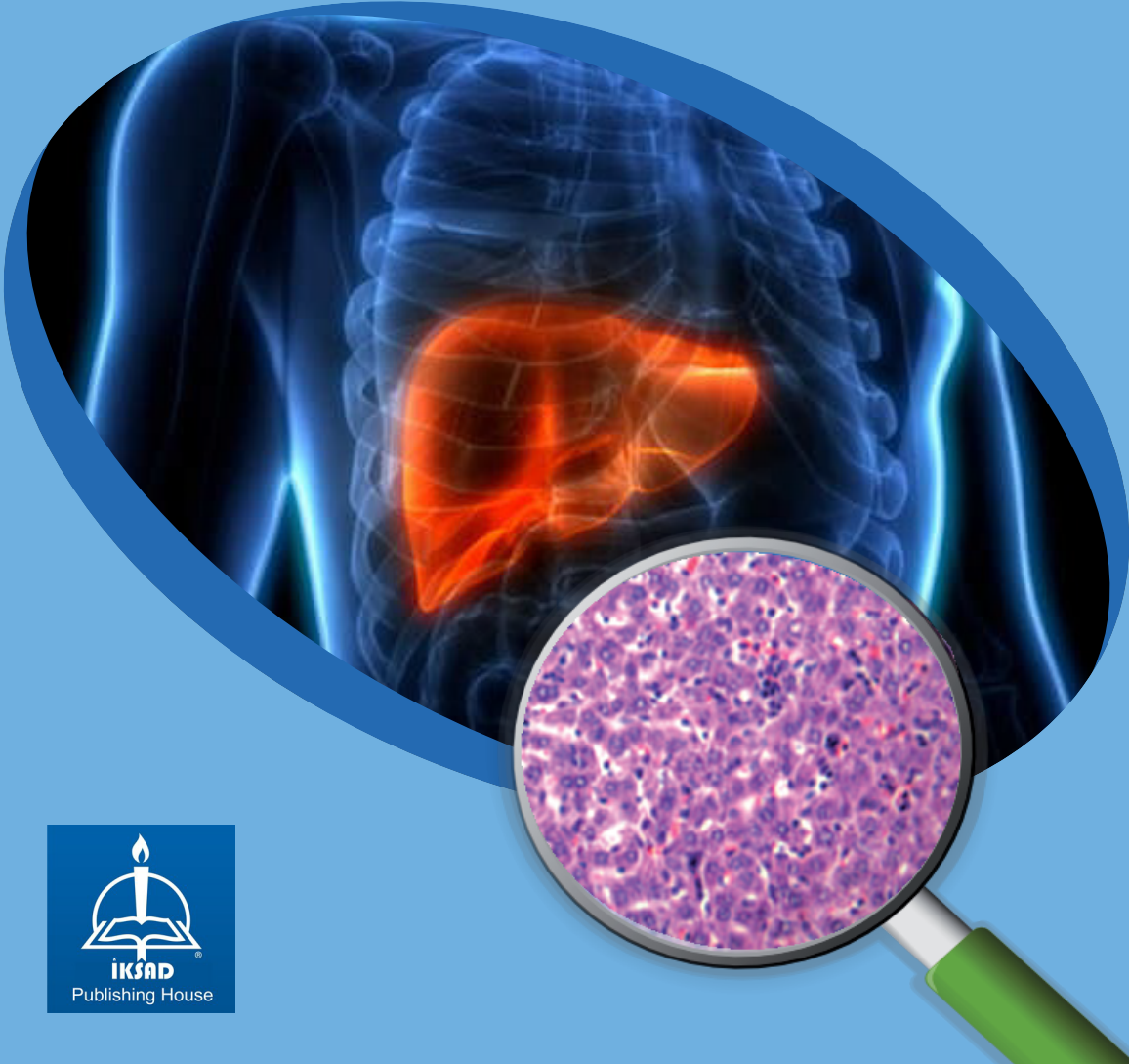


HEPATOSELÜLER KARSİNOMLU HASTALARIN EPİDEMİYOLOJİK, KLİNİK, LABORATUVAR VE RADYOLOJİK RETROSPEKTİF ANALİZİ

Dr.Müge KARA - Dr. Mehmet Kadir BARTIN



**HEPATOSELÜLER KARSİNOMLU
HASTALARIN EPİDEMİYOLOJİK, KLİNİK,
LABORATUVAR VE RADYOLOJİK
RETROSPEKTİF ANALİZİ**

Dr. Müge KARA - Dr. Mehmet Kadir BARTIN



Copyright © 2019 by iksad publishing house
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced,
distributed, or transmitted in any form or by
any means, including photocopying, recording, or other electronic or
mechanical methods, without the prior written permission of the publisher,
except in the case of
brief quotations embodied in critical reviews and certain other
noncommercial uses permitted by copyright law. Institution Of Economic
Development And Social
Researches Publications®

(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)

TURKEY TR: +90 342 606 06 75

USA: +1 631 685 0 853

E mail: iksadyayinevi@gmail.com

kongreiksad@gmail.com

www.iksad.net

www.iksad.org.tr

www.iksadkongre.org

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.

Iksad Publications – 2019©

ISBN: 978-605-7695-42-0

Cover Design: İbrahim Kaya

August / 2019

Ankara / Turkey

Size = 16 x 24 cm

Bu eser canımızdan çok sevdiğimiz ailelerimize ithaf edilmiştir.

Dr.Müge KARA - Dr. Mehmet Kadir BARTIN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	1
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Hepatoselüler Karsinom Epidemiyoloji ve Etyolojisi	6
2.2. Hsk'nun Oluşumu ve Genetiği	6
2.3. Hepatoselüler Karsinomda Histolojik ve Klinik Bulgular	11
2.3. Hepatoselüler Karsinomda Histolojik ve Klinik Bulgular	11
2.4. Karaciğer Anatomisi.....	14
2.5. Karaciğerin Mikroskopik Anatomisi	21
2.6. Hepatik Fibroz	23
2.7. Karaciğer Sirozu	24
2.7.1. Patogenez	24
2.7.2. Patoloji	26
2.7.3. Etyoloji	29
2.8. Kronik B Hepatiti ve HSK	30
2.9. Kronik C Hepatiti ve HSK.....	32
2.10. Hepatit B ve Hepatit C Ko-İnfeksiyonu	33
2.11. Alkol ve HSK	34
2.12. Aflatoksin ve HSK	34
2.13. Diğer Faktörler	34
2.14. Diğer Karaciğer Hastalıkları	35
2.15. Hepatoselüler Karsinomda Tanı	35
2.16. Tarama ve Surveyansr	38
2.17. Tedavi	43
3. MATERYAL VE METOD	44
3.1. İstatistik Analiz.....	45

4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇLAR.....	73
KAYNAKLAR.....	76

KISALTMALAR

HSK	: Hepatoselüler Karsinom
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HDV	: Hepatit D virüsü
AFP	: Alfa-feto protein
DGKP	: Des-gama-karboksi protrombin
USG	: Ultrasound görüntüleme
BT	: Bilgisayarlı tomografi
MR	: Manyetik rezonans görüntüleme
APBT	: Arteriyel portografi bilgisayarlı tomografi
HABT	: Hepatik arteriografi bilgisayarlı tomografi
EASL	: Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği
NAFLD	: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
OK	: Oral kontraseptif
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
CRP	: C-reaktif protein
AJCC	: American Joint Committee On Cancer
ESM	: Ekstrasellüler matriks
GGT	: Gama-glutamil transferaz
BCLC	: Barselona kriterleri
TAKE	: Transarteriyel kemoembolizasyon

CA 125	: Cancer antigen 125
CA 19-9	: Cancer antigen 19-9
CEA	: Karsinoembriyogenik antijen
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
ET-I	: Endotelin 1
PDGF	: Platelet aracılıklı büyüme faktörü
PPAR	: Peroksizomal proliferatör aktive reseptör
TGFB	: Transforming büyüme faktörü beta
FNH	: Fokal nodüler hiperplazi
AASLD	: Amerika Karaciğer Hastalıkları Çalışma birliği
IU/ML	: International unit/mililitre
PBS	: Primer bilier siroz
anti-HCV	: Heaptit C antikor
HBeAg	: Hepatit B e antijeni
HBsAg	: Hepati B surface antijeni
HBV DNA	: Hepati B virüs DNA
Hgb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
WBC	: Lökosit
PLT	: Platelet
ALP	: Alkalen fosfataz
ark.	: Arkadaşları

ŞEKİLLER

Şekil 1. Karaciğerin topografik anatomisi	17
Şekil 2. Karaciğerin segmental anatomisi	19
Şekil 3. Karaciğerin BT kesitleri ve Couinaud sistemine göre segmentler	20
Şekil 4: Makronodüler siroz	27
Şekil 5: Hepatitin karsinogenezise ilerleyişi	28
Şekil 6: Makronodüler siroz	41

TABLolar

Tablo 2.1. Child-Pugh Puanlaması	14
Tablo 2.3. AJCC'ye göre HSK evrelemesi	15
Tablo 4.1. Cinsiyete göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları	47
Tablo 4.2. Yerleşim yerine göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları	50
Tablo 4.3. HDV ye göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları	52
Tablo 4.4. Kriptojenike göre tanımlayıcı istatistikler ve sonuçlar	53
Tablo 4.5. Metastaza göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları	55
Tablo 4.6. Splenomegali ye göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları	57
Tablo 4.7. Trombüse göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları	58
Tablo 4.8. Evreye göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları	59

ÖNSÖZ

Bu çalışmamızda, bize sonsuz desteklerini esirgemeyen başta ailelerimize, iş arkadaşlarımıza ve hocalarımıza sonsuz teşekkürlerimizi sunarız.

Dr.Müge KARA - Dr. Mehmet Kadir BARTIN

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatoselüler karsinom (HSK) karaciğerin en sık karşılaşılan primer tümörüdür. Tüm dünyadaki en yaygın beşinci kanser olup tüm kanser ölümlerinin en sık üçüncü nedenidir (1). Yılda yaklaşık 1.000.000 yeni olguya ve yaklaşık 600.000 kişinin hayatını kaybetmesine yol açmaktadır (2). Dünya Sağlık Örgütü Mortalite Veri Bankası sonuçlarına göre Hepatoselüler karsinom insanlardaki tüm kanserlerin % 5.6'sını oluşturmaktadır. Bu oran erkeklerde % 7.5 kadınlarda % 3.5'tur (3). HSK genelde ileri evrede tanı alır ve tedavisiz 5 yıllık sağ kalım oranı % 5'in altındadır (4).

HSK gelişiminde karaciğer sirozu başlıca risk faktörü olmakla beraber etyolojik diğer nedenler ve coğrafi yerleşim özellikleri de önemlidir. HSK'nın ortaya çıkışı etnik gruplar, coğrafi bölgeler ve cinsiyet yönünden farklılıklar göstermektedir. HSK olgularının % 82'si (% 55'i Çin'de) gelişmekte olan ülkelerde ortaya çıkmaktadır (3).

HSK olgularında çoğu Asya'da özellikle de Doğu Asya'da görülmektedir. Bu bölgelerde 20/100.000, Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da 10/100.000 altında, Afrika'da 50-150/100.000 olacak şekilde yüksek insidanslar saptanmıştır (5,6).

* Hepatoselüler karsinomlu hastaların epidemiyolojik, klinik, laboratuvar ve radyolojik retrospektif analizi. Dr.Müge KARA uzmanlık tezi.

ABD'den bildirilen yıllık yaklaşık 2,5/100.000'lik düşük insidansın nedeni olarak kronikhepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonuna ait oranların düşüklüğü gösterilmektedir. Ancak HSK oranı düşük olan ülkelerde sadece kronik hepatit B'li hasta popülasyonunda yapılan çalışmalar, HSK sıklığını yaklaşık, insidansın yüksek olduğu ülkelerdeki oranlardan saptamışlardır (7,8,9).

Türkiye ile benzer sonuçların alındığı Yunanistan'a bakıldığında kronik HBV enfeksiyonunun kronik hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonundan yaklaşık 10 kat daha fazla olduğu HSK'li hastaların %60'nda HBV'nin pozitif saptandığı, bu oranın HCV içinsıklığının ise %12 saptandığı bildirilmiştir (10).

Asya'ya geldiğimizde HSK'nin en sık görüldüğü bu bölgede HBV en sık görülen etyolojik ajandır. Çin'de ve Taiwan'da halkın hemen hemen beşte biri HBV taşıyıcısıdır (11). HSK'lilerin büyük çoğunluğunda HBsAg pozitifdir. HBsAg pozitifliği saptanmayan grupta HCV enfeksiyonu başlıca risk faktörü olmasına rağmen prevalansı düşüktür. Bu bölgede sağlıklı kan donörlerinde anti-HCV pozitifliği sadece %0,9 olarak saptanmıştır (11).

Çin'de 1972-1977 yılları arasında 840 milyon insanı içine alan kapsamlı bir sörveyans çalışmasında ülkenin güneyindeki sahil şeridinde özellikle delta, vadi vadaların yer aldığı bölgenin başlıca endemik alan olduğu tespit edilmiştir. Bu bölgede HSK'den kaynaklanan standart mortalite oranı 60/100.000'in üzerinde iken bu oran ülkenin düşük insidanslı bölgelerinde 6/100.000 civarına düştüğü saptanmıştır (12).

Benzer şekilde coğrafi özelliklerin önemine atıfta bulunulan Mozambik çalışmasında da sahil kesimi ile ülkenin iç kesimleri arasında 9 katlık bir farkın olduğuna dikkat çekilmiştir. Çin’de sahil ve nehirler bölgesinde, çevresel faktörlere bağlı olarak durgun ve kirli su kaynaklarının bulunduğu alanlarda HSK’ye bağlı yüksek ölüm oranları bildirilmiştir (12).

Göçmen topluluklarda HSK insidansının yıllar içinde yavaşça yaşadıkları topluma eşitlendiği görülmüştür. Örneğin; Hong-Kong ve Singapur’da yaşayan Hintlilerde oran kendi ülkelerine oranla kıyasla ikiye katlanarak yaşadıkları topluma yaklaştığı; dahayüksek insidansların görüldüğü Japon ve Kore’lilerin Kaliforniya ve Hawaii’de yaşayangöçmenlerinde ise insidansın azaldığı görülmüştür (13).

Ortaya çıktığı yaşa ait pik değer bölgedeki tümör frekansına bağlı olup yüksek insidanslı bölgelerde daha genç yaşlarda görülürken düşük insidanslı bölgelerde dahayaşlı hastalarda görülmektedir. Örneğin; Mozambik’te hastaların %50’si 30 yaşın altında olup 25-34 yaş grubundaki erkek hastalarda tümör insidansı aynı yaş grubundaki düşük insidanslı batı toplumlarından 500 kat daha fazladır. Bu kıyaslama yaşlı grup için yapılacak olursa fark sadece 15 kat civarındadır (13).

Gelişen yaşam standartlarına rağmen HSK insidansında sürekli bir artış dikkat çekmektedir. Bu artışın dikkat çektiği toplumlarda son yıllarda insidansın artmasıyla HSK görülme yaşı ortalamasının daha genç yaşlara kaydığı en sık görülme yaşı aralığının 45-60 yaşlar

arasında olduğu saptanmıştır. HSK belirgin olarak erkeklerde daha sıklıgörülmektedir. Erkek/kadın oranı düşük insidanslı toplumlarda 4 kat iken yüksekinsidanslı bölgelerde bu oran 8 kata çıkmaktadır (13).

Retrospektif olarak geręekleřtirdiđimiz bu ęalıřmadaki amacımız hastanemizde takip edilen ve Hepatoselüler kanser tanısı almış hastalarımızı ilk başvuru anındaki epidemiyolojik, klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri açısından incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatoseluler Karsinom Epidemiyoloji ve Etyolojisi

Hepatoseluler karsinomun dünya genelinde insidansı yılda 500.000-1.000.000 olup, her yıl 600.000 ölüme neden olmaktadır (2). Ancak, bu rakamlar bölgeler arasında belirgin farklılıklar göstermekte olup HSK olgularında çoğu Asya'da özellikle de Doğu Asya'da görülmektedir. Bu bölgelerde 20/100.000, Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da 10/100.000 altında, Afrika'da 50-150/100.000 olacak şekilde yüksek insidanslar saptanmıştır (14,15). HSK etyolojisinde temel rol oynadığı bilinen temel risk faktörleri arasında viral nedenler (kronik hepatit B ve hepatit C), alkol ve aflatoksin gibi toksik maddeler, diyabet, yağlı karaciğer hastalığı ve herediter hemokromatozis gibi metabolik durumlar ile primer biliyer siroz ve otoimmün hepatit gibi immünite ile ilişkili durumlar sayılabilir (16).

Yakın zamanda HSK insidansında izlenen belirgin bölgesel farklılıkların Hepatit B ve C enfeksiyonlarının dağılımlarındaki farklılıktan kaynaklandığı gösterilmiştir. HSK insidansının yüksek olduğu bölgelerde Hepatit B ve C virus enfeksiyonu ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (17,18). Buna göre hepatit B virus enfeksiyonunun endemik olduğu Tayvan, Kore, Çin gibi Asya ülkelerinde HSK insidansında belirgin artış saptanmıştır, bu oran Tayvan'da 150/100.000'e ulaşmaktadır (19). HBV ilişkili sirozda HSK gelişme insidansı bu bölgelerde %2,7'dir. Asemptomatik HBsAg taşıyıcıları için HSK riski yıllık %0.5, kronik hepatit B hastaları için %0.8'dir. Bununla birlikte HBV ilişkili sirozu bulunan hastalarda HSK gelişme riski HBsAg (-) bireylere göre 1000 kat daha fazladır (20,21). Bu da altta yatan karaciğer hastalığının ağırlığına bağlı olarak HSK riskinin arttığını düşündürmektedir (22).

HBV enfeksiyonunun malign transformasyona yol açmasında fibrozis ve hepatik proliferasyonun takip ettiği nekroinflamasyon önemli bir etkidir. Ancak HSK, sirozu bulunmayan HBsAg taşıyıcılarından da saptanmaktadır. Bu nedenle viral etkenin kendisinin de etkilenmiş hepatositlerdeki değişikliklerin de beraber ya da ayrı ayrı olarak malign transformasyona yola açabileceği üstünde durulmaktadır (23).

HCV batı Avrupa ve kuzey Amerika ülkelerinde HSK için en önemli risk faktörüdür. HCV post transfüzyonel hepatitin en önemli nedenlerindedir (24) Epidemiyolojik çalışmalarda HSK gelişmiş hastaların %70'inde kanda anti-HCV antikoru saptanmıştır (25). HSK

HCV ile ilişkili sirozu olan hastalarda diğer nedenlere bağlı sirozu olanlara göre daha sık izlenirken, siroz gelişmemiş HCV hastalarında HSK gelişimi daha az olarak izlenmektedir. HCV enfeksiyonu prevalansı belirgin bölgesel farklılıklar göstermektedir. Afrika ve Asya ülkeleri için yüksek oranlar bildirirken Kuzey Amerika, Avrupa ve Avusturalya için daha düşük oranlar bildirilmektedir. Bununla birlikte bu ülkelerde de son yapılan çalışmalarda özellikle HCV artısına bağlı olarak oranlar yükselme eğilimindedir. Buna göre HSK oranları Amerika'da yılda %80 artmış ve 1.4/100.000'den 2.4/100.000'e çıkmıştır. İtalya, İngiltere, Kanada ve Avusturalya gibi diğer gelişmiş batı ülkeleri de benzer şekilde artış bildirmişlerdir (26,27).

HCV ile enfekte olan hastaların %80'inde hastalık kronikleşir (28). Kronik hepatit zemininde gelişen kronik inflamasyon ve hepatosit rejenerasyonu ve ardından gelişen sirozun kromozomal hasara neden olduğu ve hepatik karsinogenezi başlattığı düşünülmektedir (28). Enfeksiyonun başlaması ile hastalığın fibrozise progrese olması arasında geçen süre uzun bir döneme yayılır. Progresyonun hızının hastanın enfekte olduğu zamandaki yaşı, erkek cinsiyet, HCV genotipi ve alkol tüketimi etkilemektedir (29).

Viral enfeksiyonların dışında HSK gelişimini etkileyen faktörler arasında aflatoksinler sayılabilir. Aflatoksinler *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus parasitikus* tarafından oluşturulan mantar toksinleridir (30,31). Bunlar dışında HSK riskini arttıran nedenlerin

başında alkol kullanımı, nitritler, ağır metallere, koloidal toryum dioksidi (thorotrast) ve pestisidlere maruziyet gelmektedir (29,32).

Türkiye Hepatit B endemik ülkelerden biri olup hepatit B taşıyıcılarının oranı %5-10'dur. Hepatit C insidansı ise %1.5'tur (45). 2003 Sağlık Bakanlığı raporlarına göre HSK insidansı 0.83/100.000'dir. 221 hastada yapılan bir çalışmada HSK için etyolojik faktörler hepatit B (%44.4), Hepatit C (%21.3), Hepatit B ve C (%5), kronik alkol kullanımı (%5.9) ve kriptojenik siroz (%4.1) olarak belirlenmiştir. Hastaların %19.5'inde etiyoloji belirlenmemiştir (34).

2.2. Hsk'nun Oluşumu ve Genetiği

Kanser oluşumu, çok basamaklı bir süreçte, değişik karsinojenlerin (kimyasal, fiziksel, viral) etkisiyle oluşan genetik ve epigenetik hasarlanmalarla gerçekleşmektedir. Kanserlerde oluşan genetik değişiklikler, kromozomal düzeyde (kromozom kayıpları) ya da tek bir nükleotid düzeyinde (tekli ya da çoklu bazdeğişiklikleri ya da DNA promotor bölgesinin metilasyonu) olabilir. Kanser oluşumunun çoklu basamakları boyunca tümör süpressör genlerde delesyon ya da inaktivasyon ve protoonkogenlerde aşırı miktarda ekspresyon ve/veya aktivasyon meydana gelmektedir. Bu değişiklikler, nokta mutasyonları, gen amplifikasyonu, genin yeniden düzenlenmesi, gen metilasyonundaki değişimler ya da transkripsiyonel düzenlemedeki değişiklikler ile de oluşabilir. Bu genler, gen ekspresyonunu düzenleme, hücresel büyüme ve farklılaşmayı

düzenlemekle görevli olan, hücre sel transdüksüyon sistemlerinin proteinlerini kodlar (35).

HSK'nun etyolojisi ve karsinogenezi diğ er kanser türlerinde oldu ğ u gibi çok yönlü ve çok basamaklıdır. HSK'nun çok basamaklı oluş um süreci inflamasyona sebep olan hepatosit tahribatı, hücre ölümü, siroz ve rejenerasyon, displazi ve son olarak HSK olarak ayrılabilir (36).

Hepatosit tahribatı, kronik HBV ve HCV enfeksiyonları boyunca en sık meydana gelmektedir. Bu enfeksiyonlar fibrozla sonuçlanan onlarca inflamasyona neden olurlar. Hepatik fibroz, stellat hücrelerin aktivasyonu ve sitokinlerin salınımı ile oluş ur. İnflamatuar hücrelerin de dahil oldu ğ u, karaciğ er tahribatına karşı verilen bir yanıtıdır. Hepatik fibrozun önemli bir özelliğ i ekstraselüler matriksin birikiminin geri dönüş lü olması ve nodüllerin yeterince geliş mediğ i bir durum olmasıdır. Oysa siroz, rejenere nodüllerin oluş tuğ u, parankimanın etrafının kalın koyu bir ş erit ile çevrildiğ i, geri dönüş süz bir oluş umdur (37). Siroz, HSK oluş umu için önemli bir risk artış ına sebep olmaktadır. Fakat siroz olmadan da HSK geliş ebilmektedir (38).

Hepatokarsinogenez, hepatositlerin fenotipini değ iş tiren genetik değ iş iklikler boyunca yavaş ilerleyen bir süreçtir. Uzun preneoplastik süreç boyunca mitojenik yolların değ iş mesi ile hepatosit döngüsü hızlanır. Bu kronik rejenerasyon süreci displazik hepatositlerin oluş masına yol açar. Bu hepatositlerin özelliğ i, genlerinde ve kromozomlarında yapısal değ iş ikliklerinin olmasıdır. Displazik nodüllerin ve HSK'nun geliş imi, genlerde ve

kromozomlarda geri dönüşsüz yapısal değişikliklerin birikimi ile oluşur. Malign hepatosit fenotipi, farklı düzenleyici yollarda görev yapan genlerin fonksiyonlarını engelleme ile oluşabilir (39).

Karaciğerde normal hücre fizyolojisinde tümörleşmeye doğru ilerleme olurken 6 temel değişiklik olduğu belirlenmiştir. Bu değişiklikler;

- _ Büyüme sinyalinden kurtulma ve kendi kendine üretim
- _ Anti büyüme sinyallerine karşı duyarlılık kaybı
- _ Apoptozdan (programlı hücre ölümü) kaçma
- _ Daha fazla beslenebilmek için damar oluşturma (anjiyogenez)
- _ Doku invazyonu ve metastaz yapma
- _ Sınırsız replikasyon potansiyeline sahip olma olarak söylenebilir (40).

2.3. Hepatoseluler Karsinomda Histolojik ve Klinik Bulgular

HSK histolojik olarak iyi, orta ve kötü differansiye olacak şekilde üçgrupta toplanır. Sinuzoid endotel hücrelerinde izlenen kapillarizasyon sirotik karaciğerde özellikle displastik nodüllerde artmış olarak izlenmektedir. Bu nedenle kapillarizasyon HSK'da tümör karsinogenezinin bir parçası olarak düşünülmektedir (41).

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), HSK oluşumunda yer alan en önemli anjiyogenetik faktörlerden biridir ve

HSK differansiyasyonu ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. HSK'da artmış VEGF ekspresyonu artmış mikrodamar invazyonu ve metastazla ilişkili olduğundan kötü prognoz göstergesidir (42).

HSK soliter, multifokal ve diffüz olabilir. Makroskopik olarak nodüller, massif ve diffüz patern gösterir. En sık rastlanılan şekli nodüler paternidir. Genelde bir tane dominant nodül ve etrafında bir ya da daha fazla sayıda satellit nodüllerden oluşur. Masif patternde karaciğer lobunun büyük kısmını ya da tamamını içeren ayrı olarak seçilebilen kitle mevcuttur. Diffüz patern en az görülen formdur ve hemen her zaman sirozla ilişkilidir (43).

HSK'nın bir alt tipi olan fibrolamellar hepatoselüler karsinom HSK'ya göre daha genç ve altta yatan karaciğer hastalığı olmayan popülasyonda izlenir. Fibrolamellar tip sıklıkla ortasında nekrotik skar alanı içeren, iyi sınırlı ve kapsüllü lezyonlardır (44).

HSK tümör karsinogenezi ile ilgili teoriler arasında son zamanlarda en çok kabul gören Sakamoto ve arkadaşları tarafından öne sürülen 'çok basamaklı gelişim' modelidir. Buna göre, kronik karaciğer hastalığının HSK'ya zemin hazırlayan en önemli etken olduğu düşünülürse, karaciğerde ortaya çıkan rejenerasyon nodülü de hepatokarsinogenezi ilk basamak olmalıdır. Rejenerasyon nodülü önce adenomatoz hiperplazi (displastik nodül), ardından atipik adenomatoz hiperplazi geçirerek çok basamaklı bir süreçle erken HSK'ya dönüşmektedir. Her basamakta esas tanımlayıcı kriter atipik lezyon boyutu ve selüleritesindeki artıştır (45).

Çok basamaklı gelişim modeli düşünüldüğünde HSK yavaş büyüyen bir tümördür. Bununla birlikte olguların büyük bölümünde ileri evre tanı almaktadır. HSK genelde sağ üst kadranda ağrısı, dolgunluk hissi, anoreksi ile kendini göstermektedir. HSK hastalarının çoğunda altta yatan siroz eşlik ettiği ve prognozu belirleyen en önemli faktörlerden biri olduğu için sirozun derecelendirilmesi, risk değerlendirilmesi bakımından kritik bir öneme sahiptir. Bu amaçla en sık kullanılan sistem olan Child-Pugh skorlaması, bir dönem cerrahi mortaliteyi belirlemek üzere oluşturulmuş ancak daha sonraları prognoz, transplantasyon için uygunluğun ve yaşam beklentisinin değerlendirilmesi için de kullanılmıştır (46). Child-Pugh sınıflamasını oluşturan klinik ve biyokimyasal parametreler; asit, hepatik ensefalopati, total bilirubin, albümin ve protrombin zamanıdır (Tablo 2.1). Her bir parametre için 3 puan belirlenmiştir. Buna göre 2 yıllık sağkalım Child A (5 ya da 6 puan) %85, Child B için (7 –9 puan) %55, Child C için (9 puan ve üzeri) %35'tir (Tablo 2.2.) (47).

Tablo 2.1. Child-Pugh Puanlaması

Kriter	1 Puan	2 Puan	3 Puan	Birim
T.Bilirubin	<34(<2)	34-50(2-3)	>50(>3)	μ mol/l (mg/dl)
Serum Albumin	>35	28-35	<28	g/l
INR	<1.7	1.71-2.20	>2.20	
Asit	Yok	Hafif	Ciddi	
		Grad I-II		
		(Veya	Grade	
		ilaçla	III-IV	
Hepatik Ensefalopati	Yok	kontrol	(Veya	
		altında	dirençli)	
		tutulan)		

Tablo 2.2. Child-Pugh Sınıflandırması

Toplam Puan	Sınıf
5-6	A
7-9	B
10-15	C

Evrelendirme ise Amerikan Birleşmiş Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer - AJCC) tarafından yayınlanan 2002 evreleme sistemine göre yapılmaktadır (Tablo 2.3.) (48).

Tablo 2.3. AJCC'ye göre HSK evrelemesi

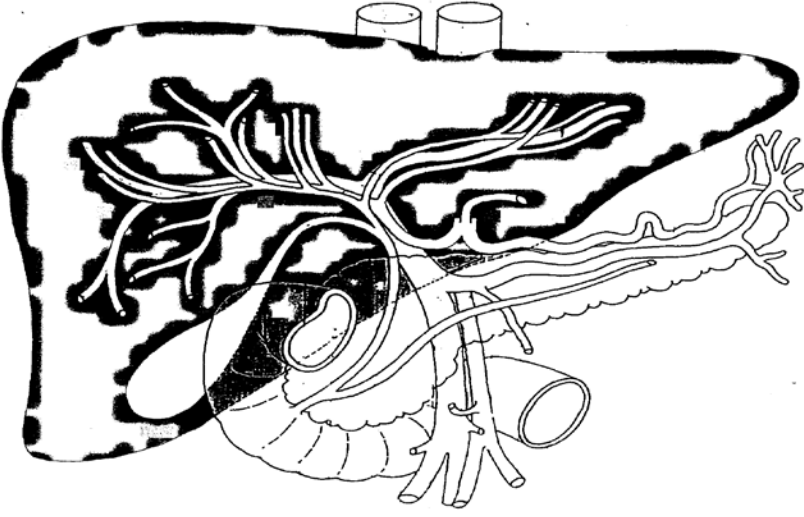
Primer Tümör (T)			
TX	Primer tümör değerlendirilmedi		
T0	Primer tümör yok		
T1	Damar invazyonu olmayan soliter tümör		
T2	Damar invazyonu olan soliter tümör veya en büyük çapı 5 cm'den küçük olan multiple tümör		
T3	Portal ya da hepatik damarların ana dallarından birini invaze eden tümör veya 5 cm'den büyük Multiple tümör		
T4	Safra kesesi dışında komşu organların doğrudan ya da viseral periton perforasyonu ile invazyonu		
Bölgesel Lenf Nodları (N)			
NX	Lenf nodu değerlendirilmedi		
N0	Lenf nodu tutulumu yok		
N1	Lenf nodu metastazı		
Uzak Metastaz (M)			
MX	Uzak metastaz değerlendirilmedi		
M0	Uzak metastaz yok		
M1	Uzak metastaz var		
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre IIIA	T3	N0	M0
Evre IIIB	T4	N0	M0
Evre IIIC	Herhangi bir T	N1	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

HSK'lar yüksek vasküler invazyon göstermektedir. Bu nedenle portalven oklüzyonu ve hepatik yetmezlik sık görülebilmektedir. Gastrointestinal kanamaları, özellikle özefagus varis kanamaları, hastaların %10'unda ilk bulgu olarak ortaya çıkmaktadır (22). Kanamalar altta yatan siroza ya da portal ven trombozuna sekonder gelişebilir (49).

2.4. Karaciğer Anatomisi

Karaciğer embriyonel hayatın 3. haftasında duodenum taslağından (hepatik divertikül) gelişir. Duodenum taslağının ventral tarafında çıkıntı oluşur ve mezenterium içinde öne ve yukarıya doğru büyümeye başlar. İnce boru şeklini alan bu çıkıntı kranial ve kaudal olmak üzere iki kısma ayrılır. Kranial kısmından karaciğer gelişirken, kaudalinden safra kesesi oluşur (50).

Karaciğer üst abdomenin büyük kısmını dolduran, kapsülle çevrili (Glisson kapsülü) ve yetişkinlerde 1350-1500 gr ağırlığında olan, vücuttaki en büyük parankimal organdır (Şekil2.1).



Şekil 1. Karaciğerin topografik anatomisi (Wegener OH. Whole body computed tomography. sec ed. 1992)

Karaciğer iki lob ve sekiz segmentten oluşmaktadır. 1957 yılında Goldsmith ve Woodburne hepatik venlerin dağılımını temel alarak karaciğerde segmental anatomiye açıkladılar (51).

Orta hepatik ven ; Sağ ve sol lobları birbirinden ayırır.

Sağ hepatik ven ; Sağ lobu anterior ve posterior segmentlere ayırır.

Sol hepatik ven ; Sol lobu lateral ve medial segmentlere ayırır.

Kaudat lob ayrı bir segment olarak kabul edilmiştir.Daha sonra Fransız araştırmacı Couinaud, portal dalları ve hepatik venleri temel alarak, Avrupalı bilim adamlarınca büyük rağbet gören yeni bir segmental tanımlama yaptı (52).

Orta hepatik ven ; Sağ ve sol lobu birbirinden ayırır.

Sağ hepatik ven ; Sağ lobu medial ve lateral parçalara ayırır.

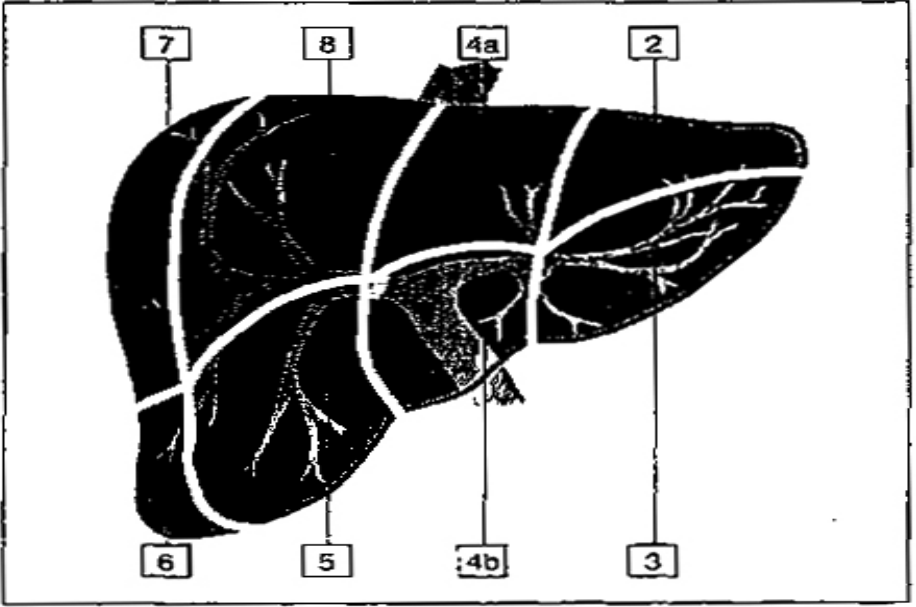
Sol hepatik ven ; Sol lobu lateral ve medial parçalara ayırır.

Her parça ise sağ ve sol portal dallar kullanılarak hayali bir transvers çizgi ile anterior ve posterior segmentlere ayrılır.Bu 8 segment ön bakı açısından saat yönünde, kranio-kaudal açıdan IVC'dan başlayarak ters saat yönünde numaralandırılmıştır (Şekil 2.3).

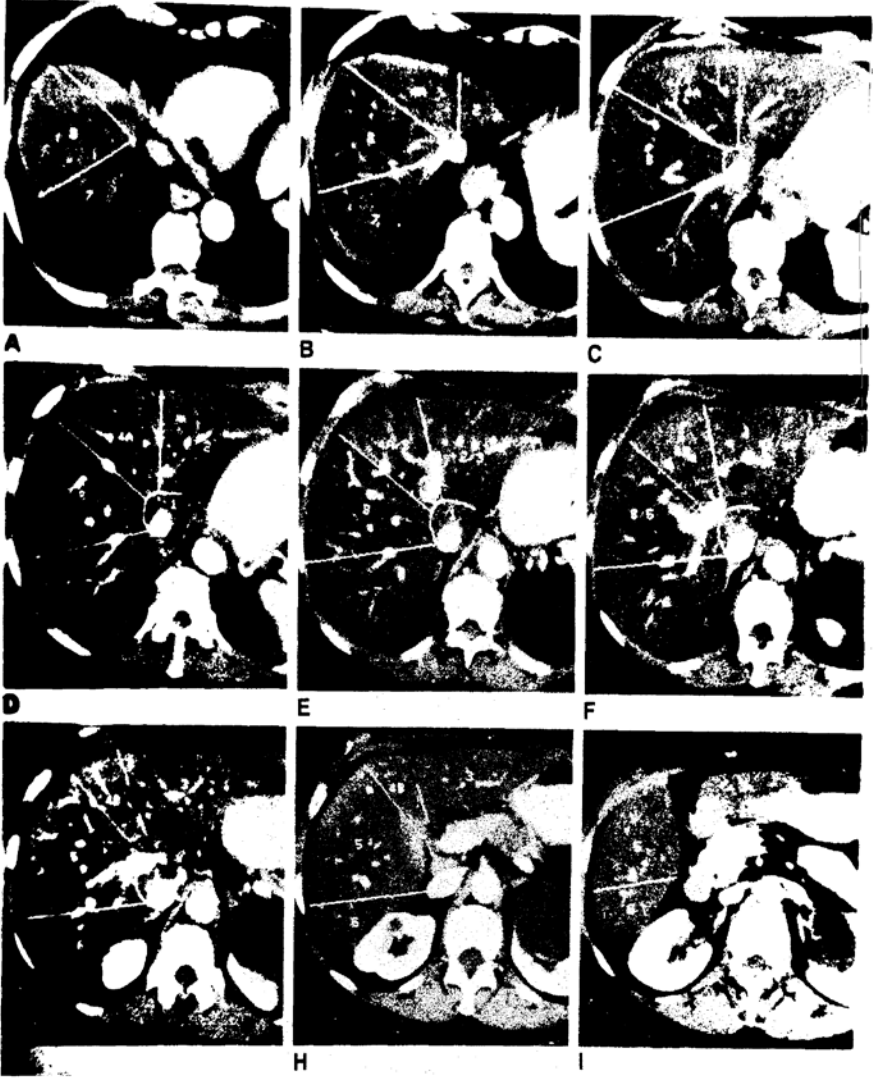
Daha sonra Bismuth adlı araştırmacı bu iki tanımlamayı birleştirerek, dört segmenti sağ ve sol portal ven dallarıyla süperior ve inferior segmentlere ayırdı (52) (Şekil2.2).

Karaciğerin en büyük lobu sağ lobu olup, sağ hipokondriumu tamamen doldurur.Sağ lob, sol loba oranla 6 kat daha büyüktür.Bazen sağ lobta, konjenital bir anomali olarak, ön kısımda krista iliyakaya kadar uzanan Reidel lobu görülür.

Karaciğer sol lobu epigastrium ve kısmende sol hipokondriumda yer alır.Üst sınırı diafragma ile komşuluk gösterirken, altta midenin omental çıkıntısı ile komşuluk yapar.



Şekil 2. Karaciğerin segmental anatomisi (Wegener OH. Whole body computed tomography. sec ed. 1992)



Şekil 3. Karaciğerin BT kesitleri ve Couinaud sistemine göre segmentler (Dodd GD. Couinaud's numbering system. AJR 161 : 574-575, 1993)

Bazı araştırmacılar, karaciğerde kaudat ve kuadrat lob adını verdikleri iki ayrı lobtan bahsederler. Çağdaş segmental anatomi tanımlamasında Couinaud, Bismuth, Goldsmith ve Woodburne kaudat lobu 1. segment olarak değerlendirirke, kuadrat lobu karaciğerin diğeri segmentlerinin bölümleri olarak kabul etmektedirler (51,52,50).

2.5. Karaciğerin Mikroskopik Anatomisi

Karaciğer, 'lobül' veya 'asinus' denilen birimlerden oluşur. Köşelerinde portal alanların, merkezinde terminal hepatik venülün (santral ven) bulunduğu poligonal ünitelere karaciğer lobülü denmektedir. Bir portal alanda portal ven ve hepatik arter dalları ile interlobüler safra kanalı bulunur. Asinüs ise bir portal alan ile komşu santral ven arasında kalan üçgen şeklinde bir birimdir. Karaciğer parankimini oluşturan hepatositler, biri diğeri üzerinde olacak şekilde kordonlar yaparak bir portal mesafeden bir santral vene doğru uzanır. Bu kordonların (Remarck kordonları) arasındaki mesafe sinuzoid olarak adlandırılır, burada portal alanlardan santral vene kanakımı mevcuttur. Sinuzoidler fenestralı bir bazal membrana oturmuş endotel hücreler ile çevrilidir. Endotel hücreleri ile hepatositler arasında ancak ultrastrüktürel düzeyde görülebilen disse mesafesi bulunur. Bu mesafede, fenestralı bazal membrandan süzülen plazma, özellikle tip I ve tip IV olmak üzere kollajenler, fibronektin ve proteoglikanlar bulunur. Disse mesafesindeki kollajen fibriller hepatositlere destek olan retikülin çatıyı oluşturur. Bu çatının korunması da karaciğerin rejenerasyonunun ve bütünlüğünün devamı

için gereklidir. Eğer retiküler çatı bozulur ise hepatosit hasarının iyileşmesi fibroz ile sonuçlanır. Karaciğer fibrozunun artışı aynı zamanda kan akımını ve karaciğer içi kan dolaşımını etkileyerek, onun yeniden düzenlenmesine ve vasküler çatının bozulmasına, sonuç olarak da siroza yol açmaktadır (53,54).

Hepatik asinüs modeli; kanın arteriyel ve portal venöz damarlar ile karaciğer parankimine ulaşır, kordonlar biçiminde dizilen hepatositlerce işlendikten sonra (vena hepatica'nın başlangıcı olarak düşünülebilecek) terminal hepatic venüllere (lobüler modele göre vena centralis olarak adlandırılırlar) dökülmesi temel alınarak oluşturulmuştur. Bu model, hepatositleri, bol oksijenli kandan yararlanma derecelerine göre üç alanda gruplar: En iyi kanlanan periportal kısım "alan 1", en az kanlanan perivenüler kısım "alan 3" olarak adlandırılır. İskemik olaylardan en çok 3'üncü alandaki hepatositlerin etkilenmeleri bu modelle kolayca açıklanabilmektedir. Safra akımı, kabaca, kan akımının tersi yolu izleyerek (alan 3'den alan 1'e doğru) karaciğer parankimini portal alanlardan terk eder (55,56,57).

2.6. Hepatik Fibroz

Karaciğerin fibrozisi karaciğerde hasar oluşturan tekrarlayıcı veya kronik uyarılara sekonder gelişen, bağ dokusunun progresif birikimiyle sonuçlanan “yara iyileşmesi benzeri” karmaşık ve dinamik bir süreçtir (58,59). Bir grup hastada altta yatan etyolojik faktörden ve hasarı tetikleyen mekanizmalardan bağımsız olarak fibrozis süreci içinde ESM yapımında artış, skleroza dönüşme eğilimi ve bağ dokusunun dejeneratif değişimi sonucunda birçok kronik karaciğer hastalığının son noktası olan karaciğer sirozuna kadar uzanan bir süreç görülmektedir (58).

Fibrotik süreçte birçok hücre tipi ve değişik faktörler rol oynamaktadır. ESM kompozisyonunda artış, ayrıca hücreler arası bağlantı ve etkileşimin kopmasına neden olmaktadır (58). Hepatik fibrozis oluşurken ekstraselüler matrikste normalde bulunan düşük yoğunluklu bazal membran benzeri matriksin yüksek yoğunluklu interstisyel tip matrikse dönüştüğünü görmekteyiz (59). Nitekim fibrozis artarak tablo siroza doğru ilerledikçe normal karaciğer dokusunda 1:1 olan kollagen tip I / kollagen tip III oranının, sirozlu karaciğer dokusunda 4:1'e yükseldiği görülmektedir (60). Hepatik stellate hücreler, Kupffer hücreleri ve yeni gelişen mononükleer hücreler karaciğer fibrozisinin anahtar hücreleridir. Bu hücreler arasındaki etkileşim ise TGF- β 'nın ağırlıklı rol oynadığı bir takım kimyasal mediyatörler tarafından tetiklenmekte ve kolaylaştırılmaktadır. Bu inflamatuvar ve profibrojenik sitokinlerin sentezi ve salınması esas olarak redoks-sensitif reaksiyonlar tarafından

kontrol edilmektedir. Bunun da ötesinde serbest oksijen radikalleri ve lipid peroksidasyon ürünlerinin etkileri, hepatik fibrogenezisin temel reaksiyonları olan stellate hücre aktivasyonu ve metalloproteinazların sentezi basamaklarında da gösterilmiştir (60).

2.7. Karaciğer Sirozu

Karaciğer sirozu; birçok kronik karaciğer hastalığının ulaştığı son evreyi temsil eder. Değişik etkenlerin neden olduğu karaciğer parankim hücrelerinin yıkımı (nekrozu), nodül oluşturarak yenilenmesi (rejenerasyonu) ve yaygın fibrozis gelişimi ile karakterize kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Sadece fibrozis (örn:konjenital hepatik fibroz) ya da sadece rejenerasyon nodüllerinin bulunması (nodüler rejeneratif hiperplazi) tanımlama için yeterli değildir. İlk defa “karında su toplanması ile birlikte taş sertliğinde karaciğer” olarak M.Ö. 300 yılında bildirilmiştir. 19. yy’ın başlarında ise hastalığa Laennec tarafından Latince’de koyu sarı anlamına gelen ve “kirrhos” kelimesinden köken alan siroz adı verilmiştir (61).

2.7.1. Patogenez

Normal karaciğerde ekstrasellüler matriks (ESM) başlıca kollajenden ve ayrıca elastin, fibronektin, laminin, entaktin, tenaskin, undulin, proteoglikanlar ve hyaluronik asiden oluşur. Hepatik fibroz, “skar” halindeki ESM’nin akut veya kronik karaciğer hasarı sonrasında interstisyel birikimini temsil etmektedir. Progresif

fibrozun son aşaması olan siroz, septum formasyonu ve hepatositlerin çevresel nodüllerinin halkaları ile karakterize geri dönüşsüz bir lezyonudur.

Normal karaciğer homeostazının bozulması, ardından serbest radikallerin interselüler sabitlerin veya sitokinler ile sinyalci moleküllerin salınımı hepatic hasar ardından nekroz ile sonuçlanmaktadır. Stellate hücre aktivasyonuna öncü olan oksidan stres aracılıklı nekroz, aralarında hemokromatoz, alkolik karaciğer hastalığı, viral hepatit ve çeşitli karaciğer hastalıklarının altında yatan sebep olabilmektedir (62,63). Her ne kadar nekrozun klasik bir inflamatuvar veya fibrojenik uyarı olduğu düşünülüyorsa da yakın dönemdeki bulgularapoptozu, ya da programlı hücre ölümünü sorumlu tutmaktadır. Hepatositlerden salınan apoptotik ürünler, kültürdeki stellate hücreler (64) için fibrojeniktir, normal karaciğerde inaktif bir şekilde A vitamini depolayan stellate hücreler aktivasyonla birlikte miyofibroblastlara dönüşür, aynı zamanda T-lenfositlerin intrahepatik apoptozuna katkıda bulunmaktadır. Sinüzal endotelial hücreler ise aktivasyonla birlikte ortama bir takım mediyatörler salarak (VEGF, ICAM-1)(65,66) sürece katkıda bulunmaktadır.

Stellate hücre aktivasyonunu düzenleyen çözünebilir büyüme faktörlerine dair yelpaze, daha önceden tanımlanmış olan anahtar proliferatif, fibrojenik ve kontraktıl uyarıların (aralarında trombosit aracılıklı büyüme faktörü [PDGF], transforming büyüme faktörü β [TGF β] ve Endotelin-1 [ET-1] olacak şekilde) mevcut hepatic fibroz modellerine ana stimuluslar olarak kalmasına rağmen genişlemeye

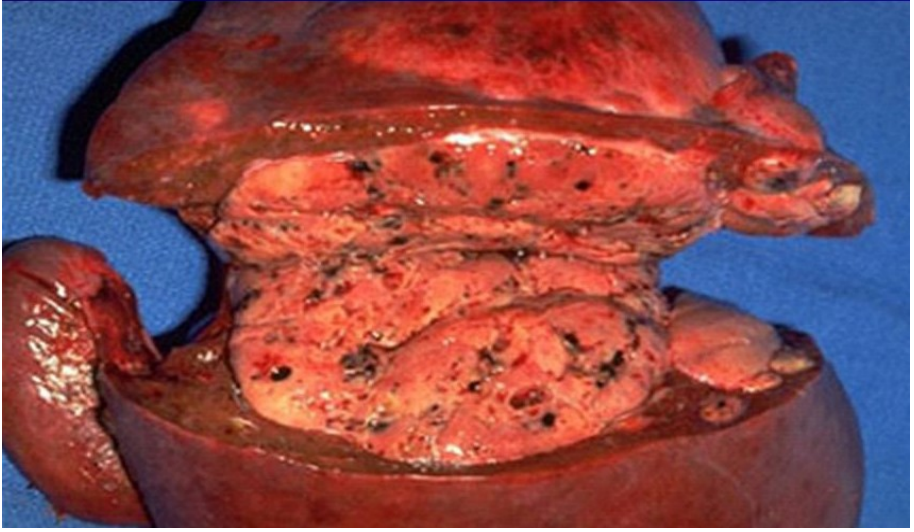
devam etmektedir (67). Fibroz süresince sitokinlerin sentez, sekresyon ve aktivasyonlarını düzenleyen ileti yolları iyi bilinmektedir ve çok sayıda terapötik hedef sağlamaktadır.

Keşifleri sonucu giderek artan sayılarda transkripsiyon faktörleri ve sinyal iletim yolları (68) stellate hücre davranışını etkileyebilmekte ve bunlar arasında peroksizomal proliferatör aktive reseptör α , β , ve γ (PPAR) (69), retinoid reseptörler (70), NF κ B (71), Jun D (72), Kruppel benzeri faktör 6, Foxf1 (73) yer almaktadır. Benzer şekilde, aralarında reseptör tirozin kinazlar (74), kemokin reseptörleri ve integrinlerin de bulunduğu hem genel hem de hücre tipine spesifik membran reseptörleri ile sinyal iletim yolları da düzgün ve ayrıntılı bir şekilde karakterize edilmiştir (75).

2.7.2. Patoloji

Sirozun karakteristik bulgusu, artmış olan bağ dokusu sonucu karaciğerin makroskopik görünüşünün, histopatolojik yapısının ve dolaşımının bozulmasıdır. Neticede normal parankimal yapı fibröz septumlarla çevrili nodüler yapıya dönüşür ve hepatosit dizileri bu nodüller içinde adacıklar şeklinde kalmaktadır. Erken dönemde yağlanma, iltihabı eksüda ve ödem nedeni ile karaciğer büyüyebilmekte ve ağırlığı artabilmektedir. İleri dönemde karaciğerin büzüşmesi ile karaciğer hem ağırlık hem boyut olarak küçülmektedir. Ara safhalarda ise daha çok sağ lob küçülürken, sol ve kaudat lob büyük kalabilir ve yüzeyi nodüller nedeni ile granüler, düzensiz bir

şekil almaktadır. Morfolojik olarak 3 grupta incelenmektedir;



Şekil 4: Makronodüler siroz.

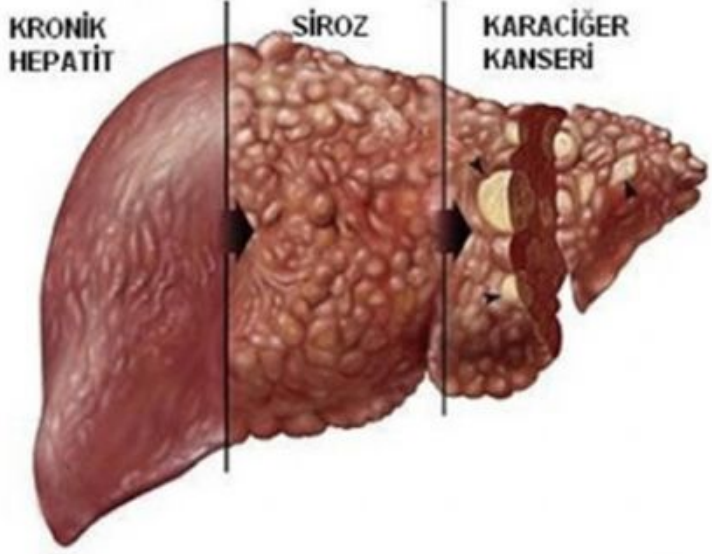
Makronodüler siroz: Değişik çaptaki nodül ve septalar'la karakterize olup bazı nodüllerin çapı 5 cm'ye ulaşabilir. Septumlar genellikle kalındır. Postnekrotik siroz (kronik viral hepatitlere bağlı) bu gruba girmektedir.

Mikronodüler siroz: 1 cm'den küçük, eşit çaptaki ufak nodüllerin arasında muntazam görümlü ince septumlar ile karakterizedir. Alkolik siroz bu gruba girmektedir.

Mikst tip siroz: Sirotik karaciğerlerin büyük kısmı bu gruba girer, makro ve mikronodüler tipik özellikleri birlikte gözlenir.

Karaciğer başlangıçta büyümüş olsa bile, zamanla küçülerek ağırlığı 1 kg'ın altına indiği gözlenir. Organın yüzeyi nodüler-granüler görünümlüdür. Kesit yüzeyinde de nodülarite görülür. Histolojik

olarak, asiner yapı bozulmuştur. Parankim, fibröz bantlarla çevrili nodüllere ayrılmıştır. Portal alanlar ile terminal venüllerin birbirleriyle



Şekil 5: Hepatitin karsinogenezise ilerleyişi.

ilişkileri bozulmuştur; bu yapılar fibröz bantlarla birleşmiş olabilir. Sirotik nodüllerde değişik derecelerde rejenerasyon izlenir. Fibröz septumlar üzerinde lenfositler ve diğer inflamatuvar hücreler bulunabilir. Fibröz bantlarla parankimin birbirine yaslandığı alanlarda nekrozun ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunun bulunuşu sirozun “aktif” olduğunu, hepatosit nekrozunun sürdüğünü gösterir. Ancak, yerleşmiş bir siroz tablosunda inflamasyon ve nekroza hemen hiç rastlanmaması da mümkündür (inaktif siroz). Sirozun morfolojik bulguları genellikle tümüyle nonspesifiktir; morfolojik inceleme ile etyolojik tanı konulması çoğunlukla olanaksızdır (76,61).

2.7.3. Etyoloji

A.Kanıtlanmış Nedenler

1. Kronik Hepatitler
 - a. Viral hepatitler (B,C,D)
 - b. Otoimmün hepatitler
2. Alkol
3. Biliyer hastalıklar
 - a. Primer biliyer siroz
 - b. Primer sklerozan kolanjit
 - c. Sekonder biliyer siroz
- 4.Kalıtsal metabolik hastalıklar
 - a. Hemokromatozis
 - b.Wilson hastahğı
 - c. Alfa-1 antitripsin eksikliğı
 - d. Kistik fibrozis
 - e. Glikojen depo hastalıkları
 - f. Galaktozemi
 - g. Herediter tirozinemi
 - h. Herediter fruktozi ntoleransı
 - i. Herediter hemorajik telenjiektazi
 - j. Abetalipoproteinemi
 - k.Porfiria
- 1.Byler'shastalığı
5. İlaçve toksinler (amiodaron, CC14)
6. Venöz çıkış obstrüksiyonu

B.Kanıtlanmamış nedenler

1. Viral hepatit G
2. Şistozomiazis
3. Mikotoksinler
4. Malnütrisyon
5. Obezite
6. Diabetes Mellitus

C.Nedeni Bilinmeyenler

- 1.Kriptojenik (idyopadik)
- 2.Indian çocukluk sirozu

- a. Budd-Chiari sendromu
- b. Venooklüzif hastalık
- 7. Kalpyetmezliği
 - a. Kronik sağ kalpyetmezliği
 - b. Triküspit yetmezliği
- 8. İntestinal by-pass cerrahisi
 - a. Jejunioileal by-pass
 - b. gastroplasti

2.8. Kronik B Hepatiti ve HSK

Özellikle gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere siroz nedeni olarak olguların % 75-85'inde hepatit B virüsü ya da hepatit C virüsü saptanmaktadır (77). Dünyada yaklaşık 350 milyon civarında olduğu tahmin edilen kronik B hepatiti HSK'de en sık görülen risk faktörünü oluşturmaktadır. Vaka kontrollü çalışmalarda kronik HBV taşıyıcılarında genel popülasyonla kıyaslandığında 5-15 kat artmış HSK riski gösterilmiştir (78). HBV taşıyıcılarında yıllık HSK insidansı Asya'da %0,4-0,6 arasında iken bu oran Alaskalı yerlilerde %0,26, beyaz ırkta ise en düşüktür (79).

HBV'ye bağlı artmış HSK riski özellikle HBV'nin endemik olduğu bölgelerde görölmektedir. Bu bölgelerde HBV genellikle anneden yenidoğana geçer ve infekte olanların %90'ı kronikleşmektedir(**vertikal bulaşma**). Bu bulaşma örneği HSK insidansının düşük olduğu bölgelerde farklı olup HBV, erişkin dönemde cinsel veya parenteral yolla alınır ancak gelişen akut

infeksiyonun %90'dan fazlası spontan olarak iyileşmektedir(**horizontal bulaşma**). HBV'nin doğumda ya da erken çocukluk döneminde alınması halinde kronikleşmesi ve dolayısıyla HSK gelişme olasılığı çok yüksektir. Bu durum bu yaş grubunda immün sistemin henüz tam olarak olgunlaşmamasıyla açıklanmaktadır. HBV'nin kronikleşme riski yaşın artması ile çocuklukta %40'a, erişkinde %10'a düşmektedir. HBV'nin vertikal geçiş gösterdiği aile içi sıklığın yüksek olduğu durumlarda buna paralel HSK sıklığı da yüksek bulunmuştur (80,81).

HBV taşıyıcıları arasında artmış HSK riskine ait bildirilen faktörler arasında; erkek cinsiyet, ileri yaş, Afrikalı ya da Asyalı olmak, siroz varlığı, ailede HSK öyküsü, aflatoksine maruz kalmak, tütün kullanmak, alkol, HCV ve HDV ile ko-infeksiyon da bulunmaktadır. Dünya genelindeki HSK vakalarının yaklaşık %80'nin etyolojik olarak risk faktörünün HBV olduğu tahmin edilmektedir. HSK insidansı HBV taşıyıcılık oranına paralel bir seyir göstermektedir (82).

HBV'ye bağlı HSK gelişen hastaların %70-90 gibi büyük çoğunluğu sirotiktir. Ancak HBV siroz olmaksızın HSK'nin gelişebildiği bir durumdur. HBV enfeksiyonunun endemik olduğu ve enfeksiyonunun yaşamın erken dönemlerinde kazanıldığı bölgelerde siroz olmaksızın da yüksek bir HSK insidansı saptanmaktadır (83).

HBV'nin endemik olmadığı bölgelerde ise HSK, çok büyük ölçüde sirotik popülasyonda ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle HSK

açısından takip, bu bölgelerde sirotik olduğu bilinen hastalarla sınırlandırılmaktadır (84).

HSK riski ayrıca HBeAg pozitifliği ve yüksek HBV-DNA düzeyi ile gösterilen HBV replikasyonunun daha fazla olduğuna işaret eden durumda da artmaktadır. Ek olarak Asya çalışmalarında gösterildiği gibi genotip de önemli olup genotip C'nin genotip B'ye göre daha ağır karaciğer hastalığına yol açtığı görülmüştür (85).

Kronik HBV enfeksiyonunun seyrinde enfeksiyonun spontan ya da tedavi ile HBsAg ve HBeAg'ye karşı antikor geliştirmesinin, klinik sonuçları düzelttiği, HBV'ye immünite geliştiren kişilerde HSK riskinin bariz bir şekilde düştüğü gösterilmiştir. HSK için rölatif risk HBsAg negatif kontrollerle kıyaslandığında 223 kat artmış olarak hesaplanmıştır (85).

2.9. Kronik C Hepatiti ve HSK

Sirozun olup olmadığına bakılmaksızın anti-HCV pozitif olgularda HSK gelişme riski anti-HCV negatif olanlara kıyasla 20 kat daha fazla bulunmaktadır (86).

HCV şu anda batıda ve Japonya'da HSK'nin başlıca nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. ABD'de son iki dekatta HCV sıklığı %70'ten fazla artmıştır. Benzer sonuçlar Kanada ve Batı Avrupa için de geçerlidir. HSK'li hastalarda HCV enfeksiyonu markırlarının varlığına dayanılarak yapılan çalışmalarda İtalya'da %44-66,

Fransa'da %27-58, İspanya'da %60-75, Japonya'da %80-90 HSK'li hastada anti-HCV pozitifliği saptanmıştır (87).

Anti-HCV için ikinci jenerasyon enzim assay testlerinin kullanıldığı 21 vaka kontrollü çalışmanın meta-analizinde HCV ile enfekte hastalar, HCV negatif hastalarla kıyaslandığında HSK riski 17 kat artmış olarak hesaplanmıştır. HSK, vakaların çoğunda, enfeksiyonun alınmasını takip eden birkaç dekat sonra, yılda %1-7 sıklıkta ortaya çıkan sirotik zeminde gelişmektedir (88).

Siroz HSK riskini büyük oranda arttırmasına rağmen HSK siroz olmadan da gelişebilir. Sirozu olmayan kronik hepatitli hastalarda 3 yıllık bir dönemde HSK insidansı %4; siroz gelişenlerde ise %13 bulunmuştur. HCV'ye bağlı siroz tanısından itibaren, yıllık HSK gelişme oranı % 1-4 arasındadır. Bu oran Japonya'da % 7 olarak bildirilirken siroz oranı ise enfeksiyonu takibeden 25-30 yıl sonra % 15-35 arasında bildirilmektedir (89).

2.10. Hepatit B ve Hepatit C Ko-İnfeksiyonu

Araştırmacıların HSK gelişiminde bu birlikteliğin sinerjistik bir etkisinin olabileceğinden yola çıkmalarını takiben Donato ve ark. HSK gelişiminde HBV ve HCV etkisini araştırdıkları 32 vaka kontrollü çalışmanın meta-analizinde anti-HCV pozitif hastalarda HSK gelişme riskine dair Odd's oranını 17,3; HBsAg pozitif olan hastalarda 22,5 olarak bulurken kombine enfeksiyonda bu oranı 165 olarak bildirmişlerdir (90).

2.11. Alkol ve HSK

Ağır alkol alımı 10 yılı aşkın süreyle günde 60 gr.dan fazla alkol tüketilmesi olarak tanımlanmış ve bu düzeyde, HSK risk faktörü olarak kabul görmüş olmasına rağmen alkolün direkt karsinojenik etkisi olduğuna ilişkin yeterli delil bulunmamaktadır (91).

2.12. Aflatoksin ve HSK

Aspergillus Flavus tropikal ve subtropikal kuşakta oldukça yaygın bulunan temel gıda maddelerini kontamine eden aflatoksin denilen hepatotoksinleri salgılayan bir tür küf mantarıdır. Aflatoksinlere özellikle aflatoksin 1'e maruz kalmanın çeşitli ekolojik ve epidemiyolojik çalışmalarda HSK'ye sebep olabileceği gösterilmiştir. Hayvan deneylerinde güçlü bir hepatokarsinojen olduğunun anlaşılması üzerine Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı tarafından karsinojen olarak kabul edilmiştir (92). HSK gelişiminde aflatoksine maruz kalınması ile insanda en sık mutasyona uğrayan gen olan p53 tümör supressor gen mutasyonu arasındaki yakın ilgiye dikkat çekilmiştir (93).

2.13. Diğer Faktörler

ABD'den yapılan bir bildiriye göre HCV, HSK için halen en sık nedeni oluştururken HSK'lı hastalarda non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) insidansındaki artmaya dikkat çekilmiştir. NAFLD, HSK'li hastaların en az %13'ünde bulunmaktadır (94).

Oral kontraseptifler (OK), insan çalışmalarında benign karaciğer tümörleri, fokal nodüler hiperplazi(FNH) ve hepatik adenomaların gelişmesiyle ilişkilendirilmiştir (95,96). Çeşitli alışmalar ve vaka bildirileri genellikle 8 yılı aşan uzamış oral kontraseptif ve yüksek sentetik östrojen dozları kullanımının hepatik adenom ve HSK rölatif riskini arttırdığını göstermişlerdir (97-100). Adenom oluşumuna olan etki OK'lerin kesilmesi ile geriye dönerken HSK, adenomun rezolusyonundan sonra da oluşabilmektedir (101-103).

2.14. Diğer Karaciğer Hastalıkları

Genetik hemokromatozisli hastalar, kontrol grubuna kıyasla 200 kat daha fazla HSK gelişme riskine sahip olup bu hastaların %45'inde HSK geliştiği bildirilmektedir (104,105).

Alfa-1-antitripsin eksikliği olgularında düşük, ama anlamlı düzeyde bir HSK riski mevcuttur. Bu risk sadece erkekler için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (106).

Wilson Hastalığı'nda HSK, siroz varlığında gelişir ve oldukça nadirdir. Bunun, karaciğerdeki yüksek bakır içeriğinin antiproliferatif ve antineoplastik etkisi sonucu olduğu düşünülmektedir. Herediter tirozinemi, yaşamın ilk birkaç yılında siroz ve karaciğer yetersizliğine yol açmaktadır (107).

Primer biliyer sirozda HSK, hemen hemen tüm hastalarda III. ve IV. evrelerde ortaya çıkmakta; bu hastalarda HSK insidansı % 11 olarak bildirilmektedir (108).

2.15. Hepatoselüler Karsinomda Tanı

Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği (EASL), 2001 yılında siroz hastalarında HSK taramasını ve tanısal yaklaşımı düzenlemek adına histolojik ve radyolojik kriterlerden oluşan bir ortak görüş metni oluşturmuştur. Buna göre, sirozlu bir hastada çapı 2cm'den daha büyük olan lezyonlar non invaziv bir şekilde radyografik olarak tanılabilmektedir. Arteriyal kanlanması iki farklı görüntüleme modalitesi ile gösterilen bir lezyon ya da alfa fetoprotein (AFP) seviyesi 400ng/ml üzerinde olan sirozlu bir hastada tek bir görüntüleme yöntemiyle arteriyal kanlanması saptanan lezyon HSK tanısı alır. Çapı 1cm'den küçük olan fokal karaciğer lezyonların %50'sinin benign olduğu saptanmıştır (109,110). EASL çalışmasında bu lezyonlara üç aylık periyotlarla USG incelemesi yapılması ve lezyon 1-2 cm çapa ulaşırsa ince iğne aspirasyon biyopsisi ya da tru-cut biyopsi yapılması önerilmiştir. Ancak bu, tümör seeding gibi bir riski beraberinde getirirken %30-40 oranında yalancı negatiflik göstermektedir (110).

Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışmaları Birliği (AASLD) ise 2005 yılında HSK için tanısal yaklaşımı belirleyecek kriterler oluşturmuştur. Buna göre 200ng/ml üzerinde AFP değerlerinin HSK açısından şüphe uyandırması gerektiği vurgulanmış ve ileri değerlendirme önerilmiştir. Çapı 1cm'den küçük olan

lezyonlar 2 yıl süreyle düzenli olarak görüntülenmesi önerilmektedir. Çapı 1- 2 cm arasında değişen lezyonlar en az iki modalite ile değerlendirilmeli, şayet lezyonda hipervaskulerite saptanırsa ve portal fazda kontrast bırakma saptanırsa lezyon HSK tanısı alabilmektedir. Çapı 2 cm'den büyük lezyonlar bir modalite ile arteriyel kontrastlanma ve portal ya da geç fazda kontrast bırakma gösterirlerse HSK tanısı alabilir. Biyopsi sadece lezyonun vasküler yapısı HSK tanısı için karakteristik olmayan lezyonların tanısında yapılmalıdır (111,112).

HSK tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri noninvaziv ve invaziv olarak ikiye ayrılabilir. Rutin olarak kullanılanlar Ultrasonografi (USG), Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) iken invaziv olanlar Bilgisayarlı Hepatik Arteriografi Tomografisi (HABT), Bilgisayarlı Arteriyel Portografi tomografisi (APBT) ve konvansiyonel hepatik anjiyografidir (110). Günümüzde USG özellikle altta yatan karaciğer hastalığı olan hastalarda fokal karaciğer lezyonlarının taranması için tercih edilen yöntemdir. Tarama testi olarak değerlendirildiğinde USG'nin sensitivitesi %65-80, spesifitesi %90'ın üzerindedir (111). Yapılan çalışmalar tümör büyüklüğü arttıkça USG sensitivitesinin arttığını göstermektedir. Buna göre çapı 1 cm'in altında olan tümörler için sensitivite %42 iken, daha büyük tümörler için %95'e kadar çıkabilmektedir (113,114).

Bilgisayarlı tomografi (BT), özellikle çok dedektörlü BT'nin günlük kullanıma girmesinden sonra HSK taramasında ve tanısında

giderek artan bir öneme sahip olmuştur (115). Günümüzde pek çokmerkezde kronik hepatit ya da sirozu olan hastaların takibinde ilk kullanılan yöntem USG incelemesi ve AFP takibidir. USG'nin uygulanamadığı veya USG'de karaciğerde lezyon saptanan olgularda ayırıcı tanıda BT ek bilgiler sağlamaktadır (116).MRG, primer bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılmamaktadır. Ancak gelişen teknolojiyle birlikte özellikle USG ve BT ile belirlenen ancak karakterize edilemeyen lezyonlar için tanı konulmasında faydaları artmaktadır (117).

2.16. Tarama ve Surveyans

Tarama testlerinde **serolojik** ve **radyolojik** olmak üzere iki kategori söz konusudur. Başlıca tarama testi alfa fetoprotein tayini ve USG'dir. En yoğun araştırmaların yapıldığı başlıca serolojik testler **alfa-fetoprotein (AFP)**, **des-gama-karboksi protrombin(DGKP)** ve **AFP-L3** fraksiyonunun total AFP'ye oranı olup bugüne kadar hiçbir biomarker tarama testi olarak çok yararlı bulunarak kabul görmemiştir.

Biyomarkerler normal ve anormal biyolojik proseslerin ayırt edilmesindeki hücresel, biyokimyasal, moleküler ya da genetik değişimlerin endikatörleridir.

Hepatoselüler karsinom için spesifik bir marker tanımlamak gerekirse HSK için spesifik olmalı, premalign karaciğer hastalıklarında bulunmamalıdır. Test, küratif tedavinin mümkün olduğu erken evrede HSK'nin saptanmasını sağlayacak

duyarlılıkta olmalıdır. Ayrıca biomarkerler kolay ölçülebilen, hastalıkla birlikte artma eğilimi gösteren, minimal invazif, hasta ve tıbbi personel tarafından kabul edilebilir olmalıdırlar.

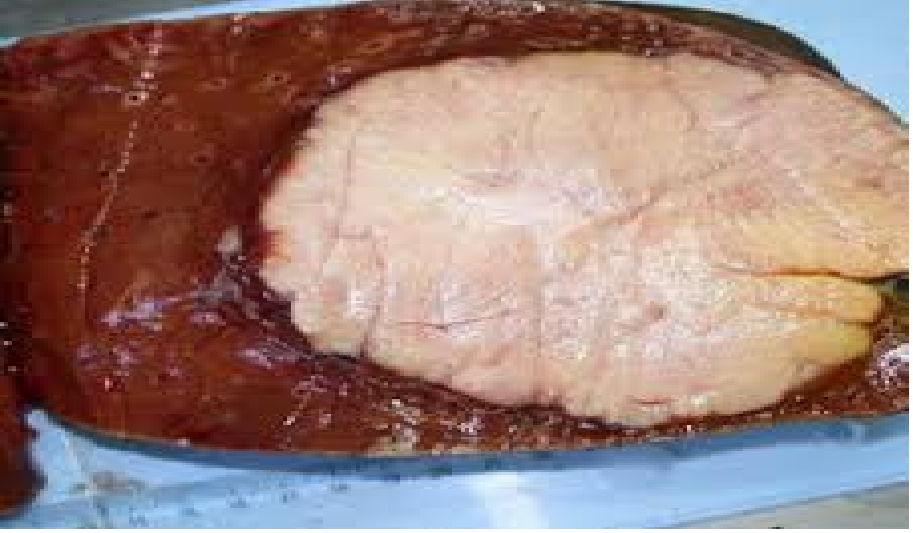
Halen HSK teşhisinde yaygın kullanımda bir biomarker olan **AFP** primer olarak karaciğerde üretilen fetal bir glukoproteindir. Doğumdan sonra konsantrasyonu hızla düşer ve erişkin hayatta sentezi hemen hemen durmaktadır. Ancak HSK'li hastaların %70'inden çoğunda indifferansiye tümör dokusunun salgılamasına bağlı olarak yüksek serum konsantrasyonlarına ulaşmaktadır. HSK'nin taranması amacı yanında, serum ve dokudaki AFP, prognostik endikatör olarak da kullanılabilir. 400 ve üzerindeki AFP, HSK'li hastalarda daha büyük tümör kitlesi, her iki loba yayılmış tümör kitlesi, masif ve diffüz tip portal ven trombozu ve daha kısa ortalama yaşam süresine işaret eder (118). AFP non-viral etyolojili hastalardaki HSK araştırmasında daha faydalı bulunmuştur.

Tanı testi olarak kullanıldığında, AFP'nin 20ng/ml düzeyinde, sensitivite ve spesifite için optimal bir denge durumu söz konusudur (119). Ancak bu düzey için bile sensitivite sadece % 60 olup bu düzeydeki AFP ile % 40 HSK tanısı atlanacak demektir. Bu düzey tarama testi için yetersizdir. Daha yüksek cut-off değerleri kullanıldığında ise daha düşük oranda HSK saptanacaktır. Örneğin AFP eşik değeri 200 ng/ml yükseltildiğinde sensitivite % 22'ye düşecektir. Tam tersi düşünülerek eşik değer düşürüldüğünde ise daha çok HSK tanısı konulacak artan yalancı pozitif tanı nedeniyle maliyet artacaktır (120).

DGKP testi sürveyans için olmaktan ziyade tanı testi olarak nitelendirilmektedir. DGKP'nin surveyans amaçlı kullanıldığı çalışmalarda bu amaçla kullanımını destekleyecek sonuçlara ulaşılamamıştır (121).

AFP-L3 fraksiyonu HSK'li hastaların serumundaki major form olup 3 cm altındaki lezyonu olan hastaların yaklaşık % 35'inde saptanabilir. AFP-L3 %15 cut-off seviyesinde, HSK saptanmasındaki oran %75-97 arasında, spesifitesi ise %90-92 düzeyindedir (122). Bazı çalışmalarda yüksek AFP-L3/AFP oranının, kötü diferansiasyon ve tümörün portal veni tromboze etmesi gibi kötü biyolojik malignant davranışların fark edilmesine olan katkısına dikkat çekilmiştir. Kısaca AFP-L3'ü pozitif HSK'li hastalar daha kötü karaciğer fonksiyonuna, daha kötü tümör histolojisine ve daha büyük tümör kitlesine sahiptir (123). Bir diğer biomarker olarak önerilen **gama-glutamil transferaz(GGT)** sağlıklı bireylerde temel olarak Kupffer hücrelerinden ve karaciğerdeki safra yollarının endotel hücrelerinden salgılanmaktadır. Aktivitesi HSK dokusunda ve fetal karaciğerde yüksektir. Onüç izoenzimi vardır. Bunlar içinde GGT-II'nin duyarlılığı HSK taraması için yaklaşık %74, küçük tümörler için bu oran %44'tür (124).

Tek başına kullanımını önerilmeyen bu testle DGKP ve AFP birlikte değerlendirildiğinde tek başına AFP'ye göre tarama testinin duyarlılığı artmaktadır (125). Taramaya yönelik diğer kategoride değerlendirilen **radyoloji** ayağında en yaygın kullanılan yöntem **ultrasonografidir (USG)**.



Şekil 6: Makronodüler siroz.

HSK'nin radyolojik tanısı hipervasküler nodüler lezyonların saptanmasına dayanır. Kontrastlı USG, bilgisayarlı tomografi (BT) ya da manyetik rezonans(MR) eşdeğer tanı araçlarıdır. Kontrastlı USG, spiral BT ve MR'ın **gadolinium** ile güçlendirilmiş kontrastlı çalışmasında 2 cm.den daha büyük lezyonlarda mükemmel diagnostik sensitivite ve spesifite bildirilmiştir. 2 cm üzerindeki tümörlerde bu tekniklerden herhangi biri ile gösterilen hipervaskülerizasyon bulgusu güvenilir bir HSK tanısı için yeterlidir. 1–2 cmçapındaki lezyonların tanısının güvenilirliği düşüktür. Bu sorunu aşmak için bu boyutlardaki lezyonlarda hipervasküler lezyonu en az birbirinden bağımsız iki yöntemle araştırıp saptamak gerekir. Bu yöntemle aşılamayan tanı girişimi küçük nodüllerden *biyopsi* alınarak aşılmalıdır.

USG tarama testi olarak kullanıldığında sensitivitesi %65-80; spesifitesi %90'ın üzerinde olarak bildirilmiştir (126).

HSK surveyansında USG kullanmanın başlıca sakıncalarından biri uygulayana bağlı olmasıdır. İdeal surveyans aralığı bilinmemektedir. Bu aralığın 6-12 ay olarak belirlenmesinin nedeni tümör 'doubling' zamanıdır. Surveyans aralığı riskin derecesine göre değil tümör büyüme hızına bağlı olarak belirlenir (127,128).

Taranacak popülasyonun karakteristiği iyi bir şekilde tanımlanmamasına rağmen HSK mortalitesinin azaldığının gösterildiği tek randomize kontrollü çalışma hepatit B taşıyıcılarına aittir (129).

Taramanın efektif sayılabılmesinin koşulu taranacak olan toplumda yaşambeklentisini en az 3 ay uzatmasıdır. Taramanın efektif sayılabileceği kitle HSK insidansının yılda %1,5 üzerinde olduğu sirotik popülasyondur.

HSK'ye bağlı mortalitede azalmanın saptandığı topluluklar herhangi bir nedenle siroz gelişen hastalarla, 40 yaşın üzerindeki erkek HBV taşıyıcıları ile 50 yaş üzerindeki kadın HBV taşıyıcılarıdır (129).

Tarama sadece tedavi şansı olan hastalara önerilmelidir. Karaciğer transplantasyonu olanağı olmayan ileri evre karaciğer hastaları taramadan faydalanamaz. Çünkü karaciğer hastalığı ile ilgili yaşam beklentileri tümöre bağlı yaşam beklentisinden daha kısadır. Taramanın mantığı herhangi bir hastalıkta erken tedavi oluşturulmasına olanak sağlayarak hastalığın mortalitesini azaltmaktır. Taramanın HSK'ye bağlı mortaliteyi azalttığı sadece bir çalışmada gösterilmiştir. Çin'de yapılan bu çalışmada HBV'li hastalar 6 ayda bir

AFP ve USG ile incelenmişler, HSK gelişen hastalarda ise uygun ve mümkün olanlarına hepatik rezeksiyon uygulanmıştır. Çalışmanın 5. yılı sonunda mortalitenin taranan grupta tarama yapılmayan gruba oranla %37 daha düşük olduğu saptanmıştır (130).

2.17. Tedavi

1999 yılında yayınlanan Barselona kriterlerine (BCLC) göre HSK, tümörü, karaciğer rezervi ve hastanın genel durumuna göre en iyi tedavinin belirlenmesine yönelik olarak evrelendirilmiştir. Bu sisteme göre HSK 4 evrede değerlendirilmektedir:

Erken dönem (A); erken evredeki tumor ve asemptomatik hastaları içerir. Bu hastalar cerrahi rezeksiyon, transplantasyon ve perkutan tedavi gibi daha radikal tedavilerden fayda görebilir.

Ara donem (B); multifokal HSK odağı bulunan asemptomatik hastaları tanımlar ve bu hastalar, TAKE gibi lokal tedaviler için en önemli adaylardır.

İleri donem (C); semptomatik hastaları ve/veya vasküler invazyon ya da ekstrahepatik invazyon gösteren tümörü olan hastaları içerir ve bu hastalarda sorafenib tedavisinin survivi arttırdığı gösterilmiştir.

Terminal donem (D); karaciğer yetmezliği bulunan ve ileri derecede kötü prognozu olan hastaları içerir. Bu hastalar için tedavi palyasyona yönelik olmalıdır (131).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada 2006-2011 yılları arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Hepatoloji Bölümünde takip edilen 49 hasta retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmamızda bölgemizde HSK tanısı alan hastaların en sık hangi etyolojik nedenle ve hangi evrede başvurduğunu incelemek açısından hastaların dosyaları yaş, cinsiyet, yerleşim yeri, başvuru anındaki hematolojik, biyokimyasal, hormonal, serolojik (HBV DNA, HCV RNA, HDV antikorları) ve radyolojik bulguları (en sık hangi karaciğer lobu tutulumu, tümör sayısı ve büyüklüğü) açısından değerlendirildi.

Hastaların %30.6 sı kadın, %69.4 ü erkek. Hastaların yaşları 26-91 arasında değişmekte olup kadınlarda ortalama 60.3 erkeklerde 60.4 idi. Hastalarda yaş sınırlaması uygulanmadı.

Çalışmamızda veriler kaydedilirken HDV, Kriptojenik HSK, Otoimmün hepatit, PBS var 1 yok 0 ile ifade edildi. Köy yerleşimi 0, kent yerleşimi 1 ile ifade edildi. Kadın cinsiyet 1 ile, erkek cinsiyet 2 ile ifade edildi. Metastaz durumu, portal vende trombüs durumu, splenomegali durumu yok 0, var 1 ile ifade edildi.

Hemogram fotometrik yöntemle, PT, İNR, aPTT ise clot based yöntem ile çalışıldı. Alınan kan örneklerinden biyokimyasal parametreler standart metotlarla biyokimya laboratuvarında modüler cihazında çalışıldı. Çalışmamızda GGT üst sınırı 60 U/L , ALP üst

sınırı 270 U/L olarak kabul edildi. Hormonlar Biyokimya laboratuvarındaki Abbott Architect İ4000 hormon cihazı kullanılarak çalışıldı.

3.1. İstatistik Analiz

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart sapma, Minimum ve Maksimum değer olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından Grupları karşılaştırmada Tek yönlü Varyans analizi (One-way ANOVA) yapılmıştır. Bu değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemede Pearson korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemede ise Ki-kare testi ve olabilirlik oran testi kullanılmıştır. Hesaplanması mümkün olan kategorik değişkenler arasında ayrıca odds oranı (odds ratio) hesaplanmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (ver:13) istatistik paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 49 hastanın 15'i (% 30.6) kadın, 34'ü (% 69.4) erkekti. Hastaların % 44.8 inde HBV'ne bağlı Hepatit B, % 6.1 inde HCV'ne bağlı Hepatit C ve % 26.5 inde HDV pozitifliği vardı. %20.4 ü Kriptojenik HSK tanısı aldığı saptandı.

49 hastanın 32' si (%65,3) köy yerleşimli, bununda 12' si (%37,5) kadın, 20' si (%62,5) erkek.17 hasta (%34,7) ise kent yerleşimli olup 3' ü (%17,6) kadın, 14' ü (%82,4) erkek.

Hastaların 15' inde (%31) multifokal tümör tespit edildi, 28 (%57) hastada tek odakta, 3 (%6,1) hastada üç odakta,2 (% 4) hastada iki odakta tümör tespit edildiği saptandı.

49 hastanın 37' sinden (%75,5) karaciğer sağ lobu, 9' unda (% 18,4) karaciğer sol lobu, 3' ünde (% 6,1) ise karaciğer sağ ve sol lobu tutan HSK tespit edildi.

49 hastanın 27' sinden (%55,1) splenomegali tespit edildi.20 hastada (%40,8) metastaz saptandı.

Hastaların 25' inde AFP değeri >300 IU/ml olarak saptandı ve 400 IU/ml olarak ifade edildi.

Cinsiyete göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları Tablo 4.1'de görülmektedir. ALT (Alanin-amino transferaz) değeri bakımından kadınlar ve erkekler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0,029$),erkeklerde ALT ortalaması 71,3, kadınlarda 40,13 olarak bulunmuş olup erkelerin ALT değeri

kadınlardan daha yüksektir,Kreatinin ortalaması erkeklerde 0,84 kadınlarda 0,58 olarak bulunmuş olup erkeklerde daha yüksektir, kreatinin değeri bakımından kadınlar ve erkekler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,007). Bu farkın sebebi erkeklerin kas kitlesinin fazla olmasına bağlandı.

Tablo 4.1. Cinsiyete göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

		N	Ortalama	Std. Sap.	Min.	Mak.	p
Yaş	Kadın	15	60,33	12,511	39	91	,972
	Erkek	34	60,47	12,854	26	82	
	Total	49	60,43	12,619	26	91	
HGB	Kadın	15	12,6933	2,42471	8,30	15,60	,536
	Erkek	34	13,1059	2,00090	9,10	18,50	
	Genel	49	12,9796	2,12230	8,30	18,50	
WBC	Kadın	15	6,7000	3,37300	1,70	12,50	,270
	Erkek	34	7,9324	3,64382	2,90	17,60	
	Genel	49	7,5551	3,57433	1,70	17,60	
HCT	Kadın	15	38,0200	7,14685	24,30	49,70	,709
	Erkek	34	38,7676	6,10592	28,00	60,20	
	Genel	49	38,5388	6,37576	24,30	60,20	
PLT	Kadın	15	151,5333	91,61633	27,00	296,00	,172
	Erkek	34	198,4118	115,72672	49,00	597,00	
	Genel	49	184,0612	110,14581	27,00	597,00	
AST	Kadın	15	81,0667	61,57976	16,00	211,00	,151
	Erkek	34	118,7353	90,76186	29,00	468,00	
	Genel	49	107,2041	84,12565	16,00	468,00	
ALT	Kadın	15	40,1333	26,38145	11,00	104,00	,029
	Erkek	34	71,3235	50,36216	12,00	195,00	
	Genel	49	61,7755	46,45081	11,00	195,00	
ALP	Kadın	15	440,4667	157,20317	229,00	789,00	,371
	Erkek	34	567,8824	532,80258	178,00	2814,00	
	Genel	49	528,8776	453,75625	178,00	2814,00	
GGT	Kadın	15	139,1800	142,56145	16,00	599,00	,129
	Erkek	34	228,9235	203,10537	20,00	985,00	
	Genel	49	201,4510	189,82822	16,00	985,00	
ALB	Kadın	15	3,5667	,55763	2,60	4,30	,104
	Erkek	34	3,2318	,68667	1,80	4,40	
	Genel	49	3,3343	,66271	1,80	4,40	

TABLO 4.1. Devamı							
TPROTEİN	Kadın	15	7,4867	,91719	6,10	9,60	,533
	Erkek	34	7,3029	,95457	5,70	9,70	
	Genel	49	7,3592	,93762	5,70	9,70	
TBİLURUBİN	Kadın	15	1,2667	,88694	,30	3,00	,102
	Erkek	34	4,0412	6,38773	,40	27,90	
	Genel	49	3,1918	5,47273	,30	27,90	
KREATİNİN	Kadın	15	,5867	,14573	,40	,90	,007
	Erkek	34	,8471	,34222	,40	2,10	
	Genel	49	,7673	,31845	,40	2,10	
INR	Kadın	15	1,2967	,38814	,90	2,30	,517
	Erkek	34	1,4082	,60693	,90	4,10	
	Genel	49	1,3741	,54762	,90	4,10	
AFP	Kadın	15	234,7800	182,39402	1,50	400,00	,969
	Erkek	34	237,0471	186,89839	1,30	400,00	
	Genel	49	236,3531	183,62796	1,30	400,00	
CA125	Kadın	12	112,175	184,0951	8,0	501,0	,306
	Erkek	26	200,004	264,1853	1,5	885,9	
	Genel	38	172,269	242,7870	1,5	885,9	
CA19-9	Kadın	12	102,508	224,8056	2,0	793,0	,874
	Erkek	31	115,452	244,3413	1,0	970,0	
	Genel	43	111,840	236,4641	1,0	970,0	
CEA	Kadın	11	6,2627	7,71542	1,30	23,80	,730
	Erkek	29	9,7424	32,66274	,30	179,00	
	Genel	40	8,7855	27,99440	,30	179,00	
CRP	Kadın	13	48,5231	83,20077	3,40	315,00	,718
	Erkek	27	41,1737	45,26972	3,17	175,00	
	Genel	40	43,5623	59,23128	3,17	315,00	
CHILDPUAN	Kadın	15	6,8000	1,69874	5,00	10,00	,116
	Erkek	34	7,9412	2,50987	5,00	12,00	
	Genel	49	7,5918	2,33558	5,00	12,00	
PORTALVENÇAPI	Kadın	6	19,0000	4,93964	14,00	27,00	,152
	Erkek	16	15,3750	5,13971	10,00	27,00	
	Genel	22	16,3636	5,23537	10,00	27,00	
SPLENİKVENÇAPI	Kadın	2	8,5000	2,12132	7,00	10,00	,468
	Erkek	15	11,0667	4,70132	6,00	24,00	
	Total	17	10,7647	4,51081	6,00	24,00	

Yerleşim yerine göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları Tablo 4.2’ de görülmektedir. Buna göre köyde yaşayan hastaların albümin ortalama değeri 3,1 iken, kentte yaşayan hastaların albümin ortalama değeri daha yüksek olup 3,6’dır. Albümin değeri bakımından köyde yaşayanlar ile kentte yaşayan hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,019$). Bu fark bize kent yerleşimli hastaların beslenme ve kaliteli besine ulaşma durumunun köy yerleşimli olanlara göre daha iyi olduğunu gösterdi.

Köyde yaşayan hastaların CRP (c-reaktif protein) ortalama değeri 57,9 olup kentte yaşayan hastaların 19,6 olan CRP ortalama değerinden daha yüksek olduğu saptandı. CRP değeri bakımından köy ve kentte yaşayan hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,046$) (Tablo 4.2). Köyde enfeksiyon riskinin daha fazla olduğu düşünüldü.

Child-Pugh puanlaması bakımından köyde ve kentte yaşayan hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,049$). Köyde yaşayan hastaların ortalama Child-Pugh puanı 8,06 (Child-Pugh sınıflandırmasına göre B sınıfı) iken kentte yaşayan hastaların ortalama Child-Pugh puanı 6,7 (A sınıfı). Köyde yaşayan hastaların kentte yaşayan hastalara oranla daha yüksek Child-Pugh puanı ile başvurduğu tespit edildi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Yerleşim yerine göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

		N	Ortalama	Std. Sap.	Min.	Mak.	p
Yaş	Köy	32	61,34	11,457	26	91	,492
	Kent	17	58,71	14,785	36	82	
HGB	Köy	32	13,0094	2,08487	8,30	18,50	,894
	Kent	17	12,9235	2,25514	9,10	16,80	
WBC	Köy	32	7,8688	4,00688	1,70	17,60	,405
	Kent	17	6,9647	2,57947	3,40	11,60	
HCT	Köy	32	38,7313	6,62339	24,30	60,20	,775
	Kent	17	38,1765	6,06141	28,00	47,30	
PLT	Köy	32	167,4063	91,93331	27,00	337,00	,148
	Kent	17	215,4118	135,72770	49,00	597,00	
AST	Köy	32	112,9375	98,52327	16,00	468,00	,518
	Kent	17	96,4118	47,27454	44,00	184,00	
ALT	Köy	32	53,6875	40,35683	11,00	195,00	,095
	Kent	17	77,0000	54,22522	12,00	180,00	
ALP	Köy	32	575,1563	535,93464	196,00	2814,00	,333
	Kent	17	441,7647	220,99223	178,00	987,00	
GGT	Köy	32	204,5719	196,79147	16,00	985,00	,876
	Kent	17	195,5765	181,69970	20,00	599,00	
ALB	Köy	32	3,1744	,67545	1,80	4,30	,019
	Kent	17	3,6353	,53495	2,70	4,40	
TPROTEIN	Köy	32	7,1813	,85551	5,70	9,40	,068
	Kent	17	7,6941	1,01825	5,80	9,70	
TBILURUBIN	Köy	32	3,7219	6,22242	,30	27,90	,358
	Kent	17	2,1941	3,63533	,40	16,00	
KREATININ	Köy	32	,7125	,32003	,40	2,10	,099
	Kent	17	,8706	,29742	,40	1,50	
INR	Köy	32	1,4463	,61643	,90	4,10	,209
	Kent	17	1,2382	,36528	,90	2,50	
AFP	Köy	32	247,0344	182,98155	1,30	400,00	,582
	Kent	17	216,2471	188,75415	1,50	400,00	
CA125	Köy	24	233,038	274,3369	1,5	885,9	,042
	Kent	14	68,094	126,9234	3,0	466,0	
CA19-9	Köy	26	157,265	294,3528	1,0	970,0	,120
	Kent	17	42,365	53,9943	1,0	208,0	
CEA	Köy	25	4,5996	5,40163	,30	23,80	,227
	Kent	15	15,7620	45,27329	1,30	179,00	
CRP	Köy	25	57,9388	70,79029	3,17	315,00	,046
	Kent	15	19,6013	14,08149	3,90	49,10	
CHILDPUAN	Köy	32	8,0625	2,42218	5,00	12,00	,049
	Kent	17	6,7059	1,92888	5,00	12,00	
PORTALVENÇAPI	Köy	16	17,6250	5,30566	12,00	27,00	,063
	Kent	6	13,0000	3,46410	10,00	18,00	
SPLENİKVENÇAPI	Köy	11	10,3636	4,86873	6,00	24,00	,635
	Kent	6	11,5000	4,08656	7,00	17,00	

HDV göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları Tablo 4.3'te görülmektedir. HDV varlığı tespit edilen hastalar ile HDV negatif hastalar arasındaki CA-125 (Cancer Antigen-125) değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,048$). HDV pozitif olan hastalarda CA-125 ortalama değeri 319.7, HDV negatif hastaların CA-125 ortalama değeri 132.9' dur. Buna göre HDV pozitif hastaların CA-125 değeri negatif olan hastaların CA-125 değerinden daha yüksektir. Bu sonuç HDV pozitif olan HSK hastalarında yaygın karaciğer tutulumu ve/veya periton (metastaz veya invazyon ile) tutulumu varlığını düşündürdü.

Tablo 4.3. HDV ye göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

		N	Ortalama	Std. Sap.	Min.	Mak.	p
yaş	Yok	36	60,64	14,173	26	91	,848
	Var	13	59,85	7,116	48	68	
HGB	Yok	36	12,6556	2,11328	8,30	16,80	,075
	Var	13	13,8769	1,95028	10,90	18,50	
WBC	Yok	36	7,5278	3,34191	2,30	15,90	,930
	Var	13	7,6308	4,30356	1,70	17,60	
HCT	Yok	36	37,6778	6,04715	24,30	49,70	,117
	Var	13	40,9231	6,89652	33,10	60,20	
PLT	Yok	36	193,3056	116,00390	36,00	597,00	,333
	Var	13	158,4615	91,17439	27,00	326,00	
AST	Yok	36	111,8889	90,98219	16,00	468,00	,522
	Var	13	94,2308	62,58481	39,00	225,00	
ALT	Yok	36	61,3333	50,16658	11,00	195,00	,913
	Var	13	63,0000	35,89104	23,00	142,00	
ALP	Yok	36	544,8333	495,58557	178,00	2814,00	,687
	Var	13	484,6923	323,03570	196,00	1464,00	
GGT	Yok	36	216,6944	208,66288	20,00	985,00	,355
	Var	13	159,2385	120,49603	16,00	444,00	
ALB	Yok	36	3,3994	,66273	2,20	4,40	,256
	Var	13	3,1538	,65398	1,80	4,20	
TPROTEIN	Yok	36	7,4528	,85205	5,80	9,60	,249
	Var	13	7,1000	1,14018	5,70	9,70	
TBILURUBIN	Yok	36	3,0889	5,22416	,30	27,90	,829
	Var	13	3,4769	6,33103	,40	24,10	
KREATİNİN	Yok	36	,7889	,35679	,40	2,10	,436
	Var	13	,7077	,17059	,50	1,00	
INR	Yok	36	1,4089	,62778	,90	4,10	,465
	Var	13	1,2777	,19075	,90	1,58	
AFP	Yok	36	258,2889	179,77566	1,30	400,00	,166
	Var	13	175,6077	187,54006	5,60	400,00	
CA125	Yok	30	132,950	189,2434	3,0	501,0	,048
	Var	8	319,713	362,9462	1,5	885,9	
CA19-9	Yok	31	143,426	272,8451	1,0	970,0	,162
	Var	12	30,242	19,7278	1,0	62,9	
CEA	Yok	29	10,0079	32,76710	,30	179,00	,660
	Var	11	5,5627	5,85709	,76	19,40	
CRP	Yok	32	44,8372	64,64062	3,17	315,00	,789
	Var	8	38,4625	31,70088	3,40	93,80	
CHILDPUAN	Yok	36	7,5556	2,35971	5,00	12,00	,859
	Var	13	7,6923	2,35884	5,00	12,00	
PORTALVENÇAPI	Yok	14	16,2857	5,42684	10,00	27,00	,929
	Var	8	16,5000	5,24404	12,00	27,00	
SPLENİKVENÇAPI	Yok	11	9,5000	2,71109	6,00	15,00	,120
	Var	6	13,0833	6,35938	7,50	24,00	

Kriptojenik HSK'ya göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları Tablo 4.4' te görülmektedir. Yaş ortalamaları bakımından kriptojenik olan hastalar ile olmayan hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,041$). Kriptojenik HSK tanısı alan hastaların yaş ortalaması 53,2 iken kriptojenik olmayan hastaların yaş ortalaması 62,2 olarak saptandı. Kriptojenik HSK'un diğer etyolojik nedenlere bağlı gelişen HSK' a oranla daha genç yaşlarda geliştiğini düşündürdü.

Kriptojenik HSK tanısı alan hastaların ortalama CA-125 değeri 34,9, kriptojenik olmayan HSK hastalarının ortalama CA-125 değeri 214,8'dir. Kriptojenik HSK tanılı hastaların CA-125 ortalamaları diğer etyolojik nedenlere bağlı gelişen HSK hastalarının CA-125 ortalamalarından düşüktür. CA-125 değeri bakımından kriptojenik HSK ve kriptojenik olmayan HSK arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Kriptojenike göre tanımlayıcı istatistikler ve sonuçlar

		N	Ortalama	Std. Sap.	Min.	Mak.	p
Yaş	Yok	39	62,28	12,157	26	91	,041
	Var	10	53,20	12,345	36	70	
HGB	Yok	39	13,1000	2,06563	9,10	18,50	,439
	Var	10	12,5100	2,38721	8,30	15,60	
WBC	Yok	39	7,3436	3,74712	1,70	17,60	,419
	Var	10	8,3800	2,81141	2,30	12,50	
HCT	Yok	39	38,6769	6,21520	27,80	60,20	,768
	Var	10	38,0000	7,30053	24,30	49,70	
PLT	Yok	39	169,7949	113,389	27,00	597,00	,073
	Var	10	239,7000	78,08407	89,00	332,00	
AST	Yok	39	118,1538	89,82982	38,00	468,00	,072
	Var	10	64,5000	33,58654	16,00	114,00	

TABLO 4.4. Devamı							
ALT	Yok	39	63,8205	45,98448	12,00	195,00	,548
	Var	10	53,8000	49,90613	11,00	150,00	
ALP	Yok	39	497,9744	338,57033	178,00	1921,00	,352
	Var	10	649,4000	770,60657	229,00	2814,00	
GGT	Yok	39	205,7179	199,33717	16,00	985,00	,760
	Var	10	184,8100	155,00795	23,90	548,00	
ALB	Yok	39	3,2482	,64285	1,80	4,30	,072
	Var	10	3,6700	,66341	2,60	4,40	
TPROTEIN	Yok	39	7,4128	1,01623	5,70	9,70	,435
	Var	10	7,1500	,51694	6,40	7,80	
TBILURUBIN	Yok	39	3,6462	5,98317	,30	27,90	,255
	Var	10	1,4200	2,05091	,40	7,20	
KREATININ	Yok	39	,7846	,33837	,40	2,10	,459
	Var	10	,7000	,22608	,40	1,20	
INR	Yok	39	1,3931	,54207	,90	4,10	,637
	Var	10	1,3000	,59255	,90	2,50	
AFP	Yok	39	238,5974	182,36288	1,50	400,00	,868
	Var	10	227,6000	198,27701	1,30	400,00	
CA125	Yok	29	214,890	263,3260	1,5	885,9	,050
	Var	9	34,934	46,1285	3,0	140,3	
CA19-9	Yok	34	110,176	215,3796	1,0	832,0	,930
	Var	9	118,122	319,6044	1,0	970,0	
CEA	Yok	31	4,8013	5,21881	,30	23,80	,095
	Var	9	22,5089	58,69371	1,30	179,00	
CRP	Yok	30	36,6233	42,24194	3,40	175,00	,203
	Var	10	64,3790	93,86782	3,17	315,00	
CHILDPUAN	Yok	39	7,7949	2,30765	5,00	12,00	,233
	Var	10	6,8000	2,39444	5,00	12,00	
PORTALVENÇAPI	Yok	20	16,1500	4,70750	10,00	27,00	,558
	Var	2	18,5000	12,02082	10,00	27,00	
SPLENİKVENÇAPI	Yok	16	11,0000	4,54973	6,00	24,00	,407
	Var	1	7,0000	.	7,00	7,00	

Metastaza göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları Tablo 4.5' te görülmektedir. Metastaz ile aşağıda tabloda belirtilen parametreler arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 4.5. Metastaza göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

		N	Ortalama	Std. Sap.	Min.	Mak.	p
Yaş	Yok	29	58,59	8,878	36	75	,222
	Var	20	63,10	16,537	26	91	
HGB	Yok	29	12,6793	2,02385	8,30	15,50	,237
	Var	20	13,4150	2,23731	9,50	18,50	
WBC	Yok	29	7,0448	3,28140	2,30	15,90	,233
	Var	20	8,2950	3,92864	1,70	17,60	
HCT	Yok	29	37,4483	5,82321	24,30	47,30	,151
	Var	20	40,1200	6,94812	29,70	60,20	
PLT	Yok	29	159,3103	81,28086	49,00	326,00	,057
	Var	20	219,9500	136,46495	27,00	597,00	
AST	Yok	29	109,0345	100,78353	16,00	468,00	,857
	Var	20	104,5500	53,83158	44,00	201,00	
ALT	Yok	29	53,9655	40,57135	11,00	195,00	,159
	Var	20	73,1000	52,88806	12,00	180,00	
ALP	Yok	29	445,8621	323,58877	178,00	1921,00	,124
	Var	20	649,2500	583,15971	194,00	2814,00	
GGT	Yok	29	159,5724	146,33393	20,00	599,00	,062
	Var	20	262,1750	230,04325	16,00	985,00	
ALB	Yok	29	3,3483	,69930	1,80	4,30	,861
	Var	20	3,3140	,62300	2,50	4,40	
TPROTEIN	Yok	29	7,4517	,94212	5,90	9,70	,411
	Var	20	7,2250	,93857	5,70	9,40	
TBILURUBIN	Yok	29	3,4034	5,72884	,30	27,90	,748
	Var	20	2,8850	5,20883	,40	24,10	
KREATININ	Yok	29	,7552	,34907	,40	2,10	,751
	Var	20	,7850	,27582	,40	1,50	
INR	Yok	29	1,3907	,62181	,90	4,10	,801
	Var	20	1,3500	,43219	,90	2,50	
AFP	Yok	29	199,9862	184,70790	1,30	400,00	,095
	Var	20	289,0850	173,09559	1,50	400,00	
CA125	Yok	22	144,155	229,5871	1,5	885,9	,410
	Var	16	210,926	262,3955	6,0	842,5	
CA19-9	Yok	25	96,240	207,4308	1,0	832,0	,616
	Var	18	133,506	276,6659	1,0	970,0	
CEA	Yok	22	3,7145	2,96397	,30	14,50	,209
	Var	18	14,9833	41,38920	1,30	179,00	
CRP	Yok	22	45,3986	71,36334	3,17	315,00	,832
	Var	18	41,3178	41,80719	3,40	175,00	
CHILDPUAN	Yok	29	7,4138	2,54274	5,00	12,00	,526
	Var	20	7,8500	2,03328	5,00	12,00	
PORTALVENÇAPI	Yok	12	16,2917	4,85451	10,00	27,00	,946
	Var	10	16,4500	5,92757	10,00	27,00	
SPLENİKVENÇAPI	Yok	9	11,5000	5,54527	7,00	24,00	,494
	Var	8	9,9375	3,14458	6,00	15,00	

Splenomegaliye göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları Tablo 4.6' da görülmektedir. Splenomegali olan hastaların ortalama platelet değeri 142,6. Splenomegali olmayan hastaların ortalama platelet değeri 234,8. Splenomegali tespit edilen hastalar ile normal boyutlarda dalağı olan hastalar arasında platelet değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,003$). Buna göre splenomegali tespit edilen HSK hastalarının platelet değeri, splenomegalisi olmayan hastaların platelet değerinden daha düşüktür. Bu durumun splenomegaliye bağlı hipersplenizm nedeniyle geliştiğı sonucuna varıldı.

CA-125 değeri bakımından splenomegali olan HSK hastaları ile splenomegali olmayan hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,011$). Splenomegali olan hastalarda ortalama CA-125 değeri 269.5, splenomegali olmayan hastalarda ortalama CA-125 değeri 75,0 bulunmuş olup splenomegali olan hastaların CA-125 değeri daha yüksektir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Splenomegali ye göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

		N	Ortalama	Std. Sap.	Min.	Mak.	p
yaş	Yok	22	60,55	10,765	36	80	,954
	Var	27	60,33	14,156	26	91	
HGB	Yok	22	13,0591	1,97090	9,50	16,80	,816
	Var	27	12,9148	2,27337	8,30	18,50	
WBC	Yok	22	8,6091	2,80881	4,30	15,90	,062
	Var	27	6,6963	3,93803	1,70	17,60	
HCT	Yok	22	38,6409	5,67196	29,70	49,70	,921
	Var	27	38,4556	7,00331	24,30	60,20	
PLT	Yok	22	234,8636	112,68933	75,00	597,00	,003
	Var	27	142,6667	90,43059	27,00	337,00	
AST	Yok	22	92,0000	61,83234	16,00	225,00	,258
	Var	27	119,5926	98,09425	39,00	468,00	
ALT	Yok	22	51,6818	40,08608	12,00	150,00	,172
	Var	27	70,0000	50,28993	11,00	195,00	
ALP	Yok	22	590,5909	623,14018	194,00	2814,00	,396
	Var	27	478,5926	246,24179	178,00	1464,00	
GGT	Yok	22	184,6000	139,53627	62,30	548,00	,580
	Var	27	215,1815	224,41832	16,00	985,00	
ALB	Yok	22	3,4318	,68757	2,20	4,40	,358
	Var	27	3,2548	,64371	1,80	4,30	
TPROTEIN	Yok	22	7,5091	,82399	6,40	9,70	,317
	Var	27	7,2370	1,01986	5,70	9,60	
TBILURUBIN	Yok	22	1,7318	1,90598	,30	7,20	,092
	Var	27	4,3815	7,00615	,40	27,90	
KREATININ	Yok	22	,7636	,26466	,40	1,40	,942
	Var	27	,7704	,36142	,40	2,10	
INR	Yok	22	1,2491	,41834	,90	2,50	,151
	Var	27	1,4759	,62314	1,00	4,10	
AFP	Yok	22	195,2500	183,65802	1,30	400,00	,159
	Var	27	269,8444	180,03567	1,50	400,00	
CA125	Yok	19	75,037	140,9288	1,5	501,0	,011
	Var	19	269,500	285,2132	6,0	885,9	
CA19-9	Yok	20	112,480	253,0747	1,0	970,0	,987
	Var	23	111,283	226,7896	1,0	832,0	
CEA	Yok	17	14,4388	42,50697	1,70	179,00	,278
	Var	23	4,6070	5,67842	,30	23,80	
CRP	Yok	17	56,1818	80,49150	3,17	315,00	,252
	Var	23	34,2348	35,96398	3,40	175,00	
CHILDPUAN	Yok	22	7,0000	2,46885	5,00	12,00	,110
	Var	27	8,0741	2,14702	5,00	12,00	
PORTALVENÇAPI	Yok	5	14,0000	2,64575	10,00	17,00	,261
	Var	17	17,0588	5,65377	10,00	27,00	
SPLENİKVENÇAPI	Yok	2	7,2500	,35355	7,00	7,50	,253
	Var	15	11,2333	4,60926	6,00	24,00	

Portal vende trombüse göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları Tablo 4.7'de görülmektedir. Portal vende trombüs ile aşağıda tabloda belirtilen parametreler arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.7. Trombüse göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

		N	Ortalama	Std. Sap.	Min.	Mak.	p
Yaş	Yok	26	59,19	12,179	36	91	,472
	Var	23	61,83	13,231	26	82	
HGB	Yok	26	13,3500	1,84505	9,10	16,80	,197
	Var	23	12,5609	2,36926	8,30	18,50	
WBC	Yok	26	7,4385	2,76927	2,80	14,30	,811
	Var	23	7,6870	4,37330	1,70	17,60	
HCT	Yok	26	39,3269	4,99540	27,80	49,70	,363
	Var	23	37,6478	7,66621	24,30	60,20	
PLT	Yok	26	187,6923	84,97706	36,00	332,00	,809
	Var	23	179,9565	135,02238	27,00	597,00	
AST	Yok	26	87,0769	49,50872	16,00	211,00	,075
	Var	23	129,9565	107,86881	40,00	468,00	
ALT	Yok	26	61,8462	44,66022	14,00	180,00	,991
	Var	23	61,6957	49,40780	11,00	195,00	
ALP	Yok	26	538,7692	504,45236	196,00	2814,00	,873
	Var	23	517,6957	399,75691	178,00	1921,00	
GGT	Yok	26	168,8500	115,36734	32,00	548,00	,204
	Var	23	238,3043	246,61860	16,00	985,00	
ALB	Yok	26	3,4685	,66364	1,80	4,40	,133
	Var	23	3,1826	,64219	2,20	4,30	
TPROTEIN	Yok	26	7,3692	,86984	5,90	9,70	,937
	Var	23	7,3478	1,02862	5,70	9,60	
TBILURUBIN	Yok	26	2,4962	5,36757	,30	27,90	,349
	Var	23	3,9783	5,60259	,40	24,10	
KREATİNİN	Yok	26	,7500	,28320	,40	1,50	,690
	Var	23	,7870	,35968	,40	2,10	
INR	Yok	26	1,2896	,42951	,90	2,50	,255
	Var	23	1,4696	,65323	1,00	4,10	
AFP	Yok	26	184,3077	181,56216	1,30	400,00	,033
	Var	23	295,1870	171,14094	1,50	400,00	
CA125	Yok	22	116,655	220,1916	1,5	885,9	,098
	Var	16	248,738	258,3551	6,1	842,5	
CA19-9	Yok	25	131,276	281,0529	1,0	970,0	,532
	Var	18	84,844	159,0603	1,0	683,0	
CEA	Yok	23	12,6617	36,58937	,76	179,00	,315
	Var	17	3,5412	4,31155	,30	19,40	
CRP	Yok	22	40,0586	66,15555	3,17	315,00	,685
	Var	18	47,8444	51,05797	3,40	175,00	
CHILDPUAN	Yok	26	6,8462	2,22157	5,00	12,00	,016
	Var	23	8,4348	2,21208	5,00	12,00	
PORTALVENÇAPI	Yok	9	14,3889	4,10623	10,00	21,00	,145
	Var	13	17,7308	5,63699	10,00	27,00	
	Yok	8	10,5625	5,56416	7,00	24,00	,868
	Var	9	10,9444	3,67801	6,00	17,00	

Evreye göre istatistikler ve karşılaştırma sonuçları Tablo 4.8’de görülmektedir. HSK tanısı alan hastanın başvuru sırasındaki evresi ile aşağıda tabloda belirtilen parametreler arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.8. Evreye göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

	Evre	N	Ortalama	Std. Sap.	Min.	Mak.	p
yaş	I	12	56,67	9,764	36	70	,702
	II	3	60,00	7,550	53	68	
	III A	15	60,07	8,336	44	75	
	III C	2	58,50	10,607	51	66	
	IV	17	63,71	17,737	26	91	
HGB	I	12	13,7583	1,31596	11,00	15,50	,239
	II	3	12,1667	,92916	11,40	13,20	
	III A	15	12,1933	2,57168	8,30	16,80	
	III C	2	14,7500	,63640	14,30	15,20	
	IV	17	13,0588	2,20115	9,50	18,50	
WBC	I	12	7,5667	3,18300	3,20	14,30	,076
	II	3	5,7000	,45826	5,30	6,20	
	III A	15	7,2000	3,79210	2,30	15,90	
	III C	2	14,3500	4,59619	11,10	17,60	
	IV	17	7,3882	3,29676	1,70	12,20	
HCT	I	12	40,4000	3,44357	33,80	45,30	,261
	II	3	36,9000	3,29090	33,10	38,80	
	III A	15	35,8200	7,26835	24,30	47,30	
	III C	2	43,2000	2,12132	41,70	44,70	
	IV	17	39,3647	7,24335	29,70	60,20	
PLT	I	12	182,7500	69,70865	92,00	304,00	,279
	II	3	84,3333	20,64784	70,00	108,00	
	III A	15	163,9333	93,61736	49,00	326,00	
	III C	2	163,5000	85,55992	103,00	224,00	
	IV	17	222,7647	144,86439	27,00	597,00	
AST	I	12	68,7500	42,79151	29,00	156,00	,144
	II	3	157,6667	144,88041	59,00	324,00	
	III A	15	136,4000	116,43625	16,00	468,00	
	III C	2	164,0000	50,91169	128,00	200,00	
	IV	17	93,0000	48,17416	44,00	201,00	

Tablo 4.8. Devamı							
ALT	I	12	52,5833	37,47838	22,00	150,00	,273
	II	3	52,0000	1,00000	51,00	53,00	
	IIIA	15	60,9333	51,13214	11,00	195,00	
	IIIC	2	132,0000	14,14214	122,00	142,00	
	IV	17	62,4706	50,08133	12,00	180,00	
ALP	I	12	374,3333	184,01844	196,00	789,00	,520
	II	3	380,0000	85,42248	316,00	477,00	
	IIIA	15	552,3333	430,37901	178,00	1921,00	
	IIIC	2	867,0000	844,28550	270,00	1464,00	
	IV	17	603,7647	586,54364	194,00	2814,00	
GGT	I	12	126,0750	72,76841	32,00	320,00	,383
	II	3	153,8333	89,47113	97,50	257,00	
	IIIA	15	190,8133	188,89962	20,00	599,00	
	IIIC	2	268,4500	248,26519	92,90	444,00	
	IV	17	264,5647	242,49215	16,00	985,00	
ALB	I	12	3,5500	,77166	1,80	4,30	,695
	II	3	3,0000	,51962	2,70	3,60	
	IIIA	15	3,2800	,64387	2,20	4,30	
	IIIC	2	3,1500	,49497	2,80	3,50	
	IV	17	3,3106	,65796	2,50	4,40	
TPROTEIN	I	12	7,3583	1,09416	5,90	9,70	,321
	II	3	7,9667	,11547	7,90	8,10	
	IIIA	15	7,4467	,88145	6,40	9,60	
	IIIC	2	6,1500	,63640	5,70	6,60	
	IV	17	7,3176	,92008	5,80	9,40	
TBİLURUBİN	I	12	3,2167	7,79742	,30	27,90	,123
	II	3	3,5333	3,68963	,40	7,60	
	IIIA	15	3,4400	4,00121	,60	16,00	
	IIIC	2	12,6500	16,19275	1,20	24,10	
	IV	17	1,7824	1,60672	,40	7,20	
KREATİNİN	I	12	,7333	,23094	,40	1,20	,869
	II	3	,6000	,20000	,40	,80	
	IIIA	15	,8133	,43403	,40	2,10	
	IIIC	2	,7500	,21213	,60	,90	
	IV	17	,7824	,29418	,40	1,50	
INR	I	12	1,1683	,30081	,90	2,00	,553
	II	3	1,4367	,28746	1,13	1,70	
	IIIA	15	1,5400	,79355	1,00	4,10	
	IIIC	2	1,3350	,09192	1,27	1,40	
	IV	17	1,3665	,46590	,90	2,50	

Tablo 4.8. Devami							
AFP	I	12	117,4500	154,06714	1,30	400,00	,060
	II	3	153,9333	214,45842	6,80	400,00	
	III A	15	269,3600	179,21044	1,50	400,00	
	III C	2	216,4000	259,64961	32,80	400,00	
	IV	17	308,0529	168,41542	1,50	400,00	
CA125	I	9	134,622	287,0137	3,0	885,9	,063
	II	2	251,250	353,1998	1,5	501,0	
	III A	12	122,575	168,1043	10,9	501,0	
	III C	1	842,500	.	842,5	842,5	
	IV	14	179,908	211,4925	6,0	501,0	
CA19-9	I	11	111,182	246,3198	1,0	832,0	,921
	II	3	14,100	14,3628	4,4	30,6	
	III A	12	102,367	191,2730	3,6	683,0	
	III C	1	17,100	.	17,1	17,1	
	IV	16	143,644	292,5697	1,0	970,0	
CEA	I	11	4,2382	3,90619	,76	14,50	,763
	II	3	3,1133	2,24616	,91	5,40	
	III A	9	3,5289	1,68176	,30	6,00	
	III C	1	2,1000	.	2,10	2,10	
	IV	16	16,3500	43,85245	1,30	179,00	
CRP	I	9	25,9967	23,44363	3,17	63,90	,692
	II	2	15,6000	8,48528	9,60	21,60	
	III A	12	61,5167	93,35252	4,60	315,00	
	III C	1	37,8000	.	37,80	37,80	
	IV	16	43,8325	43,39857	3,40	175,00	
	CHILDPUAN	I	12	6,5000	2,19504	5,00	
II		3	8,6667	3,21455	5,00	11,00	
III A		15	7,8000	2,56905	5,00	12,00	
III C		2	8,0000	1,41421	7,00	9,00	
IV		17	7,9412	2,13514	5,00	12,00	
PORTALVENÇAPI	I	4	15,3750	3,94493	12,00	21,00	,671
	II	2	12,5000	,70711	12,00	13,00	
	III A	6	18,1667	5,63619	10,00	27,00	
	III C	1	12,5000	.	12,50	12,50	
	IV	9	16,8889	6,11237	10,00	27,00	
SPLENİKVENÇAPI	I	4	13,0000	7,39369	8,00	24,00	,831
	II	2	9,2500	2,47487	7,50	11,00	
	III A	3	11,0000	5,29150	7,00	17,00	
	III C	1	12,0000	.	12,00	12,00	
	IV	7	9,6429	3,27509	6,00	15,00	

Sıklıkların karşılaştırılması:

Hastalarımızda cinsiyet ile yerleşim yeri arasındaki ilişki araştırıldı. Yerleşim yerinin köy veya kent olma durumu cinsiyete göre farklılık göstermiyor ($p=0,15$).

HDV enfeksiyonunun varlığı veya yokluğu ile cinsiyet arasındaki ilişkiyi araştırdığımızda, HDV enfeksiyon varlığının cinsiyete göre anlamlı farklılık gösterdiği saptandı ($p=0,03$). Erkeklerde HDV enfeksiyon varlığının kadınlardan daha sık olduğu görüldü. Erkeklerle HDV enfeksiyonu bulaş riski kadınlara göre 7,6 kat daha fazladır.

Retrospektif olarak dosyalarını incelediğimiz 49 hastanın hiç birinin etyolojisinde otoimmüniteye rastlanmadığından, otoimmünite ile cinsiyet arasındaki ilişki araştırılmadı.

Hastaların hiç birinde Primer Bilier Siroza (PBS) bağlı HSK' a rastlanmadığından, PBS ile cinsiyet ile arasındaki ilişki araştırılmadı.

Hastalarımızda cinsiyet ile kriptojenik HSK arasındaki ilişkiye baktığımızda, kriptojenik HSK varlığının cinsiyete göre anlamlı farklılık gösterdiği saptandı ($p=0,02$). Kadınlarda kriptojenik HSK' ya erkeklerden daha sık rastlandığı saptandı. Kadınlarda kriptojenik olma riskinin erkeklerden 0,2 kat daha fazla olduğu görüldü.

Cinsiyet ile metastaz arasındaki ilişki araştırıldığında, metastaz yapmış olma veya yapmamış olma durumu cinsiyete göre farklılık göstermiyor ($p=0,47$).

Portal vende trombüs varlığı veya yokluğu ile cinsiyet arasındaki ilişki araştırıldığında anlamlı farklılık olmadığı saptandı ($p=0,51$).

Hastaların tanı anındaki belirlenen evreleri ile cinsiyet arasındaki ilişki araştırıldı. HSK evresi ile cinsiyet arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,57$), hastalığın evresinin cinsiyete göre farklılık göstermediği görüldü.

Çalışmaya alınan hastaların yerleşim yeri ile etyolojik nedenler, metastaz, evre, portal vende trombüs arasındaki ilişkiler araştırıldı.

Hastaların yerleşim yeri ile HDV enfeksiyonu arasındaki ilişki araştırıldığında, HDV enfeksiyonu varlığının veya yokluğunun yerleşim yerine göre anlamlı farklılık göstermediği saptandı ($p=0,08$). Hastalarda Otoimmün HSK ile PBS bağlı HSK'ya rastlanmadığından yerleşim yeri ile Otoimmün ve PBS bağlı HSK arasındaki ilişki araştırılmadı.

Kriptojenik HSK ile yerleşim yeri arasındaki ilişki araştırıldı. Kriptojenik HSK varlığı yerleşim yerine göre farklılık göstermiyordu ($p=0,72$).

Yerleşim yeri ile metastaz arasındaki ilişki araştırıldı. Metastaz durumunun yerleşim yerine göre farklılık göstermediği saptandı ($p=0,20$).

Portal vende trombüs durumunun yerleşim yeri ile arasındaki ilişki araştırıldığında, trombüs durumunun yerleşim yerine göre

farklılık göstermediği saptandı ($p=0,53$).

Yerleşim yeri ile hastalığın tanı anındaki evresi arasındaki ilişki araştırıldı. Hastalık evresinin yerleşim yerine göre farklılık göstermediği saptandı ($p=0,16$).

Kriptojenik HSK ile HDV enfeksiyon durumu arasındaki ilişki araştırıldı. Kriptojenik HSK varlığı HDV enfeksiyon durumuna göre anlamlı farklılık gösteriyor ($p=0,03$). Kriptojenik HSK tanısı alan hastalarda HDV enfeksiyonuna rastlanmadı.

HDV enfeksiyon durumu ile metastaz ve portal vende trombüs arasındaki ilişki araştırıldı. Metastaz ve trombüs durumunun HDV enfeksiyon varlığına göre farklılık göstermediği saptandı ($p=0,39$ $p=0,94$).

HDV enfeksiyon durumu ile hastalığın tanı anındaki evresi arasındaki ilişki araştırıldı. Hastalık evresinin HDV enfeksiyon durumuna göre farklılık gösterdiği saptandı ($p=0,01$). HDV enfeksiyonu olan hastaların sıklıkla Evre I de tanı aldığı görüldü.

Metastaz ve kriptojenik HSK arasındaki ilişki araştırıldı. Metastaz durumunun kriptojenik HSK varlığında farklılık göstermediği saptandı ($p=0,9$).

Kriptojenik HSK ile portal vende trombüs durumu arasındaki ilişki araştırıldı. Trombüs durumu kriptojenik HSK durumuyla farklılık göstermiyor ($p=0,056$).

Kriptojenik HSK ile hastalığın tanı anındaki evresi arasındaki ilişki araştırıldı. Hastalık evresinin kriptojenik HSK durumuyla

farklılık göstermediği saptandı (p=0,54).

Metastaz durumu ile portal vende trombüs durumu arasındaki ilişki araştırıldı. Trombüs durumu metastaz durumuna göre anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,12).

Hastalığın tanı anındaki evresi ile metastaz durumu arasındaki ilişki araştırıldı. Metastaz durumunun hastalığın evresiyle farklılık gösterdiği saptandı (p=0,000). İleri evrelerde (Evre IIC ve IV) metastaz yapma sıklığının arttığı gözlemlendi.

Hastalığın tanı anındaki evresi ile portal vende trombüs durumu arasındaki ilişki araştırıldı. Portal vende trombüs durumunun hastalık evresiyle farklılık gösterdiği saptandı (p=0,003). Evre IIIA ve IV 'te trombüs gelişme sıklığının arttığı görüldü.

Korelasyon analizi:

Çalışmamızdaki hastalarda yaş arttıkça ALT değeri %30.7, albümin değeri ise %31.5 oranında azalmaktadır

Hastalarda hemoglobin (HGB) değeri arttıkça hematokrit değeri (HCT) %96.3, ALT değeri %30.3 oranında artmaktadır.

Hastalarda lökosit (WBC) değeri arttıkça platelet (PLT) değeri %37, total bilirubin değeri %30.7, Child-Pugh puanı %28.7 oranında artmaktadır.

Hastalarda aspartat amino-transferaz (AST) değeri arttıkça ALT değeri %60.2 , total bilirubin değeri %36.5 , kreatinin değeri %31.9 , INR değeri %54.1 , AFP değeri %40.4 , Child-Pugh puanı %44.5 oranında artmaktadır; albumin değeri ise %33.9 oranında

düşmektedir.

Hastalarda ALT değeri arttıkça GGT değeri %30.5 oranında artmaktadır.

Hastalarda alkalin fosfataz (ALP) değeri arttıkça GGT değeri %47, CA 19-9 değeri %59.9 , Child-Pugh puanı %32.3 oranında artmaktadır.

Hastalarda albümin değeri arttıkça total bilirubin değeri %41.4 oranında artmaktadır; INR değeri %39.2 , CA-125 değeri %60 , Child-Pugh puanı %73.9 oranında düşmektedir.

Hastalarda total bilirubin değeri arttıkça INR değeri %41.0 , CA 19-9 değeri %57.5, Child-Pugh puanı %55.6 oranında artmaktadır.

Hastalarda Child-Pugh puanı AFP değeri arttıkça %43.4 , CA-125 değeri arttıkça %40.5 , CA 19-9 değeri arttıkça %45.5 oranında artmaktadır.

Hastalarda Portal ven çapı arttıkça CRP değeri %57.4 oranında artmaktadır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada 2006-2011 yılları arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Hepatoloji Bölümünde HSK tanısı ile takip ve tedavi edilen 49 hastanın epidemiyolojik, demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar değerleri, radyolojik bulguları retrospektif olarak incelenmiştir.

Hepatoselüler karsinom (HSK) karaciğerin en sık karşılaşılan primer tümörüdür. Tüm dünyadaki en yaygın beşinci kanser olup tüm kanser ölümlerinin en sık üçüncü nedenidir (1). Yılda yaklaşık 1.000.000 yeni olguya ve yaklaşık 600.000 kişinin hayatını kaybetmesine yol açmaktadır (2). Dünya Sağlık Örgütü Mortalite Veri Bankası sonuçlarına göre Hepatoselüler karsinom insanlardaki tüm kanserlerin % 5.6 sını oluşturmaktadır. Bu oran erkeklerde % 7.5 kadınlarda % 3.5'tur (3). HSK genelde ileri evrede tanı alır ve tedavisiz 5 yıllık sağ kalım oranı % 5'in altındadır (4).

Türkiye Hepatit B endemik ülkelerden biri olup hepatit B taşıyıcılarının oranı %5-10'dur. Hepatit C insidansı ise %1.5'tur (45). 2003 Sağlık Bakanlığı rapolarına göre HSK insidansı 0.83/100.000'dir. 221 hastada yapılan bir çalışmada HSK için etyolojik faktörler hepatit B (%44.4), Hepatit C (%21.3), Hepatit B ve C (%5), kronik alkol kullanımı (%5.9) ve kriptojenik siroz (%4.1) olarak belirlenmiştir. Hastaların %19.5'inde etiyoloji belirlenememiştir (34).

HBV taşıyıcıları arasında artmış HSK riskine ait bildirilen faktörler arasında; erkek cinsiyet, ileri yaş, Afrikalı ya da Asyalı olmak, siroz varlığı, ailede HSK öyküsü, aflatoksine maruz kalmak, tütün kullanmak, alkol, HCV ve HDV ile ko-infeksiyon da bulunmaktadır. Dünya genelindeki HSK vakalarının yaklaşık %80'nin etyolojik olarak risk faktörünün HBV olduğu tahmin edilmektedir. HSK insidansı HBV taşıyıcılık oranına paralel bir seyir göstermektedir (82). Hastaların % 44.8 inde HBV'ne bağlı Hepatit B, % 6.1 inde HCV'ne bağlı Hepatit C ve % 26.5 inde HDV pozitifliği vardı. %20.4 ü Kriptojenik HSK tanısı aldığı saptandı.

HSK vakalarının yaklaşık %45'inde etyolojik neden HBV infeksiyonu olup HSK sıklığı HBV taşıyıcılık oranlarıyla paralellik göstermektedir (27). Çalışmamızda HBV, hastaların %71.4'ünü oluşturmaktadır. Uzunalimoğlu ve ark.nın 2001 yılında yayınladıkları çok merkezli çalışmada HSK'lu hastalarda HBV sıklığı %56, HCV sıklığı %32.2, aşırı alkol alanların oranı %15.9 olarak bildirilmiştir (33).

Delta pozitifliği toplamda sadece 13 hastada saptanmıştır, HBV hastaları içindeki oranı %37,1'dir.

HCV hastalarımızın %6,1 'inde pozitif bulunmuştur. İkinci sıklıktaki HSK gelişim risk faktörü durumundaki HCV'nin bu oranı, 1993 yılında ve ülkemizde yapılan çalışmalarda HSK olgularında Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde Özdemir ve ark. tarafından 1987-1992 yılları arasında 54 hastalık primer karaciğer tümörlerine ait yapılan

çalışmada HCV pozitifliğinin hiç saptanmadığı düşünülecek olursa giderek artan bir önemle araştırılması gerektiği açıktır (132).

Çalışmamıza alınan 49 hastanın hiç birinde HBV ve HCV ko-infeksiyonuna rastlanmadı. Araştırmacıların HSK gelişiminde bu birlikteliğin sinerjistik bir etkisinin olabileceğinden yola çıkmalarını takiben Donato ve ark. HSK gelişiminde HBV ve HCV etkisini araştırdıkları 32 vaka kontrollü çalışmanın meta-analizinde anti-HCV pozitif hastalarda HSK gelişme riskine dair Odd's oranını 17,3; HBsAg pozitif olan hastalarda 22,5 olarak bulurken kombine infeksiyonda bu oranı 165 olarak bildirmişlerdir (90).

Ülkemizde 2002-2005 yılları arasında bir sağlık merkezinde Gastroenteroloji polikliniğinde prospektif takibi yapılan 75 hastanın 39'unda HSK tanısı vardı. Bunların 32'si erkek ve 7'si kadındı, yaş ortalaması ise 54,3' tü (133). Bizim çalışmamızda toplam 49 olgunun 34'ü erkek ve 15'i kadındı. Yaş ortalaması 60,4'tü. Yayınlarda batı toplumlarında 50-60'lı yaşlarda görüldüğü ve erkeklerin kadınlara oranla 4-9 kat daha sık görüldüğü belirtilmiştir (13). Bizim sonuçlarımız da literatürle uyumlu bulundu.

Tümör lokalizasyonuna ait yapılan değerlendirmede tümörün %75,5 sağ lobda yerleşmiş olduğu görülmektedir. Bu bulgu Özdemir ve ark.na ait çalışmada bildiren yerleşim dağılımı ile benzerlik göstermektedir (132).

Diğer etyolojilere yönelik olarak genetik hemokromatoz ülkemizde oldukça nadirdir. Ayrıca Wilson Hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği, kolestatik karaciğer hastalıkları ve otoimmün hepatit gibi hastalıklarda HSK gelişimi nadir olarak bildirilmektedir. Ökten ve ark. tarafından yapılan etyolojiye yönelik çalışmada otoimmün hepatitin oranı %1,5 olarak bildirilmiştir (57). Bizim çalışmamızda otoimmün hepatit ve metabolik hastalıklara rastlanmadı, sadece 10 hastada (%20,4) kriptojenik HSK tespit edildi.

Hastaların %83,7'sinde normalden yüksek bulunan alkalen fosfatazın (ALP) belirgin ve beklenmedik yüksekliği HSK gelişimini düşündürmelidir. Benzer değerlendirme hastaların %89,8'inde normalden yüksek sınırlarda saptanan GGT için de geçerlidir. AFP'nin, ABD ve Avrupa'daki HSK'lı hastaların yaklaşık %60-70'inde yüksek bulunduğu bildirilmiştir (112). Normal aralığı 0-20 ng/mL olan AFP, 400'ü aşan seviyelerde tanı koydurucudur. Ancak AFP değerleri ile herhangi bir klinik ya da biyokimyasal değerlerin teşhis sonrası yaşam süresini öngören net bir korelasyonu yoktur (134).

Alfa fetoprotein hastalarımızın %63,3'ünde normalden yüksek bulunmuştur. Vakaların %12,2'sinde 100ng/mL'nin, %51'inde 400 ng/mL'nin üzerinde AFP değerleri elde edilmiştir.

Taramanın HSK'a bağlı mortaliteyi azalttığı sadece bir çalışmada gösterilmiştir. Çin'de yapılan bu çalışmada HBV'li hastalar 6 ayda bir AFP ve USG ile incelenmişler, HSK gelişen hastalarda ise uygun ve mümkün olanlarına hepatik rezeksiyon uygulanmıştır. Çalışmanın 5. yılı sonunda mortalitenin taranan grupta tarama yapılmayan gruba oranla %37 daha düşük olduğu saptanmıştır. Ancak HBV dışı nedenlere bağlı karaciğer hastalığına ait başarılı sonuç gösteren eşdeğer bir tarama çalışması yoktur. Tarama testleri, küratif tedavinin mümkün olduğu erken evrede HSK'nin saptanmasını sağlayacak duyarlılıkta olmalıdır. Oysa 11 hastada HSK varlığına rağmen AFP testi normal sınırlarda saptanmıştır. Adı geçen bu testler tarama testi olarak yetersiz kalmakla beraber yüksek sensitive spesifitesi nedeniyle AFP tanı testi olarak değerini korumaktadır (135).

49 hastanın 32'si (%65,3) köy yerleşimli, 17 hasta (%34,7) ise kent yerleşimliydi. Yerleşim yeri köy olan hastaların enfeksiyon bulaş oranının yüksek, ortak kullanılan malzemelerde sterilizasyon oranının daha düşük olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda kriptojenik grupta 6 hastada Child A, 2 hastada Child B, 2 hastadada Child C gözlenmiştir. HBV HSK''lu grupta 9 hastada Child A, 6 hastada Child B, 7 hastada ise Child C gözlenmiştir. HCV HSK'lu grupta 1 hastada Child A, 1 hastada Child B, 1 hastada Child C gözlenmiştir. HDV HSK'lu grupta 4 hastada Child A, 6 hastada Child B, 3 hastada Child C gözlenmiştir. Bu sonuçlara göre kriptojenik gupla viral etyolojili gruplar arasında

prognoz açısından belirgin fark görülmemektedir. Literatürde bu konuda yapılmış fazla çalışmaya rastlamadık. Kojima ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 652 karaciğer sirozlu hasta içinde 24 kriptojenik sirozlu hasta 6 aydan daha fazla izlenerek yaş, cinsiyet ve Child-Pugh skoru açısından karşılaştırılarak olgu-kontrollü bir çalışma yapıldı. Kriptojenik sirozlularda viral sirozlularla karşılaştırıldığında hepatosellüler karsinom görülmesi daha az, sağkalım hızı daha yüksekti (136).

İlk başvurudaki muayene bulguları içinde yer alan ağrılı hepatomegali literatürde de en sık bildirilen bulgulardan biri olmakla beraber genellikle tümör çapına bağlı bir bulgu olarak dikkat çekmektedir. Tümör bu belirtiliyle ortaya çıktığında genellikle 6 cm çapa ulaşmıştır. Bu bulgu genellikle büyümüş tümörün karaciğer kapsülünü girmesiyle ortaya çıkar (107). Gecikmiş tanı ve ileri evre ile başvurunun daha sık yapıldığı gelişmekte olan ülkelerden yapılan bildirimlerde bu bulguya ait oran da yüksek sıklıkta bildirilmektedir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda 2006-2011 yılları arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Hepatoloji Bölümünde HSK tanısı ile takip ve tedavi edilen 49 hastanın epidemiyolojik, demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar değerleri, radyolojik bulguları retrospektif olarak incelenmiştir.

Aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Çalışmaya alınan 49 hastanın 32'si (%65,3) köy yerleşimli idi.

2. Hastaların %69,4'ü erkekti. HSK erkek cinsiyette kadına göre yaklaşık 4 kat daha fazladır.

3. Hastaların yaşları 26-91 arasında değişmekte olup kadınlarda ortalama 60,3 erkeklerde 60,4 idi.

4. Çalışmamızın işaret ettiği üzere ülkemizde HSK etyolojisinde başlıca faktörün HBV olduğu görülmektedir. Dünyadaki HBV insidansı yönünden benzer ülkelerdeki dağılımla uyumlu olarak HSK vakalarının %50'sinden fazlası HBV'ye bağlı sirotik zeminde gelişmektedir. Bu durum HBV'ye karşı aşılamanın önemini vurgulamaktadır.

5. Hastalarımızın %20,4'ünün Kriptojenik HSK tanısı aldığı gözlemlendi.

6. Tümör lokalizasyonuna ait yapılan değerlendirmede tümörün %75,5 sağ lobda yerleşmiş olduğu görülmektedir.

7. Hastaların 15' inde (%31) multifokal tümör tespit edildi, 28 hastada (%57) tek odakta tümör tespit edildi.

8. Alfa fetoprotein hastalarımızın %63,3'ünde normalden yüksek bulundu.

9. Hastaların %83,7'sinde alkalen fosfataz (ALP) değeri normalden yüksek bulundu.

10. Hastaların %89,8'inde gama-glutamiltransferaz (GGT) değeri normalden yüksek bulundu.

11. Klinik ve biyokimyasal bulguları, tanı esnasındaki siroz, karaciğer yetersizliğine bağlı olarak karaciğerin rezervi, tümörün büyüklüğü ve yayılımı belirlemektedir.

12. Hastaların % 69,4'nün tanı anında ileri evrede, bununda %52,9'nun metastaz yapmış olduğu saptandı.

13. Sonuçlarımız, sirotik ve/veya HBV ve HCV taşıyıcısı olan hastaların HSK riski yönünden belli aralıklarla görüntüleme ve AFP yönünden incelenmesine işaretlemektedir. Ancak tarama testi olarak istenilen düzeyde ideal bir test ya da testler bulunmamasına rağmen hastaların gecikmeden küratif bir tedavi şansı yakalayabilmeleri için daha etkin tarama testlerine gereksinim vardır. Şu nokta da vurgulanmalıdır ki HSK'nın etyolojisinde nedeni ne olursa olsun siroz yer almakta ve siroz nedeni olarak karşımıza HBV ve HCV

enfeksiyonu çıkmaktadır. Bu nedenle HBV ve HCV'ye karşı etkinkorunma HSK'ya karşı da etkili bir korunmayı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001;2:533–543.
2. Montalto G, Cervello M, Giannitrapani L, et al. Epidemiology, Risk Factors, And Natural History of Hepatocellular Carcinoma. *Ann NY Acad Sci* 2002; 963: 13-20.
3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
4. Clark HP, Carson WF, Kavangh PV, et al. Staging and Current Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Radiographics*. 2005 Oct;25 Suppl 1:S3-23.
5. Blum HE. Treatment of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Clin Gastroenterol* 2005;19:129-145.
6. Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB, Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology, Risk Factors And Pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2008;14(27): 4300-4308.
7. Rustgi VK. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 1987;16:545–551.

8. Simonetti RG, Camma C, Fiorello F, et al. Hepatocellular carcinoma. A worldwide problem and the major risk factors. *Dig Dis Sci* 1991;36:962–972.
9. Yu SZ. Primary prevention of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10:674–682.
10. Kuper HE, Tzonou A, Kaklamani E, et al. Hepatitis B and C viruses in the etiology of hepatocellular carcinoma: a study in Greece using thirdgeneration assays. *Cancer Causes Control* 2000;11:171–175.
11. Yuan JM, Govindarajan S, Henderson BE, Yu MC. Low prevalence of hepatitis C infection in hepatocellular carcinoma (HCC) cases and population controls in Guangxi, a hyperendemic region for HCC in the People’s Republic of China. *Br J Cancer* 1996;74:491–493.
12. Tong MJ, Hwang SJ. Hepatitis B virus infection in Asian countries. *Gastroenterol Clin North Am* 1994;23:523–36.
13. El-Serag HB, Mason AC. Risk factors for the rising rates of primary liver cancer in the United States. *Arch Intern Med* 2000;160:3227–3230.

14. Blum HE. Treatment of hepatocellular carcinoma. Best Pract Clin Gastroenterol 2005;19:129-145.
15. Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB, Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology, Risk Factors And Pathogenesis. World J Gastroenterol 2008;14(27): 4300-4308.
16. Parikh S, Hyman D. Hepatocellular Cancer: A Guide for the Internist. Am J Med 2007; 120: 194-202
17. Johnson PJ. The Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8:845-849.
18. Graham WC, Alistar DB. Pathogenesis of Primary Hepatocellular Carcinoma. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8:850-855.
19. Bartolozzi C, Lencioni R. Liver Malignancies. Diag And Intervent Radiol. 1st Ed. Springer, New York,1999.
20. Michielsen PP, Francque SM, Van Dongen JL. Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. World J Surg Oncol 2005; 3: 27
21. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular Carcinoma and Hepatitis B Virus. A Prospective Study Of 22707 Men In Taiwan. Lancet 1981; 2: 1129-1133.

22. Yeo W, Surg Jy, Ward SC, et al. A Prospective Study of Upper Gastrointestinal Hemorrhage in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis Sci* 1995;40:2516- 2519.
23. Liu CJ, Kao JH. Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Pathogenic Role of Viral Factors. *J Chin Med Assoc* 2007; 70: 141-145
24. Chou WH, Yoneyama T, Takeuchi K, et al. Discrimination of Hepatitis C Virus in Liver Tissues From Different Patients with Hepatocellular Carcinomas by Direct Nucleotide Sequencing of Amplified C DNA of the Viral Genome. *J Clin Microbiol* 1991;29:2860-2864.
25. Nishioka K, Watanabe J, Furuta S, et al. A High Prevalence of Antibody to the Hepatitis C Virus in Patients with Hepatocellular Carcinoma in Japan. *Cancer* 1991; 67: 429-433.
26. Di Bisceglie AM. Epidemiology And Clinical Presentation of Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13:S169-S171.
27. El-Serag HB, Mason AC. Rising Incidence of Hepatocellular Carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340:745-750.
28. Suruki RY, Mueller N, Hayashi K, et al. Host Immune Status and Incidence of Hepatocellular Carcinoma Among Subjects Infected

With Hepatitis C Virus: A Nested Case-Control Study in Japan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:2521-2525.

29. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural History of Liver Fibrosis Progression in Patients with Chronic Hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, And DOSVIRC Groups. *Lancet* 1997; 349: 825-832.

30. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. Aflatoxins 1993;56:245-395.

31. Newberne PM, Butler WH. Acute and Chronic Effects of Aflatoxin on the Liver of Domestic and Laboratory Animals. *Cancer Res* 1969;29:236-250.

32. Ezzat S, Abdel-Hamid M, Eissa SA, et al. Associations of Pesticides, HCV, HBV, and Hepatocellular Carcinoma in Egypt. *Int J Hyg Environ Health* 2005; 208: 329-339.

33. Uzunalimoglu O, Yurdaydin C, Cetinkaya H, et al. Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma in Turkey. *Dig Dis Sci* 2001;46:1022-8.

34. Alacacioglu A, Somali I, Simsek I, et al. Epidemiology and Survival of Hepatocellular Carcinoma in Turkey: Outcome of Multicenteric Study. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38(10)683-688.

35. Alberts, B., Bray, D., Lew_S, J., Raff, M., Roberts, K., Watson, J., D. (1994). Ch. 24 in molecular biology of the cell. Garland Publishing, INC.
36. Tannapfel, A., W_Ttek_ND, C. 2002. Genes involved in hepatocellular carcinoma: deregulation in cell cycling and apoptosis. *Virchow Arch.*, 440; 345-352.
37. Burt, A., D. 1993. Cellular and molecular aspects of hepatic fibrosis. *J Pathol*, 170: 105-114
38. Caselmann, W., H., Meyer, M., Kekule, A., S., Lauer, U., Hofschne_Der, P., H., Kosby, R. 1990. A transactivator function is generated by integration of hepatitis B virus preS/S sequences in human hepatocellular carcinoma DNA. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2970-2974.
39. Thorge_Rsson, S., S., GR_Shram, J., W. 2002. Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Nat Genet.*, 31; 339-346.
40. Loughran, O., Thangue, N., B. 2000. Apoptotic and growth promoting activity of E2F modulated by MDM2. *Mol Cell Biol.*, 20(6); 2186-2197.

41. Chebib I, Shabani-Rad MT, Chow MS, et al. Microvessel Density and Clinicopathologic Characteristics in Hepatocellular Carcinoma With and Without Cirrhosis. *Biomarker Insights* 2007; 2 59–68
42. Haratake J, Takeda S, Kasai T, et al. Predictable Factors For Estimating Prognosis of Patients After Resection of Hepatocellular Carcinoma. *Cancer* 1993;72:1178-1183.
43. Wright TL, Venook AP, GH Millward-Sadler. Hepatic Tumours. In: Millward-Sadler GH, Wright R, Arthur MJP, Eds. *Wright's Liver and Biliary Disease*, Vol 2, 3rd Ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992:1079-1121.
44. Brandt JL, Johnson CD, Stephens DH, et al. Imaging of Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 1988;151:296-299.
45. Sakamoto M, Hirohashi S, Shimosato Y. Early Stages Of Multistep Hepato Carcinogenesis: Adenomatous Hyperplasia and Early Hepatocellular Carcinoma. *Hum Pathol* 1991;22:172-178.
46. Pugh R.N., Murray-Lyon I.M., Dawson J.L., et al: Transection of the Oesophagus for Bleeding Oesophageal Varices. *Br J Surg* 1973; 60:646-649.

47. Krishnan S., Das P., Crane CH. The Liver and Biliary System In: Cox J, Ang KK. Eds. Radiation Oncology Rationale, Technique, Results. 9th Ed. Philadelphia: Mosby, 2010:534-559.
48. Greene F.L., Page D.L., Fleming I.D., et al, eds. Liver (Including Intrahepatic Bile Ducts). In: AJCC Cancer Staging Manual, 6th Ed. New York: Springer; 2002:131-138. 64.
49. Ng WD, Chan YT, Ho KK, et al. Injection of Sclerotherapy For Bleeding Esophageal Varices in Cirrhotic Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastrointest Endosc* 1989;35:69-74.
50. Margilus AR, Burhenne HJ. Alimentary tract radiology. 4th ed. vol 1. pp:231-274, 1201, 1210, Missouri, 1989..
51. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver . *World J surgery*. 6:3-9, 1982.
52. Couinaud C. *Le Foi: etudes anatomiques et chirurgicales*. Paris: Masson 1957.
53. Bissel DM, Maher JJ. Hepatic fibrosis and cirrhosis. Zakim D, Boyer TD (Ed.) *A Textbook of Liver Disease*. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1996; 506.

54. Bissell DM, Roll J. Connective tissue metabolism and hepatic fibrosis. Zakim D, Boyer TD (Ed.) Hepatology: A Textbook of Liver Disease. Philadelphia: W.B. Saunders. 1990; 454.

55. Tulunay O. Kronik viral hepatit patolojisi. Kılıçturgay K, Badur S (Ed.) Viral Hepatit 2001. İstanbul 2001; 317.

56. Sherlock S, Dooley J. Anatomy and Function. In: Sherlock S, Dooley J, eds. Diseases of the Liver and Biliary System 10th edition. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1997:1-15.

57. Okten A. Karaciğerin Fonksiyonel Anatomisi. Okten A, editorler. Gastroenterohepatoloji İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. 2001:311-314.

58. Combettes L, Dumont M, Berthron B, Erlinger S, Claret M. Release of calcium from endoplasmic reticulum by bile acids in rat liver cells. J Biol Chem 1988;263:2299-2303.

59. Krahenbühl S, Talos C, Fischer S, Reichen J. Toxicity of bile acids on the electron transport chain of isolated rat liver mitochondria. Hepatology 1994;19:471-479.

60. Tolunay Ö. Kronik viral hepatit patolojisi. Kılıçturgay K, Badur S (Ed.) Viral Hepatit 2001. İstanbul 2001;317.

61. Kemalettin Büyüköztürk, İç Hastalıkları; Nobel Tıp Kitabevi 2007, (985-987).
62. Tsukamoto H. Redox regulation of cytokine expression in Kupffer cells. *Antioxid Redox Signal* 2002;4:741-748.
63. Bataller R et al. NADPH oxidase signal transduces angiotensin II in hepatic stellate cells and is critical in hepatic fibrosis. *J Clin Invest* 2003;112:1383-1394.
64. Canbay et al. Apoptotic body engulfment by a human stellate cell line is profibrogenic. *Lab Invest* 2003;83:655-663.
65. Maher JJ, McGuire RF. Extracellular matrix gene expression increases preferentially in rat lipocytes and sinusoidal endothelial cells during hepatic fibrosis in vivo. *J Clin Invest* 1990;86:1641
66. Kobayashi S et al. Apoptosis of T cells in the hepatic fibrotic tissue of the rat: a possible inducing role of hepatic myofibroblast like cells. *Cell Tissue Res* 2003;311:353-364.
67. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000;275:2247-2250.

68. Mann DA and Smart DE. Transcriptional regulation of hepatic stellate cell activation. *Gut* 2002;50:891-896.
69. Hellemans K et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-beta signaling contributes to enhanced proliferation of hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2003;124:184-201.
70. Hellemans K et al. Differential modulation of rat hepatic stellate phenotype by natural and synthetic retinoids. *Hepatology* 2004;39:97-108.
71. Paik YH et al. Toll-like receptor 4 mediates inflammatory signaling by bacterial lipopolysaccharide in human hepatic stellate cells. *Hepatology* 2003;37:1043-1055.
72. Mann DA and Smart DE. Transcriptional regulation of hepatic stellate cell activation. *Gut* 2002;50:891-896.
73. Kalinichenko W et al. Foxf1^{+/-} mice exhibit defective stellate cell activation and abnormal liver regeneration following CCl₄ injury. *Hepatology* 2003;37:107-117
74. Pinzani M and Marra F. Cytokine receptors and signaling in hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001;21:397-416

75. Yang C et al. Liver fibrosis: insights into migration of hepatic stellate cells in response to extracellular matrix and growth factors. *Gastroenterology* 2003;124:147- 159

76. Sherlock S, Dooley J. Chronic hepatitis. In: Sherlock S, Dooley J. eds. *Diseases of the Liver and Biliary System* 11th edition. Oxford: Blackwell Science Ltd,2002 (285-303)

77.Evans AA, Chen G, Ross EA, Shen FM, Lin WY, London WT. Eight-year follow-up of the 90,000-person Haimen City cohort: I. Hepatocellular carcinoma mortality, risk factors, and gender differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:369-76.

78. McMahon BJ, Alberts SR, Wainwright RB, Bulkow L, Lanier AP. Hepatitis B-related sequelae. Prospective study in 1400 hepatitis B surface antigen-positive Alaska native carriers. *Arch Intern Med* 1990;150:1051–1054.

79.Fattovich G. Natural history of hepatitis B. *J Hepatol* 2003;39 (Suppl 1):S50-8.

80.Sanchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodes J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* 2002;123:1848-56.

81. Yuen MF, Wong DK, Sablon E, et al. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in the Chinese: virological, histological, and clinical aspects. *Hepatology* 2004;39:1694-701.

82. Sherman M, Takayama Y. Screening and treatment for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Clin N Am* 2004;33:671-91.

83. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med* 1997;336:1855-9.

84. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Genotypes and clinical phenotypes of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Microbiol* 2002;40:1207-1209.

85. Beasley RP, Hwang LY. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. In: Vyas GH, Dienstag JL, Hoofnagle JH (eds.), *Viral Hepatitis and Liver Disease* 1984, Grune & Stratton, New York, NY, pp. 209-24.

86. Ikeda K, Saitoh S, Arase Y. Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: a long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 1999; 29:1124-1130.

87. Bruno S, Battezzati PM, Bellati G. Long-term beneficial effects in sustained responders to interferon-alfa therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2001; 34:748–755.
88. Donato F, Tagger A, Gelatti U. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002; 155:323–331.
89. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001; 34:809–816.
90. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1998;75:347–354.
91. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: An epidemiologic view. *J Clin Gastroenterol* 2002;35(Suppl 2):S72-8.
92. Overall evaluations of carcinogenicity an updating of IARC monographs. *IARC Monographs.* 1987; 83-87.
93. Qian GS, Ross RK, Yu MC, et al A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai,

People's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3: 3–10.

94. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM, Lok AS. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology* 2002;36:1349–1354.

95. Korula J, Yellin A, Kanel G, Campofiori G, Nichols P. Hepatocellular carcinoma coexisting with hepatic adenoma: incidental discovery after long-term oral contraceptive use. *Western J Med* 1991;155:416–418.

96. Kenya PR. Oral contraceptives use and liver tumours: a review. *East Afr Med J* 1990;67:146–153.

97. Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, et al. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA* 1979;242:644–648.

98. Edmondson HA, Henderson BE, Benton B. Liver cell adenomas associated with the use of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1976;294:470–472.

99. Henderson BE, Preston-Martin S, Edmondson HA, Peters RL, Pike MC.

Hepatocellular carcinoma and oral contraceptives. *Br J Cancer* 1983;48:437–440.

100. Neuberger J, Forman D, Doll R, Williams R. Oral contraceptives and hepatocellular carcinoma. *BMJ* 1986;292:1355–1357.

101. Forman D, Vincent TJ, Doll R. Cancer of the liver and the use of oral contraceptives. *BMJ* 1986;292:1357–1361.

102. Edmondson HA, Reynolds TB, Henderson B, Benton B. Regression of liver cell adenomas associated with oral contraceptives. *Ann Intern Med* 1977;86:180–182.

103. Gordon SC, Reddy R, Livingstone AS, Jeffers LJ, Schiff ER. Resolution of a contraceptive-steroid-induced hepatic adenoma with subsequent evolution into hepatocellular carcinoma. *Ann Intern Med* 1986;105:547–549.

104. Niederau C, Fischer R, Purschel A, Stremmel W, Haussinger D, Strohmeyer G. Longterm survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996;110:1107–1119.

105. Fargion S, Fracanzani AL, Piperno A, et al. Prognostic factors for hepatocellular carcinoma in genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1994;20:1426–1431.

106. Crystal RG. Alpha-1-antitrypsin deficiency, emphysema and liver disease. *J Clin Invest.*1990; 85:1343–5.
107. Weinberg AG, Mize CE, Worthan HG. The occurrence of hepatoma in the chronic form of hereditary tyrosinaemia. *J Pediatr* 1976;88:434–8.
108. Caballeria L, Pares A, Castells A, Gines A, Bru C, Rodes J. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: similar incidence to that in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2000;96:1160–1163.
109. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical Management of Hepatocellular Carcinoma. Conclusions of The Barcelona-2000 EASL Conference. European Association for the Study of The Liver. *J Hepatol* 2001; 35: 421-430.
110. Gomaa AI, Khan SA, Leen EL, et al. Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *World J Gastroenterol* 2009 March 21; 15(11): 1301-1314.
111. Bruix J, Sherman M. Management Of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236.

112. Bruix J, Hessheimer AJ, Forner A, et al. New Aspects of Diagnosis and Therapy of Hepatocellular Carcinoma. *Oncogene* 2006; 25: 3848-3856.
113. Saar B, Kellner-Weldon F. Radiological Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *Liver Int* 2008; 28: 189-199.
114. Dodd GD 3rd, Miller WJ, Baron RL, et al. Detection of Malignant Tumors in End-Stage Cirrhotic Livers: Efficacy of Sonography as a Screening Technique. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159: 727-733.
115. Lim JH, Choi D, Kim SH, et al. Detection of Hepatocellular Carcinoma: Value of Adding Delayed Phase Imaging to Dual-Phase Helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 67-73.
116. Ollet MD, Jeffry RB Jr, Nino Murcia M, et al. Dual Phase Helical CT of the Liver: Value of Arterial Scans in the Detection of Small (<1.5cm) Malignant Hepatic Neoplasms. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 164: 879-884.
117. Yu SC, Yeung DT, S O NM. Ima G Ing F E A Tures O F Hepatocellular Carcinoma. *Clin Radiol* 2004; 59: 145-156.
118. Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with

hepatitis C: a systematic review and critical analysis. *Ann Intern Med.*2003;139:46–50.

119. Trevisani F, D’Intino PE, Morselli-Labate AM, *et al.* Serum alphafetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol.*2001;34:570–5.

120. Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology.*1995; 22(2):432–8.

121. Marrero JA, Su GL, Wei W, *et al.* Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in American patients. *Hepatology* 2003;37:1114–21.

122. Sato Y, Nakata K, Kato Y, *et al.* Early recognition of hepatocellular carcinoma based on altered profiles of alpha-fetoprotein. *N Engl J Med.*1993; 328:1802–6.

123. Shiraki K, Takase K, Tameda Y, *et al.* A clinical study of lectin-reactive alphafetoprotein as an early indicator of hepatocellular carcinoma in the follow up of cirrhotic patients. *Hepatology* 1995;22:802–7.

124. Cui R, He J, Zhang F, *et al.* Diagnostic value of protein induced by vitamin K absence (PIVKAI) and hepatoma-specific band of serum gamma glutamyl transferase (GGTII) as hepatocellular carcinoma markers complementary to alpha-fetoprotein. *Br J Cancer* 2003;88:1878–82.

125. Nakatsura T, Yoshitake Y, Senju S, *et al.* Glypican-3, overexpressed specifically in human hepatocellular carcinoma, is a novel tumor marker. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;306:16–25.

126. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, *et al.* Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a costeffectiveness analysis. *Gut* 2001;48:251–9.

127. Trevisani F, De NS, Rapaccini G, *et al.* Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patient survival (Italian experience). *Am J Gastroenterol* 2002;97 :734–44.

128. Santagostino E, Colombo M, Rivi M, *et al.* A 6-month versus a 12-month surveillance for hepatocellular carcinoma in 559 hemophiliacs infected with the hepatitis C virus. *Blood* 2003;102 :78–82.

129. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.*2004;130:417–22.
130. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208–36.
131. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of Hepatocellular Carcinoma: The BCLC Staging Classification. *Semin Liver Dis.* 1999;19:329-338.
132. Özdemir S, Soysal T, Şentürk H, ve ark. Primary liver tumors in Turkey. *TurkishGastroenterol* 1993;4:398-401.
133. Ahmet Cumhuri Dülger, Ramazan Esen, İlyas Tuncer. Van Tıp Dergisi: 13 (4):113-117,2006.
134. Simons MJ, Yu M, Chew BK et al. Australia antigen in Singapore Chinese patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1971;i:1149–1151.
135. Okuda K, Konda Y. Primary carcinoma of the liver İn: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, Editors. *Bochus Gastroenterology*, 5th edition, Philadelphia W.B. Saunders Company 1995 Vol.3, p.2444.

136.Kojima H, Sakurai S, Matsumura M et al. Cryptogenic cirrhosis in the region where obesity is not prevalent. *World J Gastroenterol.* 2006 Apr 7;12(13):2080-5.

SON SÖZ

Eeserimizin tıp dünyasına faydalı olması dileklerimizle...

Dr.Müge KARA – Dr.Mehmet Kadir BARTIN



978-605-7695-42-0



IKSAD
Publishing House