HSI, NAYKH skoru, NAYKH Fibrozis Skoru hesaplandı. Hepatoselüler karsinom gelişim riskini araştırılması planlandı.

Bulgular: 231 hastada diyabet veya bozulmuş açlık glukozu mevcuttu ve 272 hastanın ortalama vücut kitle indeksi $32,6 \pm 6$ (kg/m²) idi.

Asit (n=95), ensefalopati (n=32), özofagus varisi ve kanaması (n=38) olması ve fibrozis skorlarında yüksek riskli saptananlar ile 215 tanesi ileri fibrozis ve siroz olarak değerlendirildi. Hastaların 44'ünde karaciğer biyopsisi yapılmıştır.

İlk bir yılı içinde gelişen 5, 1-5 yıl içinde gelişen 6, 5-10 yıl içinde gelişen 4, 13. yılında gelişen 1, toplam 16 hastada HCC geliştiği gözlemlendi.

Takibinin 6. ayında bir , 2. yılında üç , 3. yılında iki, 4. yılında iki, ve 10. yılında bir hasta olmak üzere toplam 9 hastaya karaciğer nakli yapıldığı saptandı.

Sonuç: Hepatoselüler karsinom günümüzde primer karaciğer tümörleri arasında en mortal seyreden malignitedir. NAYKH/NASH ile ilişkili HCC, çağımızın büyük bir sorunudur. NAYKH/NASH hastaları risk altındaki popülasyon olarak kabul edilmelidir. Tarama ve takibinde birinci basamaktan itibaren rutin oluşturulmalı ve göz ardı edilmemelidir.

Anahtar Kelimeler: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı, Hepatoselüler Karsinom, Diyabet

HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC) RISK IN PATIENTS DIAGNOSED WITH NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS (NASH)

ABSTRACT

Introduction and purpose: The incidence of nonalcoholic steatohepatitis is increasing around the world. Early diagnosis in this case, taking seemingly simple treatment measures such as diet and exercise is important for the course of the disease. In our study, the risk of hepatocellular carcinoma will be investigated in patients with nonalcoholic steatohepatitis.

Material and method: 548 patients who were followed up with the diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease at Izmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital Gastroenterology Clinic between January 2010 and December 2023 were scanned. 272 patients who met the inclusion criteria were included in the study. The patients' anamnesis, laboratory values, imaging and pathology reports were examined retrospectively. NAS, FIB-4, FLS, HSI, NAFLD Score, NAFLD Fibrosis Score were calculated. It was planned to investigate the risk of HCC development.

Results: 231 patients had diabetes or impaired fasting glucose, and the mean body mass index of 272 patients was 32.6 ± 6 (kg/m²). Among those with ascites (n=95), encephalopathy (n=32), esophageal varices and bleeding (n=38) and high-risk fibrosis scores, 215 of them were evaluated as having advanced fibrosis and cirrhosis. Liver biopsy was performed in 44 of the patients.

It was observed that HCC developed in a total of 16 patients: 5 developed within the first year, 6 developed within 1-5 years, 4 developed within 5-10 years, and 1 developed in the 13th year. It was determined that a total of 9 patients underwent liver transplantation: one patient in the 6th month, three patients in the 2nd year, two patients in the 3rd year, two patients in the 4th year, and one patient in the 10th year.

Conclusion: HCC is currently the most mortal malignancy among primary liver tumors. HCC associated with NAFLD/NASH is a major problem of our time. NAFLD/NASH patients should be considered an at-risk population. A routine for screening and follow-up should be established starting from the first step and should not be ignored.

Keywords: Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Hepatocellular Cancer, Diabetes

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Nonalkolik steatohepatit (NASH), nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) spektrumunun bir parçasıdır. Karaciğer sirozu, hepatosellüler karsinom (HCC) ve karaciğer yetmezliğine ilerleyebilmektedir (1,2).

NASH tanısı alan hastalar histolojik olarak incelendiğinde en az %5 hepatosteatoz ile birlikte inflamasyon ve hepatosit hasarı görülmektedir (3,4). NASH hastalarında fibrozisin ilerlemesi ile köprüleşme nekrozu ve siroz görülebilir.

NASH en sık görülen kronik karaciğer hastalıklarındandır. NASH prevalansı zayıf kişilerde %2.7 iken obez kişilerde % 18.5'dur (5,6).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığına (NAYKH) sahip hastaların büyük çoğunluğu basit steatoza sahiptir. Hastaların %2-3'ü nonalkolik steatohepatite (NASH) progresse olmaktadır. NASH'li hastalarında %50'sinde ileri fibrozis gelişmektedir. Günümüzde kriptojenik siroz tanısı alan hastaların büyük çoğunluğunun NASH'in komplikasyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir (6,7).

Nonalkolik steatohepatit diyebilme için karaciğer hasarına sebep olabilecek endokrin patolojiler (büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidi, abetalipoproteinemi, lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) eksikliği, kolesterol ester depo hastalığı), ilaç kullanımı (metotreksat, amiodaron, tamoksifen) ve eşlik edebilecek kronik karaciğer hastalığının (Wilson, hepatit C) olmaması, kadınlarda 20gr/günden erkeklerde 30gr/günden fazla alkol kullanımının olmaması gerekmektedir (8).

Hastalar çoğunlukla asemptomatiktir. Batın ultrasonunda karaciğerde yağlanma görülmesi ile fark edilmektedir. NASH tanısında altın standart karaciğer biyopsisidir (9). İnvaziv bir yöntem olması nedeniyle uygulanabilirliği daha güç ve kısıtlıdır. Bu sebeple biyokimyasal ve görüntüleme ilişkili invaziv olmayan tanı yöntemleri geliştirilmiştir. Hastalığın öncelikli tedavisi diyet ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişikliği olup tüm hastalara önerilmektedir. Kilo koruma, var ise diyabet tedavisinin ve takibinin yapılması önem arz etmektedir.

Hepatosellüler karsinom (HCC) karaciğerin hepatosit temelli primer malign tümörüdür. HCC dünyada en sık görülen kanserler arasında dokuzuncu sırada, kansere bağlı ölüm oranı ile üçüncü sıradadır. Beş yıllık sağkalım oranı %21 civarında olup gastrointestinal sistemin en ölümcül kanserleri arasındadır (10). HCC'nin dağılımı

lkelerdeki evresel etmenlere ve hepatit virüslerine bağlı olarak ırklar arası değişiklik gösterir. HCC sıklıkla kronik karaciğer hastalığında ya da siroz hastalarında gelişmektedir. HCC gelişimi için HBV (hepatit B virüs) enfeksiyonu, kronik HCV (hepatit C virüs) enfeksiyonu, herediter hemokromatozis ve karaciğer yağlanması veya farklı mekanizmalarla oluşmuş siroz risk faktörleridir (11).

Epidemiyolojik alışmalar diyabetes mellitus ve HCC (hepatoselüler karsinom) arasında bağlantı olduğu yönündedir. İçinde toplamda 49 vaka kontrolü ve kohort çalışması bulunan bir derleme çalışmasında, 2,2 kat risk artışı olduğu gösterilmiştir (12). Başka bir çalışmada HCC için önemli bir risk faktörü olarak metabolik sendromun ( faktörün varlığı ile tanımlanmıştır: yüksek bel çevresi / santral obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve bozulmuş açlık glikozu) var olması tanımlanmıştır (13). Tip 2 diyabet mellitus 334.307 hastanın dahil edildiği on çalışmalık bir meta-analizde ntidiyabetik ilaç kullanımının HCC riski üzerindeki etkisi araştırılmış, metforminin riski azalttığı bulunmuştur (14).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının (NAYKH), giderek artan oranlarla HCC (hepatoselüler karsinom) için predispozan bir faktördür. NAYKH'nin siroz yoluyla HCC'ye neden olduğu dşnlmekle birlikte kesin patogenezi henüz belirlenememiştir. Eř zamanlı olarak yapılan farklı çalışmalarda sirozu olmayan NAYKH hastalarının da HCC'nin geliştirdiği saptanmıştır (15).

HCC gelişen birçok hastanın; özellikle düzenli takip altında bulunan ve erken dönemde HCC saptanmış olanlarda tümör ile ilgili spesifik semptomları yoktur. Bazı hastalar altta yatan sirozla ilgili semptomlarla gelebilir. Daha önceden kompanse sirozlu hastalar, HCC'nin hepatik veya portal damarlara yayılması nedeniyle dekompanseasyon (rn: varis kanaması veya assit) zellikleri geliştirebilirler. Bilinen kronik karaciğer hastalığı veya sirozu olmayan hastalar; ilk olarak sarılık veya abdominal ağrı gibi semptomlar sonrası değerlendirmede görüntüleme ve biyopsi sonrası doğrulan HCC tanısı alabilir.

Çalışmamızda lkemizin genel hasta profilini yansıtma adına önemli bir referans merkez olan hastanemiz 'İzmir Katip elebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde' 2010-2023 yılları arasında Gastroenteroloji Servisinde yatan ve Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran nonalkolik steatohepatit (NASH) tanılı hastaların hepatoselüler karsinom (HCC) riskinin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Nonalkolik Steatohepatit

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), alkol dışı nedenler ile oluşan karaciğer dokusunda meydana gelen yağlanma olarak tanımlanır. Bu yağlanma hepatositlerde trigliserit birikmesi ile oluşur. Hepatositlerde %5 ve daha fazla birikim ile steatoz oluşur. NAYKH tanımı kendi içinde alt gruplara ayrılır. Karaciğerde yağlanma görülüp iltihabi infiltrasyonun olmadığı gruplar steatoz (Nonalkolik karaciğer yağlanması) olarak adlandırılır (Tablo 1). Nonalkolik steatohepatit (NASH) karaciğerde yağlanmaya eşlik eden alkolik karaciğer hastalığında olduğu gibi hepatositlerde balonlaşma, iltihabi infiltrasyon ve bazı olgularda Mallory cisimcikleri, megamitokondri, fibrozis gibi bulgular içermektedir. NAYK (nonalkolik yağlı karaciğer) fibrozisin ilerlemesi ile siroza veya siroz olmadan hepatoselüler karsinoma (HCC) dönüşebilir (16)

Tablo 1: NAYKH klinik farklılıkları ve tanımları

NAYKH (nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı) Alkol kullanımı olmadan karaciğerde normalden fazlalık derecede yağ birikimi ile olmasıdır. Yağlı karaciğer, steatohepatit, siroz ve hepatoselüler kansere kadar uzanan klinik tablo ile karşımıza çıkabilir.
NAYK (nonalkolik yağlı karaciğer) Genellikle sadece yağlanma şeklinde olmakla birlikte balonlaşma dejenerasyonu olmadan az oranda lobüler inflamasyon eşlik edebilir. Lobüler inflamasyonu olanlarda fibrozis bulunabilir. Nonalkolik yağlı karaciğerinde siroza ilerleme oranı düşüktür.
NASH (nonalkolik steatohepatit) Karaciğer yağlanmasına balonlaşma dejenerasyonu ve lobüler inflamasyon eşlik eder. Yüksek oranda fibrozis görülmesi ile birlikte ilerleyici formdur. Tanı histopatolojik olarak konulur
NASH sirozu İleri düzey fibrozis olan karaciğer hastalığı durumudur.
Hepatoselüler kanser (HCC) NASH zemininde önce siroz olup ardından kanserleşme görülebileceği gibi siroz olmadan da gelişebildiği gösterilmiştir.

NAYKH tanısı koyabilmek için sağlanması gereken üç kriter bulunmaktadır. Birincisi karaciğer biyopsi yapıp incelendiğinde histolojik olarak hepatositlerdeki yağlanma oranının %5'ten fazla saptanması veya radyolojik olarak yağlanmanın saptanmasıdır (abdominal ultrasonografide (USG) herhangi bir derecede görülmesi veya diğer görüntüleme yöntemlerinde (BT, MR gibi) belirlenen eşik değerinin üzerinde yağlanma olması). İkincisi kadınlarda ≤ 20 g/gün, erkeklerde ≤ 30 g/gün olacak şekilde alkol alımı olmasıdır. Sonuncusu ise yağlanma yapabilecek diğer kronik karaciğer hastalıkları (hepatit, Wilson), ilaç kullanımını (amiodaron, metotreksat, tamoksifen), operasyon öyküsü (jejunoileal bypass), endokrin nedenler (büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidi, abetalipoproteinemi, lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) eksikliği, kolesterol ester depo hastalığı) gibi sekonder nedenlerin olmamasıdır (8).

NASH hitolojik olarak tanısı konulan bir hastalık olmakla birlikte karaciğer biyopsisi yapılması altın standart yöntemdir (9).

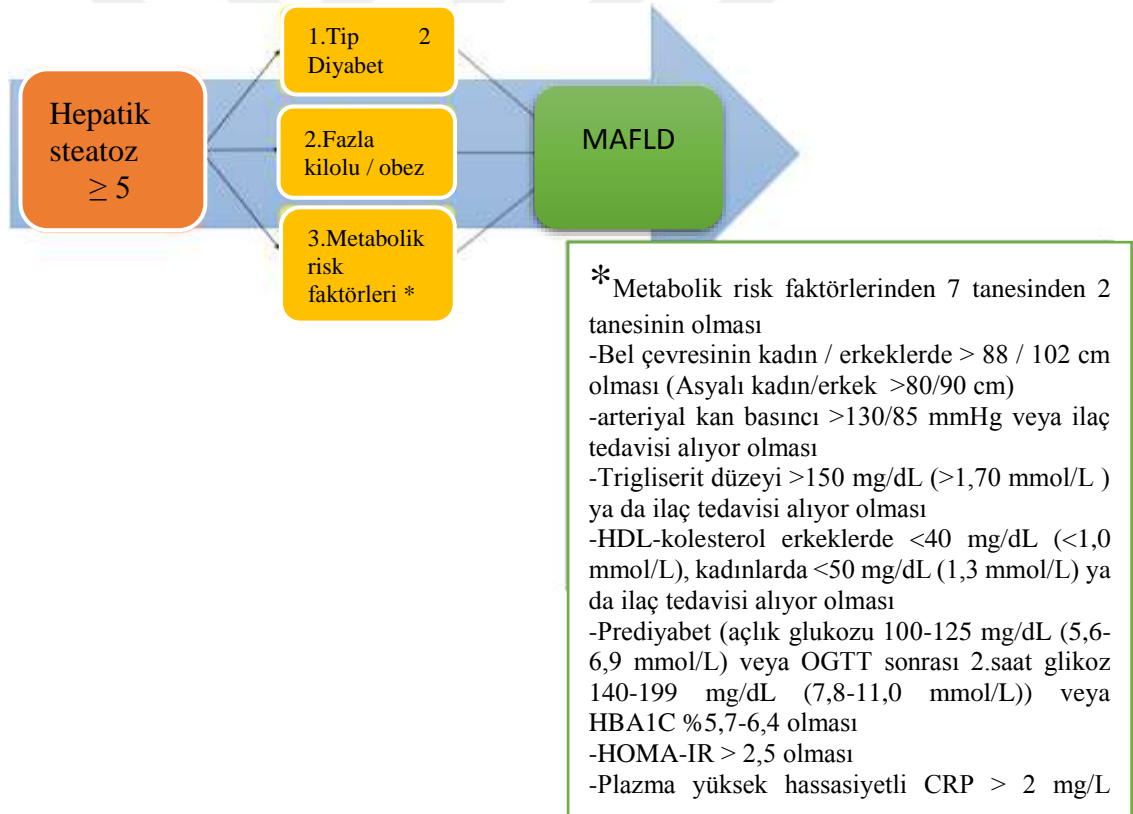
2020 yılında Eslam ve ark. görüntüleme teknikleri, kan biyobelirteçleri veya karaciğer histolojisi ile tespit edilen hepatik steatozlu yetişkinlerde teşhis edilebilecek yeni metabolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD) terimini önermişlerdir. Bu yeni tanımlama ve kriterleri, Asya Pasifik Karaciğer Çalışmaları Derneği (APASL), Malezya Gastroenteroloji ve Hepatoloji Derneği de dahil olmak üzere ve dünya çapındaki çeşitli paydaşlar tarafından onaylanmıştır. Haziran 2023'te EASL (Avrupa Karaciğer Araştırmalar Derneği) ve AASLD (Amerikan Karaciğer Derneği) himayesinde toplam 56 ülkeden 236 panelistin katılımı ile oluşan Delphi konsensusunda %67 üstün oy çoğunluğu ile yeni bir yağlı karaciğer hastalığı terminolojisi hakkında çok toplumlu bildiri yayınlandı; bu bildiri metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD) terimini tanıttı. MAFLD ve MASLD terimlerinin ortak noktaları daha fazladır (17).

MAFLD/MASLD olarak tanımlamanın karaciğer yağlanmasını bir dışlama tanısı olmaktan çıkardığı komponentleri olan ve pozitif tanı kriterleri olan bir hastalık olarak tanımlanmasını sağladığı görüşü ortaya atılmıştır. Belli kriterlerin sağlanması ile konan bir hastalık tanısının hastaların hastalığını anlamasında daha etkili olduğu ve tedaviye uyumu arttırdığı görüşünü ortaya çıkarmıştır. Aynı zamanda hem birinci

basamakta hem de gastroenteroloji dışı branşlarda tanı için farkındalıkta ve gastroenterolojiye yönlendirerek takibe sevk etmede oranların arttığı yapılan çalışmalarca gözlenmiştir. Ayrıca bu yeni tanımlamalarda alkol kullanan, obez vs olarak ayrımcı bir dil üzerinden değil hipertansiyon, diyabet vb. gibi normal bir hastalık olduğu toplumda daha bütünleştirici bir etki yarattığı düşünülmektedir. Aynı zamanda zararlı düzeyde alkol alanları dışlama üzerine kurulu NAYKH tanımında alkol düzeyinin belirlenmesi hasta beyanına dayanmakta olup ölçüm birimi olmadığından özünde subjektif anıtlar barındırmaktadır.

Aşağıdaki şekil ve tablolarda yeni kriterler anlatılmıştır (18).

Tablo 2: MAFLD Tanı Kriterleri (18).

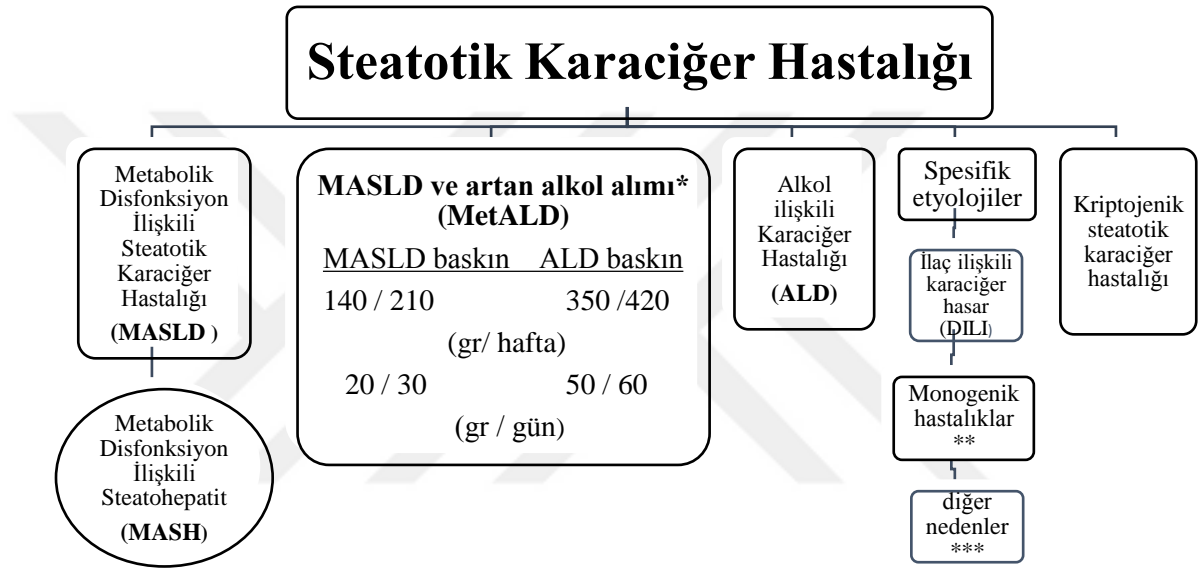


Tablo 3: MAFLD ve MASLD karşılaştırmalı tablosu (17)

	MAFLD	MASLD
Pozitif tanı kriterleri (yani hastalığın ne olmadığından ziyade ne olduğunu tanımlar)	Evet	Evet
Durumu etiyojisine bağlar	Evet	Evet
Kriterler	<p>Görüntüleme teknikleri, kan biyobelirteçleri/skorları veya karaciğer öyküsü ile saptanan hepatik steatoz +</p> <p>(1) Fazla kilolu veya obez (2) Tip 2 diyabet veya (3) ≥ 2 metabolik risk anormalliğinin varlığı</p> <p>Metabolik risk anormallikleri şunları içerir:</p> <p>1. Beyaz erkek ve kadınlarda bel çevresi $\geq 102/88$ cm (veya Asyalı erkek ve kadınlarda $\geq 90/80$ cm) 2. Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg veya spesifik ilaç tedavisi 3. Plazma trigliseridleri ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,70$ mmol/L) veya spesifik ilaç tedavisi 4. Plazma HDL kolesterolü erkekler için < 40 mg/dL ($< 1,0$ mmol/L) ve kadınlar için < 50 mg/dL ($< 1,3$ mmol/L) veya spesifik ilaç tedavisi 5. Prediyabet (yani açlık glikoz seviyeleri 100–125 mg/dL [5,6–6,9 mmol/L] veya yüklemmeden 2 saat sonra glikoz seviyeleri 140–199 mg/dL [7,8–11,0 mmol] veya HbA1c $\geq 5,7$ –$\geq 6,4$) 6. HOMA-IR $\geq 2,5$ 7. Plazma hs-CRP düzeyi > 2 mg/L</p>	<p>Görüntüleme veya biyopsi ile tespit edilen hepatik steatoz + <u>5'ten en az biri</u>:</p> <p>1. VKİ ≥ 25 kg/m² (Asya'da ≥ 23 kg/m²) veya bel çevresi erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm, veya etnik kökene göre ayarlanmış</p> <p>2. Açlık serum glukozu ≥ 100 mg/dL ($\geq 5,6$ mmol/L) veya yüklemmeden sonraki 2 saatlik glukoz düzeyi ≥ 140 mg/dL ($\geq 7,8$ mmol/L) veya HbA1c $\geq 5,7$ veya spesifik olarak ilaç tedavisi</p> <p>3. Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg veya spesifik ilaç tedavisi</p> <p>4. Plazma trigliseridleri ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,70$ mmol/L) veya spesifik ilaç tedavisi</p> <p>5. Plazma HDL kolesterol < 40 mg/dL ($< 1,0$ mmol/L) ve kadınlar için < 50 mg/dL ($< 1,3$ mmol/L) veya spesifik ilaç tedavisi</p>
Eşlik eden diğer karaciğer hastalıklarının varlığı	Diğer eşlik eden karaciğer hastalıkları kendi terimlerini korur	Ayrı bir gruba girer (örn. MetALD* veya diğer kombinasyon etiyojisini)

*MetALD, haftalık alkol alımı kadın için 140–350 gr, erkek için 210–420 gr (kadın için günlük ortalama 20–50 gr, erkek için 30–60 gr). MAFLD, metabolik fonksiyon bozukluğuyla ilişkili yağlı karaciğer hastalığı; MASLD, metabolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili steatotik karaciğer hastalığı; HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein; HbA1c, glikozile edilmiş hemoglobin; HOMA-IR, insülin direncinin değerlendirilmesine yönelik homeostatik model; hs-CRP, yüksek hassasiyetli C-reaktif protein; VKİ, vücut kitle indeksi; MetALD, MASLD ve artan alkol alımı.

Tablo 4: Steatotik Karaciğer Hastalığı sınıflandırılması (19)



Bu, steatotik karaciğer hastalığı ve alt kategorilerine ilişkin şemayı gösterir. Histolojik veya görüntüleme yoluyla teşhis edilen steatotik karaciğer hastalığının birçok potansiyel etiyojisi vardır. Bir kardiyometabolik risk faktörü (KMRF) ile birlikte hepatik steatozun varlığı olarak tanımlanan ve başka bir fark edilebilir neden olmayan ALD ve MetALD örtüşmesi olarak tanımlanan metabolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD). MASLD ve steatohepatiti olan kişiler, metabolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili steatohepatit (MASH) olarak tanımlanacaktır. MetALD grubu içerisinde MASLD ve ALD'nin katkısının değişeceği bir süreklilik mevcuttur. Güncel literatürle uyum sağlamak amacıyla, değişen düzeylerde alkol alımının etkisinin bireyler arasında farklılık gösterdiği anlaşılacak şekilde haftalık ve günlük tüketim için sınırlar buna göre belirlenmiştir. Diğer nedenlerinin, farklı patofizyolojileri göz önüne alındığında, klinik uygulamada zaten yapıldığı gibi ayrı ayrı ele alınması gerekir. Steatozun birden fazla etiyojisi bir arada bulunabilir. Belirsizlik varsa ve klinisyen KMRF olmamasına rağmen metabolik fonksiyon bozukluğundan güçlü bir şekilde şüpheleniyorsa, bu erken MASLD olabilir ve ek testleri (örn. İnsülin Direnci için Homeostatik Model Değerlendirmesi (HOMA-IR) ve oral glukoz tolerans testleri) isteyebilir. Tanımlanabilir bir nedeni olmayanlar (kriptojenik SLD), hastalık patofizyolojisi anlayışımızdaki gelişmelere bağlı olarak gelecekte yeniden sınıflandırılabilir. Son olarak, olumlu bir teşhis sağlama yeteneği, MASLD +

otoimmün hepatit veya viral hepatit gibi diğer karaciğer hastalığı formlarının MASLD ile birlikte bulunmasına izin verir. *Haftalık alım 140–350 gr kadın, 210–420 gr erkek (günlük ortalama 20–50 gr kadın, 30–60 gr erkek). **örneğin, Lizozomal asit lipaz eksikliği (LALD), Wilson hastalığı, hipobetalipoproteinemi, doğuştan metabolizma bozuklukları. ***örneğin, HCV, yetersiz beslenme, çölyak hastalığı, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) .

2.1.2 Epidemiyoloji

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) son yıllarda dünya genelinde giderek artmaktadır. Sedanter yaşamın artması ile birlikte tip 2 diyabet, obezite, lipit metabolizma bozukluklarının artması karaciğer yağlanması artışına sebep olmaktadır. Ne yazık ki primer olarak bulgu ile ortaya çıkmamakta ek hastalıklar açısından tetkik edilirken saptanmaktadır. Hastalığın asemptomatik şekilde dekompanze karaciğer yetmezliğine kadar ilerlemesi de dikkate alındığında NAYKH prevalansı genellikle hafife alınmaktadır. Her şeye rağmen dünyada en çok görülen kronik karaciğer hastalığı nonalkolik yağlı karaciğer hastalığıdır. Younossi ve arkadaşlarının 26 yıl boyunca 22 ülkede ve yaklaşık 8,5 milyon kişi ile yaptıkları çalışmada global prevalansın %25 olduğunu saptandı. Dünya üzerindeki dağılımının en düşük oran Afrika'da (%14) ardından Güney Amerika'da (%31) ve Orta Doğu'da (%32) şeklinde olduğu belirlendi. Mevcut veriler ile yetişkinlerde NASH prevalansının yaklaşık %1,5 – %6,45 olduğu tahmin edilmektedir (20).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) prevalansı yüzde 10 - 46 arasında bulunmuştur, karaciğer biyopsisi alınan hastalarla yapılan histopatolojik analizlerde nonalkolik steatohepatit (NASH) prevalansı yüzde 3 - 5 olarak saptanmıştır (21). NASH tanısı ile takip edilen hastaların yaklaşık %20'sinde ilerleyen dönemlerde siroz gelişeceği ve bu durumun karaciğer nakli endikasyonları içinde Amerika Birleşik Devletleri'nde ilk sırada olacağı öngörülmektedir.(22). Kabbany ve arkadaşlarının 1999–2002 ile 2009–2012 yılları arasında yaptıkları karşılaştırma ile yayınladıkları çalışmada NASH sirozu ve NAYKH ile ilişkili ilerlemiş fibrozis prevalansında 2–2,5 kat artış olduğunu bildirmişlerdir (23). Hepatosteatoz yaş olarak en sık 40-49 arasında görülmekle birlikte cinsiyet ayrımı olarak anlamlı fark saptanmamış eşit oranda görülmektedir.

Türkiyede 540 merkezde yapılan TURDEP (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması) 1998 (TURDEP I) ve

2010 (TURDEP II) çalışmaları analizlerine göre 12 yıl içerisinde Diyabet Mellitus (DM) sıklığı %7.2'den %16.5'e, obezite sıklığı ise %22'den %36'ya yükselmiştir. Bu artışlara paralel olarak NAYKH prevalansının da %30'dan fazla olduğu tahmin edilmektedir. Taramalar sonucunda NAYKH sıklığının ülkemizde %48-60 arasında olduğu saptanmış ve ülkemiz yüksek NAYKH prevalansına sahip ülkeler arasında yerini almıştır (24).

2.1.3 Genetik

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ve nonalkolik steatohepatitin (NASH) ortaya çıkmasında çeşitli genetik faktörler bulunmaktadır. Hastalığa sebep olan bazı genler çalışmalar sonucunda saptanmış olup gen çalışmaları hala devam etmektedir.

2015 senesinde Macaluso ve ark. tarafından yapılan genom düzeyindeki çalışmalarında (GWAS) NAYKH ilişkili farklı genler tespit edilmiştir. Avrupa kökenli bireylerde MBOAT7 rs641738 gen varyantının NAYKH sebebi olduğu bildirilmiştir. Yapılan geniş çaplı çalışmalar sonucu ortaya çıkan genlerden sadece PNPLA3 ve TM6SF2 polimorfizmlerinin NASH ile ilgili olduğu doğrulanmıştır (25). PNPLA3 geni (adiponutrin) hepatositlerde ve yağ dokusunda bulunan endoplazmik retikulum ve lipid zarlarda sunulan trigliserit hidrolaz aktivitesi gösteren bir transmembran polipeptit zincirini kodlamaktadır. PNPLA3 geninin I148M'i kodlayan rs738409[G] alelinin karaciğerde yağlanmada, nekroinflamasyonda ve fibroziste daha fazla gelişme riskine neden olduğu gösterilmiştir (26). NAYKH gelişiminde etkisi olan bir diğer gen ise E167K aminoasit yerleşimlerini kodlayan TM6SF2 geninin rs58542926 alelidir. TM6SF2 geni hepatik trigliserid salgısında görev alır. VLDL salınımının organize eder. Bu genin işlev bozukluğunda karaciğerdeki trigliserit (TG) düzeylerinde artış saptanırken plazma TG, HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein), LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein), VLDL (çok düşük yoğunluklu lipoprotein) seviyelerinde düşüş saptanmıştır. Bu durum NAYKH oluşmasına sebep olmaktadır (27).

2.1.4 Patogenez

Hepatositlerde trigliserit sentezi ile yıkımı ve ve yıkılan moleküllerin karaciğerden eliminasyonu arasındaki dengenin bozulması nedenli TG (trigliserit)

birikimi sonucunda NAYKH oluşur. Bu yağlanmada oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, insülin metabolizma bozuklukları vb. gibi nedenler hastalığın gelişiminde yer almaktadır. Tüm bunlar tek bir patogenez ile açıklanamamaktadır (28).

1998 senesinde Berson ve ark. karaciğer yağlanması üzerinde lipid peroksidasyonunun etkilerini araştırdıkları çalışmalarını yayınladı (25). 1999 senesinde Brunt ve ark. nekroinflamatuvar aktivite derecelendirmesi ve fibrozis evrelemesi için yaptıkları çalışma ile steatoz, balonlaşma, intraasiner ve portal inflamasyonun NASH için anlamlı histolojik lezyonlar olduğunu tanımladı. Geliştirdikleri fibrozis bazlı evreleme skoruna göre evre 1; zon 3 perisinüzoidal fibrozis, evre 2; portal fibrozis, evre 3; köprüleşme fibrozisi, evre 4; siroz olarak kabul edildi (29).

1998 senesinde yapılan bir başka çalışmada Day ve ark. NAYKH'nin patogenezini iki vuruş hipotezi ile açıklamışlardır (30). İlk vuruş insülin direnci nedenli lipid birikimi ile oluşan steatoz, ikinci vuruş oksidatif stres ile inflamasyon ve fibrozistir.

Çift Vuruş Hipotezi:

İnsülin direnci, insüline duyarlı hücrelerin insüline karşı verdikleri yanıtta azalma demektir. İnsülin direnci olması halinde serum glukoz ve insülin düzeyleri yüksek saptanmaktadır. İnsülinin ve insülin direncinin kas doku, yağ doku ve karaciğerdeki lipid ve glukoz mekanizması üzerine etkilerinin birlikte değerlendirilmesi gerekir. Bu direnç karaciğer hücrelerinde lipid birikimi ve steatohepatit gelişimine sebep olmaktadır. İnsülin adipoz dokuda lipogenez yolağını aktifleştirirken lipoliz yolağını inhibe eder. Apolipoprotein B-100 trigliseridlerin ve kolesterol esterlerinin hepatositlerden periferik iletimini sağlar. İnsülin direnci olduğunda apolipoprotein B-100 sentezi engellenir. Bunun sonucunda de novo lipogenez indüklenir. Hepatositlerde trigliserit birikimi artar ve hepatik steatoz meydana gelir (31,32).

Diyetle alınan fruktoz da de novo lipid sentezini uyararak lipojenik etki yaratır. Fruktoz de novo lipogenezin hem substratı hem indükleyicisidir. Fruktoz portal ven ile emilerek karaciğere ulaşır. Fruktoz metabolizması için insüline ihtiyaç duyulmadığından SREBP1c ve ChREBP gibi transkripsiyon faktörleri aktiflenerek lipogenez desteklenir. Karaciğerde serbest yağ asidi birikimi artar. Aynı zamanda

fruktoz ATP tüketilmesine ve mitokondride yağ asidi oksidasyonunun baskılanmasına sebep olarak reaktif oksijen moleküllerinin artmasına neden olur (33,34).

Yağ ve kas dokusundan okside lipidler alınıp serbest yağ asitleri salınır. Serbest yağ asitleri iki şekilde yola devam eder. Bunlardan biri bu serbest yağ asitlerinin karaciğerde trigliseritlerle birleşmesi, diğeri ise peroksizom, mikrozom ve mitokondride oksidasyona uğrayarak reaktif oksijen radikallerine dönüşmesidir. Reaktif oksijen radikalleri fibrozise kadar ilerleyen karaciğer hasarına sebep olur (31).

Tablo 5: Karaciğer yağlanmasında insülin ve insülin direncinin rolü

	İnsülin etkisi	İnsülin direncinin sonucu
Kas dokusu	Glukoz uptake artar	Glukoz uptake azalır
Yağ dokusu	Trigliserid sentezi artar Lipoliz azalır	Lipoliz artar
Karaciğer	Glukoneogenez azalır Lipit sentezi artar Lipit katabolizması azalır	Lipit sentezi artar

İnsülin direnci etkisi ile yağlı vaziyete gelen karaciğerde ikinci darbe ortaya çıkıp iltihabi infiltrasyon ve hepatik fibrozis süreci başlar. Oksidatif stres, mitokondri ve endoplazmik retikulumun çalışmasında oluşan bozulmalar, sitokin salınımı ile birlikte karaciğerde ikinci vuruş gerçekleşir. Steatozdan steatohepatit ve fibrozise kadar uzanabilen hasar süreci başlamış olur (35). Serbest yağ asitleri ve kolesterol, mitokondride birikmeye başladığında TNF α (tümör nekroz faktör alfa) aracılı karaciğer hasarı oluşur. Bu hasar ile birlikte ROS (reaktif oksijen radikalleri) oluşur. ROS çoklu doymamış yağ asitleri (PUFAs) ile tepkime vererek hücre içinde lipid peroksidasyonunu başlatır. 4-hidroksi-2-nonenal (HNE) ve malondialdehit (MDA) gibi yan ürünler oluşur. Böylece oksidatif stresin etkisi artar (36). Artan ROS sonucu hepatositlerde bulunan Fas-ligandında artış ortaya çıkar ve ROS hücre dışına yayılarak doku hasarı oluşmaya başlar (25). ROS artışı ile birlikte sitokinlerin üretimi ve salınımları artar. TNF α (tümör nekroz faktör alfa) mitokondrilerdeki solunum kaskadında elektronların taşınmasını bozarak reaktif oksijen birikimine sebep olur, bozar ve mitokondriyal reaktif TGF- β (transforming growth faktör beta) İto hücreleri

tarafından kollajen sentezini uyararak fibrozise neden olur. IL-8 (interlökin 8), IL-6 (interlökin 6) nötrofil infiltrasyonun oluşmasına sebep olur. Proinflamatuvar sitokinlerin salınımı sonucu ortaya çıkan bir dizi olay sonucunda apoptotik ve nekrotik hücre ölümü başlar (36). NAYKH'de karaciğerde biriken ana lipit trigliserit (TG) olmakla birlikte serbest yağ asitleri (FFA), diaçilgliseroller, serbest kolesterol (FE), kolesterol esterleri (CE), seramid ve fosfolipidler gibi lipid birikimleri de olmaktadır. Hepatotoksisiteye sebep olan moleküller konusunda farklı görüşler de bulunmaktadır. FFA birikiminin lipotoksisiteye sebep olduğu ve TG birikiminin buna karşı koruyucu olduğunu belirten görüşler mevcuttur (37). 2007 yılında Kanji Yamaguchi ve ark. bu görüşü destekleyen çalışmalar yapmışlardır. Trigliserit sentezini inhibe etmek karaciğerde FFA oluşumunu artırır. FFA; Cyp2E1 gibi mikrozomal enzimler için substrat görevindedir. Artan FFA ve Cyp2E1 hepatosit ROS üretimini artırır, bu mekanizmanın oluşması TG birikimi ile engellenmiş olur (38).

Adiponektinler:

Adipositokinler visseral yağ dokusunun ürettiği peptid yapılı moleküllerdir. Adiponektin VKİ (vücut kitle indeksi) ile ters orantılı salınır. Adiponektin seviyeleri metaboilk sendrom, insülin direnci, obezite ve diyabet mellitusta azalır (39). Fazla yağ ve alkol ile beslenen ve genetik olarak obez (ob/ob; aşırı gıda alan ve az enerji tüketen obez farelerde genetik defekt olarak tanımlanmış, gene "ob" ve mutasyonlu obez farelere "ob/ob" denmiştir. İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geninde kodlanmıştır.) farelerde yapılan bir deneyde rekombinant adiponektin verilmiştir. Bunun sonucunda artan karaciğer fonksiyon testi değerlerinde azalma, hepatomegalide gerileme gözlenmiştir (40). Adiponektin karaciğerde yağ asidi beta-oksidadasyonunu artırır, trigliserid seviyesini ve insülin direncini azaltır. Bunun yanında TNF-alfa'nın karaciğer ve plazma konsantrasyonlarını baskılayarak inflamasyonu önlemeye yardımcı olur. Serum adiponektin düzeyleri ile steatoz derecesini ilişkilendiren çalışmalarda NAYKH olanlarda adiponektin düzeyi azaldıkça hepatosit hasarında artış gözlenmiştir. Bu ilişki insülin direncinden bağımsız olduğu görülmüştür (41,42).

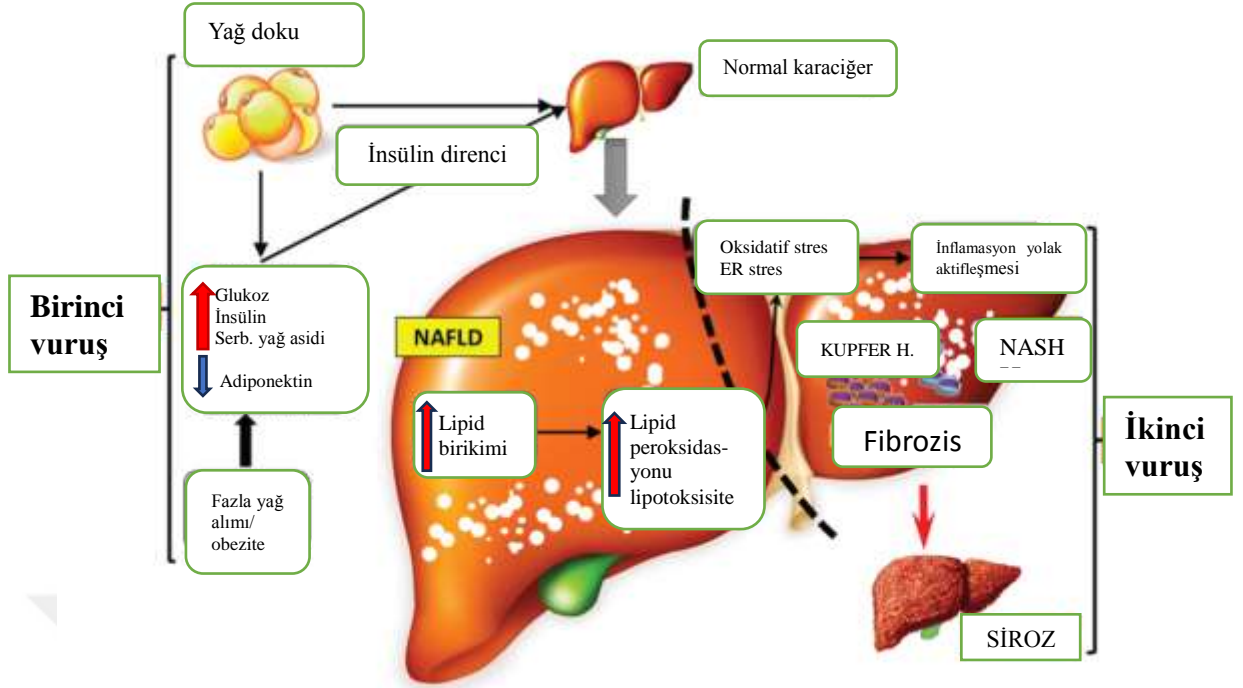
Leptin:

Leptin adipoz dokudan salgılanan tokluk hormonudur. Leptin insülin ve periferik dokularda glikoz metabolizmasının düzenlenmesi ile ilgili olup mitokondride

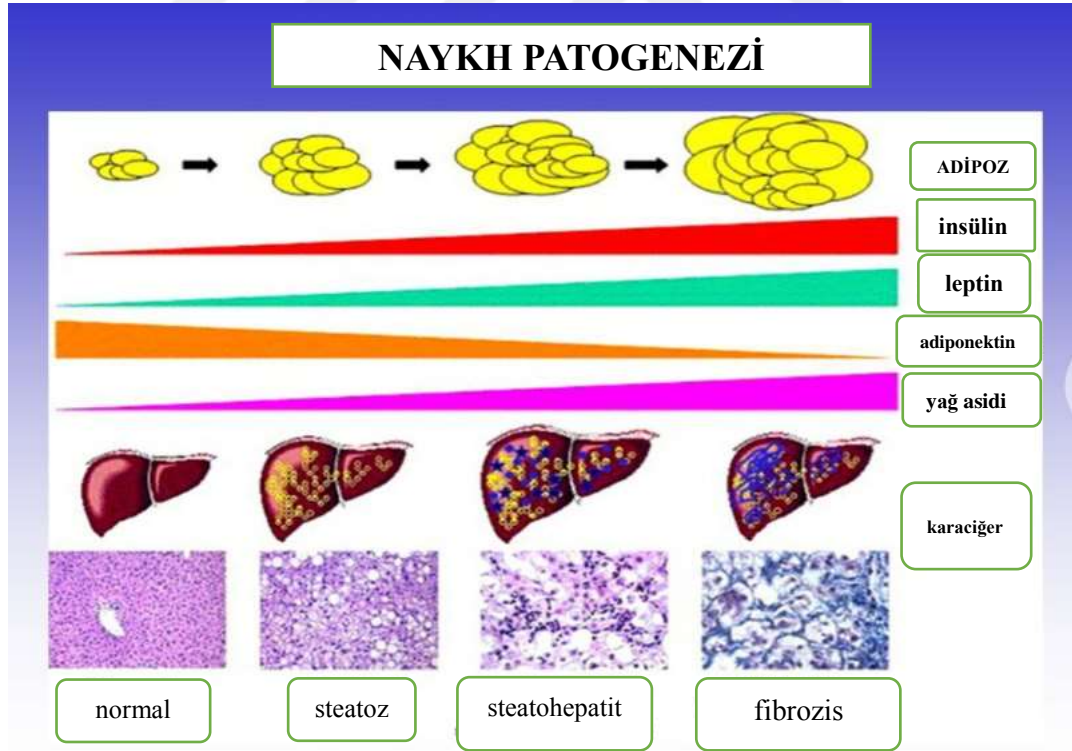
beta-oksidasyon ve karaciğerde trigliserid sentezinde yağların oranını düzenler (43). Leptin eksikliğinde (ob/ob) farelerde aşırı dercede yağlanma ve steatohepatit geliştiği gözlenmiştir. İnsanlardaki fazla kilo alımının leptin direnci ve yüksek leptin düzeyleri ile ilişkilidir. Yapılan çalışmada kişilerin VKİ'sinden bağımsız olarak NASH olan hastalarda karaciğer yağlanması şiddeti ile leptin düzeyindeki atışın ilişkili olduğu saptandı. Fakat hepatic inflamasyon veya fibrozis derecesi ile leptin düzeyleri arasında ilişki net şekilde belirlenemedi (44).

Barsak Mikrobiyotası ve Endotoksinler:

Barsak mikrobiyotası temel olarak yiyeceklerin sindiriminde, moleküllerin absorpsiyonu ile portal ve sistemik dolaşıma geçişinde rol alır. Barsak kısa zincirli yağ asitlerinin üretimi ve absorpsiyonu dahil çeşitli yollardan NAYKH patogeneze katkı sağlar. NASH hastalarında barsak geçirgenliği artmış olarak saptanmıştır. NASH'de gözlenen yangısal hadiselerin artan barsak geçirgenliğinden kaynaklandığına inanılmaktadır (45). Bakteriyel endotoksin olan lipopolisakkaritlerin (LPS) NASH histopatolojisinde kritik yeri olduğu gözlenmiştir. Obez/fazla kilolu deney farelerinde steatohepatiti endotokseminin uyardığı deneylerde ortaya çıkarılmıştır. Endotoksinler, inflamasyon başlangıç sitokinlerinin salınımını indüklemektedir. TNF, başta karaciğer ve birçok dokuda endotoksin kaynaklı hasara sebebiyet veren temel yapı taşı olarak tanımlanmıştır (46). Barsak patojenik bakterileri hepatic immünite hücrelerinde toll like reseptör-4'e (TLR4) bağlanan LPS'yi arttırarak, NF- κ B (nükleer faktör kapa B) yolunun aktivasyonu ile sonuçlanan hepatosit hasarı, nekroza ve fibroza yol açar, lipoprotein lipaz (LPL) ve lipogenez aktivitesini arttıran açlık ilişkili yağ faktörü (FIAF) inhibe eder; kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) ve hepatic lipogenez üretimini arttıran polisakkarit sindirimini ve emilimini arttırır, kolini metilaminlere çevirerek kolin kullanılabilirliğini minimum seviyeye getirerek karaciğerde yağ birikimini ve reaktif oksijen türleri üretimini indükler. Bu şekilde NAYKH patogenezinde yer alır (47).



Şekil 1: Karaciğer yağlanmasında ikili vuruş hipotezi (48)

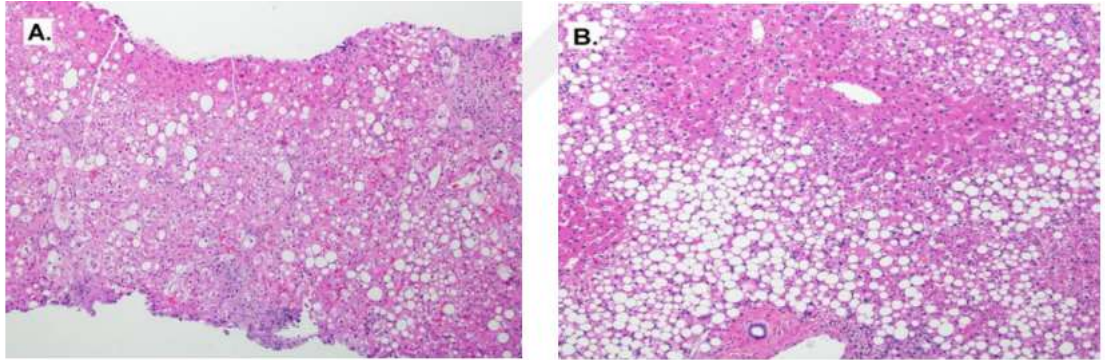


Ahima R, Gastroenterol 2007

Şekil 2: NAYKH patogenezi (49)

2.1.5 Histopatolojik Bulgular

NAYKH histopatolojik olarak NAYK (nonalkolik yağlı karaciğer) ve NASH diye ayrılır. NASH'in histolojik özellikleri makroveziküler steatoz, hepatositlerde balonlaşma dejenerasyonu, lobüler inflamasyon, mallory cisimcikleri, apoptotik cisimlerdir (50). Makroveziküler steatozda, büyük ve tek yağ damlacığı ya da daha küçük ama iyi çevrelenmiş yağ damlacıkları hepatositlerin sitoplazmasını doldurup hücre çekirdeğini perifere iter. Mikroveziküler steatozda, hepatositlerin sitoplazması küçük yağ damlacıkları ile dolmakla birlikte hücrenin çekirdeği merkez pozisyonunda kalır. NAYKH'de mikroveziküler steatoz görülebilmekle birlikte sıklıkla makroveziküler steatoz mevcuttur. Hepatosellüler balonlaşmada sitoplazma ile şişmiş hepatositler oluşmaktadır. Balonlaşmış hepatositlerde yağ damlacıkları ve Mallory cisimcikleri görülür. Mallory cisimcikleri, hepatositlerin sitoplazmasında görülen eozinofilik düzensiz şekilli agregatlarıdır. NASH'e özgü değildir, diğer karaciğer hastalıklarında da görülebilir. NASH ilerledikçe portal/peroportall fibroz, köprüleşme fibrozisine oradan da siroza kadar evrilir. Apoptotik hepatositler (asidofil cisimler), sinüzoidlerde görülen derin eozinofilik yuvarlak cisimlerdir (51).



Şekil 3: NASH karaciğer biyopsi görüntüsü (50)

A: Steatoz, balonlaşma dejenerasyonu, lobüler inflamasyon, balon hücreleri

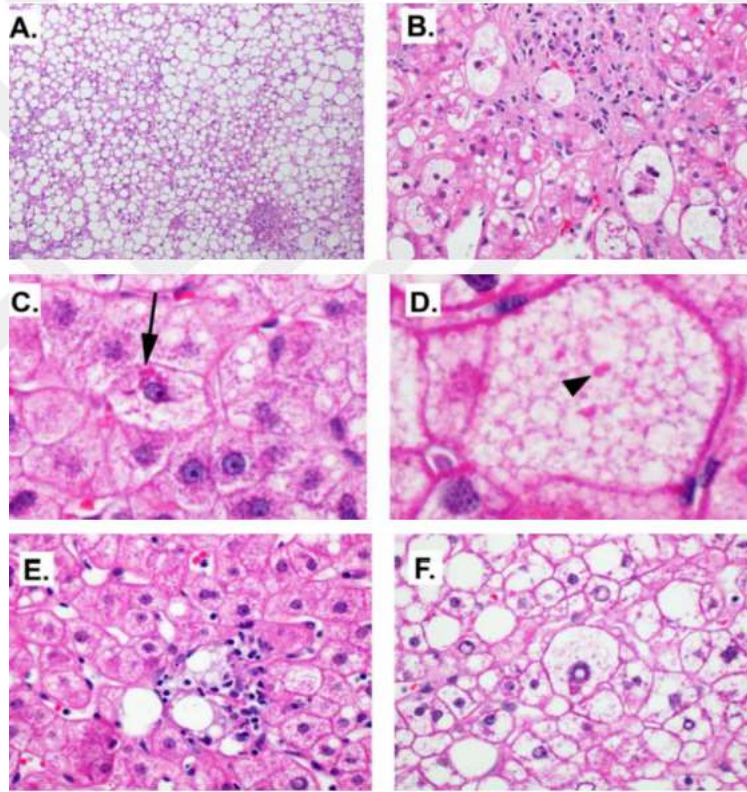
B: Zone 1 steatozun dağılımı

Tablo 6: NAYKH'nın histopatolojik bulguları (24)

MAKROSTEATOZ	Tanı için \geq %5 hepatositte izlenmelidir. Hücre çekirdeğini hücre membranına doğru iten iri yağ damlacığı ve/veya çekirdeğin hücre merkezinde korunduğu orta/küçük boyutta yağ damlacıkları şeklindedir.
BALONLAŞMA DEJENERASYONU (BD)	Hücre şişer, yuvarlaklaşır. Çekirdek büzüşür ve hiperkromatiktir, sitoplazma gevşek ve soluk eozinofiliktir. Hafif BD (nonklasik); hepatosit boyutu değişmez. Belirgin BD (klasik); hepatosit boyutu en az 2 kat artar.
LOBÜLER İNFLAMASYON	Nekroz odakları görülür, mononükleer hücre baskındır veya nötrofilleri de içerir. Mikrogranülom ve/veya lipogranülom görülür
PORTAL/PERİPORTAL İNFLAMASYON	Mononükleer hücrelerin portal alanda hafif/orta derecede artması ve hafif arayüz hepatiti aktivitesi ile sınırlıdır. Portal/periportal alanda baskın inflamasyon NAYKH dışı etiyolojileri düşündürmelidir. Pediatrik yaş grubunda genellikle ön plandadır.
SİNÜZOİDAL VE PERİSELLÜLER FİBROZİS	Santral ven çevresinden başlar. Sinüzoidler boyunca, hepatositleri saran ağısı görünümündedir. Fibrojenz sürecinde septa oluşumuna (santral-santral, portasantral, nadiren porto-portal) ve sonrasında inkomplet ve komplet nodülasyona (ileri evre fibrozis) yol açar.
MİKROSTEATOZ	Mitokondri fonksiyon kaybına bağlıdır. Hepatosit çekirdeği hücre merkezindedir, sitoplazma soluk ve köpüksüdür. Hafif derecede ve fokal olarak görülür. Yaygın görülmesi farklı etiyolojileri düşündürür.
MALLORY CİSİMCİKLERİ	Hücre iskelet hasarına bağlı gelişir. Sitoplazma içinde keratin kümelenmesidir.
APOPTOZ	Hepatosit çekirdeği parçalanmış, sitoplazması büzüşmüş ve koyu eozinofiliktir
MEGAMİTOKONDRI	Genellikle mikrosteatoza eşlik eder. Hepatosit sitoplazmalarında yuvarlak ve iğne şeklinde eozinofilik inklüzyonlardır.

Tablo 7: NAYKH'nin histopatolojik bulgularına göre sınıflandırması (52)

TİP 1	İltihabi infiltrasyon yok sadece yağlanma var
TİP 2	Yağlanma + lobüler iltihabi infiltrasyon
TİP 3	Yağlanma + hepatositlerde balonlaşma
TİP 4	Yağlanma + hepatositlerde balonlaşma + fibrozis veya Mallory cisimcikleri



Şekil 4: NASH'deki histolojik paternler (50)

- A: Steatoz
- B: Balonlaşma
- C: Mallory cisimcikleri
- D: Mikroveziküler steatozlu bir hücrede megamitokondri
- E: Lipogranülom
- F: Glikojen çekirdekleri

2005 senesinde Kleiner ve ark. 14 tane histopatolojik kriteri derleyerek NAYKH aktivite skorunu (NAS) oluşturmuştur. Steatoz (0-3), lobuler inflamasyon (0-3) ve balonlaşma (0-2) puanları kendi içinde sıralanıp ardında toplanarak hesaplanır. 0 ile 8 arasında puanlama yapılır. Skoru 3ten küçük olanlar NASH değil, 4 olanlar olasılıkla steatohepatit, 5 ve üzerinde olanlar NASH olarak kabul edilir (53). Fibrozis varlığı NAS içinde değildir. NAS hesaplamada esas amaç NASH için tanı kriteri belirlemek değil, takip süresinde oluşabilecek histolojik değişiklikleri değerlendirmektir (51).

Tablo 8:NAS (NAYKH AKTİVİTE SKORU) (53)

Derece	Yağlanma	Balonlaşma dejenerasyonu	Lobüler inflamasyon (x200 büyütmede)
0	< %5	Yok	Yok
1	%5-33	Hafif (az sayıda, perisantral)	< 2 odak
2	%33-66	Belirgin (çok sayıda, dağınık)	2-4 odak
3	>%66		> 4 odak

- < 3 : NASH değil
- 4 : olasılıkla steatohepatit
- ≥ 5 : NASH

NASH'te zon 3'te olan perisinüzoidal/perisellüler fibrozis tipiktir. 1999'da Brunt ve arkadaşları 1999 yılında NASH için bir dereceleme ve evreleme sistemi oluşturmuştur. Fibrozisi 4 evreye ayırıp steatohepatit derecesini de hafif, orta, şiddetli olarak sıralamışlar (50).

Tablo 9: NASH derecelendirme ve evreleme sistemi (50)

Steatohepatit derecesi					Fibrozis evresi	
<i>Derece</i>	<i>Steatoz</i>	<i>Balonlaşma</i>	<i>Lobüler inflamasyon</i>	<i>Portal inflamasyon</i>	0	Fibrozis yok
Hafif	2/3'üne kadar	Ara sıra Zon 3	Dağınık, hafif akut ve kronik	Yok veya hafif	1	Zon 3 perisinüzoidal fibrozis
Orta	Herhangi bir derecede	Belirgin Zon 3	Hafif, balonlaşma ile ilişkili	Hafif/orta	2	Zon 3 perisinüzoidal ve periportal fibrozis
Şiddetli	2/3'ten fazla	Çoğunlukla Zon 3	Hafif/orta	Hafif/orta	3	Köprüleşme fibrozis
					4	Siroz

2.1.6 Doğal Seyir

NAYKH olan hastaların mortalitesi genel popülasyona göre daha fazla olup sağkalım süreleri daha kısadır (54–58). NAYKH hastalarındaki morbidite ve mortalite sadece karaciğer kaynaklı değil aynı zamanda ek metabolik nedenlerden kaynaklanmaktadır. Birinci sıradaki ölüm nedeni kardiyovasküler hadiseler, ikinci sırada ise ekstrahepatik kanserlerdir (54,57). Karaciğer kaynaklı nedenler üçüncü sıradadır. ABD kaynaklı istatistiklere göre, karaciğer nedeni ölümler NAYKH hastalarında 3. sırada toplum genelinde 12. sırada yer almaktadır (57).

Asya kökenli bireylerde yapılan çalışmalara göre NAYKH sahip bireylerin toplumdaki diğer bireylere göre ekstrahepatik kanser riskinde artış saptandığı yapılan farklı çalışmalarda gösterilmiştir (59,60). Cinsiyet bazlı yapılan çalışmalarda NAYKH tanılı hastaların erkeklerinde kolorektal kanser riskinde artış gözlenmiş, kadınlarda bu şekilde bir artış saptanmamıştır (61). Özellikle menopoz sonrası NAYKH tanılı kadın hastalarda meme kanser riskinin arttığı görülmüştür (62). Çin'de yapılan çalışmalarda tiroid ve akciğer kanserinin NAYKH hastalarında normal popülasyona göre artış

gösterdiği ve Tanı zamanda diyabeti olmayan erkek hastalarda da böbrek kanserinde artış olduğu saptanmıştır (59).

NAYKH klinik gidişatı ve karaciğer nedenli mortaliteyi belirlemede en güvenilir bulgu fibrozis düzeyidir (63–67). Süreç içerisinde biyopsi ile değerlendirilen olgularda fibrozisin %10-20 gerileme, %40-50 stabil kalma, %30-40 ilerleme olmak üzere üç şekilde olabileceği gözlenmiştir (68,69). NASH hastalarında yaklaşık 7 yılda, NAYKH hastalarında yaklaşık 14 yılda fibroziste +1 derece ilerleme olduğu bildirilmiştir (70) .

NAYKH seyrinde olumsuz faktörler tip 2 diyabet, metabolik sendrom, obezite, ferritin yüksekliği, 50 yaş üstü olmak, kadın cinsiyet olarak sayılabilir (71,72). Fibrozis ilerlemesinde risk faktörü olarak görülen PNPLA3 ve TM6SF2 gen polimorfizmidir (73,74).

2.1.7 Risk faktörleri

NAYKH ve NASH'te yaş, cinsiyet, genetik, etnik grup, metabolik sendrom, diyabet, uyku apne sendromu risk faktörleri olarak sayılabilir. Son zamanlarda obezite ve metabolik sendromun artışı ile birlikte hastalık prevalansının da arttığı yapılan çalışmalarla açığa çıkmıştır. 2016 senesinde Younossi ve ark.'nın NAYKH tanısı olan 8,515,431 hasta ile yaptıkları meta-analizde hastalarında obezite, T2DM, hiperlipidemi ve hipertansiyon görülme oranları sırasıyla % 51,34, % 22,51, % 69,16, % 39,4'tür, NASH hastalarında ise % 81,83, % 43,63, % 72,13, % 67,97'dir (75).

Tablo 10: NAYKH ve NASH risk faktörleri (75)

	NAYKH	NASH
TİP 2 DM	% 22,51	% 43,63
OBEZİTE	% 51,34	% 81,83
HİPERTANSİYON	% 39,4	% 67,97
HİPERLİPİDEMİ	% 69,16	% 72.13

2.1.8 Tanı

NAYKH ve NASH çoğunlukla asemptomatik seyretmektedir. Tanı genellikle biyokimyasal testlerde karaciğer enzimlerinin yüksek saptanması veya görüntüleme ile bakıldığında steatoz görülmesi ile konulur. NAYKH'de genellikle alaninaminotransferaz (ALT) , aspartataminotransferaz (AST) ve gamaglutamiltransferazın (GGT) kanda seviyesi artmış olarak görülür. AST / ALT oranı <1 olarak izlenir. Bununla birlikte, hastaların yaklaşık % 80'inde transaminazlar normal aralıkta gözlenebilir (76). Karaciğer enzim yüksekliği olan hastalarda öncelikle viral hepatit, otoimmün hepatit, ilaca bağlı toksik hepatit, aşırı alkol alımı, hemokromatoz, çölyak hastalığı ve Wilson hastalığı (45 yaşın altındaki hastalarda) ekarte edilmelidir (77). ANA (antinükleer antikor) $\geq 1: 160$ ve / veya ASMA (antismooth kas antikor) $\geq 1: 40$ NAYKH'de düşük titrede saptanabilir ve IgG normal seviyelerdedir. İnflamatuar süreçlerin dışlanması halinde ferritin seviyeleri yüksek olması insülin direncini göstermektedir. (78,79).

NASH'i basit steatozdan ayırt etmek için özellikli testler mevcut değildir. Karaciğer biyopsisi yapılarak steatohepatit varlığıyla teşhis edilir. Biyopsi invaziv olması ve komorbiditeleri nedeni ile sık kullanılamamaktadır. Bu nedenle tanı olasılığı yüksek biyokimyasal testler ve noninvaziv görüntüleme yöntemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. NAYKH fibrozis skoru ve FIB-4 indeksi, ileri fibrozisli hastaları dışlamak için maliyet etkin ve hassas testlerdir (80).

2.1.8.1 Noninvaziv Biyokimyasal Tetkikler

NAYKH hastalarında ileri fibrozisi belirlemek için bazı skorlamalar oluşturulmuştur. NAYKH fibrozis skoru (NFS), BARD, FIB-4 ve APRI bu skorlardan en çok kullanılanlarıdır (81). FIB-4 skoru yaş, trombosit AST, ALT ile hesaplanır. İşlem sonucunda bulunan değer 1,3'ten küçük ise anlamlı fibrozis riski düşük, 2,67'den büyük ise anlamlı fibrozis riski yüksektir (82,83). 378 hastanın alındığı bir çalışmada hastalarında %72'sinde FIB-4 skoru 1.30'un veya 2,67'nin üzerinde bulunmuş ve skorun %89 hastada fibrozis varlığını ve yokluğunu doğru belirlediği görülmüş. Bu çalışmadan yola çıkarak fibrozisi belirlemede FIB-4 skorunun duyarlılığı %33, özgüllüğü % 98'dir (83).

NAFLD fibrozis skoru diyabet varlığı, yaş, vücut kitle indeksi, AST, ALT, albümin, trombosit ile hesaplanmaktadır. Sonucun < -1.455 olması anlamlı fibrozisi dışlamakta iken $> 0,675$ olması anlamlı fibrozisi düşündürmektedir. Angulo ve ark. tarafından yapılan 733 hasta ile yapılan çalışmada fibrozisi olmayan ve %75'ini kapsayan anlamlı fibrozisi olan grupta NAYKH fibrozis skorunun %90'ını doğru predikte ettiği saptanmıştır. NFS'nin F2 ve üzerinde olan hastaları saptamada duyarlılığı %43, özgüllüğü %96'dır (84).

APRI skoru AST, ALT ve plateletlerin oranıdır. NAYKH hastalarında F0-F1 ile F3-F4 hasta grubunu saptamada duyarlılığı %85 özgüllüğü ise %75 olarak görülmüştür [88].

ELF (Enhanced liver fibrosis) skorunda karaciğerde fibrozis gelişiminde rolü olan matriks metabolizması ilişkili hyaluronik asit, amino- terminal propeptid-tip III prokollajen ve doku metalloproteinaz inhibitörü tip-1 (TIMP -1) düzeyleri hesaplanmaktadır. Bu yüzden karaciğer biyopsisine alternatif bir yöntem olarak araştırılmaktadır (85).

Tablo 11: NAYKH hastalarında fibrozis derecesini saptamada kullanılan skorlar
(24)

TEST	PARAMETRELER	AUROC
APRI	AST, trombosit sayısı	0.77
BARD	VKİ, AST, ALT, DM	0.76
FIB-4 (Fibrozis 4)	Yaş, AST, ALT, trombosit	0.84
NFS (NAYKH fibrozis skoru)	Yaş, VKİ, DM, AST, ALT, albümin, trombosit	0.84

APRI: Aspartat aminotransferaz/platelet oran indeksi, AST: Aspartat aminotransferaz, VKİ: Vücut kitle indeksi, ALT: Alanin aminotransferaz, DM: Diabetes Mellitus, FIB-4: fibrozis indeks-based 4. NAYKH: Alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı.

2.1.8.2 Noninvaziv Görüntüleme Tetkikleri

Abdominal USG (ultrason) karaciğer yağlanmasını tetkik etmede en sık kullanılan yöntemdir. Bakan hekim ve cihaz kalitesine bağlı olarak subjektif olması ultrason güvenilirliğinde engel olabilmektedir (86). Karaciğer yağlanması %20 ve üzerinde ise ultrasonun duyarlılığı %96,4, özgüllüğü %97,8'dir (87).

Tablo 12: USG ile NAYKH derecelendirilmesi (24)

GÖRÜNÜM	GRADE
Hafif diffüz ekojenite artış	Grade 1
Orta derecede ekojenite artışı ile birlikte portal ven duvarı ve diyaframın görülebilirliğinin azalması	Grade 2
İleri derecede ekojenite artışı ile birlikte portal ven duvarı, diyafram ve karaciğer posterior kısmının görülememesi.	Grade 3

Fibroscan (vibration-controlled transient elastography (VCTE)), karaciğer fibrozisini göstermede kullanılan noninvaziv görüntülemelerdendir. Ultrason ile karaciğerden geçen akustik dalgaların hızı ölçülür, sertlik belirlenir. Fibroscan ile 3 cm³'lük hacim ölçülür. Bu hacim biyopsisi ile alınan karaciğer dokusunun en az 100 katı büyüklüğündedir. Bu nedenle fibroscan ile görüntülemenin biyopsiye en yakın yöntem olduğu ifade edilmektedir (88,89). Ölçüm birimi kilopaskaldır (kPa). Fibrozis evrelemede Türkiye Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin yayınladığı kılavuz baz alınmakta olup ölçümün önemli oranda fibrozis (\geq F2) için 8.2 kPa, ileri evre fibrozis (\geq F3) için 9.7 kPa, siroz (F4) için 13.6 kPa'dan yüksek olması gerekmektedir. NAYKH tanılı 120 hasta ile yapılan çalışmada ileri fibrozis için LSM (karaciğer sertlik ölçümü) 9.9 kPa eşik değerinde duyarlılığı %95 özgüllüğü %77 olarak gösterilmiştir (90) Fibroscan cihazı ile ölçülebilen CAP (kontrollü atenüasyon parametresi) değeri

yağlanmayı ölçmek için geliştirilmiştir. Yapılan bir meta analizde sırasıyla evre 1, evre 2, evre3 steatoz için HSROC değerleri 0.85, 0.88 ve 0.87 olarak gösterilmiş ve yüksek özgüllük ve spesifiteye sahip olduğu ortaya konulmuştur (91). Türkiye için grade 2 steatoz ve üstünü saptamak için belirlenen eşik değer 257 dB/m'dir (92).

Bir diğer görüntüleme yöntemi olan kontrastsız BTde (bilgisayarlı tomografi) yağlı karaciğer parankim dansitesinde diffüz azalma olması ile belli olur. Dansite ölçümünde kullanılan Hounsfield ünite (HU) değeri düşük olarak saptanır. Dansitenin 40 HU altında olması, karaciğer/dalak dansite oranının 0.8 altında olması, karaciğer dalak arasındaki dansite farkının 9 HU'dan fazla karaciğerde %30 ve üzeri steatoz olduğunu gösterir (93,94).

MR görüntüleme NAYKH'de kullanılan bir diğer görüntüleme yöntemidir. MR spektroskopisi (MRS) ve Dixon gibi kimyasal shift bazlı yöntemler kullanılmaktadır. MRS hepatosteatozu göstermekle birlikte belirli bir alan değerlendirebilmesi kapsayıcı olmaması, özel ekipman gerektirmesi gibi nedenlerle her zaman kullanımı destekleyici olmamaktadır. Dixon bazlı yöntemlerden günümüzde daha sık kullanılan MR-PDFF tekniğinin yağlanma miktarını ölçmede faydalı olduğu ve derecelendirmede yüksek özgüllük ve duyarlılığı olduğu gösterilmiştir (95,96). MR elastografinin (MRE) fibrozis tanılarında F1 için 2.88 kPa, F2 için 3.54 kPa, F3 için 3.77 kPa ve F4 için 4.09 kPa eşik değerleri ortaya konulmuştur. Ortalama AUROC (%95 CI) değerleri ise sırasıyla 0.86 (0.82- 0.90), 0.87 (0.82-0.93), 0.90 (0.84-0.94) ve 0.91 (0.76-0.95) olarak ortaya konulmuştur (97).

2.1.8.3 İnvaziv Tanı Yöntemi Biyopsi

NASH tanısı için günümüzde noninvaziv yöntemler geliştirilmeye çalışılsa da hala kesin tanı yöntemi karaciğer biyopsisidir. Komplikasyon riskinin olması, yüksek maliyetli olması, donanımlı hekim ve merkez eksikliği gibi nedenler ile çok tercih edilmemektedir (98). Ratzui ve ark. tarafından karaciğer biyopsisi yapmak için kriter belirlemede yardımcı BAAT skoru geliştirilmiştir. Her bir faktör bir puan olarak sayılıp 0 ve 1 fibrozis riski yok, 2 ve üzerinde olanların fibrozis riski olduğunu belirlemiştir. Puan alınan faktörler yaş >50 olması, TG >1,7 mmol olması, ALT \geq 2 x normal olması, BMI > 28 kg/m² olması olarak belirlenmiştir (99).

Klinik pratikte sıklıkla kullanılan biyopsi endikasyonları aşağıdaki gibidir:

- Fibroze neden olan olası nedenlerin ayrımını yapmada,
- mevcut duruma ek olarak varolan diğer karaciğer hastalıkları belirlemede,
- Noninvaziv tanı yöntemleri ile ileri fibrozis ($F \geq 2$) saptanması veya ara (indetermine) sonuç saptandığında,
- Farklı noninvaziv yöntemler arasında uyumsuz olabilecek durumlar saptandığında,
- Onaylanmış araştırmalar için.

Hasta takibinde klinik, radyolojik ve/veya laboratuvar bulgular ile siroz saptanmışsa biyopsi yapılmasına gerek yoktur (24).

2.1.9 Tedavi

NAYKH ve NASH tedavisinde deoğrudan etkili spesifik bir ilaç ruhsatlandırılmamıştır. Temel hedef hastanın metabolik aktivitesini arttırmak ve karaciğer yağlanmasının gerilemesini sağlamak üzerine kurulmuştur. Bunların başında yaşam tarzı değişikliği gelmekte olup daha fazla hareket ve akdeniz tipi beslenme önerilmektedir. İşlenmiş gıda ve fruktozdan fakir beslenme, lifli gıda alımında artış önerilmiştir (100).

Yapılan araştırmalar sonucunda %3'ten fazla kilo vermenin karaciğer yağlanmasının gerilemesinde etkisi gösterilmiştir. Kilo kaybı oranı %7'ye çıktığında inflamasyonda gerileme ve histolojik düzelme, %10'u bulduğunda fibrozis ilerlemesinin durduğu ve gerileme eğiliminde olduğu gösterilmiştir (101,102). Karaciğer yağlanmasının farmakolojik tedavisinde pioglitazon, metformin, orlistat insülin duyarlılığını arttırarak; statin ve fibratlar lipit düşürücü etki ile pentoksifilin ve ursodeoksikolik asit de oksidatif stres ve inflamasyon azaltmada kullanılırlar (103).

Resmetirom, NASH'in karaciğer fibrozunda tedavisi için geliştirilmekte olan oral, karaciğere yönelik, tiroid hormonu reseptörü beta-seçici agonistidir. Yapılan çalışmalar NAS'ta gerileme olmadan karaciğer fibrozunda en az bir aşama iyileşme sağladığı yönünde olup ilaç çalışmaları devam etmektedir. Onaylanması halinde spesifik tedavi olarak umut verici görülmektedir (104).

2.2 Hepatoselüler Karsinom

Hepatoselüler karsinom (HCC) karaciğerin hepatosit temelli primer malign tümörüdür. Karaciğerin primer kanserlerinin %91'ini, tüm kanserlerin ise %5'ini oluşturur. Dünya üzerinde en sık görülen beşinci, ölüme sebep olan en sık üçüncü malign tümördür. Yılda iki yüz elli bin ile bir milyon insanın ölümüne sebep olmaktadır (105).

2.2.1 Epidemiyoloji

HCC'nin dünyada görülme sıklığı azdan çoğa doğru sıralandığında Latin Amerika ve Kuzey Amerika'da %5, Afrika'da %8, Avrupa'da %10, Asya'da %72 şeklindedir, coğrafi konuma göre değişir (106–108). Moğolistan 100.000'de 93,7 oranı ile en yüksek karaciğer kanseri insidansına sahip ülkedir fakat en fazla vakaya sahip olan ülke yüksek insidans (100.000'de 18,3) ve nüfusu sebebi ile Çin'dir (109). Kanser prevalansındaki bu değişkenliğin nedeni hepatit virüslerine ve çevresel etkenlere maruz kalmaktır (108).

ABD'de 1980 yılında 1,4/100,000 olan insidans 2006 yılına gelindiğinde 3,2/100,000 olarak görülmüştür. Tanı yöntemlerinin gelişmiş olması ve sirozun tedavi başarısının artması ile yaşam süresinde görülen uzamanın bu insidans artışında rolü olduğu düşünülmektedir (110).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre HCC sıklığının 2003'te genel popülasyonda 0,85/100,000, 2009'da kadınlarda 1,2/100,000 erkeklerde 2,1/100,000, olduğu görülmüştür (111).

Hepatoselüler karsinomun kadın/erkek oranı 1/3 şeklindedir. Bu durum erkeklerin alkol, madde vb hepatotoksiklere daha fazla maruz kalması ve aynı zamanda testosteron ile androjen reseptör sinyalinin artıp karaciğerde proliferasyona neden olması olarak açıklanabilir. Kadınlarda ise östrojen ile IL-6 aracılı inflamasyon baskılandığı için daha az sıklıkta görüldüğü belirtilmiştir (112).

2.2.2 Risk faktörleri

HCC sıklıkla kronik karaciğer veya siroz hastalarında gelişmektedir. HCC gelişimi için HBV (hepatit B virüs) enfeksiyonu, kronik HCV (hepatit C virüs) enfeksiyonu, herediter hemokromatozis ve karaciğer yağlanması veya farklı

mekanizmalarla oluşmuş siroz risk faktörleridir (11). Siroz olan hastaların üçte birinde yaşamları boyunca HCC geliştireceği ve yıllık insidans oranının yüzde 1 ile 8 arasında olacağı tahmin edilmiştir. Türkiye’de 207 hasta ile yapılan çalışmada en sık sırasıyla % 56 Hepatit B enfeksiyonuna bağlı siroz, % 23,2 Hepatit C enfeksiyonuna bağlı siroz, % 5,2 alkolik karaciğer hastalığı etyolojide saptanmıştır (113).

NAYKH: HCC’li hastalarda günümüzde daha sık ortaya çıkan etken olduğu görülmektedir. Kesin patogenezi henüz belirlenememekle birlikte NAYKH’nin siroz yoluyla HCC’ye neden olması üzerinde durulmaktadır. Başka bir çalışmada sirozu olmayan NAYK hastalarında da HCC geliştiği saptanmıştır (15). Epidemiyolojik çalışmalar diyabet mellitus ve HCC (hepatoselüler karsinom) arasında ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Toplamda kırk dokuz vaka kontrolü ve kohort çalışmasını kapsayan bir derleme çalışmada, karsinom gelişme riskinin yaklaşık 2,2 kat arttığı gösterilmiştir (12). Başka bir çalışma HCC için risk faktörü olarak metabolik sendrom (üç faktörün varlığı ile tanımlanmıştır: yüksek bel çevresi / santral obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve bozulmuş açlık glikozu) gösterilmiştir (13).

Diyetle alınan besinler ile hepatik substrat aşırı yüklenmesi (yüksek fruktoz, yüksek kolesterol ve ürik asit) ve sedanter yaşam tarzı NASH gelişiminde önemli bir rol almaktadır. Yağ dokusunda, diyetle, barsak kaynaklı metabolik ürünlerde yer alan yağ asitleri (FFA'lar), steatoz ve lobüler inflamasyona yol açabilir. CD8+ T hücreleri, T helper 17 (TH17) hücreleri, doğal öldürücü T (NKT) hücreleri ve makrofajlar ve inflamatuvar sitokinler gibi intrahepatik lenfosit popülasyonunun artması, kronik nekroinflamasyona yol açarak karaciğerin yağlanmasını kolaylaştırabilir. Tedavi yanıtlarına ve yaşam tarzı değişikliklerine bağlı olarak bu hastalık durumları bir dereceye kadar geri dönüşümlüdür. Kronik hepatosit ölümü ve NASH sırasında hafif ile ileri derece fibrozla birlikte artan TNFSF (TNF superfamily), TGFβ (transforme edici büyüme faktörü β) ve IL-18 (interlökin 18) seviyeleri ile hepatoselüler karsinom riskinde artışa sebep olur. Hepatik stellat hücrelerinin (HSC'ler) aktivasyonu ile karaciğer sinüzoidal endotel hücreleri (LSEC'ler) ve kronik rejeneratif bir ortamda kronik hepatik proliferasyon, kromozomal anormalliklerin meydana gelmesi gibi tüm bu durumlar HCC gelişimine katkıda bulunur (114).

Yağlı karaciğer nedenli HCC, günümüzde obezite, diyabet, lipid metabolizma bozukluklarının da artması ile giderek artmaktadır. Durum böyle olunca patogenezi

netleştirmek amaçlı yapılan çalışmalar giderek artmaktadır. 2010 yılında Salomao ve ark. büyük damla steatoz, malign hepatositlerin balonlaşması, Mallory-Denk cisimcikleri, inflamasyon ve kronik hepatit C'li eksplant karaciğerlerdeki periselüler fibrozis dahil neoplastik olmayan steatohepatite benzeyen özelliklere sahip ayırt edici bir histolojik HCC varyantını saptadı ve steatohepatitik HCC (SH-HCC) olarak adlandırdılar (115). Bu varyant 62 HCC vakasının 22'sinde (%35,5) bulundu. 22 SH-HCC vakasının 14'ünde (%63,6) MASLD/MASH için diyabet, obezite, hipertansiyon ve hiperlipidemi dahil olmak üzere bilinen en az bir risk faktörü vardı. 22 SH-HCC vakasının 14'ünde (%63,6) neoplastik olmayan karaciğer, kronik hepatit C'nin diğer tipik özelliklerine ek olarak MASLD/MASH değişiklikleri gözlemlendi. Bir takip çalışmasında aynı grup, kendi kurumlarında 3,5 yıl boyunca rezeksiyon ve eksplant örneklerine dayanarak teşhis edilen tüm HCC'leri inceledi. SH-HCC varyantı 118 olgunun 16'sında (%13,5) mevcuttu. SH-HCC vakalarının biri hariç tümünün, altta yatan steatohepatiti olan hastalarda meydana geldiği görüldü. NASH veya alkolik karaciğer hastalığı olan hastaların %35,7'sine SH-HCC tanısı konuldu. SH-HCC grubu, metabolik sendrom açısından önemli ölçüde daha fazla risk faktörüne (2,44'e karşı 1,48, $p = 0,01$) ve en az üç metabolik sendrom bileşenine sahip hasta yüzdesine (%50'ye karşı %22,5, $p = 0,02$) sahipti. Bu nedenle, SH-HCC'nin altta yatan steatohepatit ve metabolik sendromla güçlü bir şekilde ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (116). Jain ve ark. yaptığı bir çalışmada 101 HCC vakasının 19'unda (%18,8) SH-HCC tanımlandı (117). Çoğu SH-HCC vakası obezite, diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi metabolik risk faktörleriyle ilişkilendirildi.

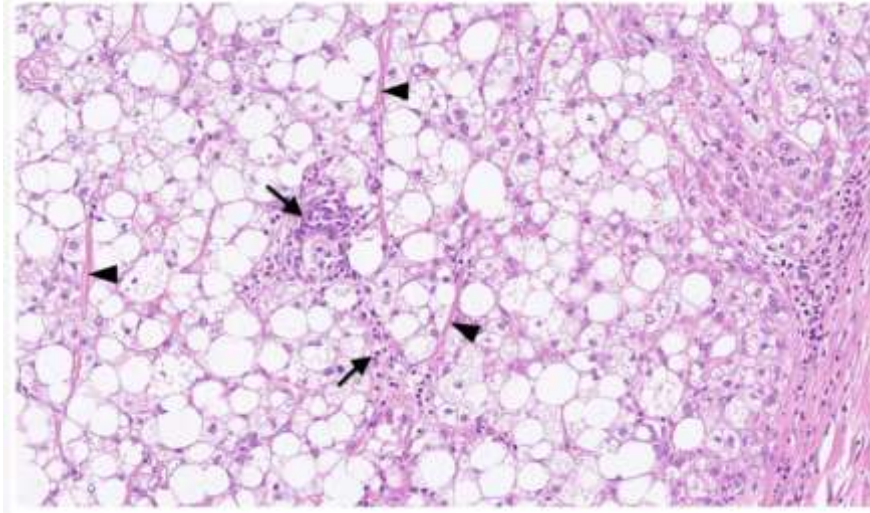
Patolojik olarak yapılan incelemelerde makroskopik görünüm, steatozu yansıtan altın sarısı renktedir ve fibrozisi yansıtan geleneksel HCC'den biraz daha sıklıdır (116) (Şekil 5). Tümörler nodüler ve iyi sınırlı olup boyutları 0,5 ile 11 cm arasında değişmektedir (118). Mikroskopik olarak ise steatohepatitin karakteristik özellikleri olan büyük damlacıklı steatoz, inflamasyon, fibrozis, balonlaşma ve Mallory-Denk cisimcikleri ile karakterize edilir (Şekil 6 ve Şekil 7). Fibrozis paterni trabeküler (tümör içindeki kalın fibröz doku demetleri) veya periselüler (“tavuk teli” görünümüne sahip ince fibrozis şeritleri) şeklindedir (115). SH-HCC için tanı kriterleri belirlenmemiş olmasına rağmen, tümör alanının en az %5 veya %50'si steatohepatitik

özellikler göstermelidir (115,116,118). SH-HCC, uydu nodülleri ve mikrovasküler invazyonu olmayan, daha az agresif bir histolojik fenotip sergiler (119).

MASLD ile ilişkili HCC'nin patolojik tanısında, MASLD'deki steatoz ve nöroinflamatuvar reaksiyonların fibrozis ilerledikçe ortadan kaybolabileceği dikkat çekicidir. MASLD, kriptojenik sirozun önde gelen nedeni olarak kabul edilmektedir (120). Kriptojenik sirozdaki HCC ile MASLD arasında bir bağlantı öne sürülmüştür (121). MASLD ile ilişkili HCC, sirotik olmayan karaciğerlerde de gelişebilir. Alkolik karaciğer hastalığı ve kronik hepatit C gibi diğer etiyolojilerle ilişkili HCC'lerle karşılaştırıldığında MASLD ile ilişkili HCC'de siroz prevalansının daha düşük olduğu (%58.3-77.2) rapor edilmiştir (122–124).

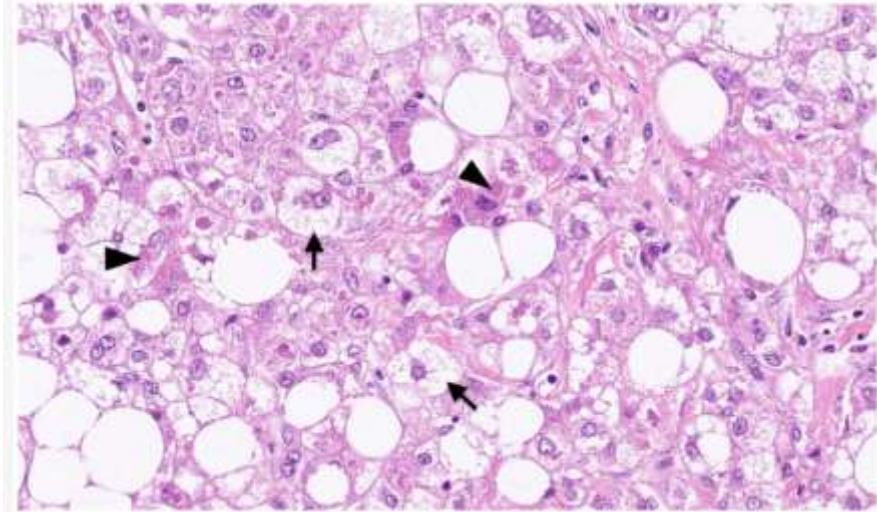


Şekil 5: Steatohepatitik hepatoselüler karsinom (SH-HCC) olgusunun makroskopik görünümü.



Şekil 6: SH-HCC'nin mikroskopik görünümü.

Hepatoselüler karsinom (HCC) dokusunda büyük damlacık steatoz, inflamasyon (oklar) ve fibrozis (ok başları) görülmektedir. Bu, $\times 125$ büyütülmüş orijinaldir.



Şekil 7: SH-HCC'nin mikroskopik görünümü.

HCC dokusunda malign hepatositlerin (oklar) ve Mallory-Denk cisimciklerinin (ok başları) balonlaşması gözlenir. Bu, $\times 260$ büyütülmüş orijinaldir.

SH-HCC'nin immünohistokimyasal özelliklerini inceleyen az sayıda çalışma vardır. SH-HCC vakalarının %72,2-85,7'sinde Glypican-3 pozitif ve boyama paterni sitoplazmik veya kanalikülerdi (115,117). Salomao ve ark. SH-HCC'de glutamin sentetaz (GS) ve ısı şok proteini (HSP) 70 için pozitif oranların sırasıyla %100 ve %57,1 olduğunu bildirdi (115). Ancak Ando ve ark. tarafından doku mikrodizilerinin

kullanıldığı bir çalışmada , GS (glutamin sentetaz)'nin aşırı ekspresyon oranı ve SH-HCC'de β -katenin nükleer birikiminin insidansı sırasıyla yalnızca %4,3 ve %5,7 idi. Bu değerler geleneksel HCC'dekilerden önemli ölçüde daha düşüktü (125). Yapılan başka bir çalışmada serum amiloid A'nın (SAA) SH-HCC'de sıklıkla aşırı eksprese edildiği saptanmıştır (126).

SH-HCC karakteristik olarak Wnt/ β -katenin yolu aktivasyonundan yoksundur (*CTNNB1* mutasyonlarından yoksundur ve düşük GS(glutamin sentetaz) ekspresyonu gösterir). Bunun aksine, IL-6/JAK/STAT yolu sıklıkla C-reaktif protein (CRP) için pozitif immünohistokimyasal boyama ile aktive edilir. SH-HCC'nin histolojik görünümü metabolik süreçlerin düzensizliğini akla getirirse de, yağ asidi sentezi, glikoliz veya neoglikojenezde yer alan genlerde önemli değişiklikler gözlemlenmemiştir (119).

SH-HCC'li hastaların prognozuna ilişkin veriler sınırlıdır. Ancak genel sağkalım, hastaliksız sağkalım, metastatik hastalık gelişimi ve lokal nüks açısından SH-HCC ve konvansiyonel HCC grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemektedir (116,127).

HBV: Karaciğer kanserlerinin en sık nedenidir (128). Asya ve Afrika kıtalarında vakaların %70-80'inde HBV tespit edilmektedir (129). Asemptomatik taşıyıcılarda HCC riski % 0.5, kronik hastalarda % 0.8'dir (130). HBV olan hastalarda olmayanlara kıyasla 17 kat daha fazla karsinom geliştiği gözlenmiştir. Sirozu olmayan kronik HBV'li hastalardaki artmış karsinom riski olması Hepatit B virusunun direkt onkojenik etkisi olduğu yönünde yorumlanmıştır (131,132). HBV DNA'nın konak hepatositlerin ve kanser hücrelerin genomuna integre olması ile insersiyon mutasyonları meydana gelebilir. HBx antijeni ve p53 arasındaki etkileşme de onkojenik süreçte önemli faktörlerdendir (133).

HCV: Diğer etkenlerden bağımsız tek başına risk faktörüdür. ABD'de vakaların yaklaşık üçte birini oluşturur. Tedavi ile risk azalır ama tamamen yok olmaz (134). Hepatit C virusu ile enfekte kişilerde yapılan biyopsilerde hafif inflamatuvar değişiklikler görülmesi, siroz gelişmeden direkt HCC gelişebildiğini göstermiştir (135,136). HCV çoğalması DNA aracılığı ile olmaz. Bu sebeple HBV gibi konak hepatosite integrasyonu yoktur. Enfekte olan hepatositlerin sitokinlerinde bir dengesizlik oluşması, inflamasyonda artış ve hücre döngüsünün başlaması ile kötü

diferansiye hepatositler çoğalmasi şeklinde indirekt yollar ile onkojenik sürecini yürütür (137).

ALKOL: İtalya'da (%45) ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (%32) yapılan çalışmalar alkolün en yaygın nedeni olduğunu ifade etmektedir. Kanser geliştirme mekanizması olarak oksidatif stres, retinoik asitte azalma DNA metilasyonunda bozulma gibi nedenler sayılabilir. On yıldan fazla süre boyunca günde 80 gr alkol alımının HCC riskini 5 kat arttırdığı bulunmuştur. Dekompanze alkolik sirozlu hastalarda bu risk yıllık %1 olarak artmaktadır. Alkolün bırakılmasının riski ortadan kaldırmadığı saptanmıştır (138).

AFLATOKSİNLER: 1960'ta keşfedilip 1962'de hepatotoksik ve hepatokarsinojen olduğu saptanmıştır (139). Aflatoxin-B1 (AFB1); sıcak, nemli yerlerde mısır ve fıstık gibi gıda maddelerinde üreyen Aspergillus sınıfı mantarlar tarafından üretilir. Bazı Aspergillus flavus suşları ve bütün Aspergillus parasiticus suşları aflatoksin üretebilmektedir. Aspergillus nomius, Aspergillus pseudotamarii olarak adlandırılan türlerin de aflatoksin ürettikleri gözlenmiştir. AFB1 p53 geninin 249.kodonunda belirli bir mutasyon ile kansere yol açtığı ifade edilmiştir (140).

HEREDİTER HEMOKROMATOZİS (HH): Parankimal dokularda demir birikimine neden olan OR (otozomal resesif) geçen bir hastalıktır. Siroz gelişen %30 hastada HCC gelişme riski olduğu gösterilmiştir (141). Erken tanı alıp flebotomi yapılırsa siroz, HCC vb. komplikasyonlar önlenir (142).

PRİMER BİLİYER SİROZ (PBS): Küçük safra yollarının otoimmün süreçler sonucu granümatöz ve ilerleyici şekilde yıkımı olması ve safra ile atılan maddelerin barsağa geçememesi hastalığıdır. Tedavisiz hastaların 1/3 kadarında siroz görülebilir. Evre 4 PBS'nin kanser riski düşük olmakla birlikte 0,7-3,8% HCC insidansı oluşturduğu arasındadır (143).

2.2.3 Koruyucu faktörler

Hepatit B enfeksiyonuna karşı aşılama yapılması aktif enfeksiyonu önleyebilir ve hepatoselüler karsinoma karşı koruyabilir. Hepatit B ve Hepatit C enfeksiyonu için antiviral tedavi karsinom olasılığını azaltmasına karşılık tamamen yok etmez (144).

Yapılan deneysel çalışmalarda statin kullanımının hepatoselüler karsinom riskini azalttığı gözlemlenmiştir. 1,6 milyon hastayı kapsayan on çalışmada, statin kullanan ve kullanmayanlar karşılaştırıldığında statin kullanımında karsinom gelişme

riskinde % 37 kadar bir azalma olduğu bulunmuştur (0,63; %95 GA 0,52-0,76) (145). Sirozlu hastalarda plazma kolesterol düzeyinin düşük olması daha ileri hastalık ilişkili, trombositopeni, plazma albümin düzeyinin düşük olması yüksek kanser riski ile ilişkilidir. Bu durumda yüksek kanser riskli hastalara statin tedavisi başlanmış olma olasılığı daha düşüktür (146,147). HCC için düşük risk taşıyan hastaların statin tedavisi alma olasılığı daha yüksek olduğundan statinlerin yararı seçim yanlılığı ile artmış olabilir. Tüm bunlara rağmen statinler sirozun ilerlemesini yavaşlatarak dolaylı yoldan HCC'yi azaltabilir (148). Aspirin ve diğer nonsteroid antiinflatuvar ilaçların uzun süreli, düzenli kullanımı, daha düşük HCC riski ve daha düşük karaciğerle ilişkili mortalite ile ilişkilendirilmiştir (149–154).

Birkaç çalışmada metformin kullanımının HCC riskinin azaltılması ile ilişkili olduğu bulunmuştur (155–158). Diyabet mellitus hastalarından oluşan sekiz gözlemsel çalışmada metformin tedavisi alanlarda risk daha düşük hesaplanmıştır (OR 0.50, %95 GA 0.34-0.73) (159). Diyet içeriğinde yapılan değişimler ve yaşam tarzındaki değişiklikler ile hepatoselüler karsinom riskinde azalma olduğu çalışmalar ile ortaya konmuştur. Birkaç çalışmada, kahve tüketiminin HCC dahil gelişen karaciğer kanserlerine karşı koruyucu bir faktör olduğu belirtilmiştir (160,161). 12 çalışmayı içeren meta-analizde, düzenli kahve tüketimi içerdiği antioksidanların koruyucu etkisinden, aralıklı kullanım ve hiç kahve içmemeye karşı azalmış risk ile ilişkilendirilmiştir (RR 0.66, %95 GA 0.55-0.78) (161). Beyaz et tüketimi, balık, sebze ve omega-3 yağ asitlerinin diyet eklenmesi ve E vitamini tüketiminin kanser risk yükünü hafiflettiği gözlemlenmiştir (162–168). Çok uluslu 15 yıllık bir kohort çalışmasına göre fiziksel aktivite ile sedanter yaşam tarzı karşılaştırılıp aktif olan grupta risk daha az gözlemiştir (HR 0.55, %95 GA 0.38 ila 0.80) (169). NASH ve obezitesi olan hastalarda bariatrik cerrahi sonucu kilo vermenin de karaciğer hastalıklarında gerileme ve düşük risk ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (169).

2.2.4 Hepatoselüler Karsinom hastalarında klinik

Hepatoselüler karsinomlu hastalarda asemptomatik olma ile özofagus varis kanaması gibi ölümcül duruma kadar geniş spektrum mevcuttur. Düzenli takip edilen hastalarda erken dönemde kanserle özdeşleşmiş bir semptom görülmemektedir. Siroz gelişen hastalar dekompanze hale gelip asit veya varis kanaması gelişmesi ile

başvururlar. Daha önceden karaciğer hasarı olduğu bilinmeyen bir hasta sarılık, karın ağrısı ile gelip yapılan görüntüleme veya biyopsi ile tanı alabilir (170).

Son 6 ayda yaklaşık 10 kilo kaybı, erken doyma, ele gelen kitle (karaciğerde boyut artışı) gibi şikayetlerle gelen hastalar genellikle ileri evredir ve eşlik eden kötü prognoz göstergesi paraneoplastik semptomlar görülebilir. Hipoglisemi, eritrositoz, hiperkalsemi, diyare, cilt bulguları paraneoplastik sendromlar arasında sayılabilir. İleri evre hepatoselüler karsinomda hipoglisemi gelişimi tümörün metabolik aktivesitesinin fazla olmasına bağlanmaktadır. Düşüş miktarına bağlı olarak semptomatik hale gelebilir (171). HCC'de görülen eritrositoz tümör tarafından eritropoetin (EPO) salgılanmasına bağlanmaktadır (172). Hem osteolitik metastaz nedeni hem de metastazdan bağımsız PTH ilişkili peptid salgılanmasına bağlı hiperkalsemi gözlenir (173). Tam nedeni saptanamamakla birlikte vazoaaktif intestinal polipeptit (VIP), gastrin ve prostaglandin benzeri peptitler nedeni ile HCC hastalarında sık olmamakla birlikte diyare de görülebilmektedir (174). HCC'ye eşlik eden cilt bulguları dermatomiyozit, pemfigus foliaceus, Leser-Trelat bulgusu, pitriyazis rotundadır (175). Ayrıca tümör rüptürüne bağlı olarak batın içi kanama, safra kanallarına invazyona ya da basıya bağlı tıkaçıcı sarılık, ateş ve abse gelişebilir.

2.2.5 Serum belirteçleri

Hepatoselüler karsinom için en sık kullanılan biyomarker serum alfa-fetoprotein (AFP) düzeyidir. AFP yaşam döngümüzde gebelik fetal karaciğer ve yol kesesi tarafından üretilen bir glikoproteindir. Serum AFP değerinin 20 ng/mL ve üzerinde olması klinikte HCC lehine değerlendirilip ileri tetkik gerektirir (176). Aynı zamanda viral hepatit ve dekompanze karaciğer hastalığında da AFP yüksek saptanabilir (177). İleri evre karsinomlarda AFP seviyesi daha yüksek saptanır. Serum AFP değerinin >400 ng/mL olması >% 95'lik bir özgüllükle HCC için neredeyse tanısaldır (178–180). Ek olarak serum AFP yüksekliği, gonadal orijinli tümörlerde (hem germ hücreli hem de germ hücreli olmayan) (181) ve en sık mide kanseri olmak üzere başka malignitelerde ve gebelikte görülebilir (182). Duyarlılık ve özgüllük ile alakalı sorunlar açısından tanı belirlemede serum AFP düzeyinin bakılması bazı kılavuzlardan çıkarılmıştır. AFP testi, HCC'den şüphelenilen hastalarda diğer test sonuçlarıyla birlikte değerlendirildiğinde tanıda yararlı olabilir. Yüksek serum AFP

konsantrasyonu, şüpheli olan fakat tanısal olmayan görüntüleme bulguları ile biyopsi yokluğunda pozitif bir öngörü değerine sahiptir (183).

HCC tanısında yardımcı AFP dışında belirteçler üzerinde de çalışılmaktadır. Bunlar plazma mikroRNA ekspresyonu (184,185), metillenmiş DNA belirteçleri (MDM'ler) (186), dolaşımdaki tümör DNA'sı (187–189) ve dolaşımdaki tümör hücreleri olarak adlandırılır (190) .

2.2.6 Tanısal yaklaşım

HCC için yüksek risk altındaki hastalar — HCC riski fazla olanlarda lezyonun değerlendirilmesi için dinamik kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) ya da manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kullanılabilir. Soliter lezyonlar için kontrastlı abdominal ultrason (US) da kullanılabilir. Görüntüleme yöntemleri ile spesifik lezyon saptanmış ise karaciğer biyopsisi yapılmadan tanı konabilir. Yüksek riskli hastalar gözetim için adaydır. Tümörü daha erken ve tedavi edilebilir bir aşamada yakalayabilmek için düzenli AFP ile veya AFP olmadan ultrason ile birlikte takip edilirler (177,191). Yüksek riskli solid karaciğer lezyonları yaklaşım için boyutları göz önüne alınarak değerlendirilir.

Lezyon çapı <1 cm olanlar ileri görüntüleme teknikleri ya da biyopsi ile kesin olarak saptanamayacak kadar küçüktür. 1-2 yıl boyunca her üç ayda bir izlenmelidir. Lezyon boyutu aynı kalır ya da lezyon kaybolursa altı aylık aralar ile hastanın rutin izlemine geri dönmek uygun olacaktır. Lezyonun 1 cm'den daha fazla büyüdüğü gözlenir ya da yeni ≥ 1 cm lezyon oluşmuş olduğu görülürse ya da takibinde serum AFP düzeyi artıyorsa, karaciğer lezyonunun karakterizasyonu belirlemek amaçlı uyarlanmış karaciğerin dinamik kontrastlı BT ya da MR ile görüntüleme yapmak gerekmektedir.

Lezyon çapı ≥ 1 cm olanlar ve bundan evvel yapılmış görüntülemelerde hemanjiyom olduğu kanıtlanmamış olan solid kitlelerde dinamik kontrastlı BT ya da MR kullanılır. Eğer bu lezyon karaciğer karsinomu için tipik kriterlerine sahip ise onay amaçlı tekrar karaciğer biyopsisi yapmak gerekmez. Eğer kötü huylu kanser lehinen şüpheli ya da mevcut sonuçlar hastanın tedavi yönetimini etkileyecek boyutta ise lezyondan biyopsi alınması için değerlendirilir.

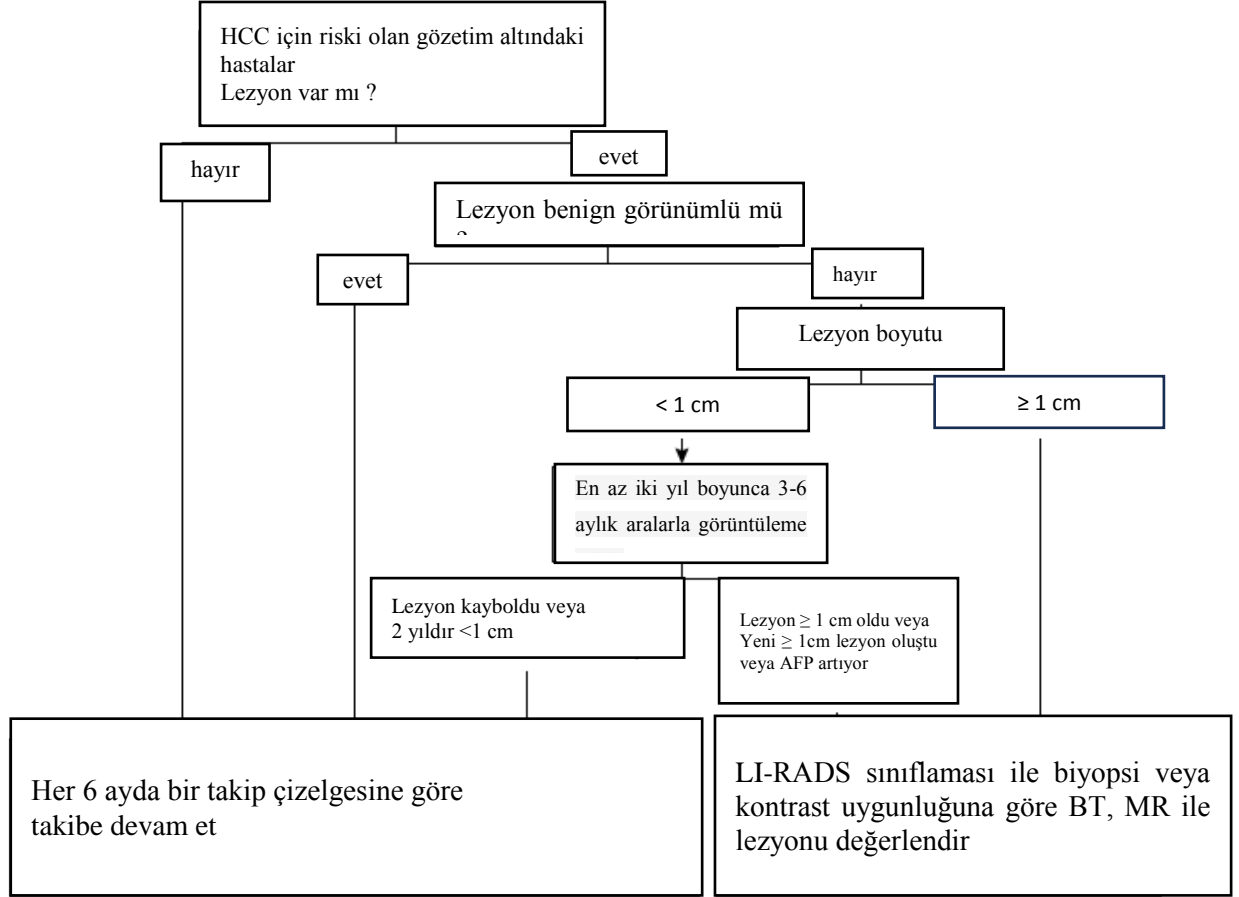
Kronik, viral olmayan karaciğer hastalığı olan ve sirozu olmayan hastalar —

Kronik nedenler , viral nedenler dışında ve siroz olmayan karaciğer hastalığı olan ve herhangi bir boyutta karaciğerinde lezyonu olan hastalar serum AFP düzeyi, kontrastlı BT ya da MRG ile değerlendirilir. Özellikle bu lezyonun rezekt edilebilir olduğu durumlarda yapılan görüntüleme tetkiklerindeki bulguları HCC ile uyumlu ve serum AFP >400 ng / mL ise biyopsi gerekemeyebilir. İleri görüntüleme yöntemlerinden sonra tanı belirsiz görünür ve lezyon ≥ 1 cm ise, sonuçların hastanın tedavi sürecini etkilemesi durumunda biyopsi alınabilir. Lezyonun boyutu < 1 cm ise karaciğer biyopsisi yapmanın verimi düşük olduğu için lezyonlar 3 ile 6 ay içerisinde yineleyen görüntülemelerle takip edilir. Lezyonun boyutunda ya da görüntüsünde değişiklik olmadığı takiplerle saptanmış ise en az iki yıl süre ile 3 ile 6 aylık aralarla gelişmiş görüntüleme yöntemleri kullanılarak hasta takip edilir. Hastanın takiplerinde lezyon boyutunun 1 cm'den fazla büyüdüğü görülürse, ileri görüntüleme tetkikleri ile noninvaziv olarak kesin tanı konabilir fakat hastanın yönetimini etkileyecek ise biyopsi alınması düşünülebilir.

Kronik karaciğer hastalığı olmayan hastalar — Nonsirotik karaciğer sirotik

karaciğere kıyasla karaciğer dışı malignitelerden daha sık etkilenmektedirler (192). Bilinen karaciğer hastalığı bulunmayanlarda ortaya çıkan lezyonlar için tanı amaçlı yaklaşımda serolojik değerlendirme, tümör belirteçleri (AFP, CA19-9, CEA) ve görüntüleme (kontrastlı BT veya MR) istenir. Tüm bu noninvaziv tetkiklerden sonra hala tanı şaibe olması durumunda, hastanın tedavi süreçlerini etkilemesi halinde karaciğer biyopsisi yapılması ön planda düşünülebilir.

Tablo 13: Hepatoselüler Karsinom riski olan lezyonların takibinde izlenen basamaklar(193)



AFP: alfa-fetoprotein; BT: bilgisayarlı tomografi; MRI: manyetik rezonans görüntüleme;

LI-RADS: Karaciğer Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi.

*Çoğu hastada batın ultrasonu önerilir. Bununla birlikte, gözetim yöntemleri (örneğin, serum alfa fetal protein eklenmesi, abdominal BT veya ultrason yerine intravenöz kontrastlı MRI) istenebilir. Birden fazla lezyon varsa bu algoritma her lezyona uygulanabilir. Ancak yönetim seçimi, en şüpheli olan lezyona göre belirlenir (örneğin, en büyük ve kesinlikle iyi huylu olmayan, büyüyen). Kesinlikle iyi huylu lezyonların örnekleri arasında basit kistler veya daha önce kontrastlı karaciğer görüntülemesinde veya biyopside kesinlikle iyi huylu olarak tanımlananlar (örn. hemanjiyom) yer alır. Boyut, görüntüde lezyonun en net görüldüğü yerde ölçülen maksimum kesit çapı olarak tanımlanır. İlk takipte aynı görüntüleme yöntemi kullanılmalıdır, ancak sonraki görüntüleme yönteminde değişiklik yapılabilir. İki yıllık takip pratiğimizi temsil etse de, bu süre içindeki stabilite lezyonun iyi huylu olduğunu doğrulamaz. Bu hastalar için her altı ayda bir rutin gözetim görüntülemelerine devam edilebilir. Uygulama, serum AFP'nin bu ortamda ölçülüp ölçülmeyeceğine göre değişir. Görüntüleme teknolojisi ve performansı, rutin karın görüntülemesinden daha sıkı olan ve çok fazla kontrast sonrası görüntüleme gerektiren, karaciğer lezyonu karakterizasyonu için gereken standartlara uygun olmalıdır. Yöntem seçimi mevcut tarayıcı teknolojisine, görüntüleme uzmanlığına ve hasta kontrendikasyonlarına bağlıdır. Kontrastlı BT ve MRI karşılaştırılabilir doğruluk göstermektedir. Kontrastlı ultrasonun kullanılabilirliği daha sınırlıdır ve tanısal

performansı o kadar iyi tanımlanmamıştır. Karaciğer lezyonlarını kategorize etmeye, daha fazla değerlendirmeye ve teşhis etmeye yönelik Karaciğer Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (LI-RADS) sistemi değerlendirilmesi biyopsiyi veya kontrastlı BT, MRI veya ultrason ile takip görüntülemeyi içerebilir.

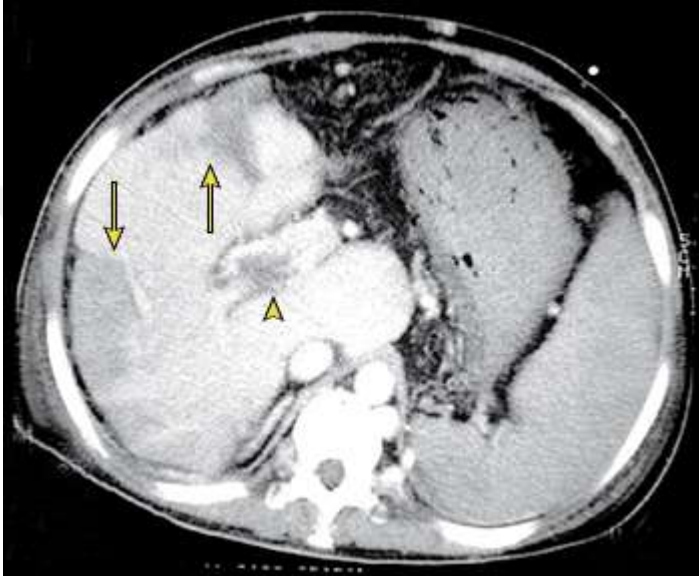
Tablo 14: LI-RADS sınıflaması (194)

LN-NC	Teknik nedenlerden ötürü sınıflandırılmıyor
LR-TIV	Tümör içeren ven varlığı kesin ise
LR-1	Kesin benign ise
LR-2	Muhtemelen benign ise
LR-M	Muhtemelen veya kesin malign ama HCC'ye özgü değil
LR-3	Malignite ihtimali orta düzey
LR-4	Muhtemelen HCC
LR-5	Kesin HCC

Görüntüleme yönteminin seçimi — Görüntüleme seçimi hastaya uygunluk ve kontrendikasyonların değerlendirilmesi, mevcut teknoloji ve görüntüleme uzmanına göre kişiselleştirilmelidir. Kontrastlı BT, MRI veya US, HCC'yi teşhis etmek için yeterince doğru sonuçlar verebilir (195,196). Standardizasyonu iyileştirmek için çoğu görüntüleme merkezi ACR'nin(Amerikan Radyoloji Derneği) diğer kılavuzlarla büyük ölçüde tutarlı ancak daha kapsamlı olan Karaciğer Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemini (LI-RADS) benimsemiştir (193,197).

Bilgisayarlı tomografi: HCC, kan akımını ağırlıklı olarak hepatik arterden alırken, karaciğerin geri kalanı hem arteriyel hem de portal kanlanır. Arteriyel fazda (intravenöz infüzyondan sonraki ilk 2-40 saniye kontrast infüzyonu sırasında) erken kontrast tutar (şekil 4). Karaciğer parankimi, 50-90 sn arasında portal venöz faz sırasında görüntülenir (198). BT ile tanı için duyarlılık yüzde 65 ve özgüllük yüzde 96'dır (199). 2 cm'den küçük lezyonlar için duyarlılık yüzde 40'a düşer. Kontrast madde alerjisi, böbrek fonksiyonlarında bozulma (eGFR < 30 mL/dk/1.73m) BT için kontraendikasyon oluşturan durumlardır. Klinik olarak mümkünse, bu hastalarda HSK tanısı için görüntülemeden kaçınılmalıdır. Bununla birlikte, görüntüleme gerekliyse,

profilaktik güvenlik önlemlerine bağlı kalarak kontrastlı BT yapılabilir. Optimum görüntü kalitesi için hastalar 10 ile 15 saniye nefes tutabilmelidir. Karaciğer lezyonu değerlendirmesi için BT'nin etkili radyasyon dozu yaklaşık 15 mSv'dir ve bu doz altta yatan siroz komorbiditeleri ve yüksek HCC riski olan hastalarda klinik olarak anlamlı bir risk oluşturmaz.



Şekil 8: Portal veni kapsayan HCC BT görüntüsü

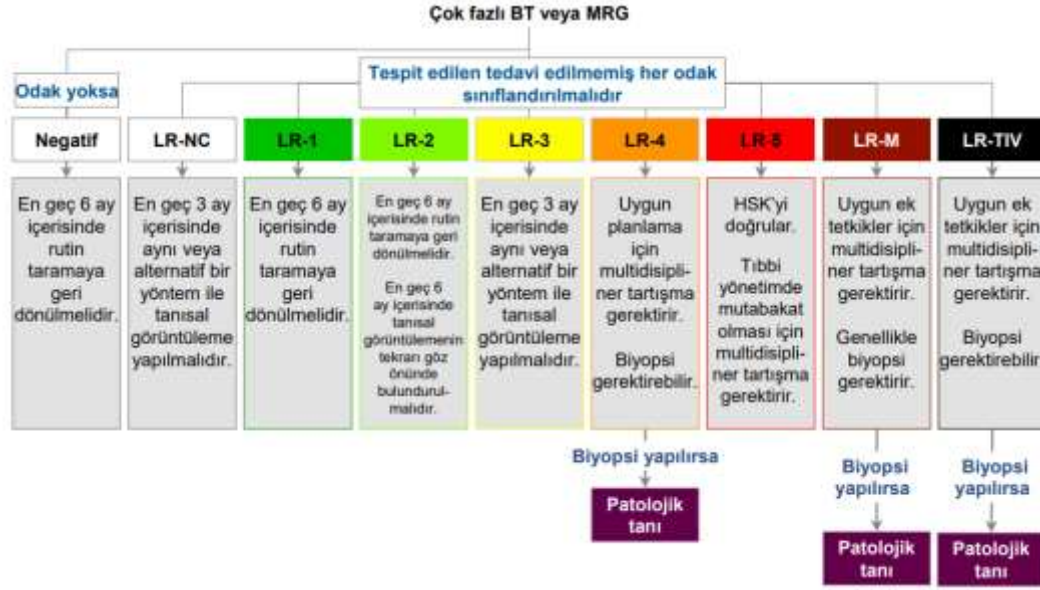
Sirotik bir karaciğerin kontrastlı BT'sinde multifokal hipervasküler kitleler (oklar) ve portal vende bir kitle (ok başı) görülüyor. Siroza bağlı portal hipertansiyon nedeniyle dalak büyür.

Manyetik rezonans görüntüleme: Gadolinyum kontrast madde ile T1 ve T2 ağırlıklı faz görüntüleri oluşur. Daha sonra kontrast uygulanmadan önce ve geç arteriyel (hepatik arter ve portal ven kontrastlanmış, hepatik ven kontrastlanmamış), portal venöz (portal ven kontrastlanmış, hepatik parankim maksimum düzeyde) ve gecikmiş faz (enjeksiyondan iki ile beş dakika sonra) olan üzere üç fazda elde edilir. Diğer organ görüntülemeleri için yapılan kontrastlı MR HCC için yetersizdir. 3 cm'den küçük olan kitlelerde MR BT'den daha kullanışlıdır. Histolojik olarak doğrulanmış olan 300 hastayı içeren bir çalışmada, MR'nin BT'ye oranla daha yüksek duyarlılığı (yüzde 79'a karşı 62) ve tanısal doğruluğu (yüzde 78'e karşı 67) olduğu

gösterilmiştir (200). Şiddetli böbrek yetmezliği olması (eGFR <30 mL/dak/1,73 m²), kontrast madde alerjisi olması, klostrifobi için kontraendikasyon oluşturabilir. Bu tür durumlarda BT çekilebilir.

Gadoxetate MR: Gadolinyum kontrastından farklı olan bir MRI kontrast maddesi olan Gadoxetate disodium da tümör teşhisinde kullanılır (201). Diğer gadolinyum kontrast maddeleri hücre dışı kalıp böbrekten atılırken, gadoxetate hepatositler tarafından hücre içine alınır ve safra ile atılır. Bilirubin değeri yüksek olan hastalarda gadoxetate alımı bozulacağından MR doğruluğu azalabilir. Buna bağlı olarak bilirubini >3 mg/dL olan hastalarda tanı için kullanılmamasını tavsiye edilir.

Ultrason: Karaciğerdeki küçük lezyonları tespit edebilmektedir. Ultrasonografik görüntüde HCC genellikle karaciğer parankiminden farklı ekojeniteye sahip görünür. Küçük boyutlardaki HCC lezyonu hipoekoiktir fakat genişledikçe hiperekoik görünüm alabilir. Ultrasonografi ile kapsül varlığı tespit edilebilir. USG'nin bir tarama aracı olarak nispeten yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu görülmüştür. Tanıda kullanımı günümüzde BT ve MR görüntüleme ile değiştirilmiştir ancak vasküler invazyonun değerlendirilmesi gibi özel durumlarda yararlı olmaya devam etmektedir. Portal vendeki tümör invazyonu, renkli Doppler USG'de pulsatil kan akışının varlığı ile hafif trombüsten ayırt edilir (198). Karaciğerin kontrastlı ultrasonu (CEUS) HCC tanısı için kullanılabilmesine rağmen bir hastayı karaciğer nakli adayı olarak değerlendirmek için kullanılamaz. CEUS yalnızca kontrastsız US ile görüntülenen lezyonlara uygulanabilir. Lezyonun karsinom olduğu kanıtlanırsa, evreleme için karaciğerin geri kalanını ve üst batını değerlendirmek için BT veya MRG gerekir (197). Yapılan karşılaştırmalı araştırmalar teşhis için CEUS'un tanısal performansının, CT veya MRI gibi diğer kontrastlı görüntüleme yöntemlerine benzer olduğunu göstermektedir.



Şekil 9: Hepatoselüler karsinom (HCC) riski ve önerilen yönetim stratejisi (202)

Kısaltmalar: CT, bilgisayarlı tomografi; LR, LI-RADS; MR, manyetik rezonans görüntüleme.

2.2.7 Hepatoselüler kanserli hastalarda tarama programı

American (AASLD) ve Avrupa (EASL) Karaciğer Hastalıkları Araştırma Grubu tarafından yüksek riskli hasta kavramı belirlenmiştir. Bu hastalar siroz olan, olmayanlar olarak ayrılıp takip ve tarama önerilerinde bulunulmuştur. Siroz olan hastalar içinde takip önerilenler hepatit B, hepatit C, alkol, herediter hemokromatozis, nonalkolik steatohepatit, primer biliyer siroz olanlar ve karaciğer transplantasyonu için bekleme sırasında olanlardır. Siroz olmayan hastalar içinde ise kronik hepatit B taşıyıcıları (erkeklerde >40 yaş, kadınlarda >50 yaş ve ailede HCC öyküsü bulunan kronik HBV'li hastalar) takibe alınmalıdır. Bu hastaların taramasının altı ayda bir USG ve AFP takibi ile yapılması önerilmiştir (203). Siroz olup da nedeni Alfa 1 antitripsin eksikliği, otoimmün hepatit ve Wilson hastalığı olanlar ise düşük orta riskli kabul edilmiş tarama önerilmemiştir. AASLD rehberine göre AFP >200 ng/ml olup altta yatan karaciğer hastalığı (siroz, kronik viral hepatitler) olanların HCC açısından ileri tetkik edilmesi önerilmiştir (204). Karaciğer dinamik BT ve/veya MRG görüntüleme yapılması uygulanması önerilen ileri tetkiklerde önceliklidir. Sirozu olan bir hastanın

karaciğerinde bir nodül saptandığında aksi ispat edilene kadar hepatoselüler karsinom olarak düşünölmeli ve ona göre muamele edilmelidir.

2.2.8 Karaciğer biyopsisi

HCC tanısında karaciğer dokusunun histolojik incelemesi önem arz etmektedir. Biyopsinin rutin tetkik olarak kullanılması rezeksiyon veya karaciğer nakli ile potansiyel olarak tedavi edilebilecek hepatoselüler karsinomlu hastalarda tartışmalıdır. HCC'nin iğne yolu boyunca lokal olarak yayılması biyopsinin risklerindedir. Biyopsisinden sonra vakaların % 1 kadarında lokal yayılım ortaya çıktığı çalışmalar ile gösterilmiştir (198).

2019 Dünya Sağlık Örgütü'ne göre HCC alt tiplerine göre sınıflandırılması şu şekildedir: steatohepatik, şeffaf hücreli, makrotrabeküler masif, scirrhouş, kromofob, fibrolamellar, nötrofil açısından zengin ve lenfosit açısından zengin. Ek olarak, iğ hücreli/sarkomatoid, dev hücre, farklılaşmamış ve küçük hücre gibi daha az yaygın histolojik tipleri de vardır. Rezeke edilenler genellikle karışık paternlere/alt tiplere sahiptir, genellikle bir veya iki başka alt tipte birlikte trabekülerdir.

2.2.9 Hepatoselüler kanserde evreleme

Hepatoselüler karsinomda tanı alınan ana göre 6-20 ay ortalama yaşam beklenti süresi olarak belirlenmiştir. Tedavi yöntemini belirlemede hastanın kliniği ve hastalığının evresi göz önüne alınmaktadır. Farklı ölkelerde değişik merkezler tarafından farklı evreleme sistemi geliştirilmiştir.

Konvansiyonel sistemler:

- Okuda evrelemesi
- Modifiye TNM sınıflaması

Yeni sistemler:

- Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)
- The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP)
- The Japan Integrated Staging (JIS)

Dünya genelinde Avrupa ve Amerika başta olmak üzere tüm yaygın şekilde kullanılan sistem Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) evreleme sistemidir.

Tümörün sayısı, tümör çapı, tümörün damar invazyonu, karaciğer dışı yayılımı, Child Pugh evresi ve hastanın klinik performansına göre çok erken/erken/ileri/terminal olarak dört evrede incelenir. Hastaların aldıkları evre sınıflamalarına göre de tedavi seçenekleri belirlenmektedir (205).

Çok erken evre (0): Child-Pugh A grubu olan hastalardan asemptomatik, soliterve tümör boyutu 2 cm'den küçük olahastalardır. İlk tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur. Ablatif tedavi yan etkisinin az olması nedeni ile bazı kaynaklara göre ise ilk seçenek olarak önerilir.

Erken evre (A): Child-Pugh A ve B grubu hastalardan tümör boyutu 5 cm'den küçük tek lezyonu olanlar ya da tümör boyutu 3 cm'den küçük üç ve üstü lezyonu bulunan hastalardır. Bu grup hastalarda karaciğer nakli en uygun tedavi olarak belirlenmiştir. Lokal ablatif tedaviler de kontraendike bir durum olmaması halinde alternatif tedaviler olarak önerilir.

Ara evre (B): Child-Pugh A ve B grubu hastalardan makrovasküler invazyon, karaciğer dışı yayılım ve kanser ile ilişkili semptomları olmayan büyük bir adet lezyonu ya da multifokal tümör odakları hastalardır. Bu grup hastaların tedavisinde TAKE önerilir.

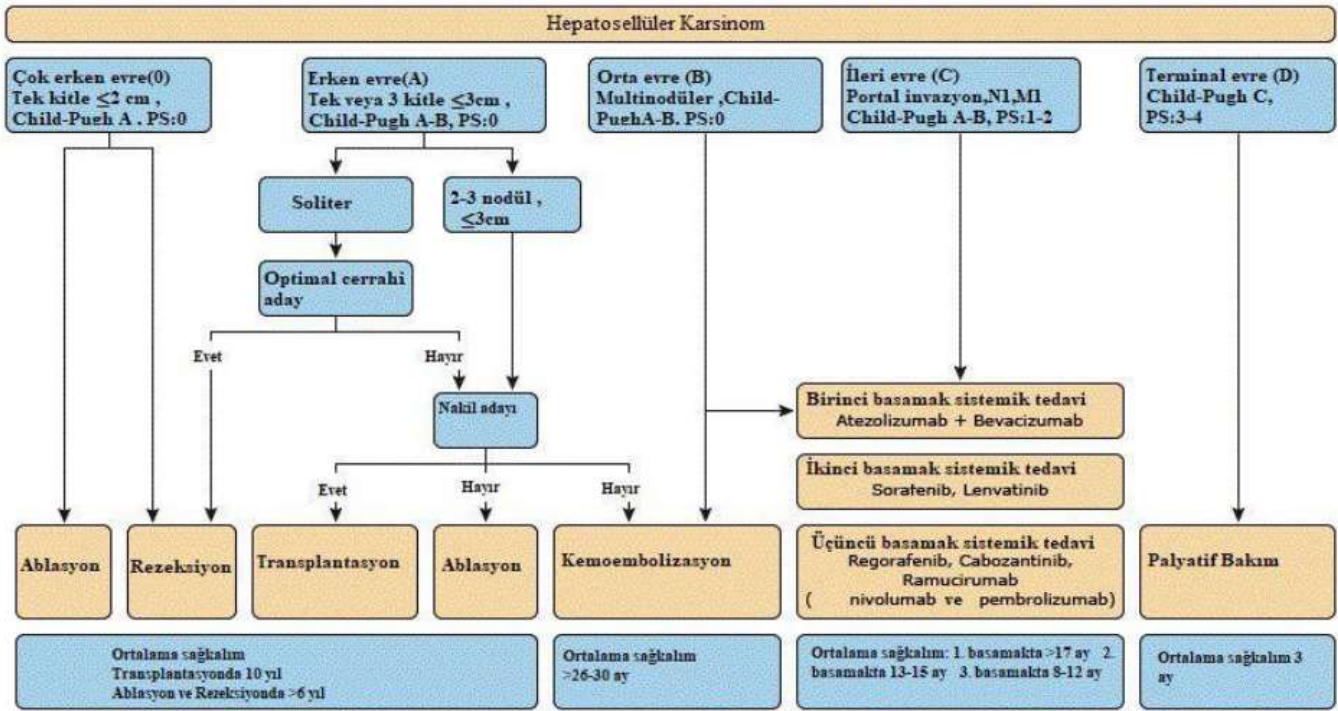
İleri evre (C): Child-Pugh A ve B grup hastalardan makrovasküler invazyon, karaciğer dışı yayılım ve kanser ile ilişkili semptomları olan hastalardır. Bu grup hastaların tedavisinde oral sofenib benimsenmiştir.

Terminal (D) evre: Child-Pugh C grup hastalardan performans skoru kötü olan ve karaciğer fonksiyon bozukluğu ciddi biçimde kötü olan hastalardır. Palyatif tedavi yapılması önerilmektedir.

Tablo 15: CHILD-PUGH sınıflaması

PARAMETRE	1	2	3
Asit	yok	hafif	şiddetli
Bilirubin	<2 mg/dL (<34.2 micromol/L)	2 - mg/dL (34.2-51.3 micromol/L)	>3 mg/dL (>51.3 micromol/L)
Ensefalopati	Yok	Grade 1-2	Grade 3-4
Albumin	>3.5 g/dL (35 g/L)	2.8 - 3.5 g/dL (28 - 35 g/L)	<2.8 g/dL (<28 g/L)
INR veya Protrombin zamanı	<1.7 <4	1.7 - 2.3 4 - 6	>2.3 >6

Skor 5 - 15 arasında değişir. Skor 5 veya 6 olan hastalarda Child-Pugh sınıf A sirozu (iyi kompanse siroz), 7 ile 9 puan alan hastalarda Child-Pugh sınıf B sirozu (önemli fonksiyonel bozulma) vardır. 10 ile 15 arasında puan alanlar ise Child-Pugh sınıf C sirozuna (dekompanse siroz) sahiptir .



Şekil 10: BCLC evreleme sistemine göre klinik yaklaşım (206)

NAYKH ilişkili HCC vakalarının çoğunluğu ileri evre BCLC-C veya çok ileri evre BCLC-D olarak tespit edilir. BCLC-D ileri evre olarak sınıflandırılan hastalarda karaciğer performansı kötüleşmesi, komorbiditelerin ve ölüm riskinin artmış olması nedeniyle destek temelli tedavi yapılır. Bu nedenle NAYKH ilişkili HCC'lerin erken tespit edilememesi en büyük sorunu oluşturmaktadır .

Tablo 16: HCC evreleme ve tedavi (114)

Stage	BCLC-0 ve BCLC-A (erken evre) %30	BCLC-B (orta evre) %20	BCLC-C (ileri evre) %40	BCLC-D (çok ileri evre karaciğer fonksiyonları azalmış)
Newcastle* NAYKH EVRE	%15	%17	%45-50	%20-25
Tedavi	-rezeksiyon -transplantasyon -ablasyon	-TAKE	-kinaz inhibitörü -destek tedavi	-destek tedavi
Ortalama sağkalım süresi	55-60 ay	30-36 ay	9-11 ay	2-3 ay

Barselona Karaciğer Kanseri Kliniği (BCLC) evrelemesine göre farklı yüzdelerde görülen evreler ile HCC'ye neden olan en yaygın etiyoloji olduğu bir birimden (Newcastle upon Tyne*) NAYKH ilişkili HCC olduğu tespit edilen hastaların yüzdesin karşılaştırılmıştır. NAYKH ilişkili HCC hastalarının çoğunda ileri ve çok ileri evre HCC saptanmıştır. Karaciğer rezeksiyonundan sonraki ilk 2 yıl içinde tüm hastaların ~%50'sinde kanser nüks eder. TACE, transarterial kemoembolizasyon

2.2.10 Hepatoselüler kanserde tedavi seçenekleri

AASLD (Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği'nin) 2010'da güncellenen tedavi kılavuzunda cerrahi rezeksiyon, transplantasyon ve perkütan ablasyon tedavileri tam yanıt alınan küratif tedaviler, transarterial embolizasyon

(TAE), transarterial kemoembolizasyon (TAKE) ve sorafenib ise nonküratif tedavi yöntemleri olarak belirlenmiştir.

Küratif tedaviler:

Cerrahi rezeksiyon: Child-A evre veya sirozu olmayan performans durumu iyi, bir adet ve özellikle de < 2 cm tümörü olan hastalarda en iyi tedavi seçeneği olarak belirlenmiştir. Sirotik olmayan ve sirotik olmasına rağmen karaciğer rezeksiyonu sonrası dekompanzasyonu gelişmeyen hastalarda beş yıllık sağkalım %70 ve üzerindeyken, dekompanzasyon evresine geçen sirotik karaciğer hastalarında beş yıllık sağkalım %50'nin altında kalmaktadır (207). Karaciğer rezeksiyonu sonrası prognostik faktörler tümörün boyutu, tümör nodülleri, karaciğer fonksiyonu ve portal basıncıdır. Karaciğer nakli ve lokal ablatif tedaviye göre üstünlüğü göz önüne alındığında, çok erken ve erken evre ile başvuran hastalar için cerrahi rezeksiyon birincil tedavi yöntemi olarak kalmaya devam edecektir. Cerrahi rezeksiyon aynı zamanda kanserli bir numunenin tam patolojik analizini de sağlamış olur. Karaciğer rezeksiyonu sonrası prognoz, tümörün nüksetmesinden, ya gerçek bir rekürrens ya da sirotik bir karaciğerde de novo tümör büyümesinden etkilenir.

Karaciğer transplantasyonu: 1969 senesinde başarılı ilk karaciğer nakli ABD'de Thomas Starzl tarafından yapılmıştır. Günümüze kadar farklı nedenlere bağlı akut ve kronik karaciğer yetmezliği nedeniyle 80,000'e yakın karaciğer nakli yapılmıştır. HCC tanılı hastalarının yaklaşık %5'i karaciğer nakil için uygundur. Transplantasyon karaciğer fonksiyonları ileri derecede bozulmuş ve karaciğer rezeksiyonu yapılmayan hastalarda uygulanır. Erken evrede saptanıp transplantasyon yapılan vakalarda işlem sonrası beş yıllık sağkalım oranı %74'e kadar çıkmıştır (208). Karaciğer nakli bekleme süresi uzadıkça kanserin ilerlemesi nedenli hastalar bekleme sırasından çıkmaktadır. Aylık bırakma oranı %4 olarak gözlenmiştir (209,210).

Perkütan ablasyon tedaviler: Cerrahi rezeksiyon ve karaciğer nakli için uygun olmayan erken evrede olan küratif tedavi verilmek amacıyla seçilmiş hastalarda ve karaciğer nakli listesinde bekleyen hastalarda görüntüleme yöntemi eşliğinde uygulanan bir tedavidir. Tümör dokusu içine etanol, asetik asit gibi ajanlar verilmesi veya RFA (Radyofrekans ablasyon), lazer ve kriyoterapi ile ısı uygulanması esasına dayanır. Bu grup tedavilerin arasında RFA ilk tercih edilen seçenek olarak önerilir

(211). Radyofrekans ablasyonda (RFA) yüksek frekanslı elektromanyetik enerji yayan elektrodlar tümörlü dokuya kadar ilerletilerek dokuya verilen yüksek frekanslı enerji ısıya dönüşür ve tümör hücreleri yok edilir. Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans tekniklerinden yararlanılır (212). İşlemin perkütan, cerrahi ya da laparoskopik türleri mevcuttur. İşlem sonrası hastanede yatış süresinin kısa olması, minimal invaziv girişim olması nedeniyle bazı merkezlerde en sık tercih edilen yaklaşım perkütan RFA'dır. RFA ile karaciğer lezyon boyutu < 2 cm olan tümörlerde 5 yıllık yaşam şansı %70'e kadar varabilmektedir. Yaşam şansı çok yüksek olması ile birlikte rezeksiyon ile tümör tamamen çıkarıldığı için birinci sırayı alamamıştır (213).

Non-küratif tedaviler

Trans Arteriyel Embolizasyon-Kemoembolizasyon (TAE-TAKE): Karaciğerin kanlanması %25 ise hepatik arter ile %75 portal ven ile sağlanmaktadır. Karaciğerdeki malign tümörlerinin kanlanması ise %90-95 hepatik arter ve dalları tarafından sağlanmaktadır. Bu farklılaşma sayesinde sağlıklı dokuya ulaşmadan tümöre yönelik tedaviler geliştirilmiştir. Femoral arterden hepatik artere kadar bir kateter ilerletilir, kemoterapi ve embolizan ajan içeren solüsyon kan akımı duruncaya kadar arter dalına enjekte edilir. Be tedavi hem cerrahi rezeksiyon için uygun olmayan adaylarda hem palyatif hem de karaciğer nakil hastalarında köprü oluşturmak amacıyla uygulanabilir. Cerrahi rezeksiyon adaylarında neoadjuvan tedavi olarak da kullanılabilir (214). TAKE'de kullanılan kemoterapötik ajanlar genellikle doksorobusin, epirubusin, sisplatin, mitomisin C ve mitoksantron tek başına ya da ikili ilaç kombinasyonu şeklinde kullanılmaktadır. Bulantı, halsizlik, karın ağrısı, safra hasarı, karaciğer yetmezliği, fibroz, radyasyon pnömonisi, gastrointestinal ülser ve vasküler hasar gibi nadir de olsa komplikasyon gelilebilir (215).

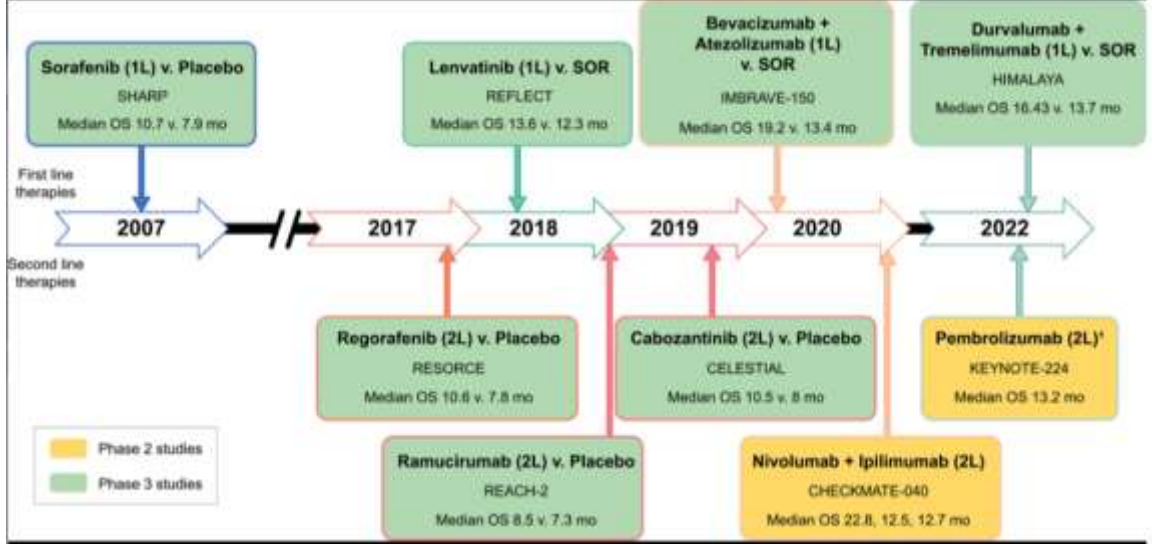
Sorafenib: TAKE tedavisinden fayda görmemiş ileri evre vakalarda kullanılan FDA onaylı hücre içi (CRAF, BRAF ve mutant BRAF) ve hücre yüzeyi (KIT, FLT-3, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, ve PDGFR-B) kinazlara inhibitör etki gösterir. Hastaların %5'inde parsiyel cevap oluşturabildiği, sağkalım ve hastalığın progresyon süresinde plasebo gruba kıyasla 3-4 ay daha fazla uzattığı ortaya konulmuştur (216). Kronik hepatit B ya da C enfeksiyonlarına sekonder gelişen

kompanze sirozlu genç hastalar, alkolik siroz ve diğer eşlik eden hastalıkları olan yaşlı hastalara göre kemoterapi ile daha iyi sonuçlar verir.

Sunitinib: Çok hedefli tirozin kinaz inhibitörü olup sorafenib kadar etkili olduğu gösterilmemiştir (217).

Erlotinib: Oral, epidermal büyüme faktörü (EGF) reseptör tirozin kinaz inhibitörüdür. Tek başına veya bevasizumab ile kombine kullanıldığında hepatoselüler karsinoma karşı etkisi gösterilmiştir (218).

Diğer kemoterapötik ajanları incelendiğinde HCC'nin yüksek internal ve edinilmiş ilaç direnci esas olarak sistemik kemoterapinin başarısızlığından sorumludur. En aktif olarak bilinen tek ajan ilaçlar sisplatin, fluorourasil, doksorubisindir. Bu ilaçların hastalığa yanıt oranları %10 civarındadır, sağkalım üzerine etkileri net gösterilememiştir (219). Doksorubisin monoterapisinin, kemoterapi almayanlara kıyasla medyan sağkalımda yalnızca 3 haftalık bir artış sağladığı gözlenmiştir. Tedavinin septisemi ve kardiyotoksisite gibi ciddi komplikasyonlara yol açtığı gözlenmiştir. Gemsitabin ve kapesitabin bazı deneylerde değerlendirilerek yanıt oranları düşük ve kısa vadeli olarak bulunmuştur. Gemsitabin ve oksaliplatin olarak sisplatin zeminli kombinasyon rejimleri incelendiğinde iyileşme oranları yaklaşık %20 civarında saptanmıştır. Bu tedaviler şimdiye kadar sadece destek tedavisi ile karşılaştırıldığında sağkalım avantajı gösterilememiştir. Kombine kemoterapi rejimleri incelendiğinde kendi aralarında belirgin yanıt oranları olmamakla birlikte ilaçlara bağlı ciddi yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Sisplatin, interferon alfa, doksorubisin ve 5-fluorourasilden oluşan PIAF kombinasyonu ile tek kemoterapi ajanlarına nazaran %26 yanıt oranı mevcuttur. Fakat bu tedavi için en iyi adaylar karaciğer sirozu ve normal bilirubin düzeyleri olan genç hastalardır (220).



Şekil 11: Hepatoselüler karsinom (HCC) ve sonuçta ortaya çıkan hayatta kalma için sistemik tedavilerin zaman çizelgesi (202).

(Birinci basamak tedaviler zaman çizelgesinin üzerindedir; ikinci basamak tedaviler ise zaman çizelgesinin altındadır.) ¹ KEYNOTE 224, randomize olmayan bir faz 2 denemesiydi. Pembrolizumabın sorafenib ile karşılaştırıldığı Faz 3 çalışmalarında çelişkili sonuçlar elde edildi ve Asya popülasyonunda medyan OS'de iyileşme kaydedildi.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinde Ocak 2010 - Aralık 2023 yılları arasında Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı tanısıyla takip edilen 548 hasta tarandı. Poliklinik başvurusu esnasında karaciğer biyopsisi olmayan hastalardan 1 yıl içinde tanı alanlar, biyopsisi olan hastalardan son 5 yıl içinde tanı alanlar ve çalışmaya uygunluk açısından bu hastaların en az 6 aylık süre ile kontrolüne gelmiş olması şartı belirlendi. Tanı anında takip dosyaları oluşturulan ve prospektif olarak takip edilen hastalar alındı. Görüntüleme, biyopsi ve skorlar ile uygun olan 272 hasta çalışmaya dahil edildi. 18 Yaş altında olanlar, gebe olanlar, kronik karaciğer hastalığına sebep olacak sekonder durumu (Wilson, hepatit C) olanlar, endokrin bozukluğu olanlar (lipodistrofi, abetalipoproteinemi, hipobetalipoproteinemi, Lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) eksikliği Kolesterol ester depo hastalığı), 20gr/günden fazla alkol alan kadınlar ve 30gr/günden fazla alkol alan erkekler, steatoza sebep olabilecek ilaç kullanımı olanlar (metotreksat, amiodaron,tamoksifen) dışlandı. Hastane online sisteminden retrospektif olarak hastaların anamnezlerinde DM, HT, asit, hepatik ensefalopati, özofagus varis kanaması olması, laboratuvar değerlerinde HBA1C, insülin, HOMA-IR, TG, HDL, AST, ALT, GGT, AFP, INR, ELİSA, albumin, platelet, bilirubin, ferritin değerleri, USG, BT ve MR görüntüleri, patoloji verileri tarandı. Karaciğer yağlanması için FLS, HSI, FLI (NAYKH skoru), fibrozis riski için FİB-4, NAYKH Fibrozis Skoru kullanıldı. Hastaların demografik verileri, boy kilo , bel çevreleri ve vücut kitle indeksleri (kg/m^2) değerlendirildi. Biyopsi yapılan hastalar NAS (NAYKH Aktivite Skoru) skoruna göre değerlendirildi. NAS skorunda biyopside yağlanma, balon dejenerasyon, lobüler infiltrasyon kriterlerine bakıldı. Her parametre kendi içinde 0-3 arası derecelendirilerek toplam skor <3 ise NASH değil, ≥ 5 ise NASH olarak değerlendirildi (Bkz.Tablo 8).

FİB-4 skoru = (yaş x AST (U/L)) / trombosit değeri (10^9 /L) x $\sqrt{\text{ALT (U/L)}}$
formülü kullanılarak hesaplandı, skorun <1,45 olması fibrozis olmadığını ve ≥ 3.25 olması belirgin fibrozisin varlığının göstergesi olarak kabul edildi (221).

FLS (Yağlı Karaciğer Skoru) =

$-2.89 + 1.18 \square \text{metabolik sendrom (var = 1/ yok = 0)} + 0.45 \square \text{tip 2 diyabet (var = 2/ yok = 0)} + 0.15 \square \text{fS-insulin (mU/L)} + 0.04 \square \text{fS-AST (U/L)} - 0.94 \square \text{AST/ALT}$ formülü kullanılarak hesaplandı. Skorun $> -0,640$ olması karaciğer yağlanması açısından anlamlı kabul edildi (222).

HSI (Hepatik Steatoz İndeksi) = 8 x(ALT/AST oranı)+ VKİ (kadın ise +2; diyabet varsa +2) formülü kullanılarak hesaplandı, skorun <30 olması yağlanmayı dışlarken >36 olması yağlanma açısından anlamlı kabul edildi (223).

FLI (Yağlı Karaciğer İndeksi) = (e^{0,953*log_e (TG)} + 0,139*VKİ + 0,718*log_e (GGT) + 0,053*BÇ—15,745) / (1 + e^{0,953*log_e (TG)} + 0,139*VKİ + 0,718*log (GGT) + 0,053*BÇ—15,745) * 100 formülü kullanılarak hesaplandı, skorun <30 olması yağlanmayı dışlarken ≥ 60 olması yağlanma açısından anlamlı kabul edildi (224).

NAYKH Fibrozis Skoru = -1,675 + (0,037 X yaş [yıl]) + (0,094 X VKİ [kg/m²]) + (1,13 X BAG/diyabet [evet = 1, hayır = 0]) + (0,99 X AST/ALT) - (0,013 X trombosit sayısı [$\times 10^9$ /L]) - (0,66 X albümin [g/dl]) formülü kullanılarak hesaplandı. Skorun < -1.455 olması düşük fibrozis olasılığı ile ilişkilendirilirken $> 0,675$ olması şiddetli fibröz ve siroz olarak kabul edildi (225).

Çalışmadaki 272 hastanın geliş tarihlerinden itibaren hemogram ve biyokimya değerleri incelendi. Tüm görüntülemeler, patoloji raporları tarandı. HSI > 36 , FLI ≥ 60 FLS $> -0,640$ olan hastalar yağlı karaciğer olarak kabul edildi. NAYKH fibrozis skoru $>0,675$, FİB-4 skoru $>3,25$ olanlar ileri fibrosiz, siroz olarak belirlendi. Asit , ensefalopati, özofagus varisi veya kanaması olan hastalar dekompanze olarak alındı.

3.1 istatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesi Statistical Package for Social Science (SPSS) versiyon 23 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma, ortanca şeklinde özetlenmiştir. Normal dağılıma uyan veriler ortalama ve standart sapma, uymayanlar ortanca ve minimum ve maksimum değerleri ile verildi. Sağ kalımın değerlendirilmesi

için Kaplan Meier analizi yapıldı. HCC ve ölüm için risk faktörlerinin belirlenmesinde Cox Regresyon analizleri yapıldı. Bağımsız değişkenlerin belirlenmesinde gruplar arası ilişki için multikolinearite (Pearson ki-kare testi ve Spearman Rank korelasyon) testleri kullanıldı. Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmamızda İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinde Ocak 2010-Aralık 2023 yılları arasında Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı tanısıyla takip edilen ve tüm verilerine ulaşılan 548 hasta tarandı, şartlara uyan 272 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların demografik ve klinik verilene ait dağılım Tablo 17’de gösterilmiştir. Bu hastaların 143’u (%52,66) kadın, 129’i (%47,34) erkekti. Araştırmada genel yaş ortalaması 58,3±12,6 yıl medyan yaş 60 yıl ve minimum 18 maksimum 82 yaşında hastanın olduğu tespit edildi.

Tablo 17 : Hastaların Özellikleri

Özellikler	n=272
Yaş (yıl)	58,3±12,6
Cinsiyet (kadın)	143(52,66%)
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	32,6±6
HBA1C (%)	7,2±1,9
İnsulin (µg/L)	21,6±11,8
DM varlığı/BAG	231(84,9%)
Trigliserit (mg/dL)	136,5±87,1
HDL (mg/dL)	43,9±17,4
AST (U/L)	41,5±25,1
ALT (U/L)	45,3±46,8
ALP (U/L)	97,5±46,5
GGT (U/L)	98,2±103,1
AFP (µg/L)	4,2±3,4
Total bilirubin (mg/dL)	1,2±0,7
Albumin (g/L)	3,8±0,7
INR	1,2±0,2
Platelet (10 ⁹ /L)	155,5±81
Ferritin (µg/L)	88,8±113,6
Siroz	215(79,2%)
NAS*	5±2,4
FİB-4*	3,5±2,7
NAYKH fibrozis skoru*	4,3±2,3
HSI*	44,7±8,6
FLS*	5,7±2,7
NAYKH skoru	72,6±30,8

n:hasta sayısı HBA1C: glikolize hemoglobin, DM:diyabet BAG:bozulmuş açlık glikozu, HDL:yüksek yoğunluklu lipoprotein AST:aspartat aminotransferaz ALT:alanin aminotransferaz ALP:alkalen fosfataz GGT:gama glutamil transferaz AFP:alfa feto protein *NAS:nonalkolik stetaohepatit aktivite skoru FİB-4:fibrozis indeksi NAYKH:nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı HSI:hepatik steatoz indeksi FLS:yağlı karaciğer skoru

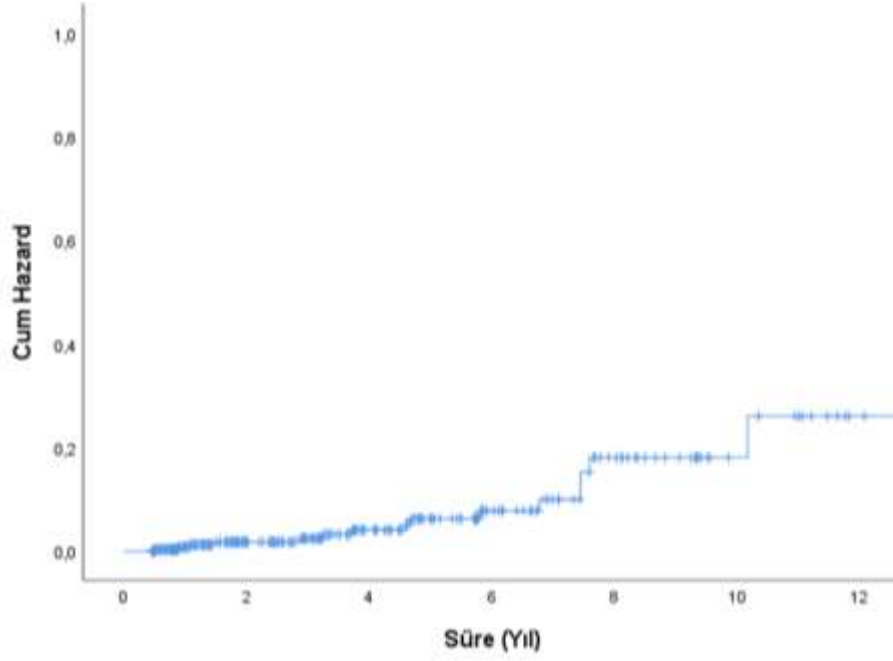
Tablo 18: HCC için cox regresyon univariate analiz

	B	SE	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
						Lower	Upper
Yaş	0,063	0,029	4,659	0,031	1,066	1,006	1,129
Cinsiyet	-1,446	0,642	5,076	0,024	0,235	0,067	0,829
AST	0,007	0,009	0,535	0,465	1,007	0,989	1,025
ALP	0,006	0,008	0,648	0,421	1,006	0,991	1,022
GGT	0,003	0,002	1,923	0,166	1,003	0,999	1,007
Total bilirubin	1,139	0,278	16,824	0,000	3,123	1,812	5,381
Albümin	-0,790	0,380	4,325	0,038	0,454	0,216	0,956
Platelet	-0,012	0,005	6,109	0,013	0,988	0,978	0,997
İNR	3,070	1,128	7,412	0,006	21,544	2,363	196,416
Ferritin	0,003	0,001	6,398	0,011	1,003	1,001	1,006
VKİ	-0,096	0,058	2,712	0,100	0,908	0,810	1,018
FİB-4	0,157	0,048	10,797	0,001	1,170	1,065	1,285
NAYKH fib sk.	0,283	0,126	5,056	0,025	1,327	1,037	1,697
HBA1C	-0,119	0,174	0,471	0,493	0,888	0,632	1,247
Trigliserit	-0,022	0,009	6,109	0,013	0,979	0,962	0,996
HDL	-0,002	0,036	0,004	0,952	0,998	0,929	1,072
DM varlığı/BAG	3,171	4,058	0,611	0,435	23,822	0,008	67755,938

AST:aspartat aminotransferaz ALT:alanin aminotransferaz GGT:gama glutamil transferaz VKİ:vücut kitle indeksi FİB-4:fibrozis indeksi NAYKH fib.sk.:nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı fibrozis skoru HBA1C: glikolize hemoglobin HDL:yüksek yoğunluklu lipoprotein DM:diyabet BAG:bozulmuş açlık glikozu,

Tablo 19: HCC için cox multivariate analiz

	B	SE	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
						Lower	Upper
NAYKH fibrozis skoru	0,374	0,155	5,811	0,016	1,454	1,072	1,970
Vücut kitle indeksi	-0,126	0,063	4,017	0,045	0,881	0,779	0,997
Cinsiyet	-1,061	0,661	2,577	0,108	0,346	0,095	1,264

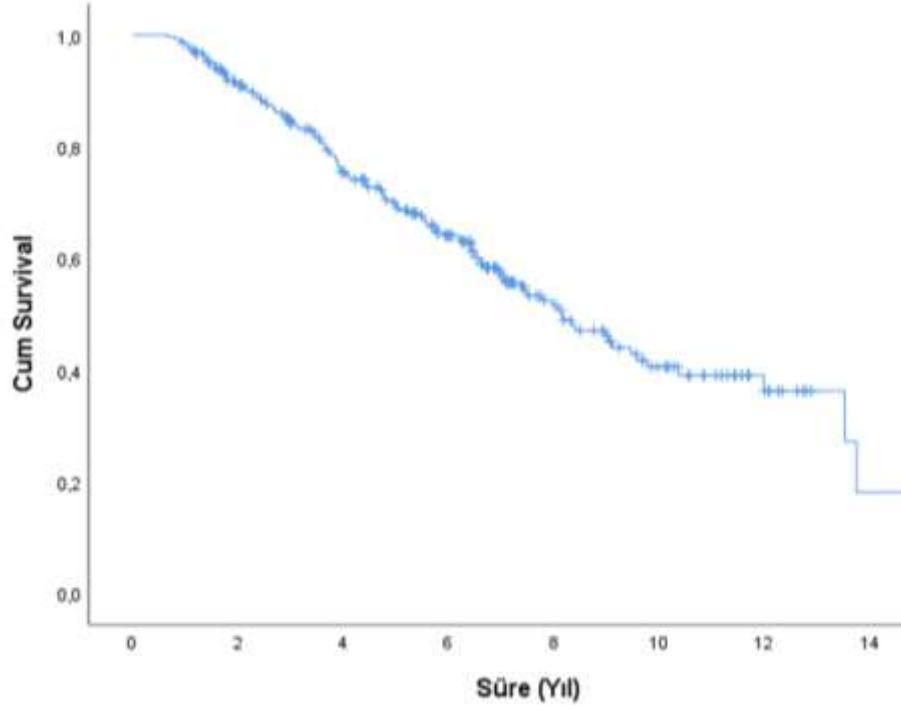


Grafik 1: NAYKH tanısı ile takip edilen hastalarda HCC gelişme riski grafiği

Birinci yılda HCC gelişme olasılığı %0,8, ikinci yılda %1,8, üçüncü yılda %2,4 , beşinci yılda %6,1 , onuncu yılda %16,5 saptanmıştır.

Tablo 20: Ex olan hastalarda multivariate analiz

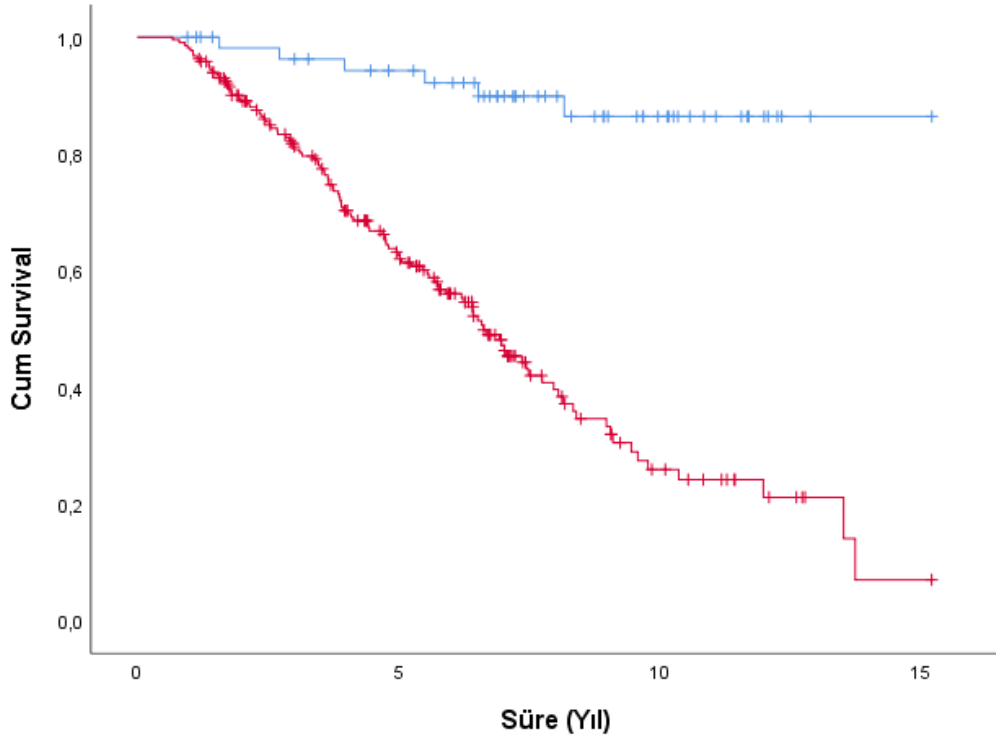
	B	SE	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
						Lower	Upper
Yaş	0,072	0,013	31,518	0,000	1,075	1,048	1,103
Albümin	-0,603	0,156	14,994	0,000	0,547	0,403	0,743
Platelet	-0,006	0,002	8,265	0,004	0,994	0,990	0,998
Total bilirubin	0,308	0,142	4,675	0,031	1,360	1,029	1,798



Grafik 1: Kaplan-Meier sağkalım grafiği.

Ortalama sağkalım 8,1 yıl olarak saptandı

	Mean ^a Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Median Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
Siroz yok	13,850	0,523	12,825	14,876				
Siroz var	7,371	0,382	6,623	8,120	6,625	0,412	5,818	7,432
Overall	8,760	0,387	8,001	9,519	8,148	0,657	6,860	9,436



Mavi çizgi: siroz yok kırmızı çizgi siroz var

Çalışmamızda tüm hastaların takip süresi $3,9 \pm 3,0$ yıldır. Çalışmadaki 231 hastada diyabet veya bozulmuş açlık glukozu mevcuttu ve 272 hastanın ortalama vücut kitle indeksi $32,6 \pm 6$ (kg/m^2) idi.

Hastaların yağlanma skorları incelendiğinde HSI >36 olan 172 kişi, <30 olan 5 kişi; FLS $>-0,640$ olan 244 kişi, $\leq -0,640$ olan 4 kişi; FLI ≥ 60 olan 105 kişi, <30 olan 26 kişi saptandı.

Toplam 272 hastada asit, hepatik ensefalopati, özofagus varisi ve kanaması olması ve fibrozis skorlarında yüksek riskli saptanması göz önüne alınarak 215 hasta ileri fibrozis ve siroz olarak değerlendirildi. 95 hastada asit olduğu, 38 hastanın özofagus varis kanaması geçirdiği, 32 hastada hepatik ensefalopati geliştiği saptandı. FİB-4 skoru $\geq 3,25$ olan 127 kişi, $<1,3$ olan 49 kişi; NAYKH Fibrozis Skoru $>0,675$ olan 250 kişi, $<-1,455$ olan 2 kişi olduğu görüldü.

Hastaların 44'üne karaciğer biyopsisi yapılmış olduğu görüldü.

Çalışmamızda takibe alışının 6. ayında bir hastaya, 2. yılında üç hasta, 3. yılında iki hastaya, 4. yılında iki hastaya, ve 10. yılında bir hasta olmak üzere toplam 9 hastaya karaciğer nakli yapıldığı saptandı.

Çalışmamızda 57 hastanın $4,5 \pm 3,4$ yıl boyunca yapılan takiplerinde HCC gelişmediği görüldü.

Çalışmamızdaki 16 hastada takipte HCC geliştiği gözlemlendi. Bu hastaların HCC oluşumu takibe göre değerlendirildiğinde ilk bir yılı içinde gelişen 5 hasta, 1-5 yıl içinde gelişen 6 hasta, 5-10 yıl içinde gelişen 4 hasta, 13.yılında gelişen 1 hasta şeklindedir.

Çalışmamızdaki hastalar eşlik eden maligniteler yönünden incelendiğinde 1'inde Akciğer kanseri, 1'inde Akciğer kanseri ve Warthin tümörü, 1'inde Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, 1'inde Tiroid kanseri, 1'inde Kolanjiyelüler kanser, 2'sinde Endometriyum kanseri, 3'ünde mide kanseri, 5'inde Kolon kanseri, 7'sinde Meme kanseri olduğu saptandı. Toplam 272 hasta ile yaptığımız çalışmamızda ekstehepatik malignite görülme oranı %8,08 (n=22) olarak saptandı.

5.TARTIŞMA

Hepatoselüler karsinom (HCC) karaciğerin hepatosit temelli primer malign tümörüdür. Karaciğerin primer kanserlerinin %91'ini, tüm kanserlerin ise %5'ini oluşturur. HCC 2020 senesinde dünya üzerinde en sık teşhis edilen altıncı kanserdir ve kanser nedeni meydana gelen ölümlerin üçüncü önde gelen nedenidir. Hem insidans hem de mortalite oranları çoğu bölgede kadınlara göre erkekler arasında 2-3 kat daha yüksektir (226). Etiyolojiden hala HBV, HCV ve alkol ön planda olmakla birlikte son zamanlarda hepatosteatoz nedeni ile HCC gelişimi giderek artmaktadır. Hem ülkemizde hem de dünya çapında giderek artan sedanter yaşam, diyetle artan şeker ve yağ oranı ile obezite ve tip 2 diyabette aşık bir artış gözlenmektedir. Buna bağlı olarak Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığındaki artış ülke ve dünya gündeminde üst sıralarda yerini almaktadır.

Hickman ve ark. Avustralya'da Tip 2 DM ve obezitesi olan hastalarda NAYKH saptanmasını %65'lik yüksek bir prevalans bildirmişlerdir (227). Bizim çalışmamızda da ortalama vücut kitle indeksi $32,6\pm 6$ olarak saptanmış olup medyan değer 32,03, tüm hastalar içinde Tip 2 DM olanlar tüm hastaların %84,9'u olarak bulunmuştur.

Rodriguez de Lope ve ark. İspanya'da yaptıkları 720 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında HCC tanılı erkek hasta oranını %82 saptamıştır (228). Bizim çalışmamızda NAYKH tanısı ile takip edilen hastaların %52,66'sı kadın, %47,34'ü erkek olmasına rağmen HCC olan 16 hastadan 3'ü (%18,75) kadın, 13'ü (81,25) erkek olarak bulundu. Literatür ile çalışma verilerimiz korele görüldü.

Çalışmamızda yaş HCC gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak saptandı. Aravintan ve ark. tarafından 70 hasta ile yapılan çalışmada NAYKH tanılı hastaların hepatositlerinde telomerlerin daha kısa olduğu saptanmıştır ($p < 0.0001$). Aynı karaciğer dokusunda DNA hasarı olan ve olmayan hepatositler arasında da telomer kısalığı görülmüştür. Hepatositlerde, G1/S fazının ötesinde hücre döngüsü ilerlemesinin olmadığını ve evrensel hücre döngüsü inhibitörü olan p21'in yüksek düzeyde ekspresyonu göstermişlerdir ($p = 0,001$). Hepatosit p21 ekspresyonu bağımsız olarak fibroz evresi ve diyabet ile korele izlenmiştir (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p = 0,002$) (229). Bu histolojik inceleme aynı zamanda hem NAYKH hem de HCC etiolojisinde fibrozisin histolojik boyutuna ışık tutmaktadır. Bizim çalışmamızda da univariate analizde fibrozis arttıkça HCC riskinde artış olduğunu saptandı ($p=0,016$).

Sanyal ve ark.'ın ABD'de NAYKH hastaları ile yaptığı 1000 kişilik çalışmada HCC gelişimi için 6 yıllık takipte %0,3'lük kümülatif insidans saptanmıştır (230). Bizim 272 kişi ile yaptığımız çalışmada 10 yıllık kümülatif insidans %0,5 saptanmış olup bir yılda HCC gelişme olasılığı %0,8, iki yılda %1,8, üç yılda %2,4, beş yılda %6,1, on yılda %16,5 olarak saptandı.

Tokushige ve ark. tarafından Japonya'da yapılan çalışmada 292 HCC hastasının %7,1'inin siroz olmadan HCC olduğu saptanmıştır (231). Bizim çalışmamızda 16 HCC hastasının tamamı sirotik saptandı. Kompanze siroz hastalarında bulgular hastaları rahatsız edici düzeyde olmamış olup bu sürede takibe girip HCC tanısı alan hasta sayısı azdır. Dekompanze evreye geçişte fibrozis ve komplikasyonlar hızlı ilerlemekte olup prognoz kısalmıştır. Bu nedenle non-sirotik kompanze evre vakalar saptanamadı.

Kogiso ve ark. biyopsi ile doğrulanmış NAYKH'li ≥ 6 ay süreyle takip edilip 26 kişisinde (%7) HCC gelişen 365 Japon hasta ile yaptığı çalışmasında Trombosit sayısının $< 11,5 \times 10^4 /\mu\text{L}$ olmasının ölüm ve HCC gelişimi için risk faktörü olduğunu saptadı (232). Bizim çalışmamızda da siroz hastalarında trombositler düşük izlenmiş ancak HCC riski için bağımsız değişken olmadığı görülmüştür.

Kanval ve ark. tarafından Amerika'da yapılan çalışmada yüksek TG seviyeleri ile tanımlanan dislipideminin yüksek HCC riski ile ilişkili olmadığı gözlemlendi (233). TG yüksekliği lipotoksisiteye yol açarak NAYKH/NASH gelişimini hızlandırır, ardından fibrozis gelişmesi ile oluşan kronik karaciğer hasarı ile kolesterol metabolizmasının bozulması bu durumun kaynağı olarak düşünülebilmektedir. Çalışma verilerimiz de bu doğrultuda saptandı.

Sağkalıma etki eden faktörlerde karaciğer rezervi ile ilgili (total bilirubin, albümin, platelet) değerler olduğu görüldü. HCC olan hastaların cox regresyon univariate analizinde total sağkalıma anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü ($p=0.087$). Bunun nedeninin 9 hastanın karaciğer nakli olması ve HCC olan hasta sayısının az olması olabileceği düşünüldü.

Wilson ve ark. tarafından obezite ve buna bağlı metabolik bozukluğu olan hastaların obezite cerrahisi sonrası değerlendirmelerinden oluşan geniş bir literatür taraması ile yapılan meta-analizde meme kanseri (RR 0,56, %95 CI 0,44-0,71, $p < 0,00001$), endometriyum kanseri (RR 0,38, %95 CI 0,26-0,55, $p < 0,00001$),

yumurtalık kanseri (RR 0,45, %95 CI 0,31-0,64, $p<0,0001$), kolorektal kanser (RR 0,69, %95 GA 0,53-0,88, $p=0,003$), safra kesesi kanseri (RR 0,41, %95 GA 0,18-0,96, $p=0,04$), HCC insidansında (RR 0,35, %95 CI 0,22-0,55, $p<0,00001$) insidansında önemli bir azalma saptamıştır (234). Bizim çalışmamızdaki hastalarında da metabolik sendrom ve obezite ağırlıklı olduğu göz önünde bulundurulduğunda 272 kişinin 1'inde Kolanjioselüler kanser(%0,36), 2'sinde Endometriyum kanseri(%0,73), 5'inde Kolon kanseri (%1,83), 7'sinde Meme kanseri (%2,57) 16'sında hepatoselüler karsinom (%5,88) olduğu saptandı. NAYKH'nın hem karaciğer hem de ekstrahepatik pek çok kanser için çok önemli bir risk faktörü olduğu saptanmış olmaktadır.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur; tanı ve takip süresi olarak belirlediğimiz kriterlere uymasına rağmen hasta verilerine ulaşılamaması, tanılarının uygun olmasına rağmen çok sayıdaki hastanın verilerinin yetersiz olması nedeni ile pek çok hastanın dışlanması kısıtlılıklarımızdan en önde gelenleridir. Diğer nedenler bir kez takibe giren hastanın hastalık bilincine tam erişememesi nedenli takibine devam etmemesi, gastroenteroloji dışı kliniklerde ve birinci basamakta sağlık hizmeti esnasında risk faktörleri barındıran hastaların uygun merkezlere yönlendirilmemesi olarak sayılabilir.

Tüm bu kısıtlılıklara rağmen çalışmamız NAYKH/NASH tanılı hastalarda HCC gelişim riski ile ilgili deneyimimizi ortaya koymaktadır. Çalışmamız ile elde ettiğimiz verilerden ortaya çıkan istatistiksel sonuçlarımız literatür ile korele sonuçlar göstermektedir. Çalışmamızın sonucunda risk faktörleri ile mücadele edildikçe NAYKH'nin gelişmesinin önlenebileceğine, hastalık gelişen kesimde yakın takip ve uygun tedavi ile sağkalımın artırılabilmesine aksi halde primer ve/veya ilişkili sekonder metabolik nedenler ile ölüme kadar gidebilecek ilerleyici bir hastalık olduğuna kanaat getirmekteyiz.

Çalışmamızın kohort olması güçlü yönü olarak; sosyoekonomik düzeyi düşük bölgede olmamız nedenli hastaların takiplerine düzenli gelmemesi zayıf yönü olarak söylenebilir. Karaciğer yağlanması ve kanseri ile ilgili çalışmaların giderek artması hastalık hakkında daha erken tanı ve tedavi fırsatı tanımaktadır.

6. SONUÇLAR

HCC günümüzde primer karaciğer tümörleri arasında en mortal seyreden malignitedir. NAFLD/NASH ile ilişkili HCC, çağımızın büyük bir sorunudur. Metabolik sendrom ve diyabet ile güçlü bir ilişkisi vardır. Önlem almak için ilk ve en önemli yapılması gereken yaşam tarzı değişikliğine gidilmesidir. NAYKH/NASH HCC'nin klinik görünümü, tanısı ve evrelemesi diğer etiyolojilerdeki HCC'ye benzer niteliktedir. NAYKH'nin doğal seyri steatoz, steatohepatit, fibroz, siroz ve HCC'den ilerler. Aynı zamanda yapılan incelemeler göstermiştir ki siroz olmadan gözlenen HCC'ler mevcuttur. Bu durumdaki hastalar siroz olanlara göre çok geç semptom vermesi nedeniyle geç tanı alıp sağkalımları az olmaktadır. Bu nedenle, NAYKH/NASH hastaları risk altındaki popülasyon olarak kabul edilmelidir. Tarama ve takibinde birinci basamaktan itibaren rutin oluşturulmalı ve göz ardı edilmemelidir. Belirli süreler ile şikayeti olmasa dahi muayene ve tetkikleri güncellenmelidir. Yaptığımız bu çalışmanın bu progresif sürece dikkat çekmek amaçlı farkındalık yaratmada katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

7.KAYNAKÇA

1. Ludwig J, Viggano TR, McGill DB et al. N steatohepatitis: MC experiences with hitherto unnamed disease. MCP 1980; 55: 434 438.
2. Starley BQ, Calcagno CJ HSN fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. H 2010; 51: 1820 1832.
3. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB OBN steatohepatitis: MC experiences with a hitherto unnamed disease. MCP 1980; 55:434.
4. Sheth SG, Gordon FD CSN steatohepatitis. AIM 1997; 126:137.
5. Kim CH YZN fatty liver disease: A manifestation of the metabolic syndrome. CCJM 2008; 75: 721 8.
6. Farrell GC LCN fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. H 2006; 43: 99 112.
7. Sözen M TCU asit için tıbbi endikasyonlar ve etki mekanizmaları. GG 2011; 15; 245 253.
8. European Association for the Study of the L., D. European Association for the Study of, and O. European Association for the Study of, EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2016. 64(6): p. 1388-402.
9. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM et al. T utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. G 2002; 123:745.
10. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Kanser istatistikleri 2023. CA Cancer J Clin 2023; 73:17.
11. J. A. Davila, R. O. Morgan, Y. Shaib, K. A. McGlynn, and H. B. El-Serag, "Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study.," Gastroenterology, vol. 127, no. 5, pp. 1372–80 N 2004.
12. P. Wang, D. Kang, W. Cao, Y. Wang, and Z. Liu, "Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis.," Diabetes. Metab. Res. Rev., vol. 28, no. 2, pp. 109–22 F 2012.

13. T. M. Welzel, B. I. Graubard, S. Zeuzem, H. B. El-Serag, J. A. Davila, and K. A. McGlynn, "Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database.," *Hepatology*, vol. 54, no. 2, pp. 463 A 2011.
14. S. Singh, P. P. Singh, A. G. Singh, M. H. Murad, and W. Sanchez, "Antidiabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis.," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 108, no. 6, p. 881–91; quiz 892 J 2013.
15. S. Mittal et al., "Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease.," *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 14, no. 1, p. 124–31.e1 J 2016.
16. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. T diagnosis and, From management of nonalcoholic fatty liver disease: P guidance, *Hepatology. the AA for the S of LD*, 1;67(1):328–57. 2018 Jan.
17. Chen L, Tao X, Zeng M, Mi Y, Xu L. Clinical and histological features under different nomenclatures of fatty liver disease: NAFLD, MAFLD, MASLD and MetALD. *J Hepatol [Internet]*. 2023 Feb 1 [cited 2024 Feb 13];80(2):e64–6.
18. Gofton C, Upendran Y, Zheng MH, George J. MAFLD: How is it different from NAFLD? *Clin Mol Hepatol [Internet]*. 2022 Nov 29 [cited 2024 Feb 13];29(Suppl):S17–31.
19. Rinella ME, Lazarus J V., Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology [Internet]*. 2023 Dec 1 [cited 2024 Feb 14];78(6):1966.
20. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının küresel epidemiyolojisi - prevalans insidans ve sonuçların meta analitik değerlendirmesi. *H* 2016; 64 :73–84.
21. Williams CD, Stengel J, Asike MI et al. P of NF, Largely LD and NSA a, A MAPUU and LB, 1;140(1):124–31. PSG 2011 J.
22. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA I, Mar SNSARJ 2020, 24;323(12):1175–83.

23. Kabbany MN, Conjeevaram Selvakumar PK, Watt K, Lopez R, Akras Z, Zein N ve diğ erleri. ABD alkolsüz steatohepatit ile iliş kili sirozun yayg ınlığı: U sağı k ve beslenme muayenesi anket verilerinin analizi. BJK 2017; 112 :581–587.
24. KLİNİK ADYKH (NAFLD), ANKARA-2021 R.
25. Yu J, Marsh S, Hu J, Feng W WCTP of N, Fatty Liver Disease: Interplay between Diet, Gut Microbiota and G, 2862173. BGRP 2016; 2016
26. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA E, Nonalcoholic al. G variation in P confers susceptibility to, Dec;40(12):1461. fatty liver disease. NG 2008.
27. Liu Y-L, Reeves HL, Burt AD et al. T rs58542926 influences, Liver hepatic fibrosis progression in patients with non alcoholic fatty, 30;5. disease. NC 2014 J.
28. McClain CJ, Mokshagundam SP, Barve SS et al. M of non alcoholic steatohepatitis. A 2004; 34: 67 79.
29. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR Nonalcoholic steatohepatitis A Propos grading staging Histol lesions Am J Gastroenterol 1999 Sep;94(9)2467–74.
30. Day CP JOS a tale of two “hits”? G, 1998;114(4):842-5.
31. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM et al. A of, 1999 nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. AJM, 1;107(5):450–5. N.
32. Lomonaco, R., et al. E of adipose tissue insulin resistance on metabolic, Liver parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty, disease. Hepatology 2012. 55(5): p. 1389-97.
33. Softic, S., D.E. Cohen, and C.R. Kahn R of DF and HDN, Lipogenesis in Fatty Liver Disease. Dig Dis Sci 2016. 61(5): p. 1282-93.
34. Jegatheesan, P. and J.P. De Bandt F and NTMA of, Fructose Metabolism. Nutrients 2017. 9(3).
35. Medikal AANAYKHG, 8;16(1):67–76. TKTD 2015 M.
36. Rolo AP, Teodoro JS PCR of oxidative stress in the, 2012 pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. FRBM, 1;52(1):59–69. J.

37. McClain CJ, Barve S DIG fat/bad fat. *H* 2007 *J*, 1;45(6):1343–6. No Title.
38. Yamaguchi K, Yang L, McCall S et al. I triglyceride synthesis, In improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis, Jun obese mice with nonalcoholic steatohepatitis. *H* 2007, 1;45(6):1366–74.
39. Czaja M. Liver injury in the setting of steatosis: Crosstalk between adipokine and cytokine. *Hepatology* 2004; 40:19-22.
40. Xu A, Wang Y KHT fat derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *JCI*, 112:91-100. 2003.
41. Hui J, Hodge A FGB insulin resistance in NT alpha or adiponectin? *H* 2004; 40:46 54.
42. Kugelmas M, Hill D VBC and NA pilot study of the, 38:413- effects of lifestyle modification and vitamin EH 2003.
43. Harrison S DBAA in the understanding and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *D* 2003; 63:2379 94.
44. Chitturi S, Farrell G FLS leptin in N correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: A manifestation of lipotoxicity? *H* 2002; 36:403 9.
45. Luther J, Garber JJ, Khalili H et al. HI in N, Mol SC to AIPC, 1;1(2):222. GH 2015 M.
46. Yang SQ, Lin HZ, Lane MD, Clemens M DAO increases, Pathogenesis sensitivity to endotoxin liver injury: I for the, 18;94(6):2557. of steatohepatitis. PNASUSA 1997 M.
47. Mokhtari Z, Gibson DL HANFL, Disease, the Gut Microbiome and DAN 2017 M 1;8(2):240.
48. Xu L, Kitade H, Ni Y, Ota T. Roles of Chemokines and Chemokine Receptors in Obesity-Associated Insulin Resistance and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Biomol* 2015, Vol 5, Pages 1563-1579 [Internet]. 2015 Jul 21 [cited 2024 Feb 1];5(3):1563–79.
49. Ahima RS. Insulin Resistance: Cause or Consequence of Nonalcoholic Steatohepatitis? Vol. 132, *Gastroenterology*. 2007. p. 444–6.
50. Brown GT KDH of NFL, Aug D and NSM 2016, 1;65(8):1080.
51. Takahashi Y FTH of nonalcoholic fatty liver, Nov disease/nonalcoholic steatohepatitis. *WJG* 2014, 14;20(42):15539.

52. C. Matteoni, Z. Younossi, T. Gramlich, N. Bopari, Y. Liu AM, Pathological N fatty liver disease: a spectrum of clinical and, 1999;116(6):1413–9. severity. G.
53. Kleiner DE, Brunt EM, Natta M Van et al. D and validation of a, Disease. histological scoring system for nonalcoholic fatty liver, 1;41(6):1313–21. H 2005 J.
54. Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, Kamel IR, Brancati FL et al. N alcoholic fatty liver disease and mortality among U adults: prospective, 2011;343:d6891. cohort study. B.
55. Soderberg C, Stal P, Askling J, Glaumann H, Lindberg G et al. D survival of subjects with elevated liver function tests during a, 2010;51:595-602. 28-year follow-up. Hepatology.
56. Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations pathophysiological mechanisms and, 2020;69:1691-705. pharmacological implications. G.
57. Younossi Z HLC of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease to the burden of liver related morbidity and mortality., 2016;150:1778-85. G.
58. Ong JP, Pitts A YZI overall mortality and liver related mortality in non alcoholic fatty liver disease. JH 2008;49:608, 12.
59. Wang Z, Zhao X, Chen S et al. A between nonalcoholic fatty liver disease and cancers in a large cohort in CCGH 2021; 19(4): 788 796.
60. Kanwal F, Kramer JR, Mapakshi S et al. R of hepatocellular cancer in patients with non alcoholic fatty liver disease. G 2018; 155(6): 1828 1837. e1822.
61. Allen AM, Hicks SB, Mara KC, Larson JJ TTT risk of incident extrahepatic cancers is higher in non alcoholic fatty liver disease than obesity—a longitudinal cohort study. JH 2019; 71(6): 1229 1236.
62. Park JH, Choi IS, Han KD, Park H, Kim KH KJA between fatty liver index and risk of breast cancer: a N population based study. CBC 2020; 20(4): e450 e457.
63. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, Castellanos M, Aller-de la Fuente R et al. F severity as a determinant of, Gastroenterology cause specific mortality in patients with advanced nonalcoholic fatty liver disease: A multi national cohort study., 2018;155:443-57.e17.

64. Intern CLN invasive tests for liver fibrosis in NC pathways between primary healthcare and liver clinics. *L*, 2020;S1:77-81.
65. Tovo CV, Villela-Nogueira CA, Leite NC, Panke CL, Port GZ et al. T hepatic elastography has the best performance to evaluate liver, 2019;18:445-9. fibrosis in non alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *AH*.
66. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ et al. I risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: S, 2017;65:1557-65. review and meta analysis. *H*.
67. Mustapic S, Ziga S, Matic V, Bokun T, Radic B et al. U grade of liver steatosis is independently associated with the risk of metabolic, 2018;2018:8490242. syndrome. *CJGH*.
68. Reddy YK, Marella HK, Jiang Y, Ganguli S, Snell P et al. N history of non alcoholic fatty liver disease: A study with paired liver biopsies., 2020;10:245-54. *JCEH*.
69. Sanyal AJ, Harrison SA, Ratziu V, Abdelmalek MF, Diehl AM et al. T natural history of advanced fibrosis due to nonalcoholic steatohepatitis: D from the simtuzumab trials. *H* 2019;70:1913 27.
70. Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P et al; LSGA systematic review of follow up biopsies reveals disease progression in patients with non alcoholic fatty liver. *JH* 2013;59:550 6.
71. Valenti L, Dongiovanni P FSD and therapeutic implications of the association between ferritin level and severity of nonalcoholic fatty liver disease. *WJG* 2012;18:3782 6.
72. Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, Christoffersen P, Jensen LB et al. L term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease, 2004;53:750-5. and death. *G*.
73. Dongiovanni P, Donati B, Fares R, Lombardi R, Mancina RM et al. PI polymorphism and progressive liver disease. *WJ*, 2013;19:6969-78. *G*.
74. Severson TJ, Besur S BHG factors that affect nonalcoholic fatty liver disease: A systematic clinical review. *WJG* 2016;22:6742 56.

75. Younossi, Z.M., et al., Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease- Metaanalytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016., 73-84. 64(1): p.
76. Bacon, B.R., et al. N steatohepatitis: an expanded clinical entity., *Gastroenterology* 1994. 107(4): p. 1103-9.
77. Adams LA, Lindor KD APT prevalence of autoantibodies and, J autoimmune hepatitis in patients with nonalcoholic F liver disease. *A*, 2004;99:1316–20. G.
78. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM et al. T utility of radiological imaging in, 2002;123:745–5 nonalcoholic fatty liver disease. G.
79. Vuppalanchi R, Gould RJ, Wilson LA et al. C significance of serum, Nonalcoholic autoantibodies in patients with N results from the, 2012;6:379–85 steatohepatitis clinical research network. HI.
80. Kris V. Kowdley, Belt P, Wilson LA et al. E serum ferritin is an, Fibrosis independent predictor of histologic severity and advanced, 2012 among patients with nonalcoholic fatty liver disease. H, Jan;55(1):77.
81. Castera, L., M. Friedrich-Rust, and R. Loomba NA of L, Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2019., E4. 156(5): p. 1264-1281.
82. Sterling, R.K., et al. D of a simple noninvasive index to predict significant, fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006. 43(6): p. 1317-25.
83. Shah, A.G., et al. C of noninvasive markers of fibrosis in patients with, nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009. 7(10): p. 1104-12.
84. Angulo, P., et al. TN fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver, fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007. 45(4): p. 846-54.
85. Ratziu V, Massard J, Charlotte F, Messous D, Imbert-Bismut F, Bonyhay L et al., Of D value of biochemical markers (FibroTest F for the prediction, *Gastroenterol liver fibrosis in patients with non alcoholic fatty liver disease. B*, 10.1186/1471-230X-6-6. 2006;6:6.

86. Hernaez, R., et al. D accuracy and reliability of ultrasonography for the, detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology* 2011. 54(3): p. 1082-1090.
87. Dasarathy, S., et al. V of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic, steatosis: a prospective study. *J Hepatol* 2009. 51(6): p. 1061-7.
88. Kelleher TB ANNA of LFCLD, 2005;9:667-83.
89. No Title. Ziolo M, Handra-Luca A, Kettaneh A, al Noninvasive Assess liver Fibros by Meas stiffness patients with chronic Hepat C *Hepatol* 2004;4148-54.
90. Tapper, E.B., et al. TP of VCTE, J in a UC of PWNFLDA, *Gastroenterol* 2016. 111(5): p. 677-84.
91. Shi, K.Q., et al. C attenuation parameter for the detection of steatosis, J severity in chronic liver disease: a meta analysis of diagnostic accuracy., *Gastroenterol Hepatol* 2014. 29(6): p. 1149-58.
92. Yilmaz, Y., et al. N detection of hepatic steatosis in patients without, Parameter ultrasonographic evidence of fatty liver using the controlled attenuation, evaluated with transient elastography. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013. 25(11): p., 1330-4.
93. Kodama Y, Ng CS, Wu TT, Ayers GD, Curley SA et al. C of C methods for determining the fat content of the liver. *AAJ*, 2007;188:1307-12 R.
94. Rogier J, Rouillet S, Cornelis F, Biais M, Quinart A et al. N assessment of macrovesicular liver steatosis in cadaveric donors based, 2015;21:690-5. on computed tomography liver to spleen attenuation ratio. *LT*.
95. Tang A, Desai A, Hamilton G, Wolfson T, Gamst A et al. A of M imaging estimated proton density fat fraction for classification of, 2015;274:416-25. dichotomized histologic steatosis grades in nonalcoholic fatty liver disease. *R*.
96. Gu J, Liu S, Du S, Zhang Q, Xiao J et al. D value of MP for hepatic steatosis in patients with non alcoholic fatty liver disease:, 2019;29:3564-73. a meta analysis. *ER*.
97. Singh S, Venkatesh SK, Loomba R, Wang Z, Sirlin C et al. M resonance elastography for staging liver fibrosis in non alcoholic fatty, 2016;26:1431-40. liver disease: a diagnostic accuracy systematic review and individual participant data pooled analysis. *ER*.

98. And YZC management of nonalcoholic fatty liver disease, 2–12. nonalcoholic steatohepatitis. *APT* 2008; 28.
99. Ratziu V, Giral P, Charlotte F et al. L fibrosis in overweight patients., 1117-1123. *G* 2000; 118:
100. Thoma C, Day CP TML interventions for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *JH* 2012;56:255–, 66.
101. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T et al. TM diet improves, Liver hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non alcoholic fatty, 2013;59:138–43. disease. *JH*.
102. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F et al. H physical activity is, 2007;30:683–8. associated with intrahepatic fat content in humans. *DC*.
103. Sonsuz A, Baysal B, Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İ, Hastalıkları-Gastroenteroloji Bilim Dalı İ. Karaciğer Yağlanması ve Non Alkolik Steatohepatit.
104. Harrison SA, Bashir M, Moussa SE, McCarty K, Pablo Frias J, Taub R, et al. Effects of Resmetirom on Noninvasive Endpoints in a 36-Week Phase 2 Active Treatment Extension Study in Patients With NASH. *Hepatol Commun* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2024 Feb 14];5(4):573–88.
105. Parkin DM, Bray F, Ferlay J PPE the world cancer burden:, 153-6. *G* 2000. *IJC* 2001; 94:
106. Zhou K, Song Z, Rostomian N et al. A of nativity with survival among adults with hepatocellular carcinoma. *JNCI* 2023; 115:861.
107. Singal AG, Lampertico P NPE and surveillance for hepatocellular carcinoma: N trends. *JH* 2020; 72:250.
108. Cancer Today: Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020
109. McGlynn KA, Petrick JL ESHE of HCH 2021; 73 S 1:4..
110. Tapper EB ASTC 19 pandemic will have a long lasting impact on the quality of cirrhosis care. *JH* 2020; 73:441.
111. Prevention MMMWRC for DC and, (CDC). Hepatocellular carcinoma - United States 2001-2006. 2010; 59: 517-20.

112. Naugler WE, Sakurai T, Kim S et al. G disparity in liver cancer due to sex differences in M dependent I 6 production. *S* 2007; 317:121.
113. Uzunalimoğlu O, Yurdaydin C, Cetinkaya H, Bozkaya H, Sahin T, Colakoğlu S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1022-8.
114. Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E, Govaere O, Heikenwalder M. From NASH to HCC: current concepts and future challenges [Internet]. Vol. 16, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. Nature Publishing Group; 2019 [cited 2024 Feb 18]. p. 411–28.
115. Salomao, M.; Yu, W.M.; Brown, R.S., Jr.; Emond, J.C.; Lefkowitz, J.H. Steatohepatic hepatocellular carcinoma (SH-HCC): A distinctive histological variant of HCC in hepatitis C virus-related cirrhosis with associated NAFLD/NASH. *Am. J. Surg. Pathol.* 201 1630–1636.
116. Salomao, M.; Remotti, H.; Vaughan, R.; Siegel, A.B.; Lefkowitz, J.H.; Moreira, R.K. The steatohepatic variant of hepatocellular carcinoma and its association with underlying steatohepatitis. *Hum. Pathol.* 2012, 43 737–746.
117. Jain, D.; Nayak, N.C.; Kumaran, V.; Saigal, S. Steatohepatic hepatocellular carcinoma, a morphologic indicator of associated metabolic risk factors: A study from India. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2013, 137 961–966.
118. Olofson, A.M.; Gonzalo, D.H.; Chang, M.; Liu, X. Steatohepatic variant of hepatocellular carcinoma: A focused review. *Gastroenterol. Res.* 2018, 11 391–396.
119. Calderaro, J.; Couchy, G.; Imbeaud, S.; Amaddeo, G.; Letouzé, E.; Blanc, J.F.; Laurent, C.; Hajji, Y.; Azoulay, D.; Bioulac-Sage, P.; et al. Histological subtypes of hepatocellular carcinoma are related to gene mutations and molecular tumour classificatio 727–738.
120. Takahashi, Y.; Fukusato, T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J. Gastroenterol.* 2014, 20 15539–15548.
121. Margini, C.; Dufour, J.F. The story of HCC in NAFLD: From epidemiology, across pathogenesis, to prevention and treatment. *Liver Int.* 2016, 36 317–324.

122. Dyson, J.; Jaques, B.; Chattopadhyay, D.; Lochan, R.; Graham, J.; Das, D.; Aslam, T.; Patanwala, I.; Gaggar, S.; Cole, M.; et al. Hepatocellular cancer: The impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J. Hepatol.* 2014, 60 110–117.
123. Mittal, S.; Sada, Y.H.; El-Serag, H.B.; Kanwal, F.; Duan, Z.; Temple, S.; May, S.B.; Kramer, J.R.; Richardson, P.A.; Davila, J.A. Temporal trends of nonalcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma in the veteran affairs population. *Clin. 594–601.e1.*
124. Ertle, J.; Dechêne, A.; Sowa, J.P.; Penndorf, V.; Herzer, K.; Kaiser, G.; Schlaak, J.F.; Gerken, G.; Syn, W.K.; Canbay, A. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int. J. Cancer* 2011, 2436–2443.
125. Ando, S.; Shibahara, J.; Hayashi, A.; Fukayama, M. β -catenin alteration is rare in hepatocellular carcinoma with steatohepatic features: Immunohistochemical and mutational study. *Virchows Arch.* 2015, 467 535–542.
126. James W, Elston D TJ et al. 済無. *Andrew's Dis Ski Clin Dermatology.* 20AD;
127. Lee, J.S.; Yoo, J.E.; Kim, H.; Rhee, H.; Koh, M.J.; Nahm, J.H.; Choi, J.S.; Lee, K.H.; Park, Y.N. Tumor stroma with senescence-associated secretory phenotype in steatohepatic hepatocellular carcinoma. *PLoS ONE* 2017, 12 E.
128. Ganem D, Schneider RJ. Hepadnaviridae and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Martin MA, Lamb RA, Roizman B, et al., editors. *Fields Virology.* 4. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers; 2001:2923-2969.
129. World Health Organization. Mortality database.
130. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Lin DY, Sheen IS, Chen TJ, Pao CC Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic type B hepatitis. A prospective study. *Gastroenterology.* 1986 Feb; 90(2):263-7.
131. Morris JDH, Eddleston ALWF, Crook T. Viral infection and cancer. *Lancet* 1995;346:548.

132. Buenidia MA. Hepatitis B viruses and hepatocellular carcinoma. *Adv cancer Res* 1992;59: 167226.
133. Truant T, Antunovic J, Greenblatt J, Prives C, Cromlish J A. Direct interaction of the hepatitis B virus HBx protein with p53 leads to inhibition by HBx of p53 response element-directed , trans activation. *J Virol* 995;69:18519.
134. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf> (Erişim tarihi: 10 Ocak 2022).
135. Elrefaie A, Savage K, Bhattacharya S et al. HCV-associated Hepatocellular carcinoma without cirrhosis. *J Hepatol* 1996; 24:27785.
136. De Mitri MS, Poussin K, Baccarini P et al. HCV-associated liver cancer without cirrhosis. *Lancet* 1995;345: 4135.
137. Budhu A, Wang XW. The role of cytokines in hepatocellular carcinoma. *J Leukoc Biol* 2006; 80:1197.
138. Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S87-96. Alcohol and hepatocellular carcinoma.
139. Pohland, A.E., 1993. Mycotoxins in Review. *Food Additives and Contaminants*. 10 (1), 17-28.
140. Bressac B, Kew M, Wands J, Ozturk M Nature Selective G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa. 1991 Apr 4; 350(6317):429-31.
141. Niederau C, Fischer R, Purschel A et al. Long term survival in patients with hereditary haemochromatosis. *Gastroenterology* 1996;110:1107.
142. Bacon BR, Powell LW, Adams PC et al. Molecular medicine and hemochromatosis: at the crossroads. *Gastroenterology* 1999;116:193-207. 84.
143. Kuiper EM, Hansen BE, Adang RP, van Nieuwkerk CM, Timmer R, Drenth JP, Spoelstra P, Brouwer HT, Kuyvenhoven JP, van Buuren HR; Dutch PBC Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Dec;22(12):1495- 502.
144. J. J. Y. Sung, K. K. F. Tsoi, V. W. S. Wong, K. C. T. Li, and H. L. Y. Chan, "Meta-analysis: Treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma.," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 28, no. 9, pp. 1067–77, Nov. 2008.

145. Singh S, Singh PP, Singh AG, et al. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013; 144:323.
146. Friedman GD, Achacoso N, Fireman B, Habel LA. Statins and Reduced Risk of Liver Cancer: Evidence for Confounding. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108.
147. Kaplan DE, Serper MA, Mehta R, et al. Effects of Hypercholesterolemia and Statin Exposure on Survival in a Large National Cohort of Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology* 2019; 156:1693.
148. Mohanty A, Tate JP, Garcia-Tsao G. Statins Are Associated With a Decreased Risk of Decompensation and Death in Veterans With Hepatitis C-Related Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology* 2016; 150:430.
149. Memel ZN, Arvind A, Moninuola O, et al. Aspirin Use Is Associated with a Reduced Incidence of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Hepatol Commun* 2021; 5:133.
150. Tan RZH, Lockart I, Abdel Shaheed C, Danta M. Systematic review with meta-analysis: The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and anti-platelet therapy on the incidence and recurrence of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 54.
151. Simon TG, Duberg AS, Aleman S, et al. Association of Aspirin with Hepatocellular Carcinoma and Liver-Related Mortality. *N Engl J Med* 2020; 382:1018.
152. Petrick JL, Sahasrabudhe VV, Chan AT, et al. NSAID Use and Risk of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma: The Liver Cancer Pooling Project. *Cancer Prev Res (Phila)* 2015; 8:1156.
153. Ricciotti E, Wangensteen KJ, FitzGerald GA. Aspirin in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Res* 2021; 81:3751.
154. Simon TG, Ma Y, Ludvigsson JF, et al. Association Between Aspirin Use and Risk of Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Oncol* 2018; 4:1683.
155. Chen HH, Lin MC, Muo CH, et al. Combination Therapy of Metformin and Statin May Decrease Hepatocellular Carcinoma Among Diabetic Patients in Asia. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94:e1013.

156. Donadon V, Balbi M, Mas MD, et al. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease. *Liver Int* 2010; 30:750.
157. Hassan MM, Curley SA, Li D, et al. Association of diabetes duration and diabetes treatment with the risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2010; 116:1938.
158. Tseng CH. Metformin and risk of hepatocellular carcinoma in patients with type 2 diabetes. *Liver Int* 2018; 38:2018.
159. Singh S, Singh PP, Singh AG, et al. Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:881.
160. Loftfield E, Rothwell JA, Sinha R, et al. Prospective Investigation of Serum Metabolites, Coffee Drinking, Liver Cancer Incidence, and Liver Disease Mortality. *J Natl Cancer Inst* 2020; 112:286.
161. Bravi F, Tavani A, Bosetti C, et al. Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer Prev* 2017; 26:368.
162. Fedirko V, Trichopolou A, Bamia C, et al. Consumption of fish and meats and risk of hepatocellular carcinoma: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Ann Oncol* 2013; 24:2166.
163. Sawada N, Inoue M, Iwasaki M, et al. Consumption of n-3 fatty acids and fish reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012; 142:1468.
164. Luo J, Yang Y, Liu J, et al. Systematic review with meta-analysis: meat consumption and the risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39:913.
165. Freedman ND, Cross AJ, McGlynn KA, et al. Association of meat and fat intake with liver disease and hepatocellular carcinoma in the NIH-AARP cohort. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:1354.
166. Bamia C, Lagiou P, Jenab M, et al. Fruit and vegetable consumption in relation to hepatocellular carcinoma in a multi-centre, European cohort study. *Br J Cancer* 2015; 112:1273.

167. Yang Y, Zhang D, Feng N, et al. Increased intake of vegetables, but not fruit, reduces risk for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2014; 147:1031.
168. Zhang W, Shu XO, Li H, et al. Vitamin intake and liver cancer risk: a report from two cohort studies in China. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104:1173.
169. Baumeister SE, Schlesinger S, Aleksandrova K, et al. Association between physical activity and risk of hepatobiliary cancers: A multinational cohort study. *J Hepatol* 2019; 70:885.
170. Sugano S, Miyoshi K, Suzuki T, et al. Intrahepatic arteriovenous shunting due to the hepatocellular carcinoma and cirrhosis, and its change by transcatheter arterial embolization. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 184-8.
171. R. C. Eastman et al., "Glucose utilization in a patient with hepatoma and hypoglycemia. Assessment by a positron emission tomography.," *J. Clin. Invest.*, vol. 89, no. 6, pp. 1958–63, Jun. 1992.
172. S. Sakisaka et al., "Erythropoietin production in hepatocellular carcinoma cells associated with polycythemia: immunohistochemical evidence.," *Hepatology*, vol. 18, no. 6, pp. 1357–62, Dec. 1993.
173. T. C. Yen, S. J. Hwang, C. C. Wang, S. D. Lee, and S. H. Yeh, "Hypercalcemia and parathyroid hormone-related protein in hepatocellular carcinoma.," *Liver*, vol. 13, no. 6, pp. 311–5, Dec. 1993.
174. E. Steiner, P. Velt, O. Gutierrez, S. Schwartz, and W. Chey, "Hepatocellular carcinoma presenting with intractable diarrhea. A radiologic-pathologic correlation.," *Arch. Surg.*, vol. 121, no. 7, pp. 849–51, Jul. 1986.
175. S. Dogra and R. Jindal, "Cutaneous manifestations of common liver diseases.," *J. Clin. Exp. Hepatol.*, vol. 1, no. 3, pp. 177–84, Dec. 2011.
176. M. Kangin, M. Turhanoglu, S. Gulsun, and B. Cakabay "Seroprevalence of, Hepatitis B and C among Children in Endemic Areas of Turkey. *HM*, vol. 10, no. 1, pp. 36–41 2010.
177. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu EA for the S of the LECPGM of hepatocellular carcinoma. *JH* 2018; 69:182.

178. Ryder SD BS of GG for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. G 2003; 52 S 3:iii1.
179. 5:109. CMS for cancer in viral hepatitis. CLD 2001;
180. Chan SL, Mo F, Johnson PJ et al. P of serum α fetoprotein levels in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with a hepatic mass. H (Oxford) 2014; 16:366.
181. 46:1317. EBMA fetoprotein producing non germ cell tumours of the female genital tract. EJC 2010;
182. Liu X, Cheng Y, Sheng W et al. C features and prognostic factors in alpha fetoprotein producing gastric cancers: analysis of 104 cases. JSO 2010; 102:249.
183. G. Torzilli et al. "Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions, without fine-needle biopsy.," Hepatology, vol. 30, no. 4, pp. 889–93 O 1999.
184. Zhou J, Yu L, Gao X et al. P microRNA panel to diagnose hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma. JCO 2011; 29:4781.
185. Borel F, Konstantinova P JPD and therapeutic potential of miRNA signatures in patients with hepatocellular carcinoma. JH 2012; 56:1371.
186. Kisiel JB, Dukek BA, V S R Kanipakam R, et al. Hepatocellular Carcinoma Detection by Plasma Methylated DNA: Discovery, Phase I Pilot and PICVH 2019; 69:1180.
187. von Felden J, Craig AJ VAR of circulating tumor D to help decision making in hepatocellular carcinoma. O 2018; 5:209.
188. Chen VL, Xu D, Wicha MS, et al. Utility of Liquid Biopsy Analysis in Detection of Hepatocellular Carcinoma, Determination of Prognosis and DMASRCGH 2020; 18:2879.
189. Cohen JD, Li L, Wang Y et al. D and localization of surgically resectable cancers with a multi analyte blood test. S 2018; 359:926.
190. Ahn JC, Teng PC, Chen PJ, et al. Detection of Circulating Tumor Cells and Their Implications as a Biomarker for Diagnosis, Prognostication and TM in HCH 2021; 73:422.
191. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, Staging and M of HC 2018 PG by the AA for the S of LDH 2018; 68:723.

192. M. Vanboeckrijck and G. Klöppel “Incidence and morphology of liver, metastasis from extrahepatic malignancies to cirrhotic livers. *Z, Pathol.*, vol. 138, no. 2, pp. 91–6 A 1992.
193. Liver Reporting & Data System | American College of Radiology [Internet]. [cited 2024 Feb 9].
194. LI-RADS ® v2018 CT/MRI Core Diagnostic Algorithm Treatment Response Last Viewed.
195. Forner A, Vilana R, Ayuso C et al. D of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: P validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *H* 2008; 47:97.
196. Jang HJ, Kim TK, Khalili K et al. C of 1 to 2 cm liver nodules detected on hcc surveillance ultrasound according to the criteria of the AA for the S of LD is quadriphasic C necessary? *AAJR* 2013; 201:314.
197. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the liver - update 2012: A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM F and IUMB 2013; 39:187.
198. AS Befeler ADBH carcinoma: diagnosis and, 1609-19. treatment *G* 2002; 122;
199. Yu NC, Chaudhari V, Raman SS, et al. CT and MRI improve detection of hepatocellular carcinoma, compared with ultrasound alone in patients with cirrhosis. *CGH* 2011; 9:161.
200. Wang G, Zhu S LXC of values of C and M imaging in the diagnosis of hepatocellular carcinoma and analysis of prognostic factors. *OL* 2019; 17:1184..
201. Hanna RF, Miloushev VZ, Tang A, et al. Comparative 13-year meta-analysis of the sensitivity and positive predictive value of ultrasound, CT and M for detecting hepatocellular carcinoma. *AR (NY)* 2016; 41:71.
202. Singal AG, Llovet JM, Yarrow M, Mehta N, Heimbach JK, Dawson LA, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Feb 18];78(6):1922–65.

203. Poon RT, Fan ST, Lo CM et al: Long term survival and pattern of recurrence, Liver after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved, Surg function: implications for a strategy of salvage transplantation. *A*, 2002;235:373–382.
204. Lee KK, Kim DG, Moon IS et al: Liver transplantation versus liver resection, 2010;101:47–53. for the treatment of hepatocellular carcinoma. *JSO*. No Title.
205. Clark HP, Carson WF, Kavanagh PV et al. S and CT of, 1:S3-23. HCR 2005 OS.
206. Pang Y, Eresen A, Zhang Z, Hou Q, Wang Y, Yaghmai V, et al. Adverse events of sorafenib in hepatocellular carcinoma treatment. *Am J Cancer Res* [Internet]. 2022 [cited 2024 Feb 10];12(6):2770–82.
207. Huo TI, Lin HC, Hsia CY, Wu JC, Lee PC, Chi CW LST model for, For endstage liver disease based cancer staging systems are better prognostic models, 2007; hepatocellular carcinoma: a prospective sequential survey. *AJG*, 1920-30 102:
208. Bruix J LJP prediction and treatment strategy in, 519-24. hepatocellular carcinoma. *H* 2002; 35:
209. Llovet JM, Schwartz M MV. R and liver transplantation, 2005;25:181–200 for hepatocellular carcinoma. *SLD*.
210. Sarasin FP, Majno PE, Llovet JM, Bruix, J., Mentha, G., Hadengue A. L, And donor liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: A life expectancy, 2001;33:1073–9. cost effectiveness perspective. *H*.
211. Bruix J, Sherman M, Llovet JM et al. C management of hepatocellular, European carcinoma. *C of the B 2000 E conference.*, 421-30. A for the S of the *LJH* 2001; 35:
212. Gish RG, Marrero JA BAMA to the, Suppl management of hepatocellular carcinoma. *GH (N Y)* 2010;6(3, 6):1-16.
213. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C RS, Of S complete response and complications rates after radiofrequency ablation, Of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment, 82-9. choice? *H* 2008; 47:

214. Eltawil KM, Berry R, Abdolell M MMQ of life and survival, Hepatic analysis of patients undergoing transarterial chemoembolization for primary, 2012;14:341-50. malignancies: a prospective cohort study. H (Oxford).
215. Uyanikoglu, A., Akyüz, F., Ermiş, F., Kaymakoğlu S. T of, A HCD to HD with Y 90 R in, 20(3) P with CACRVHD 2014;
216. Yau T, Chan P, Epstein R PRM of advanced hepatocellular, 10-7. carcinoma in the era of targeted therapy. LI 2009; 29:
217. Ann-Lii Cheng, Yoon-Koo Kang, Deng-Yn Lin, Joong-Won Park M, Kudo, Shukui Qin, Hyun-Cheol Chung, Xiangqun Song, Jianming Xu GP, Masao Omata, Susan Pitman Lowenthal, Silvana Lanzalone, Liqiang Yang MJ, Lechuga andEric Raymond JCO September 30 2013 JCO.2012.45.8372 Sunitinib, Phase VS in AHCR of a R, Trial I.
218. Philip PA, Mahoney MR, Allmer C et al. PI study of E in, 23(27):6657- patients with advanced hepatocellular cancer. . CO 200. S 20., 63.
219. Simonetti RG, Liberati A, Angiolini C PLT of, Ann hepatocellular carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials., 8(2):117-36. O 1997 F.
220. Gryspeerdt S, Van Hoe L, Marchal G BAE of hepatic, 337-48 perfusion disorders with double phase spiral CR 1997; 17:
221. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. Hepatology [Internet]. 2006 Jun 1 [cited 2024 Mar 2];43(6):1317–25.
222. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, Sevastianova K, Bergholm R, Johansson LM, et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. Gastroenterology [Internet]. 2009 [cited 2024 Mar 2];137(3):865–72.
223. Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. Dig Liver Dis [Internet]. 2010 Jul [cited 2024 Mar 2];42(7):503–8.

224. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The fatty liver index: A simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2006 Nov 2 [cited 2024 Mar 2];6(1):1–7.
225. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* [Internet]. 2007 Apr 1 [cited 2024 Mar 2];45(4):846–54.
226. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2024 Mar 2];71(3):209–49.
227. Hickman IJ, Russell AJ, Prins JB, Macdonald GA. Tip 2 diyabetli ve karaciğer enzimleri yüksek olan hastalar, karaciğer hastalığının ileri değerlendirilmesi için yönlendirilmeli midir? *Diyabet Res Kliniği Uygulaması* 2008 80 (1):e10-2.
228. Rodríguez de Lope C, Reig M, Matilla A, Ferrer MT, Dueñas E, Mínguez B, et al. Clinical characteristics of hepatocellular carcinoma in Spain. Comparison with the 2008-2009 period and analysis of the causes of diagnosis out of screening programs. Analysis of 686 cases in 73 centers. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2017 Jul 21 [cited 2024 Mar 2];149(2):61–71.
229. Aravinthan A, Scarpini C, Tachtatzis P, Verma S, Penrhyn-Lowe S, Harvey R, et al. Hepatocyte senescence predicts progression in non-alcohol-related fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013 Mar 1;58(3):549–56.
230. Sanyal A, Poklepovic A, Moynour E, Barghout V. Population-based risk factors and resource utilization for HCC: US perspective. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2010 Sep [cited 2024 Mar 2];26(9):2183–91.
231. Tokushige K, Hashimoto E, Horie Y, Taniai M, Higuchi S. Hepatocellular carcinoma in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease, and chronic liver disease of unknown etiology: report of the nationwide survey. *J Gastroenterol* [Internet]. 2011 Jul 13 [cited 2024 Mar 2];46(10):1230–7.

232. Kogiso T, Sagawa T, Kodama K, Taniai M, Hashimoto E, Tokushige K. Long-term outcomes of non-alcoholic fatty liver disease and the risk factors for mortality and hepatocellular carcinoma in a Japanese population. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Mar 2];35(9):1579–89.
233. Kanwal F, Kramer JR, Li L, Dai J, Natarajan Y, Yu X, et al. Effect of Metabolic Traits on the Risk of Cirrhosis and Hepatocellular Cancer in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2024 Mar 3];71(3):808–19.
234. Wilson RB, Lathigara D, Kaushal D. Systematic Review and Meta-Analysis of the Impact of Bariatric Surgery on Future Cancer Risk. *Int J Mol Sci* 2023, Vol 24, Page 6192 [Internet]. 2023 Mar 24 [cited 2024 Mar 3];24(7):6192.