



**T.C.**

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HBV ENFEKSİYONU ZEMİNİNDE HEPATOSELLÜLER  
KARSİNOM GELİŞEN OLGULARDA PROGNOSTİK RİSK  
FAKTÖRLERİNİN İNCELENMESİ**

**Dr. İbrahim Emir TEKİN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak hazırlanmıştır**

**ANKARA 2023**



## **BEYAN**

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığımı, verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Prof. Dr. Halis ŞİMŞEK'in danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

**Dr. İbrahim Emir TEKİN**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini aktararak bana rehberlik eden İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na bağlı bilim dallarındaki tüm öğretim üyelerine,

Uzmanlık eğitimimde ve tez çalışmam süresince deneyimleri ve bilgi birikimi ile desteğini esirgemeyen, değerli katkıları ile çalışmamı aydınlatan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Halis ŞİMŞEK'e,

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince hoşgörü ve sabrıyla bana yol gösteren ve destek olan, varlığını daima yanımda hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Yasemin BALABAN'a,

Tezimin farklı aşamalarında büyük emeği geçen ve bana destek olan Doç Dr. Cem ŞİMŞEK, Öğr. Gör. Osman DAĞ ve sayın Rukiye ALTIN'a,

Bugünlere gelmemi sağlayan, her zaman yanımda olan sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İbrahim Emir TEKİN

Ankara, 2023

## İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hepatit B Virüsü.....	3
2.1.1. Hepatit B Virüsün Keşfi.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji, Bulaş ve Korunma.....	3
2.1.3. HBV Genomu ve Yaşam Döngüsü.....	6
2.1.4. HBV Enfeksiyonunun Seyri.....	8
2.1.5. Tanı ve Tedavi.....	10
2.1.6. İmmünopatogenez ve Hepatokarsinogenez.....	14
2.2. Hepatosellüler Karsinoma.....	16
2.2.1. Tarihçe.....	16
2.2.2. Epidemiyoloji.....	17
2.2.3. Karaciğerin Mikromimari Yapısı.....	18
2.2.4. HSK Gelişimi.....	20
2.2.5. Siroz.....	20
2.2.6. Aflatoksin.....	21
2.2.7. Hepatit B ve Hepatit C Virüsleri.....	22
2.2.8. Alkol.....	24
2.2.9. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı.....	25
2.2.10. HSK'nın Diğer Nedenleri.....	26
2.2.11. Koruyucu Faktörler.....	26
2.2.12. HSK'da Tarama.....	27

2.2.13. Tanı .....	28
2.2.14. Evreleme.....	28
2.2.15. Tedavi.....	33
2.2.16. Rezeksiyon .....	33
2.2.17. Transplantasyon.....	33
2.2.18. Ablasyon .....	34
2.2.19. Transarteriyel Kemoembolizasyon ve Transarteriyel Radyoterapi ....	34
2.2.20. Sistemik Farmakolojik Tedaviler .....	35
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	37
3.1. Araştırmanın Etik Kurul İzni.....	37
3.2. Hasta Seçimi.....	37
3.3. Değerlendirilen Parametreler.....	38
3.4. İstatistiksel Analiz.....	39
4. BULGULAR .....	40
4.1. Tek Değişkenli Analizler .....	40
4.2. Çok Değişkenli Analizler .....	55
5. TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	68
7. KAYNAKLAR.....	70

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AAPR	Albümin/ALP oranı
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
AFB1	Aflatoksin b1
AFB2	Aflatoksin b2
AFG1	Aflatoksin g1
AFG2	Aflatoksin g2
AFP	Alfa-feto protein
ALP	Alkalin fosfataz
ALT	Alanin transaminaz
AST	Aspartat transaminaz
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BMI	Body mass index
BUN	Kan üre nitrojen
cccDNA	Covalently closed circular DNA
CP	Cirrhotic patients
CTLA-4	Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4
CUPI	Chinese University Prognostic Index
CYP450s	Sitokrom P450 enzimi
DAA	Direct-Acting Antiviral
DAMP	Damage associated molecular pattern
DNA	Deoksiribonükleik asit
DNMT	DNA metiltransferaz
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group performans skoru
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
ER	Endoplazmik retikulum
FDA	Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi
FGFR	Fibroblast büyüme faktör reseptörleri
GGT	Gama glutamil transferaz
HBcAg	Hepatit b core antijeni
HBsAg	Hepatit b e antijeni
HBV	Hepatit b yüzey antijeni
HBx	Hepatit b virüs
HCC	Hepatit b x protein
HCV	Hepatocellular carcinoma
HDV	Hepatit c virüs
HIV	Hepatit d virüs
HKLC	Human immunodeficiency virüs
HSK	Hong Kong Liver Cancer
IARC	Hepatosellüler karsinom
	Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı

IFN- $\alpha$	İnterferon alfa
IGF-1	İnsulin-like growth faktor-1
INR	International normalized ratio
LI-RADS	Liver Imaging Reporting and Data System
LPS	Lipopolisakkarit
LRT	Lokorejyoner tedavi
M.Ö.	Milattan önce
MELD	Model for end stage liver disease
MHC	Majör histokompatibilite kompleks
miRNA	Micro RNA
MR	Manyetik rezonans
mRNA	Messenger RNA
NA	Nükleozid analogu
NAD	Nikotinamid adenin dinükleotit
NAFLD	Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NANBH	Non-A Non-B hepatit
NASH	Non-alkolik steatohepatit
NCP	Non-cirrhotic patients
NLO	Nötrofil/lenfosit oranı
NLR	Neutrophil to lymphocyte ratio
NTCP	Sodyum-taurokolat kotransport polipeptit
ORF	Open reading frame
ÖBS	Ölüm bildirim sistemi
PAMP	Pathogen associated molecular pattern
PDGFR- $\beta$	Platelet kaynaklı büyüme faktör reseptörü- $\beta$
PDL-1	Programmed death ligand-1
PEG-IFN- $\alpha$	Pegile interferon alfa
pgRNA	Pregenomik RNA
PVT	Portal ven trombüsü
rcDNA	Relaxed circular DNA
RNA	Ribonükleik asit
TAKE	Transarteriyel kemoembolizasyon
TARE	Transarteriyel radyoembolizasyon
TERT	Telomerase RNA'yı kodlayan gen
TGF- beta	Transforming growth factor-beta
TLR	Toll like reseptör
UCSF	University of California San Francisco
VEGFR	Vasküler endotelyal büyüme faktör reseptörü
VKI	Vücut kitle indeksi
WHO	Dünya sağlık örgütü



## TABLOLAR DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b> Hepatit B Virüs Enfeksiyonun Endemik Paternleri ve Aşılama Stratejileri (Alter (45)'den alınmıştır) .....	5
<b>Tablo 2.2.</b> HBV Antiviral Tedavi Ajanlarının Karşılaştırılması (EASL kılavuzu (87)'ndan alınmıştır).....	13
<b>Tablo 2.3.</b> Literatürde öne çıkan HSK skorlama/evreleme sistemleri ve içerdikleri parametreler .....	29
<b>Tablo 2.4.</b> Child-Pugh Skorlama sistemi (Tsois ve ark. (259)'dan alınmıştır) .....	32
<b>Tablo 2.5.</b> ECOG performans skoru (Oken ve ark. (256)'dan alınmıştır).....	32
<b>Tablo 4.1.</b> Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerde sağkalım analizi sonuçları .....	45
<b>Tablo 4.2.</b> Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerde sağkalım analizi sonuçları .....	46
<b>Tablo 4.3.</b> Nitel değişkenlerde sağkalım analizi sonuçları .....	46
<b>Tablo 4.4.</b> Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerde sirotik ve non-sirotik hasta gruplarında karşılaştırılması .....	50
<b>Tablo 4.5.</b> Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin sirotik ve non-sirotik hasta gruplarında karşılaştırılması .....	50
<b>Tablo 4.6.</b> Nitel değişkenlerin sirotik ve non-sirotik gruplarda karşılaştırılması .....	52
<b>Tablo 4.7.</b> Çok değişkenli sağkalım analizi sonuçları .....	55

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 2.1.</b> Kronik hepatit B virüs enfeksiyonunun coğrafi dağılımı, 2002 (Mast ve ark. (46)'ndan alıntıdır.).....	4
<b>Şekil 2.2.</b> Hepatit B virüs genomu (Matteo ve ark. (80)'ndan alınmıştır.).....	7
<b>Şekil 2.3.</b> HBV yaşam döngüsün temsili şeması. ....	8
<b>Şekil 2.4.</b> Kronik Hepatit B enfeksiyonu fazları.....	10
<b>Şekil 2.5.</b> Kronik hepatit b tedavi algoritması (EASL 2017 rehberi (87)'nden uyarlanmıştır.) .....	11
<b>Şekil 2.6.</b> BCLC evreleme ve tedavi stratejisi. ....	31
<b>Şekil 5.1.</b> HSK medyan tanı yaşının küresel ölçekte dağılımı (Yang ve ark. (290)'ndan alınmıştır).....	57

## ÖZET

**TEKİN İE, HBV Enfeksiyonu Zemininde Hepatosellüler Karsinom Gelişen Olgularda Prognostik Risk Faktörlerinin İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Ankara, 2023.**

**Amaç:** Hepatit b virüs (HBV) ilişkili hepatosellüler karsinom (HSK) olgularında sağkalıma etki eden faktörlerin incelenmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Ocak 2010 ile Ocak 2021 tarihleri arasında merkezimize başvuran ve çalışmaya katılım kriterlerini karşılayan 114 hastaya ait bilgiler olarak toplandı. Sirotik hasta ve non-sirotik hasta gruplarına ait karşılaştırıldı. Log-rank ve Cox regresyon analizi ile sağkalıma etki eden faktörler tanımlandı.

**Bulgular:** Tek değişkenli sağkalım analizinde; vücut kitle indeksi (VKI), AFP, bilirubin düzeyleri, AST, GGT, ALP, albümin, albümin/ALP oranı, nötrofil/lenfosit oranı (NLO), en uzun tümör çapı, hipertansiyon, infiltratif tümör, asit, tedavi tipi sağkalım ile ilişkili bulundu. 64 (%56,1) hastada siroz mevcuttu, azalmış sağkalım ile ilişkili bulundu. Çok değişkenli analizde, ALP, asit, en uzun tümör çapı, AFP ve albümin sağkalımı etkileyen bağımsız faktörlerdi. Sirotik ve non-sirotik hastalar karşılaştırıldı; albümin, lökosit, nötrofil, trombosit, albümin/ALP oranı ve hipertansiyon sirotik grubunda daha yüksek izlendi. VKI, non-sirotik grubunda sağkalıma etki etmekte, sirotik grupta ise sağkalıma etkisiz bulundu. Sirotik hasta grubunda ise AST/ALT, globülin NLO, nötrofil ve lökosit sağkalıma etki etmekte, non-sirotik hasta grubunda ise sağkalıma etkisiz bulundu.

**Sonuç:** Karaciğer fonksiyon testleri, hemogram ilişkili parametreler, tümör yüküne ilişkin bulgular, AFP, siroz ve komplikasyonlarının literatürle uyumlu şekilde sağkalıma etki ettiği görüldü. Non sirotik hasta grubunda VKI artışı ile sağkalımda artış izlendi, hipertansiyon sıklığı sirotik olgulara göre daha yüksek bulundu. HBV ilişkili HSK gelişen olguların ~%30-50'sinde siroz izlenmemesi göz önüne alındığında, non-sirotik hastalarda metabolik etkenlerin sağkalıma ilişkin etkileri için ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** *Hepatit B virüs, Hepatosellüler karsinom, Sağkalım, Karaciğer sirozu*

## ABSTRACT

**TEKİN İE. The Evaluation of Prognostic Risk Factors in HBV-Based Cases With Hepatocellular Carcinoma. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine Department, Ankara, 2023.**

**Objective:** This study was aimed to evaluate the factors affecting survival in hepatitis b virus (HBV)-associated hepatocellular carcinoma (HCC) cases.

**Materials and Methods:** Information of 114 patients who applied to our center between January 2012 and January 2021 and met the inclusion criteria of the study were collected. Data of cirrhotic patients (CP) and non-cirrhotic patient (NCP) groups were compared. Factors affecting survival were identified by log-rank and Cox regression analysis.

**Results:** In univariate survival analysis; body mass index (BMI), AFP, bilirubin levels, AST, GGT, ALP, albumin, albumin to ALP ratio, neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), longest tumor diameter, hypertension, infiltrative tumor, ascites, meeting the Milan criteria and treatment type were associated with survival. 64 (%56,1) patients had cirrhosis and it was associated with reduced survival. In multivariate analysis; ALP, ascites, longest tumor diameter, AFP and albumin were independent factors affecting survival. CP and NCP were compared; albumin, leukocyte, neutrophil, platelet, albumin to ALP ratio and hypertension rate were higher in CP. Better survival were observed with increased BMI level in NCP ( $p=0,005$ ) whereas no affect on CP.

**Conclusion:** Liver function tests, hemogram-related parameters, findings related to tumor burden, AFP, cirrhosis and its complications were found to affect on survival in line with the literature. An increase in survival was observed with an increase in BMI level in NCP and hypertension rate was found to be higher than in CP. Considering the absence of cirrhosis in ~30-50% of HBV-related HCC cases, further studies are needed for the survival effects of metabolic factors in non-cirrhotic patients.

**Keywords:** *Hepatitis B virus, Hepatocellular carcinoma, Survival, Liver cirrhosis*

## 1. GİRİŞ

Hepatosellüler karsinoma (HSK), çoğunlukla hepatositlerden köken alır ve primer karaciğer kanserlerinin %75-95'ini oluşturmaktadır (1-4). Primer karaciğer kanseri, dünya çapında en sık görülen 6. kanser olup, kanser ilişkili ölümlerin en sık 3. nedenidir (5). Literatürde HSK olgularında medyan sağkalım süresi 2,5-60 ay olarak bildirilmiştir (6, 7). Olguların %83'ünün, Sahraaltı Afrika ve Uzak Doğu ülkeleri başta olmak üzere düşük-orta gelirli ülkelerde görüldüğü tahmin edilmektedir (1, 8). Bu ülkelerde HSK'nın etiolojisinde en sık nedenin kronik Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonudur (7). HBV ile karşılaşma sonrasında 6 aydan uzun süre HbsAg pozitifliğinin olması kronik HBV enfeksiyonu olarak adlandırılmaktadır (9). WHO tahmine göre, 2 milyar kişi HBV enfeksiyonu geçirmiştir, 296 milyon kişi ise kronik HBV enfeksiyonu ile yaşamaktadır (10). Kronik HBV olguları tedavisiz izlenecek olursa her yıl %2-10 oranında siroz gelişmekte ve bu olguların her yıl %3-6'sı HSK geliştirmektedir (11). Non-sirotik kronik HBV olgularında HSK gelişim insidansı ise %0,5-1 dolayındadır (12).

Hepatit B virüs (HBV), Hepadnaviridae virüs ailesine ait kısmi çift zincirli, sirküler DNA virüsüdür (9). Hepatotropik virüs olmasına karşın, lenfoid hücrelerin de HBV tarafından enfekte edilebildiği ve rezervuar olarak davrandığı gösterilmiştir (13-15). Viral DNA tarafından 7 protein sentezlenmektedir (16). Hepatit B X proteini (HBx), bu proteinden biridir ve gen ekspresyonunu düzenlemektedir (17). HBx, sinyal yolları, epigenetik modifikasyon, apoptoz yollarının baskılanması, oksidatif stres vb. etkileri ile onkogenezinde rol oynamaktadır (18). HBx proteininin yanı sıra, HBV viral genomu konak genoma entegre olarak genetik instabiliteye neden olması ve karaciğerde oluşturduğu kronik inflamasyon ile de onkogeneze yol açmaktadır (19).

HBV zemininde gelişen HSK hem prognozu hem de klinik özellikleri ile diğer etiyojilere bağlı gelişen sirotik HSK'lardan ayrılmaktadır: HSK daha genç yaşta gelişir, infiltratif morfolojisine sahip tümör sıklığı artar ve sağkalım süresi daha kısadır (20, 21).

Türkiye’de erişkin nüfusta her üç kişiden birinin HBV ile karşılaştığı, HbsAg pozitifliğinin ise %4 olduğu bildirilmiştir (22, 23). Alacacıoğlu ve ark. (24) tarafından yapılan çok merkezli çalışmada, Türkiye’de HSK etiolojisinde HBV’nin en sık (%44,4) etken olduğu saptanmıştır. Akarca ve ark. (25) tarafından 2021 yılında yapılan çalışmada ise, yeni tanı almış 547 HSK olgusunda HBV en sık (%68,2) etkindir.

Dünya çapında HSK tedavisinde deneyimli merkezler kendi hasta popülasyonlarını incelemiş ve sağkalıma etki eden faktörleri göz önüne alarak evreleme sistemleri geliştirmişlerdir (26). Okuda ve ark. (27) 1985 yılında ilk kez HSK için evreleme sistemini oluşturmuş ve zaman içinde pek çok merkez kendi sistemlerini geliştirmiştir. 1999 yılında European Association for the Study of the Liver (EASL) toplantısında ortaya atılan Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) evreleme sistemi günümüzde Batı ülkelerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (28). BCLC, HSK evrelemesinin yanı sıra tedavi önerileri de vermektedir (28). EASL ve American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) klinik rehberleri BCLC evreleme ve tedavi önerileri temel alınarak hazırlanmıştır (29, 30). BCLC evrelemesi temel olarak HCV zemininde HSK gelişmiş hastalardan elde edilen veriler ile oluşturulmuştur (28, 31, 32). Türkiye HBV endemik ülkedir ve HSK olguları ağırlıklı olarak HBV zemininde gelişmektedir (24, 25). HBV zemininde gelişen HSK hastalarında siroz, HCV ilişkili HSK olgularına göre daha düşük oranda görülür. Bu nedenle HBV ilişkili HSK hastalarında karaciğer fonksiyonlarının daha korunmuş olması beklenir (33). Bu durum, daha agresif tedavi seçeneklerinin HBV ilişkili HSK’da daha etkin olabileceğini düşündürmektedir (34). Tüm bu nedenler, BCLC kılavuzunda öne sürülen prognoz ve tedavi önerilerinin HBV ilişkili HSK hasta popülasyonundaki geçerliliğinin sorgulanmasına neden olmuştur (35).

Türkiye’de HSK etiolojisinde temel olarak HBV rol almaktadır (24, 25, 36). Henüz Türk popülasyonunda HSK sağkalımına etki eden faktörler incelenerek geliştirilmiş evreleme sistemi ya da tedavi rehberi bulunmamaktadır. Türk popülasyonunda HSK sağkalımına etki eden faktörlerin incelenmesi ile kanıta dayalı önerilerin artması, ulusal bir evreleme sistemi ve tedavi rehberi oluşturulmasına katkı sağlayacaktır. Çalışmamızda HBV zemininde HSK gelişen Türk hasta popülasyonunda sağkalıma etki eden faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hepatit B Virüsü

#### 2.1.1. Hepatit B Virüsün Keşfi

Klinisyenler 1940'lı yıllarda, kan transfüzyonu sonrasında ortaya çıkan hepatit tablosu gözlemlemiş ve "serum hepatiti" kavramı ortaya atılmıştır (37). 1964 yılında Blumberg ve ark. (38, 39), lipoprotein polimorfizmi çalışması kapsamında dünya çapında serum örnekleri üzerinde araştırma yaparken, Avustralya yerlisi ile çok defa kan ürünü verilmiş hemofili hastasının serum örneklerinde olağan dışı reaksiyon gözlemlemişler, reaksiyona neden olan antijen tanımlanmış ve "Avustralya antijeni" adını vermişlerdir (38, 39). 1967 yılına gelindiğinde ise Avustralya antijeni ile serum hepatiti kliniği arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (40-43). 1970 yılında, David Dane, Avustralya antijeni ilişkili hepatit olgularından viral parçacıkları izole edip elektron mikroskobu ile gösterdi ve 42 nm çapındaki virüse "Dane parçacığı" ismi vermiştir (44). Dane parçacığının yüzey proteinin Avustralya antijeni olduğu anlaşıl原因 olarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından "HBV yüzey antijeni" ismi verilmiştir.

#### 2.1.2 Epidemiyoloji, Bulaş ve Korunma

HBV enfeksiyonu, dünya çapında en sık görülen kronik enfeksiyondur. WHO tahminlerine göre 2 milyar kişi HBV enfeksiyonu geçirmiş ve 296 milyon kişi kronik HBV enfeksiyonu ile yaşamaktadır (10). WHO'ya göre HBV için endemite sınıflaması, toplumda HbsAg pozitiflik oranı ile belirlenmektedir; <2 ise düşük endemik, %2-7 arası orta endemik,  $\geq$ 8 ise yüksek endemik olarak kabul edilmektedir (10). HBsAg pozitiflik prevalansının dağılımı coğrafi farklılık göstermektedir (Şekil 2.1) (10). Endemisiteye göre baskın bulaş yolları değişiklik göstermektedir; yüksek endemik bölgelerde perinatal, ev içi temas, sağlık hizmetleri ile ilişkili bulaş (nozokomiyal); orta endemik bölgelerde ise ev içi, cinsel, madde kullanımı, nozokomiyal bulaş; düşük endemik bölgelerde ise cinsel yol ve madde kullanımı ön plandadır (Tablo 2.1) (45). Türkiye'de HBV taşıyıcı prevalansı, geniş çaplı

çalışmalarda %4 olarak bildirilmiştir ve WHO sınıflamasına göre orta endemik bir ülkedir (10, 22, 23).



**Şekil 2.1.** Kronik hepatit B virüs enfeksiyonunun coğrafi dağılımı, 2002 (Mast ve ark. (46)'ndan alıntıdır.)

HBV'nin temel bulaş yolu, perkütan ya da mukozanın enfeksiyöz kan ya da vücut sıvısı ile maruziyetidir (45). HBsAg varlığı çeşitli vücut sıvılarında gösterilmiş olmasına karşın, yalnızca serum, tükürük ve semen ile bulaşmaktadır (47, 48). Perkütan maruziyet; HBV + kişilerden elde edilen kan ürünlerinin transfüzyonu, sağlık çalışanlarının kontamine iğne-enjektör ile yaralanması, damar içi madde kullanımı, kontamine iğneler ile akupunktur ve dövme yapılması ile ilişkilidir (49-56). HBV'nin çevresel yüzeylerde  $\geq 7$  gün boyunca stabil kalabilir (57). Bu durum, diyaliz tedavisi gören kişilere ve kronik HBV hastaları ile aynı evde yaşayan kişilere bulaşta rol oynamaktadır (58, 59). Perinatal ve cinsel yolla bulaş, mukoza ile enfeksiyöz vücut sıvısının teması sonucu olur (60, 61). HBV bulaşını engelleme amacıyla çeşitli yöntemler uygulanmaktadır: Kan, organ ya da sperm donörlerinin taranması, sağlık sisteminde tek kullanımlık malzemelerin kullanımının yaygınlaşması, HBV + olgularının diyaliz odalarının ayrılması örnek verilebilir (45). Neonatal dönemde aşılama yapılması, tüm endemik bölgeler için açık ara en etkili korunma yöntemidir (45) (Tablo 2.1).



**Tablo 2.1.** Hepatit B Virüs Enfeksiyonunun Endemik Paternleri ve Aşılama Stratejileri (Alter (45)'den alıntıdır.)

Endemik Düzey	Kronik Enfeksiyon Prevalansı (%)	Temel Bulaş Yolları	Dünya Nüfus Oranı (%)	Aşı Stratejisi (Hedef popülasyon)
Yüksek	≥8	Perinatal Ev içi Nozokomiyal	45	Yenidoğan
Orta	2-7	Ev içi Nozokomiyal Cinsel temas Madde kullanımı Meslek ilişkili	43	Yenidoğan Yüksek riskli gruplar
Düşük	<2	Cinsel temas Madde kullanımı Meslek ilişkili	12	Gebelerin taranması (antikor titresini yetersiz ise aşılama) Yenidoğan Adolesan Yüksek riskli gruplar

HBV'ye karşı ilk bağışıklama, 1971 yılında HBV immünglobülinlerinin kullanımı ile gerçekleşmiştir (9). İlk aşı ise, HBV taşıyıcılarından izole edilen HbsAg kullanılarak yapılmış ve 1982 yılında ticari kullanıma girmiştir (62-64). 1979-1981 yıllarında William Rutter ve arkadaşları tarafından HBsAg geni tanımlanmış ve Escherichia Coli bakterisine aktarılmıştır (65, 66). 1982 yılında genin maya hücresine (Saccharomyces cerevisiae) transferi ile rekombinan gen temelli aşının seri üretimi mümkün olmuştur (67). Rekombinan HBV aşısı Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 1986 yılında onaylanmıştır (9). 1991 yılında WHO tarafından neonatal HBV bağışıklaması programı başlamıştır (9). Türkiye'de risk grupları ve neonatal HBV bağışıklama programı 1998 yılında yürürlüğe girmiştir (68). 1998 yılında Kan bağıışı amacıyla başvuran kişilerde HBsAg pozitifliği yaklaşık %4 olarak saptanırken, 2004 yılında bu oran yaklaşık %2 bulunmuştur (69). Özkan (68) tarafından 2018 yılında yayımlanan makalede, Türkiye'de 3,3 milyon HBV taşıyıcısı olduğu tahmin edilmiştir. 2010 ve 2014-2016 yılları arası yapılan iki farklı saha çalışmasında ise HBsAg pozitifliği %4 olarak bulunmuştur (22, 23).

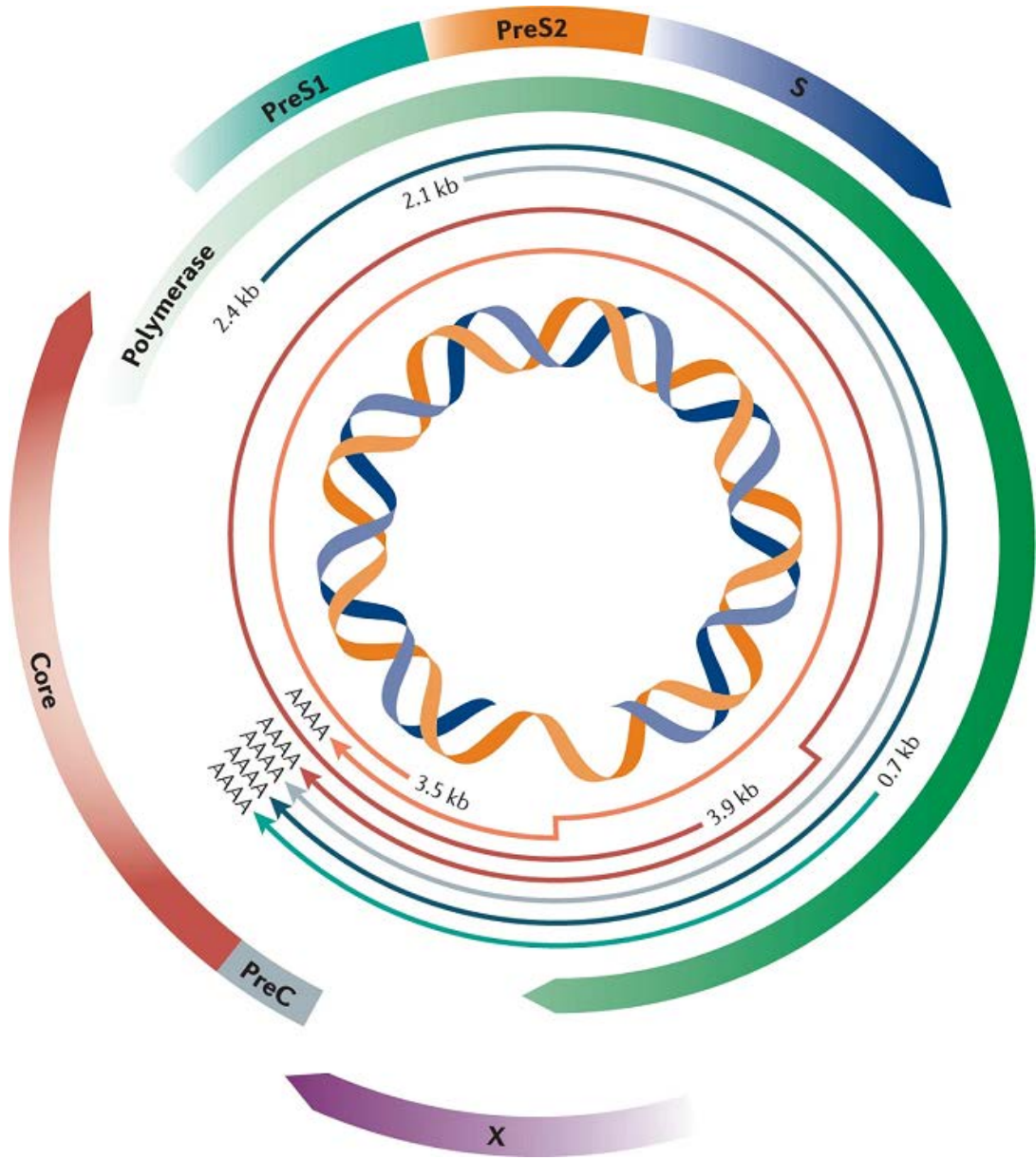
### 2.1.3. HBV Genomu ve Yaşam Döngüsü

HBV, Hepadnavirüduae ailesine ait DNA virüsüdür (70). Hepadnavirüduae ailesi, Orthoherpadnavirüs ve Avihepadna virüs olmak üzere iki cinse ayrılır ve her iki cins de hepatositlere yüksek afinite gösterir. Avihepadnavirüs cinsi kanatlılara spesifik iken, Orthoherpadnavirüs cinsi ise yüksek primatlara spesifiktir (70).

HBV, parsiyel çift zincirli dairesel DNA yapısında genoma sahiptir ve uzun zincir üzerinden RNA sentezi gerçekleştirmektedir (9, 71). Viral genom, yaklaşık 3.200 nükleotit uzunluğundadır ve S, C, P ve X harfleri ile ifade edilen ve “açık okuma çerçevesi (Open Reading Frame, ORF)” olarak adlandırılmış nükleik asit dizilerine sahiptir (9, 71). Her bir ORF, DNA üzerinde başka bir ORF ile üst üste gelmektedir ve aynı ORF içerisinde birden fazla başlangıç kodonu bulunmaktadır (Şekil 2.2). Böylece, bir ORF’den, birden fazla protein sentezi gerçekleşmektedir (9, 71, 72). Toplam 4 adet ORF üzerinden 7 adet protein sentezlenmektedir: Kısa, orta ve uzun yüzey antijenlerini (HBsAg) kodlayan pre-S/S ORF, e antijeni (HbeAg) ve core antijeni (HbcAg) kodlayan pre-C/C ORF; viral polimerazı kodlayan P ORF ve X proteini (HBx) kodlayan X geni (9, 71, 72).

HBV’nin yaşam döngüsü konak hücreye giriş ile başlar. Yüzey antijeninin S bölgesinde antijenik halka ile hepatosit yüzeyinde bulunan heparan sülfat proteoglikana bağlanır ve takiben L proteinin preS1 bölgesi ile yine hepatosit yüzeyinde bulunan “sodyum-taurokolat kotransport polipeptit (NTCP)” bağlanır (73-75). Daha sonra virüsün endositoz ile hepatosit içine girişi gerçekleşir (76). Ardından nükleokapsit serbestleşir ve viral genom hepatosit çekirdeğine taşınır (73, 77). Çekirdekte “gevşek sirküler DNA (Relaxed circular DNA, rcDNA)”, histon ve histon olmayan proteinlerle etkileşerek topolojik değişime uğrar ve “kovalent olarak kapalı sirküler DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA)” yapısına kavuşur (78). cccDNA oluşumu, konağın “RNA polimeraz II” enzimi aracılığı ile (pre)genomik RNA’nın sentezlenebilmesi için gerekli bir aşamadır (78). Ayrıca cccDNA, yarı ömrü uzayarak stabil bir yapıya kavuşur ve hepatosit çekirdeğinde “mikrokromozom” olarak kalır (79). Günümüzde HBV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan nükleozid analogları (NA), viral RNA sentezini bozmakla birlikte cccDNA üzerine etkili değildir. Bu

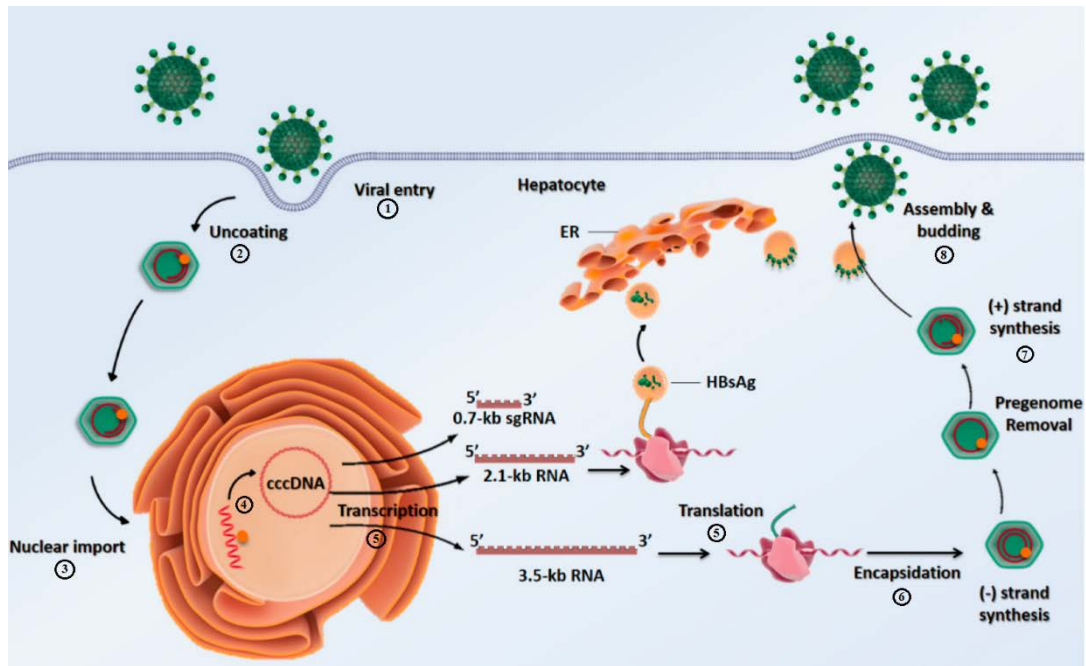
durum HBV enfeksiyonunun tedavisinde kür sağlanamamasının temel nedenidir (16). HBV, hücresel genoma entegre de olabilir. Böylece hem hepatositlerin bölünmesi ile HBV enfeksiyonu devam ederken hem de onkogenlerin aktivasyonu ile HSK oluşumu tetiklenebilir.



**Şekil 2.2.** Hepatit B virüs genomu (Matteo ve ark. (80)'ndan alınmıştır.)

Viral RNA sentezi, hepatositte bulunan konakçı RNA polimeraz II aracılığı ile cccDNA üzerinden gerçekleşir (78). Sentezlenen pregenomik RNA (pgRNA), viral DNA sentezi için kalıp olarak kullanılırken, 7 adet viral proteinin sentezi için ise mRNA'lar kalıp görevi görür (71). Sitoplazmaya geçen pgRNA, core antijeni

tarafından çevrelenir ve oluşan yapı “immatür nükleokapsid” olarak adlandırılır (81). Nükleokapsid içerisindeki “revers transkriptaz” enzimi ile DNA sentezi gerçekleştirilir ve böylece “matür nükleokapsid” oluşur (16, 82). Bu aşamada oluşan nükleokapsidlerin bir kısmı yeniden çekirdeğe geçer ve hepatosit içerisinde viral DNA havuzunun devamlılığı sağlanır (9). Diğer nükleokapsidler ise HBsAg ve HBeAg antijenleri ile endoplazmik retikulum içerisinde toplanır ve viral paketlenme, olgunlaşma ve tomurcuklanma ile hücreyi terk eder (83) (Şekil 2.3).



**Şekil 2.3.** HBV yaşam döngüsünün temsili şeması.

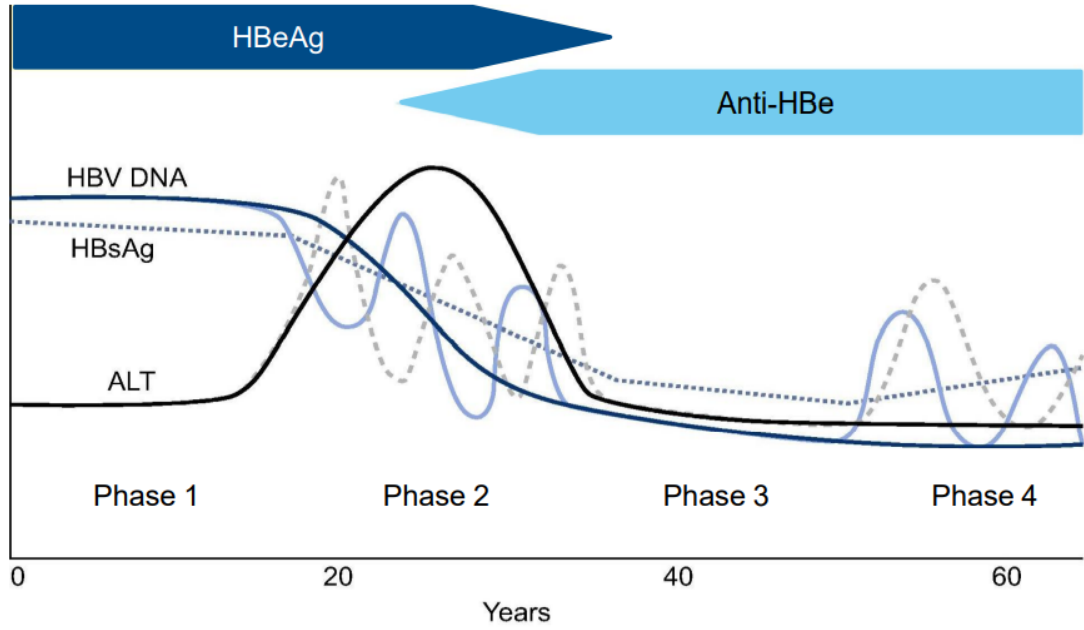
HBV zarf proteinleri aracılığıyla konak hepatosit hücre zarına tutunur ve virüs sitoplazmaya geçer (1). Viral nükleokapsid serbestleşir ve viral genom hepatosit çekirdeğine ulaşır (2-3). Viral rcDNA, cccDNA yapısına kavuşur (4). Hepatosit RNA polimeraz II enzimi aracılığıyla viral transkripsiyon meydana gelir ve viral mRNA'lar aracılığıyla viral proteinler sentezlenir (5). Pregenomik RNA, core antijeni tarafından çevrilir ve immatür nükleokapsid oluşur (6). İmmatür kapsid içerisinde revers transkriptaz aracılığıyla DNA sentezlenir ve “matür nükleokapsid” oluşur (7). Nükleokapsidler HBsAg ve HBeAg ile ER’de paketlenir ve tomurcuklanma ile hepatosidi terk eder. HBV, hepatit b virüsü; rcDNA relaxed circular DNA; cccDNA, covalently closed circular DNA; mRNA, messenger RNA; ER, endoplazmik retikulum. (Al-Sadeq ve ark.(84)’dan uyarlanmıştır.)

#### 2.1.4. HBV Enfeksiyonunun Seyri

HBV enfeksiyonunun seyri, konak immün sisteminin yanıtı, virüsün çoğalma ve evrimi ile çevresel faktörlere bağlıdır (85, 86). Yüzey antijeninin 6 aydan uzun süre saptanması “kronik HBV enfeksiyonu” olarak adlandırılmaktadır (87). Kişinin HBV

ile karşılaştığı yaş, hastalığın kronik olarak seyretmesinde en önemli faktördür (88). Karşılaşma yaşı perinatal dönemde ise %95, 1-5 yaş arasındaysa %20-30, erişkin dönemdeyse <%5 oranında kronik enfeksiyon tablosu ile sonlanır (88). EASL kılavuzuna göre kronik HBV hastalarında, her zaman birbirini takip etmemekle birlikte, enfeksiyonun 5 aşaması tanımlanmıştır (87).

İlk faz “HBeAg-pozitif kronik HBV enfeksiyonu (eski adıyla immün toleran faz)” olarak adlandırılır. Tipik özelliği yüksek viral çoğalmaya rağmen karaciğerde belirgin bir inflamasyon yanıtının olmayışıdır. HBV DNA düzeyi yüksek ( $>10^7$  IU/ml), HBeAg pozitif, serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi ise normal saptanır. Bu dönem haftalar içinde sonlanabilir veya on yıllarca sürebilir. İkinci faz, “HBeAg-pozitif kronik hepatit b” olarak adlandırılır. Bu faz HBeAg-pozitif immün aktif dönemindedir ve konak, virüse karşı immün yanıt geliştirmeye başlar. HBV DNA düzeyinde bir miktar azalma izlenir ( $10^4$ – $10^7$  IU/ml), HBeAg hala pozitifdir, serum ALT normal düzeyin üzerinde ( $>40$  IU/ml) saptanır ve histolojik olarak karaciğer dokusunda inflamasyon ilişkili hasar izlenir. Bu dönemden sonra HBeAg’nin ortadan kalkması ve anti-HBe sentezi (serokonversiyon) ile immün inaktif döneme geçilir; ALT normalleşir, HBV DNA düzeyi azalır ya da saptanamaz. Bu faz “HBeAg negatif kronik hepatit b enfeksiyonu (eski adıyla HBV taşıyıcısı)” olarak adlandırılır. Kronik HBV hastalarının %10-30 kadarında ise HBeAg’nin negatifleşmesine rağmen yüksek viral replikasyon devam eder ve karaciğer dokusunda inflamasyon gözlenir. Bu hastalarda ölçümlerde HBeAg’nin saptanamamasının nedeni, immün sistemin viral replikasyonu baskılaması değil, viral DNA’da meydana gelen mutasyon/mutasyonlar sonucu HBeAg sentezinin bozulmasıdır. Bu faz “HBeAg-negatif kronik hepatit b” olarak adlandırılır. Bu hastalarda nadiren (her yıl %1 oranında) HBsAg kaybolarak “spontan rezolüsyon” gelişir. Bu son faz, “okkült (çözülmüş HBV enfeksiyonu)” olarak adlandırılır. HBsAg ve karaciğer hastalığı tespit edilemez, ancak bu faz “kür” olarak anlaşılmamalıdır. Çünkü viral cccDNA hepatosit çekirdeklerinde bulunmaya devam etmekte birlikte immün sistem, enfeksiyonun aktivasyonunu engeller. Kemoterapötik ya da spesifik antiinflamatuvar ajanlara maruziyet durumlarında immün sistemin virüs replikasyonu üzerindeki bu kontrolü yitirilirse “reaktivasyon” meydana gelebilir.

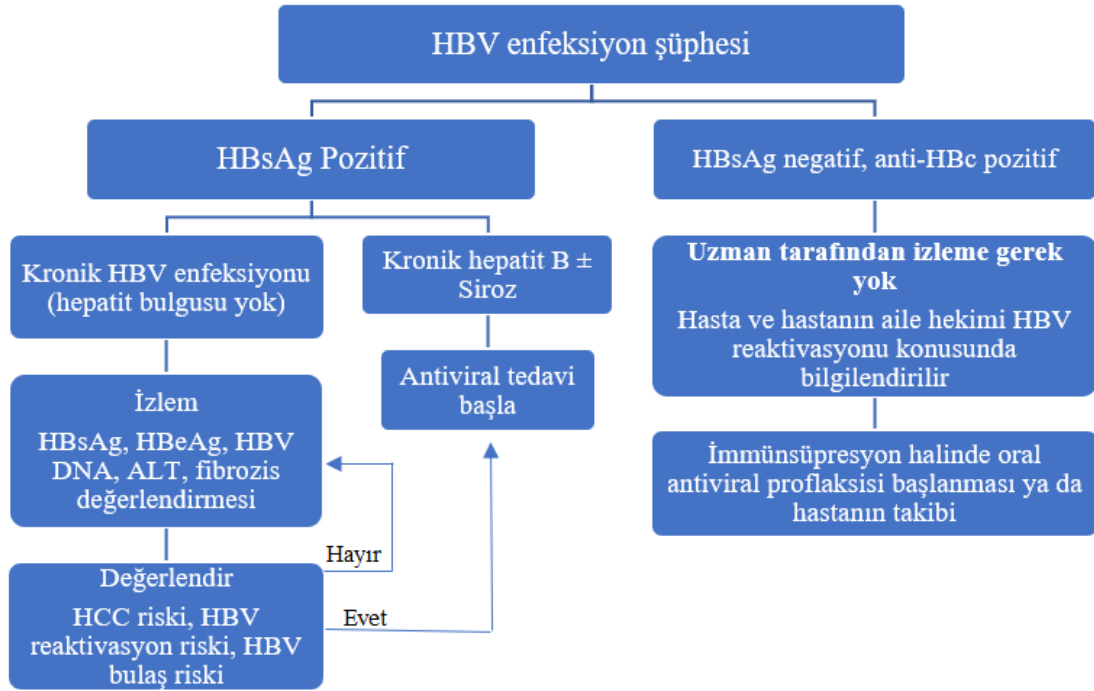


**Şekil 2.4.** Kronik Hepatit B enfeksiyonu fazları.

Faz 1: HBeAg pozitif kronik hepatit b enfeksiyonu, Faz 2: HBeAg pozitif kronik hepatit b, Faz 3: HBeAg negatif kronik hepatit b enfeksiyonu, Faz 4: HBeAg negatif kronik hepatit b (EASL klinik rehberi (87)'nden alınmıştır.)

### 2.1.5. Tanı ve Tedavi

EASL rehberlerinde (87) Hepatit B tanısı için spesifik bir yönerge bulunmamaktadır. AASLD rehberinde ise riskli gruplara yönelik HBV taramasında HBsAg, Anti-HBs ve Anti-HBc bakılması önerilmektedir (89). Bu üç belirteç ile hastalığın hangi fazda olduğu önemli ölçüde kestirilebilmektedir. 2017 yılında yayımlanan EASL rehberinde, kronik hepatit b tanısı, izlem ve tedavi kararlarının verilmesi amacıyla klinik, laboratuvar ve görüntüleme tekniklerinin kullanılması önerilmektedir (87). Viral belirteç olarak HBsAg, HBeAg, Anti-HBe, HBV DNA; Karaciğer hastalığının değerlendirilmesi amacıyla ALT ve fibrozis düzeyinin saptanması (tercihen elastografi ile) ve hastada siroz kliniği olup olmamasına göre tedavi algoritması geliştirilmiştir (Şekil 2.5.).



**Şekil 2.5.** Kronik hepatit b tedavi algoritması (EASL 2017 rehberi (87)'nden uyarlanmıştır.)

Kronik Hepatit B hastalarında tedavi endikasyonları (87):

- HBV > 2.000 IU/ml, ALT (>40 IU/ml) ve/veya karaciğer inflamasyon ya da fibrozis bulguları olan HBeAg negatif kronik hepatit B olguları,
- HBV DNA düzeyi ölçülebilecek düzeyde olan tüm sirotik olgular,
- HBV DNA >20.000 IU/ml ve ALT >80 IU/ml saptanan HBeAg pozitif olgular,
- 30 yaş üstü, ALT düzeyi normal, HBV DNA düzeyi yüksek HBeAg pozitif olgular (karaciğerin histolojik hasarından bağımsız olarak),
- Soygeçmişinde HSK, siroz ya da karaciğer dışı tutulum öyküsü olan kronik hepatit B.

Erişkin yaş döneminde akut enfeksiyon olgularının %95'i tedavi gerektirmeksizin rezolüsyona girmektedir. Ağır akut hepatit (INR >1.5 ve/veya sarılık

>4 hafta ve/veya akut karaciğer yetmezliği tablosunun gelişmesi) olguları dışında tedavi önerilmemektedir (90, 91). Ağır olgularda NA başlanması ve karaciğer transplantasyonu için değerlendirilmesi önerilmektedir (87).

Antiviral tedavinin esas amaçları:

- HBV DNA düzeyinde uzun dönem baskılama sağlanması,
- HBeAg pozitif olgularda HBeAg kaybının sağlanması (Anti-HBeAg serokonversiyonu olsun ya da olmasın)
- ALT düzeyinin normalleşmesi,
- HBsAg kaybının sağlanması (Anti-HBs serokonversiyon olsun ya da olmasın) olarak belirlenmiştir.

HBV'nin güncel antiviral ilaçları NA ve interferon preparatlarıdır (9, 87, 89). Kronik hepatit B olgularında tedavi onayı alan ilk ilaç, rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen interferon- $\alpha$  (IFN-  $\alpha$ ) olmuştur (92). Plasebo ile kıyaslandığında, HBeAg ve HBsAg serokonversiyonu yüksek, HSK ve siroz gelişimi daha az olarak izlenmiştir (93, 94). Sık enjeksiyon gerektirmesi ve kalıcı viral baskılama oranının düşük olması nedeniyle, yerini 2002 yılında FDA onayı alan uzun etkili PEG-IFN- $\alpha$ 'ya (Pegile interferon- $\alpha$ ) bırakmıştır (95).



**Tablo 2.2.** HBV Antiviral Tedavi Ajanlarının Karşılaştırılması (EASL kılavuzu (87)'ndan alınmıştır)

Özellikler	PegIFN $\alpha$	ETV, TDF, TAF
Uygulama yolu	Ciltaltı enjeksiyonlar	Oral
Tedavi süresi	48 hafta	Uzun dönem (seçilmiş olgularda yıllar sonra tedavinin kesilmesi düşünülebilir)
Tolare edilebilirlik	Düşük	Yüksek
Uzun dönem güvenilirliğe ilişkin endişe	Nadiren tedavi esnasında ortaya çıkan yan etkiler (psikolojik, nörolojik, endokrinolojik vb.)	Bazı NA ajanlarının kullanımı, böbrek fonksiyonlarında bozulma ve kemik hastalığı ile kesin olmayan şekilde ilişkilendirilmiş
Kontrendikasyon	Çok sayıda (Dekompanze siroz, kalp yetmezliği, otoimmün hastalıklar vb. komorbiditeler)	Yok (eGFR'ye göre doz ayarlaması gerekli <sup>1</sup> )
Strateji	Belirli bir süre verilen tedavi ile uzun dönem immün kontrolün sağlanması	Viral çoğalmanın baskılanması ile hastalık progresyonu ve hepatitin durdurulması
Viral baskılama etkinliği	Orta	Yüksek
HBeAg kaybına etkisi	Orta	İlk yıl düşük, uzun dönemde orta seviyeye ulaşmakta
HBsAg kaybına etkisi	Orta (NA tedavisine göre yüksek)	Düşük: HBeAg negatif hastalarda çok düşük ve HBeAg pozitif hastalarda zaman içinde yavaşça artmakta <sup>2</sup>
Tedavinin sonlanması ile relaps riski	Düşük (tedavi sonunda kalıcı viral yanıt sağlandı ise)	Yüksek: HBeAg negatif hastalıkta Düşük: HBeAg serokonversiyonu gerçekleşmişse
Tedavinin erken sonlandırılma endikasyonları	Var	Yok
Viral direnç gelişim riski	Yok	Minimal ya da yok <sup>3</sup>

PegIFN $\alpha$ , Pegile interferon alfa; ETV, Entekavir; TDF, tenofovir disoproksil fumarat; TAF, tenofovir alafenamid; NA, Nükleozid/Nükleotit analogları; eGFR, tahmini glomerüler filtrasyon hızı.

<sup>1</sup> TAF dışında tüm NA için eGFR <50 ml/dk halinde doz ayarlaması gereklidir (TAF için eGFR  $\geq$ 15 ml/dk ise doz ayarlaması gerekmez, eGFR <15 ml/dk ise kullanımı önerilmez).

<sup>2</sup> Serolojik yanıtta 4. yıldan sonra plato izlenir.

<sup>3</sup> TDF ve TAF için henüz direnç saptanmamıştır.

Lamivudin, bir deoksisitidin analogudur ve 1998 yılında FDA onayı alarak kullanıma giren ilk NA'dır (92). Revers transkriptaz inhibisyonu ile güçlü antiviral etkinlik göstermesine karşın, 5 yıllık tedavi ile %80'e ulaşan viral ilaç direnci bildirilmiştir (96). Sonrasında geliştirilen adefovir dipivoksil ve telbivudin moleküllerinde de ilaç direnci yüksek oranda izlenmiştir (92, 97). Daha güncel olarak

piyasaya sürülen NA prepatları olan Tenofovir (tenofovir disoproksil fumarat:TDF/tenofovir afeenamid:TAF) ve entekavir (ETV) tedavileri ile düşük oranda ilaç direnci izlenirken, viral replikasyon etkin şekilde baskılanmaktadır (92, 98). Güncel kılavuzlarda PEG-IFN- $\alpha$ , TDF, TAF ve ETV ilk basamak tedavide önerilmektedir (87, 89). Interferon tedavisi 48 hafta süre ile önerilmektedir (99). Bu sürenin sonunda HBsAg kaybı, HBeAg negatif olgularda %3 ve HBeAg pozitif olgularda %7 oranında gelişmektedir (99). 48 haftalık NA tedavisi ile HBsAg kayıp oranı daha düşüktür (Tablo 2.2) (100, 101) . NA tedavisi hayat boyu sürebilmektedir (99).

### 2.1.6. İmmünopatogenez ve Hepatokarsinogenez

HBV, hepatositler üzerinde doğrudan sitopatik etki göstermemektedir (102). Enfeksiyonun erken dönemlerinde, hücre içi viral bileşenler (HBeAg, HBX vb.), Toll-like reseptör (TLR) ve retinoik asit reseptörleri üzerinden doğal immün yanıtı inhibe eder (103, 104). Buna karşın doğal immün yanıt ilişkili interferon alfa, TLR aracılığı ile HBV üzerinde inhibe edici etki gösterir (85). Edinilmiş immün yanıtta ise CD8+ T hücresi temel görevi üstlenir (105, 106). Majör histokompatibilite kompleks (MHC) sınıf I molekülleri ile etkileşen CD8+ sitotoksik T hücreleri, enfekte hepatositlerde apoptozu uyarır ve interferon gama sentezi ile HBV çoğalmasını engeller (105, 106). Kronik hepatit B, hastalarda inflamasyon, apoptoz, nekroz ve proliferasyon döngüsüne neden olur (19). Bu süreçte erişkin hepatositler, yerlerini immatür hepatositlere ya da progenitör hücrelere bırakır (107). İnflamasyon sürecinde hücre dışı kollajen çatısında bozulma meydana gelir ve düzensiz onarım fibrozis ile sonuçlanır, böylece de siroz ve HSK'ya giden süreç başlar (1, 108). Diğer yandan, HBV olgularının %10-20'sinde siroz olmadan HSK gelişmektedir (33). Bu durum, HBV'nin kronik inflamasyon dışında doğrudan karsinogeneze yol açması ilişkilidir (19, 33). Revers transkriptaz enziminin, viral replikasyon işlevinin yanı sıra, viral genlerin konak hücre genomuna entegrasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (109). Mukarami ve ark. (110) yaptığı çalışmada, 68 HSK olgusunda konak-virüs etkileşim sekansları incelenmiş, HBV entegrasyonun ağırlıklı olarak hücresel sağkalım, proliferasyon ve ölümsüzlük ilişkili genlerde yoğunlaştığı gösterilmiştir. Çok sayıda çalışmada, viral genom ile etkileşimin konak hücrede delesyon, duplikasyon ve translokasyonlara neden olduğu

gösterilmiştir (111-113). Tüm bu nedenler, HBV DNA entegrasyonunun hepatokarsinogenezdeki rolünü açıklamaktadır (71).

HBx, hepatositler üzerinde çok yönlü etkisi olan bir viral proteindir (71, 114). Transkripsiyon aktivatörü olarak virüsün replikasyonu için konak hücre içerisinde uygun ortam oluşmasını sağlamaktadır; fakat bunu tam olarak nasıl gerçekleştirdiği halen net olarak bilinmemektedir (71, 114). Hücre bölünmesine etki eden “kontrol noktaları” ile proapoptotik proteinler, DNA tamiri, doğal bağışıklık sistemi ve hücre farklılaşması üzerinde inhibisyon gösterirken, DNA sentezi ve transkripsiyon faktörleri üzerinde destekleyici etki göstermektedir (115-119). Transgenik fare modellerinde HBx’in HSK’ya neden olduğu gösterilmiştir (120). HBx proteini temel olarak dört farklı yol üzerinden HSK gelişimine neden olmaktadır:

- 1- Epigenetik modifikasyonlar (miRNA ekspresyonu, DNA metilasyonu, histon asetilasyonu vb.),
- 2- Onkogen aktivasyonu ve tümör süpresör inaktivasyonu,
- 3- Mitokondriyal ve diğer proteinler ile etkileşim sonucu oksidatif stresin indüklenmesi,
- 4- Hepatosit genomuna entegre olarak genetik instabilite yaratması (121).

miRNA, protein kodlamayan, gen ekspresyonu üzerinde düzenleyici işlevi olan RNA yapılarıdır (122). Genellikle mRNA ile etkileşerek bozunmasına yol açmakta ve represör etki göstermektedir (123). HBV ilişkili kliniğin bozulması ile regülasyonu bozulmuş miRNA sayısı paralellik göstermektedir; Ji ve ark. (124) tarafından yapılan çalışmada; sağlıklı kontrollerde 37, asemptomatik HBV taşıyıcılarında 77, kronik HBV’de 101 ve HBV ilişkili akut karaciğer yetmezliği tablosunda ise 135 adet miRNA’nın regülasyonunda bozulma tespit edilmiştir. HBx proteinin regülasyonunu bozduğu miRNA’ların retinoblastoma tümör protein 53, WNT/beta-katenin sinyal yolağı, Janus kinaz sinyal yolağı, histon metilasyonu, farnesoid X reseptör, “transforming growth factor-beta (TGF- beta)” başta olmak üzere pek çok protein, reseptör ve sinyal yolağında bozulmaya yol açar (125). Sonuç olarak hücre siklusu,

apoptoz, immün yanıt ve fibrozis yanıtlarında bozulmaya neden olarak siroz ve HSK gelişimine katkıda bulunmaktadır (126-128).

DNA metiltransferaz (DNMT) enzimi, DNA metilasyonu yaparak epigenetik modifikasyonda rol almaktadır (19). Yang B ve ark. (129) tarafından yapılan çalışmada, HSK tümörlerinin %82'sinde, en az bir tümör supresör geninin hipermetilasyon ile inhibe edildiği gösterilmiştir. HBx proteinin DNMT1 transkripsiyonunu arttırarak, E-cadherin ve INK4A kaybına yol açtığı gösterilmiştir (130). INK4A kaybı hücre siklusunun regülasyonunda bozulmaya yol açarken, E-cadherin kaybı ise invazyon ve metastaz ile ilişkilidir (19).

HBx proteini, mitokondri membranının dış yüzeyine yerleşerek elektron transportunda bozulmaya yol açmaktadır (131). Azalan hücre solunum sonucu superoksit anyonlarında artış izlenir (131). Reaktif oksijen radikallerinin neden olduğu DNA hasarı ve epigenetik değişikliklerin HSK gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (132). Nükleer DNA'nın yanı sıra, mitokondriyal DNA'da gelişen hasarlanmanın da karsinogenezde rol alabileceği öne sürülmüştür (131).

HBV yaşam döngüsünde HBsAg ve HBeAg gibi proteinler endoplazmik retikulumda (ER) katlanır ve golgi aparatına aktarılır (133). Proteinlerin aşırı miktarda sekresyonu ya da mutant proteinler ER içerisinde yanlış katlanmaya neden olur ve inflamatuvar yanıtı uyarır (134). İnflamasyon, hücre içinde serbest oksijen radikallerini arttırarak karsinogenezde rol oynar (132).

## **2.2. Hepatosellüler Karsinoma**

### **2.2.1. Tarihçe**

Paleopatolojik incelemeler, insanoğlundan önce dünyada yaşamış canlılarda dahi tümörlerin var olduğunu göstermiştir (135). Tümörlere ilişkin ilk yazılı kayıt, M.Ö. 3000'li yıllarda yazılmış Edwin Smith Papirüs'ü olarak adlandırılan Antik Mısır medeniyeti ait belgedir (136). Bu papirüs, meme üzerinde şişkinlik yaratan ve ağır hastalığa yol açan tümörden bahseder ve tedavi edilemeyeceğini belirtir (136). Ebers ve Smith papirüslerinde de tümörlerden bahsedilmektedir; ancak inflamatuvar

şişliklerin ya da kronik ülserlerin kanser ile ayırımı yapılamamaktadır (137, 138). Antik Mısırlılar, tedavide tuz, eksizyon, koterizasyon, tuz ve arsenik içeren merhemleri kullanmışlardır (139). “Mısır merhemi” adı ile, 19. Yüzyıla kadar Avrupa’da kullanılmıştır (139). Günümüzdeki adlandırmanın temelleri M.Ö. 400’lü yıllarda yaşamış Hipokrat tarafından atılmıştır (138). Lezyondan çevreye uzanan yapıların oluşturduğu görüntü yengece benzetilmiştir; *καρκίνωμα* (karkinoma) kelimesi, Yunanca “yengeç” anlamına gelir (138). Karkinoma malign tümör, kanser ise ülser olmuş malign tümörlerin tanımında kullanılmıştır (140).

Kapadokyalı Aretaeus (MS 81-138), muhtemelen tarihte HSK’nın ilk tanımını yapan hekimdir (138). İskenderiye’de tıp eğitimi alan Aretaeus, karaciğerin inflamasyonu (hepatit), sonrasında karaciğerde gelişen “şişliğin” yerini “sertliğe” bırakması ile gelişen sarılık (scirrhus) kliniğini tariflenmiştir (141). 1812 yılında Laennec tarafından 1812 yılında yayınlanan “Dictionnaire des Sciences Médicales, par une Société de Médecins et de Chirugiens” adlı eserde primer karaciğer kanserinin tanımı yapılmıştır (138). Hepatosellüler karsinoma tanısı geçmiş çağlarda yalnızca karaciğerin makroskopik incelemesine dayalı olarak yapılabilmekteydi. 19. Yüzyılda dokuların mikroskopik değerlendirmesi mümkün olmuş ve modern tanımı yapılabilmıştır (138). Karaciğer kanserinin modern anlamda tanımının yanı sıra; patogenezi, kliniği ve mikroskopik yapısı Friedrich Theodor von Frerichs tarafından 1860 yılında yapılmıştır (142). HSK’nın detaylı patolojik sınıflaması, 100 olgunun patolojik incelenmesi ile Edmondson ve Steiner tarafından 1954’te yapılmıştır (143).

### **2.2.2. Epidemiyoloji**

Primer karaciğer kanseri, dünyada en sık görülen 6. Kanser olup, kanser ilişkili ölümlerin en sık 3. nedenidir (5). 2020 yılında dünya çapında yaklaşık olarak 906.000 olgu, 830.000 ölüm bildirilmiştir (144). Primer karaciğer kanseri, yaşam yılı kaybına yol açan ikinci en sık kanserdir (ilk sırada akciğer kanseri bulunmaktadır) (145). HSK, primer karaciğer kanserlerinin %75-95’ini oluşturmaktadır (1-4). Primer karaciğer kanseri insidansı küresel ölçüde incelendiğinde, 1990-2017 yılları arasında insidans 2 katına çıkmıştır (146). Yaşa göre standartlaştırılmış insidans oranlarında da artış izlenmektedir (146). Dünya nüfusunun yaşlanması, obezite prevalansının artışı ve

ikincil olarak NASH ilişkili HSK insidansının artışı sonucunda ilerleyen yıllarda primer karaciğer kanseri sıklığında artış beklenmektedir (146, 147). Cinsiyete göre karaciğer kanseri insidansı farklılık göstermektedir; erkeklerde insidans, kadınlara göre 2 ila 4 kat yüksektir (148). Bunun nedeni tam olarak aydınlatılmamış olmakla beraber; cinsiyet hormonları, epigenetik modifikasyon ve cinsiyete göre immün yanıtın farklılık göstermesi ile açıklanmaktadır (145).

HSK sıklığına benzer şekilde, ilk tanı yaşı da küresel ölçekte bölgesel farklılık göstermektedir. Japonya, Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde medyan tanı yaşı 60'ın üzerindedir (7). Uzak Doğu ve Afrika ülkeleri başta olmak üzere, HSK olgularının %83'ünün gelişmekte olan ülkelerdedir ve HSK olgularına genellikle 30-60 yaşlarında tanı konulmaktadır (7, 149). Afrika'daki HBV zemininde HSK gelişen olgularda ise tanı yaşı daha da gençtir ve 32,5-37,7 aralığında bildirilmiştir (150). Türkiye'de Alacacioğlu ve ark. (24) tarafından 2008 yılında yapılan çok merkezli çalışmada HSK'nın en sık nedeninin %44,4 ile HBV ve medyan tanı yaşı ise  $62 \pm 11,3$  olduğu bildirilmiştir.

HSK sağkalımı da dünya çapında değişiklik göstermektedir (7). HSK olgularında ortalama sağkalım süresi; Japonya'da 60 ay, Kuzey Amerika'da 33 ay, Avrupa'da 24 ay, Çin'de 23 ay, Afrika ülkelerinde ise 2,5 aydır (7, 151). Türkiye'de ise medyan sağkalım 14 ay olarak bildirilmiştir (24). Tarama programları ve etkin tedavi olanakları, sağkalım süresine etki eden en önemli faktörlerdir (151, 152). Tarama programları ile hastalığın erken evrede yakalanması sağkalıma belirgin şekilde uzatmaktadır. On dört ülkeden 18.031 HSK olgusunun retrospektif olarak değerlendirildiği BRIDGE çalışmasında sağkalım süreleri BCLC evre 1, 2, 3 ve 4 için sırası ile 80, 27, 15 ve 4 ay olarak bildirilmiştir (7).

### **2.2.3. Karaciğerin Mikromimari Yapısı**

Karaciğer parankimi lobüllerden oluşmaktadır. Altıgen şekilli hepatik lobüller, dış kısımda portal triad (hepatik arter, portal ven ve safra yolu) ile sınırlanırken, merkezde santral ven bulunur (153). Hepatositler, hem sayı (~%60) hem de hacim olarak (~%80) karaciğerin baskın hücre grubudur (154). Hepatositler, farklılaşmış (matür) hücre grubu olmasına karşın, kök hücrelere benzer şekilde, neredeyse sınırsız

bölünme-yenilenme kapasitesine sahiptir (155). Karaciğerde meydana gelen akut hasar durumunda, kök hücre havuzunun desteği olmaksızın kendini yenileme kapasitesine sahiptir (155, 156). Kronik hasarlanma (>1 ay) halinde ise, hepatositlerin rejenerasyon kapasitesi aşılır ve karaciğer kök hücre havuzu, hepatositlere farklılaşarak iyileşmeye katkıda bulunur (156, 157). Kök hücre havuzu, intrahepatik safra yollarında bulunan karaciğer progenitör hücreleri ve Disse aralığında bulunan karaciğer yıldız hücreleridir (158).

Karaciğerde bulunan diğer epitel hücre tipi kolanjiyositlerdir (153). İntrahepatik safra yollarını oluştururlar (153). Safra, bikarbonat ve su salgısından sorumludurlar (153). Kolanjiyositler, heterojen hücre gruplarıdır ve karaciğer progenitör hücreleri denilen kök hücre popülasyonu içerirler (157, 159).

Karaciğer yıldız hücreleri, Disse aralığında bulunurlar (160). Normal şartlarda A vitamini ve retinoid depolanmasından sorumlu olan yıldız hücreler, karaciğer hasarlanması durumunda, TGF- $\beta$  vb. sitokinler aracılığı ile miyofibroblastlara dönüşüm gösterirler (161, 162). Doku onarımının kronik evresinde temel görevi üstlenirler: çeşitli kemokin ve sitokin salınımı ile immün hücrelerin kemotaksisi; ekstrasellüler matris proteinlerinin (kollajen 1-3-6, laminin, fibronektin, proteoglikanlar vb.) sentez ve salınımı ile fibrozise giden süreçten sorumludur (153, 161, 163). Doku hasarı sonrası iyileşme sürecinde ise, metalloproteinaz tip 1 üretim ve salınımı ile fibroziste gerilemede görev almaktadır (164, 165). Yıldız hücrelerin, hasarlanma durumunda kolanjiyosit veya hepatositlere farklılaşarak onarıma katkıda bulunduğu gösterilmiştir (158).

Kupffer hücreleri, yıldız hücreler ile birlikte karaciğerin non-parankimal hücre grubunu oluşturmaktadır (153). Kupffer hücreleri, karaciğere yerleşik makrofajlardır, eksternal patojenlere karşı karaciğerin savunmasında rol alır. Karaciğer, immüntoleran bir organ olarak kabul edilir; bağırsak florasında bulunan bakteriyel ürünlere sürekli maruziyet olmasına karşın inflamatuvar yanıt kontrollüdür (166). Enfeksiyon ya da toksik maruziyet olması halinde Toll-like reseptör, patojen-hasar ilişkili moleküler desen (Pathogen/Damage associated molecular pattern, PAMP/DAMP) aracılığı ile sitokin ve kemokin salınımı ile inflamatuvar yanıt

oluştururlar (166, 167). Sitokin salınımı (ör. TGF- $\beta$ ) aynı zamanda yıldız hücrelerin uyarımı ve fibrozis sürecinde de rol alır (168).

#### 2.2.4. HSK Gelişimi

HSK gelişimine neden olan tanımlanmış risk faktörleri (169):

- Siroz.
- Kronik viral hepatit.
- Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD).
- HSK aile öyküsü.
- Kalıtsal hastalıklar (hemokromatozis, Wilson hastalığı, tirozinemi, glikojen depo hastalıkları vb.).
- Diabetes mellitus.
- Obezite.
- Çevresel kimyasallar (etanol, aflatoksin b1, vinil klorid vb.)

#### 2.2.5. Siroz

Risk faktörlerinin HSK gelişimine etkisi toplumlar arası değişim göstermekle birlikte, küresel ölçekte olguların %80'inden viral hepatitler sorumludur (170). Etiyolojiden bağımsız olarak; kronik inflamasyon, fibrozis, siroz ve neoplazi (HSK) sekansı, özellikle gelişmiş ülkelerde olguların çoğunluğunu (%80~90) oluşturmaktadır (171, 172). Sahra altı Afrika ve Uzak Doğu ülkelerinde ise %30-50 oranında siroz olmaksızın HSK geliştiği bildirilmiştir (6, 173).

Karaciğer hasarlanmasına neden olan etkenler (NASH, etanol, mikrobik enfeksiyon vb.) inflamatuvar yanıt tetikler (171). Akut inflamatuvar yanıt, hızla başlayan ve saatler ya da günler ile ifade edilebilecek süre içerisinde sonlanan süreci tanımlar (174). Bu süreçte hasarlanmış hepatositler uzaklaştırılır ve fizyolojik yara



iyileşmesi gerçekleşir (171). Eğer süreç başarısız olursa, kronik inflamasyon olarak tanımlanan süreç başlar (174). Bir aydan uzun süren inflamasyon “kronik” olarak tanımlanır, siroz ve HSK’ya ilerleyen süreç başlar (171, 174). Akut inflamasyonda hepatosit rejenerasyonu onarım için yeterlidir; ancak kronik inflamasyonda rejenerasyonun yetersiz olduğu gösterilmiştir; bu durum hücre yaşlanma veya hücre döngüsünde duraksama ile açıklanmaktadır (175) . Karaciğer kök hücre havuzu, rejenerasyonda ikinci hattı oluşturur (171). Sirotik karaciğerde, rejenerasyon nodüllerinde sıklıkla rastlanan ve eş zamanlı hepatik (heppar1) ve biliyer (sitokeratin 19) ekspresyon gösteren hücrelerin karaciğer kök hücre havuzundan köken aldığı düşünülmektedir (176). Yıldızlı hücrelerin inflamasyon sonucu miyofibroblasta dönüşmesi ve ekstrasellüler matriks mimarisinin bozulması rejenerasyon nodüllerinin oluşumunda görev almaktadır (168, 177). Rejenerasyon nodüllerinden HSK’ya giden süreç net olarak açıklanamamıştır; ancak inflamasyon sonucu kök hücre ve hepatosit gruplarında biriken ve tamir edilmemiş DNA hasarı ve epigenetik değişimlerin birikimi sonucu malign transformasyonun geliştiği ileri sürülmektedir (171). TERC/TERT (Telomerase Reverse Transkriptase, TERC; Telomerase RNA’yı kodlayan gen, TERT) mutasyonları sonucunda telomeraz aktivasyonun gerçekleşmesi; hücre döngüsünü kontrol eden p53, Retinoblastom proteini vb. proteinlerin ekspresyonunda azalma; Ras vb. onkogen yollarında aktivasyon, oksidatif stres sonucu meydana gelen genetik instabilitenin HSK oluşumunda rol aldığı gösterilmiştir (171, 178, 179).

### 2.2.6. Aflatoksin

Aspergillus mantar cinsleri (örn: *flavus*, *parasitus*, *nomius*) tarafından sentezlenen aflatoksin 1960’lı yıllarda keşfedilmiştir (180, 181). Tahıl ve yağlı yoğumlar, kuruyemiş, fındık, ceviz vb. gıda maddeleri; ürünlerin yetiştirilmesi, hasadı ya da depolanması esnasında aspergillus türleri tarafından kontamine edilebilir (180, 181). Yüksek nem ve sıcaklık kontaminasyonu kolaylaştıran faktörlerdir (180, 181). Mikotoksinlere maruziyet oral alım, cilt veya solunum yolu ile gerçekleşebilir.

Aflatoksinler 4 ana gruba ayrılır: Aflatoksin b1 (AFB1), aflatoksin b2 (AFB2), aflatoksin g1 (AFG1) ve aflatoksin g2 (AFG2). B ve G adlandırması, morötesi ışın

altında mantarın verdiği renge göre yapılmıştır (182). Mavi renk (blue) b harfi, yeşil (green) g harfi ile adlandırılmıştır (182). AFP1, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (International Agency for Research on Cancer, IARC) tarafından “insanlar için karsinojenik” olarak tanımlanmıştır (169). AFP1, prokarsinojendir, sitokrom P450 enzimi (CYP450s) tarafından AFB1-8,9-epoksid molekülüne dönüştürülür (183). AFB1-8,9-epoksid, DNA’da tek zincir ve çift zincir kırıklarına neden olmaktadır (183-185).

AFB1 temel olarak karaciğeri hedef almaktadır (169). Gelişmekte olan ülkelerde HSK olgularının %5-28’inden sorumlu tutulmaktadır (169). Spesifik olarak p53 proteinini kodlayan gende 249. kodonunda G>T dönüşümüne neden olmaktadır (186). Bu mutasyon, p53 proteininde inaktivasyona yol açar (185). Epidemiyolojik çalışmalarda, spesifik p53 mutasyonuna bakılarak AFB1 maruziyeti olup olmadığı belirlenir (186, 187). Ülkemizde Özdemir ve ark. (188) tarafından 50 HSK olgusunda p53 kodon 249 mutasyonu araştırılmış ve 1 olguda (%2) bu mutasyon saptanmıştır. Buna karşın, ülkemizde tahıl ürünlerinde AFB1 saptandığı çok defa bildirilmiştir (189-193).

AFB1, hepatit b virüs enfeksiyonu ile birlikte, HSK gelişiminde sinerjistik etki gösterir (194). Mekanizma çok açık olmamakla birlikte; kronik HBV enfeksiyonun sitokrom p450 sistemini aktive edebileceği, inflamasyonun neden olduğu hepatosit nekroz ve rejenerasyonun p53 mutasyonuna eğilimi arttırabileceği, AFB1 tarafından gelişen DNA hasarının viral proteinler tarafından inhibe edilebileceği öne sürülmüştür (194).

### **2.2.7. Hepatit B ve Hepatit C Virüsleri**

Kronik hepatit B ve C enfeksiyonları, küresel ölçekte HSK olgularının %80’inden sorumlu tutulmaktadır (8, 173). Dünya üzerinde 257 milyon kronik HBV, 57 milyon kronik HCV olgusu olduğu tahmin edilmektedir (195, 196). Kronik HCV olgularının %10-20’inde siroz ve/veya HSK gelişimi izlenmektedir (195, 197). HCV, Kuzey Amerika, Avrupa, Japonya, Orta Asya ve Kuzey Afrika’da HSK gelişiminin önde gelen nedenidir (6, 7).

1940'lı yıllarda "serum hepatiti" kavramı ortaya atılmış, hepatit A virüs (HAV) Feinstone ve ark. tarafından 1973'te, Hepatit B virüs ise Blumberg ve ark. tarafından 1968 yılında tanımlanmıştır (37, 42, 198). 1970'li yıllarda serolojik testler ile her iki hastalığa tanı konulması mümkün olmuştur. Bu dönemde her iki virüse ait enfeksiyon kanıtının saptanamadığı, parenteral bulaşan hepatit etkeni saptanmış, Non-A Non-B hepatit (NANBH) kavramı ortaya atılmıştır (199). HCV, moleküler genom analizleri ile 1989 yılında tanımlanabilmiştir (200).

HCV, *Flaviviridae* ailesine ait tek zincirli, zarflı RNA virüsüdür (201). 6 farklı genotip tanımlanmıştır (201, 202). Tip 1, ülkemizde baskın olan genotiptir (202). HCV'ye yönelik aşı henüz geliştirilememiştir.

HCV, parenteral yol ile bulaşmaktadır; kan transfüzyonu, perinatal (vertikal) geçiş, IV madde kullanımı, riskli cinsel davranış bulaş yollarına örnek gösterilebilir (201). Olgularda, bulaştan bir hafta sonra viral RNA saptanabilmektedir (203). Antikor yanıtı ise 20 ila 150 gün sonra saptanabilmektedir (204). Akut enfeksiyon %60-70 oranında asemptomatik, %20-30 oranında sarılık, %10-20 oranında nonspesifik semptomlar (karın ağrısı, halsizlik vb.) izlenmektedir. Olguların ~%30'unda spontan iyileşme gerçekleşir (205, 206). ~%70 olgu ise kronik hepatit tablosuna ilerler (201).

2009-2010 yıllarında yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre, Türkiye'de HCV prevalansının 275,000 (%0,5) ila 494,000 (%0,96) arasında olduğu tahmin edilmektedir (23, 207). Alacacıoğlu ve ark. (24) tarafından 2008 yılında yapılan çok merkezli araştırmada, 221 HSK olgusunun 47 (%21,3)'sinde HCV, ikinci en sık etiyolojik neden olarak saptanmıştır. 2013 yılında, ikinci nesil direkt etkili antiviral (Direct-Acting Antiviral(s), DAAs) ajan Sofosbuvir, FDA tarafından onaylanmıştır. HBV'nin aksine, DAA ile 8 hafta gibi kısa bir tedavi süresi ile kür elde edilebilmektedir (201). 2015 yılında Türkiye Sağlık Bakanlığı tarafından kullanımı onaylanmıştır (208). 2018 yılında ise HCV eliminasyon programı başlatılmıştır (208). 2030 yılına kadar, kronik HCV olgularının %35, HCV ilişkili HSK ve dekompanze sirozda ise %10-25 düşüş beklenmektedir (208).

### 2.2.8. Alkol

Alkol (Etanol) tarihçesi antik çağlara kadar uzanmaktadır (209). Alkolün siroz ve yağlanma ile ilişkisi ise 1800lü yıllarda gösterilmiştir (138). Alkolün HSK ile ilişkisi ise 1960lı yıllarda gösterilmiştir (210). 1988 yılından beri, IARC tarafından Grup 1 karsinogen kabul edilmektedir (211).

Taniai (212) tarafından belirtildiği üzere, WHO raporunda, dünyada 280 milyon kişide (>15 yaş popülasyonun %4,1'i) alkol kullanım bozukluğu olduğu bildirilmiştir. Ağır alkol kullanımı; kadınlar için haftada 8 birimden fazla alkol, erkekler için ise haftada 15 birimden fazla alkol alımını ifade eder (213). Ağır alkol kullanan bireylerin %10-20'sinde siroz geliştiği bildirilmiştir (214). Alkol ilişkili sirozda yıllık HSK insidansı ise %1,9-2,6 olarak bildirilmiştir (212).

Türkiye'de 15 yaş üstü nüfusta ağır alkol kullanımı, erkeklerde %2,8, kadınlarda ise %0,2 olarak bildirilmiştir (169). Yaşa göre standardize edilmiş alkol ilişkili siroza bağlı ölüm ise, erkeklerde 100.000'de 14,2, kadınlarda 7,5 olarak bildirilmiştir (169).

Etanol, hücre içerisinde 3 farklı yolak üzerinden okside edilir (215, 216): Sitoplazmada alkol dehidrojenaz, mitokondride CYP2E1, peroksizomda ise katalaz aracılığı ile asetaldehite dönüştürülür. Asetaldehit reaktif bir molekül olup proteinler ile etkileşerek DNA tamir mekanizmalarında bozulma, lipid peroksidasyonu ve mitokondri hasarına neden olur. CYP2E1 enzimi ile asetaldehit dönüşümü esnasında serbest oksijen radikalleri salınımı gerçekleşir, mitokondri ve DNA hasarına yol açar. Nikotinamid adenin dinükleotit (NAD), bu dönüşüm esnasında hidrojen ile indirgenir ve NADH formuna dönüşür; NAD/NADH oranında artış yağlanmaya neden olan metabolik yanıtı neden olur.

Etanol, bağırsak epitel bariyerinin geçirgenliğini arttırarak florada bulunan bakterilerden kaynaklanan lipopolisakkaritlerin (LPS) portal dolaşıma yüksek oranda geçişine neden olur. Kupffer hücreleri, TLR 4 reseptörleri üzerinden aktive olur ve TNF- $\alpha$  ve interlökin-6 vb. sitokinlerin salınımı ile inflamasyona neden olur (217).

Özetle etanol; yağlanma, steatohepatit ve siroza neden olarak karaciğer mikromimarisi ve fonksiyonunda bozulmaya yol açar (218). Alkol ilişkili HSK gelişiminde etkili mekanizmalar (169, 219-221):

- Asetaldehit oluşumu ile doğrudan DNA ve protein hasarı gelişimi,
- Sitokrom P450 aracılı metabolizma esnasında reaktif oksijen radikallerinin ortaya çıkması ve DNA hasarına neden olması,
- İmmün yanıtta değişim ve karaciğerde inflamasyona neden olması,
- Hücre içi “tek karbon” metabolizmasında bozulma meydana gelmesi, metilasyonda bozulma ve gen ekspresyonunda değişim,
- NADH/NAD<sup>+</sup> oranında artış ve metabolik reaksiyonlarda değişim (steatoz vb.)
- Mitokondri hasarı ve hipoksi.

### **2.2.9. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı**

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), hepatosit sitoplazmasında yüksek miktarda trigliserid depolanması (steatoz) sonucu hepatosit hasarı ve inflamasyon (Non-alkolik steatohepatit, NASH) sonucu siroz ve HSK ilerleyen klinik spektrumu ifade eder (222). Temel nedeni obezite olup, batı toplumlarında nüfusun %40'ı etkilemektedir (222). Obezite dışında hipertansiyon, insülin direnci, dislipidemi ile ilişkisi gösterilmiştir (222). NAFLD olgularının küçük bir bölümü (<0%15) siroz ve/veya HSK kliniğine ilerler; ancak HSK gelişiminin yaklaşık yarısı siroz olmaksızın gelişmektedir (223).

Obezite, antropometrik ölçümler, biyoempedans analizleri, görüntüleme teknikleri ile tanımlanabilir; pratikte ise vücut ağırlığının (kilogram) metrekaresi cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile elde edilir (Vücut kitle indeksi, VKI) (224). WHO sınıflamasına göre, VKI <18,5 kg/m<sup>2</sup> yetersiz beslenme, 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup> normal kilo, 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> fazla kilolu, ≥30 kg/m<sup>2</sup> obez ve ≥40 kg/m<sup>2</sup> morbid obez olarak tanımlanmaktadır (225). WHO raporuna göre, 2017 yılında Türkiye’de obezite

oranı %32,1 olarak belirtilmiştir (225). Değertekin ve ark. (226) tarafından 2021 yılında yayınlanan çalışmada ise, 113.239 kişi değerlendirilmiş, obezite oranı %63,5, NAFLD oranı ise %48,3 olarak saptanmıştır.

Kronik yüksek kalori girişi ile yağ dokusunda artış, dağılım oranında değişim (viseral yağlanma) ve metabolik değişim sonucu leptin salımında artış, adiponektin salınımında azalma ve inflamatuvar sitokin salınımında artış izlenir (227, 228). Leptin, normal şartlarda iştahı düzenlerken, yüksek miktarda salınım halinde inflamasyon, fibrozis ve hücre bölünmesini uyaran etkileri ortaya çıkar (229, 230). Adiponektin ise anti inflamatuvar, anti anjiojenik etkinlik gösterir (229, 230). Sonuç olarak inflamasyon, lipotoksisite ve insülin direnci ortaya çıkar (228).

Lipotoksisite, lipid birikimi sonucu hücre veya doku düzeyinde hasarı ifade eder (231, 232). Oksidatif hasar, ER stresi, inflamatuvar yanıtı tetikleyerek hasarlanmaya neden olmaktadır (231, 233). İnflamatuvar, antiojenik ve insülin direnci nedeniyle Insulin-like growth faktor-1 (IGF-1) maruziyetinin onkogeneze katkıda bulunduğu düşünülmektedir (223).

### **2.2.10. HSK'nın Diğer Nedenleri**

Diğer kronik karaciğer hastalıkları, örneğin kronik biliyer kolanjit, genetik ya da metabolik hastalıklar siroz ve HSK gelişimine neden olabilmektedir (173, 234). Bu hastalıklar, dünya çapında HSK etiyojisinin <%5 ila %10'undan sorumludur (173).

### **2.2.11. Koruyucu Faktörler**

Gözlemsel çalışmalarda kahve, statinler, aspirin ve metforminin koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir; ancak randomize kontrollü çalışmalar ile doğrulanmamıştır (235-238). EASL 2018 rehberinde, miktar belirtilmemekle birlikte kahve tüketimi önerilmektedir (239).

HSK'nın küresel ölçekte en önemli etiyojistik nedeni olan kronik viral hepatitlerden korunma ve olguların tedavisi, HSK insidansının azaltılmasında etkilidir. Aşılama, HBV bulaşının önlenmesinde en etkili yöntemdir (240). Kan transfüzyonundan önce tarama yapılması, tek kullanımlık delici-kesici tıbbi

malzemelerin kullanılması ile iyatrojenik HBV ve HCV bulaşın azaltılmasını sağlamaktadır (173). Farmakolojik tedavi ile HBV baskılanmasının, non-sirotik olgularda HSK gelişimini %60 oranında azalttığı, direkt etkili antiviral ajanlar ile HCV olgularında kalıcı viral yanıt elde edilmesi halinde HSK riskinde %76 azalma olduğu gösterilmiştir (241, 242).

Yüksek kalori ile beslenmesinin azaltılması ile obezitenin önlenmesi ve NAFLD insidansının azaltılması, ağır alkol tüketiminin azaltılması önerilmektedir (234).

Aflatoksin maruziyetinin azaltılması amacıyla; aspergillus enfeksiyonuna dirençli soydan gelen tarım ürünlerinin ekilmesi, paketlenmemiş gıda satışının önlenmesi, depolama koşullarının denetlenmesi ve düzenlenmesi, piyasaya sürülen gıda ürünlerinin aflatoksin düzeylerinin kontrol edilmesi önerilmektedir (169, 243) .

#### **2.2.12. HSK'da Tarama**

HSK taraması, erken tanı ve küratif tedavi olanağı sağlayan ikincil koruma yöntemidir (234). Siroz gelişen olgular ya da yüksek riskli Hepatit B olguları için HSK taraması önerilmektedir (244).Yüksek riskli HBV olguları; >40 yaş Asyalı erkekler, >50 yaş Asyalı kadınlar, HSK aile öyküsü olan HBV taşıyıcıları, Afrika kökenli kronik HBV olguları olarak tanımlanmaktadır (244). 5 ülkeden, entekavir/tenofovir tedavi altında izlenen 1815 HBV olgusu ile yapılan PAGE-B çalışması ile 5 yıl içerisinde HSK gelişimini öngörebilecek risk skorlaması yapılmıştır (245). Yaş, cinsiyet ve trombosit düzeyi kullanılarak yapılan skorlamada yüksek risk skor grubuna dahil olan HBV olgularına HSK taraması yapılması, EASL klinik rehberinde önerilmektedir (30, 245).

EASL ve AASLD, HSK taraması olarak 6 ayda bir abdominal ultrason ile görüntüleme önermektedir. Alfa fetoprotein, lektin reaktif alfa fetoprotein ve des-gama-karboksil protombin başta olmak üzere biyobelirteçlerin tarama testi olarak kullanılması maliyet etkin bulunmamakta ve önerilmemektedir.

### 2.2.13. Tanı

Geçmişte HSK tanısı, histopatolojik olarak konulmaktaydı (246). Yüzeysel organlara (meme, tiroid vb.) göre batin içi organ olan karaciğerden biyopsi yapılması daha risklidir; %2,5 oranında kanama, %1,6 ila %5,1 arası değişen oranlarda tümör ekimi, %0,06 oranında mortalite bildirilmiştir (246-248). 1990'lı yıllardan itibaren görüntüleme teknikleri ile tanı konulması için çok sayıda çalışma yapılmıştır (246). HSK'nın tipik kontrastlanma paterni (arteryel fazda hipervasküler görünüm, portal (geç) fazda ise kontrast kaybı) göstermesi ve görüntüleme ile tanı konulması üzerine yapılan çalışmaların verilerinin birikmesi sonucu, 2011 yılında LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System) sistemi ortaya atılmıştır (246). Bu sistemde, tümörün interval dönemde büyümesi, kontrastlanma paterni ve tümör boyutu parametreleri kullanılarak karaciğer lezyonları beş gruba ayrılmaktadır, LI-RADS 5 olarak sınıflanan lezyon biyopsiye gerek duyulmadan HSK kabul edilmektedir (249).

### 2.2.14. Evreleme

Kanser evreleme sistemleri, hastaların prognozlarının tahmin edilmesini ve doğru tedavinin verilmesini sağlamaktadır. Evreleme, bilimsel araştırmalarda ortak dil kullanılabilmesine de olanak sağlamaktadır (250). HSK tümörü heterojen doğadır, ayrıca risk faktörleri ve tedavi olanakları ülkeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir (26, 71).



**Tablo 2.3.** Literatürde öne çıkan HSK skorum/evreleme sistemleri ve içerdikleri parametreler

Evreleme Sistemi	Karaciğer fonksiyonel rezervi	Performans durumu, semptom	AFP	Tümörün Özellikleri				Diğer
				Sayı	Boyut	Vasküler invazyon	Metastaz	
Okuda (1985)	Asit, albümin, bilirubin				+			
CLIP (1998)	Child-Pugh skoru		+	+	+	+		
French (1999)	Bilirubin	Karnofsky skalası	+			+		ALP
BCLC (1999)	Child-Pugh skoru	ECOG PD		+	+	+	+	
CUPI (2002)	Asit, albümin	Semptomlar	+	+	+	+	+	ALP
JIS (2003)	Child-Pugh skoru			+	+	+	+	
Tokyo (2005)	Albümin, bilirubin			+	+			
BALAD (2006)	Albümin, bilirubin		+					AFP-L3, DCP
ALPCS (2008)	Child-Pugh skoru	Semptomlar	+		+	+	+	
TIS (2010)	Child-Pugh skoru	Semptomlar	+	Toplam tümör hacmi				
MESIAH (2012)	MELD, albümin		+	+	+	+	+	Yaş
HKLC (2014)	Child-Pugh skoru	ECOG PD		+	+	+	+	
IT.A.LA.I.C A (2016)	Child-Pugh skoru	ECOG PD	+	+	+	+	+	

HSK: hepatosellüler karsinoma; CLIP: Cancer of the Liver Italian Program; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; CUPI: Chinese University Prognostic Index, JIS: Japan Integrated Staging; BALAD: bilirubin-albümin-AFPL3-AFP-DCP; ALPCS: advanced liver cancer prognostic system; MESIAH: model to estimate survival in ambulatory HCC; HKLC: Hong Kong Liver Cancer; AFP alpha-fetoprotein; AFP-L3: AFP-Lens culinaris aglütinin-reaktif; DCP: des-gama-karboksi protrombin; ECOG PD: Eastern Cooperative Oncology Group performans Skoru; ALP, Alkalen fosfataz (Karademir (26)'den alınmıştır.)

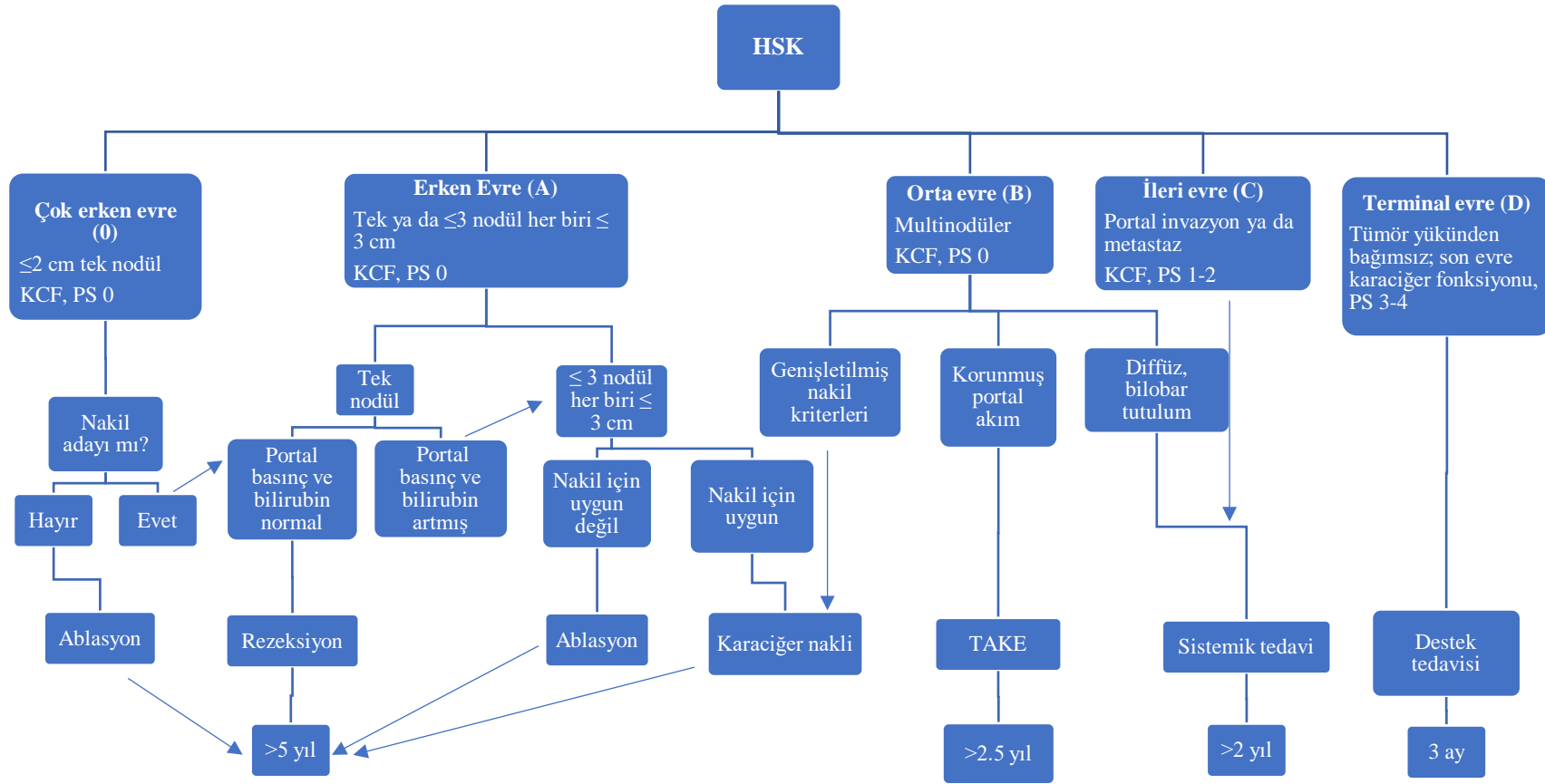
Sağkalıma etki eden faktörlerin incelendiği çok sayıda çalışma yapılmıştır. Çok değişkenli Cox sağkalım analiz sonuçlarında anlamlı bulunan faktörler ve/veya uzman görüşleri kullanılarak evreleme sistemleri ortaya atılmıştır (Tablo 2.3) (28, 251-253). Evreleme sistemleri genel olarak üç temel değişkene dayanmaktadır; karaciğer

fonksiyonel rezervi, hastanın performans durumu ve tümör yükü (çapı, sayısı, metastaz, portal ven invazyonu) (26). Çoğu merkez, kendi hasta gruplarından elde ettikleri veriler ve deneyimler ile bu sistemleri geliştirmişlerdir. Farklı merkezlere ait hasta grupları etnisite, etiyoloji ve verilen tedaviler bakımından farklılık göstermektedir. Bu nedenle pek çok merkez, son 20 yılda kendilerine ait evreleme sistemi geliştirmiştir; ancak küresel ölçekte kabul görüp kullanılan bir evreleme sistemi bulunmamaktadır (26).

Hastalığın evresine göre hastalara uygulanan tedaviler de değişiklik göstermektedir (28, 251). BCLC ve Hong Kong Karaciğer Kanseri Evreleme Sistemi (Hong Kong Liver Cancer Staging System, HKLC) evrelere göre tedavi seçeneği sunmaları ile diğer evreleme sistemlerinden ayrılmaktadır (26, 28, 34).

BCLC, 1999 yılında kohort çalışmaları ve randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarına dayanarak öne sürülmüştür (Şekil 2.6) (28, 250). BCLC ile ilk kez evrelere göre kanıta dayalı tedavi önerisi verilmiştir. EASL tarafından BCLC'nin öne sürdüğü tedavi yaklaşımı kabul görmüştür (30).

BCLC'de karaciğer fonksiyonel rezervi temel olarak Child-Pugh skoru ile, performans durumu ise ECOG-PS ile saptanmaktadır (Tablo 2.4 ve 2.5). Child Pugh skorunda ensefalopati ve asit puanlamaları subjektif olarak yapılmaktadır; örneğin asit düzeyinin hafif ve orta düzey ayrımında objektif bir kriter bulunmamaktadır (254). Ayrıca asit gelişiminde tümörün doğrudan etkisi olabilmektedir (254). ECOG performans skorlaması ise hastanın günlük aktiviteleri, fiziksel kapasitesi ve öz bakımını karşılayabilme yeteneklerini subjektif olarak değerlendiren ve gruplandıran sistemdir (Tablo 2.5) (256). Her iki sistem de subjektif olmasına karşın, hekimlerin klinik kararını etkilemesi ve sağkalım ile korele olması nedeniyle BCLC evrelemesinde kullanılmaktadır (28).



**Şekil 2.6.** BCLC evreleme ve tedavi stratejisi.

Hastalık beş evreye ayrılmakta, her evre için tedavi önerisi verilmekte ve prognoz tahmini belirtilmektedir. BCLC 2022 güncellemesi (255)'nden alınmıştır. Diyagramda yalnızca 1. basamak tedaviler belirtilmiştir. HSK, hepatosellüler karsinoma; KCF, karaciğer fonksiyonları korunmuş; AFP, ALBI skoru, Child-Pugh, MELD ile belirlenmektedir. PS, performans skoru: ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) ile belirlenmektedir. TAKE, trans arteriyel kemoembolizasyon; ALBI, albümin-bilirubin; AFP, Alfa fetoprotein; MELD, model of end-stage liver disease, BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer

BCLC batılı ülkelerde yaygın olarak kullanılmaktadır, temel alınan kohort ve RCTs populasyonu çoğunlukla HCV zemininde yer almaktadır (28). Buna karşın, 2014 yılında öne sürülen HKLC, daha çok uzak doğu ülkelerinde kullanılmaktadır ve ağırlıklı olarak HBV zemininde HSK gelişen popülasyon verileri üzerinden geliştirilmiştir (34). HBV zemininde gelişen HSK'de siroz sıklığının daha az olması, daha genç yaşta ortaya çıkması ve modelin geliştirildiği ülke olan Çin'de HSK insidansının daha yüksek olması gibi nedenler ile HKLC, BCLC'ye göre daha agresif tedavi önerileri vermektedir (33, 34, 234). Örneğin, Çin'de yapılan iki ayrı araştırmada, çoğunlukla HBV kökenli HSK olgularında, BCLC evre B'de (orta evre) rezeksiyon yapılmasının, kemoembolizasyona göre sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (257, 258). BCLC ise bu aşamada kemoembolizasyon önermektedir (28). Türkiye HBV endemik bir ülke olup, HSK olguları ağırlıklı olarak HBV zemininde gelişmektedir (23-25, 68). Bu nedenle BCLC'nin tedavi önerileri, Türk popülasyonu için uygun olmayabilir (35).

**Tablo 2.4.** Child-Pugh Skorlama sistemi (Tsois ve ark. (259)'dan alınmıştır)

Parametreler	1 puan	2 puan	3 puan
Albümin	>3,5 g/dL	2,8-3,5 g/dL	<2,8 g/dL
Bilirubin	<2 mg/dl	2-3 mg/dL	>3 mg/dL
INR	1,7	1,7-2,3	>2,3
Asit	Yok	Hafif	Orta
Ensefalopati	Yok	Evre 1-2	Evre 3-4

INR: International normalized ratio.

Child Pugh A: 5-6 puan

Child Pugh B: 7-9 puan

Child Pugh C: 10-15 puan

**Tablo 2.5.** ECOG performans skoru (Oken ve ark. (256)'dan alınmıştır)

Evre	ECOG performans durumu
0	Fiziksel kısıtlama yok, tam aktif
1	Ağır fiziksel aktivitelerde kısıtlanma mevcut, masabaşı işleri yapabilir
2	Öz bakımını yapabilir fakat çalışamaz haldedir, günün >%50'sini yatak dışında geçirir
3	Öz bakım kısıtlıdır, günün >%50'sini yatak içinde ya da oturarak geçirir
4	Öz bakım aktivitesi yapamaz, günün tamamı yatak içerisindedir
5	Ölü

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group

### 2.2.15. Tedavi

HSK'nin yönetimi, karmaşık karar alma süreçleri gerektirmektedir. HSK tümör yükü ve komorbiditeler dışında altta yatan karaciğer fonksiyonel rezervi de göz önünde bulundurulmalıdır (234). Pek çok tedavi, karaciğer disfonksiyonunu şiddetlendirebilir. Tedavi olanaklarının çeşitliliği de göz önünde bulundurulduğunda multidisipliner yaklaşım ile en iyi sonuç alınabilmektedir (260).

### 2.2.16. Rezeksiyon

Cerrahi rezeksiyona uygun, portal hipertansiyon bulguları olmayan olgular için önerilmektedir (261). Portal hipertansiyon, hepatik venöz basınç gradiyentinin  $\geq 10$  mmHg olmasıdır; pratikte ise özefagus varisleri ve/veya splenomegali ile birlikte trombosit sayısının  $\leq 100.000/\text{mm}^3$  olması ile tanımlanır (261). Rezeksiyon, kür şansı olan bir tedavi yöntemidir; ancak hastaların  $\sim 55\%$ 'inde relaps izlenmektedir (262). Patolojik incelemede mikrovasküler invazyon, satellit nodül vb. bulguların varlığı relaps riskinin yüksek olduğunun göstergesidir; BCLC, bu olgularda rezeksiyon sonrası kurtarma tedavisi olarak transplantasyon önermektedir (262, 263). Kaynakların kısıtlı olduğu merkezlerde, tümör yükü fazla, karaciğer fonksiyonel rezervi korunmuş olgularda palyasyon amacıyla yapılan rezeksiyon ile HSK olgularının klinik yarar gördüğü ve sağkalımlarında artış olduğu bildirilmiştir (264).

### 2.2.17. Transplantasyon

Transplantasyon, tümoral dokunun çıkarılmasının yanı sıra, sorunlu karaciğer dokusunu da uzaklaştırarak metakron tümör gelişimini engellemektedir (234). HSK'nin en kesin tedavisidir. Transplantasyon ile en iyi sonuç, karaciğer disfonksiyonun eşlik ettiği erken evre HSK olgularında alınmaktadır (234). Milan kriterleri (tek lezyon  $< 5$  cm ya da her biri  $< 3$  cm olmak üzere en fazla üç lezyon) yirmi yıldan uzun süre önce ortaya atılmış olup, uzun dönem sağkalım açısından transplantasyona en uygun tümör yükünü tariflemektedir (5 yıllık sağkalım  $> 70\%$ ) (265). Agresif tümör bulguları olmayan, Milan kriterlerine uymayan ancak diğer tedavi seçenekleri ile kür şansı olmayan olgular için Milan kriterleri esnetilmiş ve University of California San Francisco (UCSF) kriterleri öne sürülmüştür: tek nodül

<6,5 cm ya da her biri <4,5 cm olmak üzere en fazla üç lezyon (266, 267). UCSF kriterlerini sağlayan olgular lokal tedavi ile tümör yükünün azaltılarak Milan kriterlerini karşılayabilir hale getirilmelerinin ardından transplant yapılması ile sağkalım sonuçlarının daha iyi olduğu bildirilmiştir (5 yıllık sağkalım >%80) (268, 269).

### **2.2.18. Ablasyon**

Perkutan lokal ablasyon, erken evre HSK olgularında kür potansiyeli olan bir tedavidir. Mikrodalga ablasyon ve radyofrekans ablasyon olmak üzere genellikle iki yöntem tipi kullanılmaktadır (270). Her iki yöntem de tümörde ısı aracılı nekroz oluşturma prensibi kullanılır. Mikrodalga ablasyonun bazı avantajları vardır; ısı miktarı daha fazladır, 3-4 cm'e ulaşan tümörlerde etkinliği daha fazladır ve mikrodalga ablasyona göre süresi daha kısadır (234, 271). Ablasyon, genellikle karaciğer disfonksiyonu, eşlik eden komorbiditeler ya da anatomik lokalizasyon nedeniyle rezeksiyon ve/veya transplantasyon yapılamayan hastalara uygulanmaktadır, ayrıca karaciğer nakli için köprüleme amacıyla da kullanılabilir (234, 272, 273).

### **2.2.19. Transarteriyel Kemoembolizasyon ve Transarteriyel Radyoterapi**

Transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) işleminin iki basamağı bulunmaktadır; kemoterapötik ajanın (örn. doksorubisin, sisplatin, epirubisin) arter içerisine verilmesi ve embolizan parçacıkların tümörü besleyen artere verilmesi ile iskemik nekroz gelişir (234, 274). Transarteriyel radyoembolizasyon (TARE) ise, tümörü besleyen arter içerisine saf  $\beta$  ışınımı yapan itrium-90 izotopunun verilmesi ile antitümöral etkinlik gösterir (274).

Her iki işlem de sıklıkla transplantasyon listesinde bulunan hastalarda tümör progresyonunun engellenmesinde kullanılır, rezeksiyon ya da transplantasyona uygun olmayan vakalarda ise sağkalımı arttırmaktadır (234, 255).

Rezeksiyona uygun olmayan HSK olgularında TARE sonrası cerrahi müdahale yapılması sağlanabilir; tek lob etkilenmiş ise, etkilenen loba TARE uygulanarak lobe

ablasyon gerçekleştirilir, korunmuş lobda kompensatuar hipertrofi gelişir ve ablasyon yapılan lobun rezeksiyonuna olanak sağlanır (275).

Ablasyon, TAKE, TARE tedavileri, lokorejyoner tedavi (LRT) olarak adlandırılır; görüntüleme eşliğinde lokal olarak doğrudan tümör dokusu hedef alınır (276). Transplantasyona uygun olmayan seçilmiş hasta gruplarında LRT ile tümör evresinde gerileme olması halinde transplantasyon işlemine olanak sağlanabilmektedir (277).

### 2.2.20. Sistemik Farmakolojik Tedaviler

Sorafenib, multikinaz inhibitörü olup, vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü (VEGFR)1-3, platelet kaynaklı büyüme faktör reseptörü- $\beta$  (PDGFR- $\beta$ ), raf ailesine ait kinaz proteinlerini inhibe eder (278). HSK'de sistemik tedavi için onay almış ilk ilaçtır (234). İleri evre olgularda ilk basamak tedavide kullanılır ve sağkalımı arttırır (278).

Lenvatinib, multikinaz inhibitörü olup, VEGFR 1-3, fibroblast büyüme faktör reseptörleri (FGFR)1-4, PDGFR- $\alpha$  inhibisyonu yapmaktadır (279). İleri evre olgularda ilk basamak tedavide kullanılmaktadır (279).

Regorafenib, sorafenib alan hastalarda progresyon gelişmesi halinde ikinci basamak tedavi olarak verilen bir multikinaz inhibitörüdür (280).

Kabozantinib, tirozin kinaz inhibitörü olup ikinci basamak tedavide kullanılmaktadır (281).

Ramucirumab, antianjiyojenik etki gösteren VEGFR2 antagonisti ilaç olup AFP düzeyi  $\geq 400$  ng/ml ise ikinci basamak tedavide kullanılmaktadır (282).

İmmün kontrol noktası inhibitörleri ile HSK tedavisi üzerinde devam eden çok sayıda çalışma bulunmaktadır (283). BCLC rehberi 2022 güncellemesinde, ileri evre HSK'nin ilk basamak tedavisinde, immün kontrol noktası inhibitörleri tek ajan ya da kombinasyon tedavisi olarak önerilmektedir: PDL-1 (programmed death ligand-1) inhibitörü olan atezolizumab ile VEGFR inhibitörü olan bevacizumab; CTLA-4

(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen) antikoru tremelimumab ile PDL-1 inhibitör durvalumab kombinasyon tedavileri olarak önerilmektedir (255, 283). Bu tedavilere ulaşılamaması halinde ise durvalumab tek başına kullanılabilir (255).



### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın Etik Kurul İzni

Bu araştırma (proje no: GO 22/608) Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 21 Haziran 2022 tarihli toplantıda değerlendirilmiş ve aynı toplantıda 2022/11-35 numaralı karar ile etik açıdan uygun bulunmuştur.

#### 3.2. Hasta Seçimi

1 Ocak 2010 tarihi ile 1 Ocak 2021 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvurmuş, ICD-10 tanı kodu ile C22, C22.0 ve C22.9 tanı bilgisi girilmiş 18 yaş üstü hastalar çalışma kapsamında retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Dahil edilme kriterlerinin tamamını karşılayan, dışlama kriterlerinden herhangi birine sahip olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan 114 hasta saptanmış ve çalışmaya dahil edilmiştir.

##### **Dahil edilme kriterleri:**

1. 18 yaş ve üzerinde olmak
2. HSK tanısının radyolojik ve/veya patolojik tetkik ile doğrulanmış olması
3. HBsAg, Anti-HBc, HBV virüs yükü tetkiklerinden en az birinin pozitif olması

##### **Dışlama kriterleri:**

1. HBV ve NAFLD dışı karaciğer hastalığı olması; otoimmün hepatit, primer sklerozan kolanjit, glikojen depo hastalığı, Wilson hastalığı vb.
2. HCV ve/veya HIV koenfeksiyonu
3. HSK dışında senkron ve/veya metakron malignite tanısının olması

4. Merkezimize başvuru öncesinde dış merkezde HSK'ya yönelik tedavi almış olması
5. Klinik, laboratuvar ve görüntüleme tetkiklerinde eksiklik olması

### 3.3. Değerlendirilen Parametreler

Çalışmaya dahil edilen 114 hastanın demografik, radyolojik, laboratuvar ve klinik bilgilere hastanede kullanılan medikal bilgi sistemi (NUCLEUS MBS) üzerinden erişilmiştir. Demografik ve klinik bilgileri (yaş, cinsiyet, alkol kullanımı, sigara kullanımı, eşlik eden komorbiditeleri, kullandığı ilaçlar vb.), radyolojik bulguları (tümör sayısı, tümör çapı, kontrastlanma paterni, portal ven invazyonu vb.), laboratuvar bulguları (HBV yükü, seroloji, karaciğer fonksiyon testleri, AFP, böbrek fonksiyon testleri, INR vb.) ile HSK'ya yönelik uygulanan tedavilere hastane medikal bilgi sistemi üzerinden retrospektif olarak toplandı. Hastaların sağkalım durumu ve izlem süresinin saptanması için 10.07.2022 tarihinde Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Ölüm Bildirim Sistemi (ÖBS)'ne erişildi. Ölüm bildirim yapılmış hastaların sağkalım süreleri, tanı tarihi ile ölüm bildirim arası geçen süre olarak hesaplandı.

Her hasta için MELD-Na skoru, Child-Pugh skoru, AST/ALT oranı , albümin/ALP oranı (AAPR) ve nötrofil/lenfosit oranı (NLO) hesaplandı. Radyoloji raporları üzerinden hastaların Milan kriterlerine uygun olup olmadığı değerlendirildi. Hastaların çoğunluğunun ECOG performans durumu bilgisine ulaşılamadı, bu nedenle BCLC evrelemesi ECOG skoru olmadan yapıldı.

Hastalarda siroz olup olmadığı, radyolojik ve laboratuvar bulgulara göre belirlendi: (1) Trombosit sayısı  $<100.000 \text{ mm}^3$  olması ve görüntülemelerde splenomegali ( $>12\text{cm}$ )'ye eşlik eden karaciğer kenar düzensizliği ve/veya parankimde nodüler görünüm olması; (2) kollateral venöz yapıların izlenmesi (özefagus varisleri, umbilikal ven patensi vb.); (3) siroz komplikasyonlarının (hepatik ensefalopati, asit ve varis kanaması) gelişmiş olması (284).

Radyoloji raporlarında belirtilen tümör sayısı ve maksimum tümör çapı kaydedildi. Tanı esnasında manyetik rezonans ya da bilgisayarlı tomografi ile yapılan

kontrastlı görüntülemelerde HSK'nın karakteristik kontrastlanma paterninin her iki özelliği (arteryel fazda hipervasküler görünüm, portal (geç) fazda ise kontrast kaybı) birden raporlanmışsa "tipik kontrastlanma paterni gösteriyor", bir özellik dahi eksik olarak raporlandı ise "tipik kontrastlanma paterni göstermiyor" olarak değerlendirildi (246, 249).

Hastalara uygulanan tedavinin durumu; (1) destek tedavi, (2) palyatif tedavi, (3) küratif tedavi olarak gruplandırıldı (285). Transplantasyon, cerrahi rezeksiyon ve  $\leq 3$  cm soliter lezyonlara uygulanan ablasyon işlemi küratif tedavi olarak kabul edildi (285, 286).

### 3.4. İstatistiksel Analiz

Nitel değişkenler için sağkalım süreleri açısından karşılaştırma yapılırken log-rank testi kullanılmıştır. Bu durumda medyan sağkalım süreleri ve güven aralıkları raporlanmıştır. Nicel değişkenler için tek değişkenli Cox oransal regresyon modeli kurularak hazard oranları ve güven aralıkları hesaplanmıştır. Nicel ve nitel değişkenlerin dağılımı sirotik ve non-sirotik hasta gruplarında karşılaştırılmıştır: Nominal nitel değişkenler Ki-kare veya Fisher testinden uygun olan ile; ordinal dağılım gösteren nitel değişkenler ve normal dağılıma uymayan nicel değişkenler Mann-Whitney U; normal dağılım gösteren nicel değişkenler Student T testi ile değerlendirildi. Her iki grup için sağkalım analizleri nitel değişkenlerde log-rank, nicel değişkenler tek değişkenli Cox oransal regresyon modeli ile değerlendirildi. Tüm hasta grubu için anlamlı bulunan demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular ile ilişkili değişkenlerde çok değişkenli Cox oransal hazard modeli kurulmuştur. Adımsal değişken seçim yöntemi kullanılarak değişken seçimi yapılmış ve son modele karar verilmiştir.

Tüm hipotez testlerinde  $p \leq 0,05$  ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analizler R yazılımında survival (ver. 3.2-7) ve My.stepwise (ver. 0.1.0.) paketleri kullanılarak yapılmıştır (287, 288).

## 4. BULGULAR

### 4.1. Tek Değişkenli Analizler

Toplam 114 hastanın verileri incelendi. Hastaların medyan yaşı 61, medyan sağkalım süresi 21 ay (1-132) bulundu. Hastaların 32'si (%28,1) sağ izlendi. Hastaların 97'si (%85,1) erkek, 17'si (%14,9) kadındı. Medyan vücut kitle indeksi (VKİ) 25,3 bulundu. Sigara kullanan hasta sayısı 50 (%43,9), alkol kullanan hasta sayısı ise 20 (%17,5) bulundu. VKİ'nin sağkalım ile ilişkisi anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). Yaş, cinsiyet, alkol ve sigara kullanımının sağkalım ile ilişkisi saptanmadı (Tablo 4.1 ve 4.3).

Hastaların komorbiditeleri incelendiğinde; NAFLD 10 (%8,8), diyabet 38 (%33,3), hipertansiyon 37 (%32,5), koroner arter hastalığı 20 (%17,5) hastada mevcuttu. Metformin kullanımı 18 (%15,8), aspirin kullanımı 14 (%12,3) ve statin kullanımı 4 (%3,5) hastada izlendi. Hipertansiyon varlığının uzamış sağkalım ile ilişkili olduğu saptandı ( $p=0,03$ ), diğer parametreler ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4.3).

Günlük pratikte hastaların değerlendirilmesinde kullanılan laboratuvar parametreleri değerlendirildi. AFP, INR, albümin, globülin, total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin, AST, GGT, ALP düzeyleri sağkalım ile ilişkili bulundu. Tam kan sayımı tetkik sonuçları değerlendirildiğinde ise lökosit ve nötrofil sayısının sağkalım ile ilişkili olduğu görüldü, hemoglobin ve trombosit düzeyleri ile sağkalım arasında ilişki saptanmadı. AST/ALT, NLO, AAPR oranları hesaplandı, her üçü de sağkalım ile ilişkili bulundu ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.1 - 4.3).

Hastaların 64'ünde (%56,1) siroz mevcuttu, 50 hasta (%43,9) NA tedavisi almaktaydı. Anti HBs 12 (%11,4), HBsAg 101 (%88,6), Anti HBe 44 (%38,5), HBeAg 8 (%7) hastada pozitif bulundu. 2 hastada (%1,7) hepatit d virüs enfeksiyonu mevcuttu. Hepatit b virüs yükü hastaların 48'inde (%42) ölçülmüştü, meydan değeri 896.000 kopya/ml bulundu. Siroz varlığı azalmış sağkalım süresi ile ilişkili bulundu ( $p=0,02$ ), diğer parametreler ile sağkalım arasında ilişki saptanmadı (Tablo 4.1 ve tablo 4.3).

Portal ven trombüsü (PVT) 38 (%33,3), atipik kontrastlanma paterni 7 (%6,1), infiltratif tümör 12 (%10,5), karaciğer kenar düzensizliği 78 (%68,4), splenomegali 36 (%31,6), asit 39 (%34,2), özefagus ve/veya gastrik varis ise 14 (%12,3) hastada mevcuttu. En uzun tümör çapın medyan değeri 5,4 (0,4-28) cm, tümör sayısı medyan değeri 1 (1-21) bulundu. Ensefalopati 10 (%8,8) hastada izlendi. PVT, atipik kontrastlanma paterni, infiltratif tümör, karaciğer kenar düzensizliği, asit, ensefalopati ve en uzun tümör çapı sağkalım ile ilişkili bulundu ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.1 ve tablo 4.3).

Hastaların Child-Pugh evre A, B ve C dağılımı sırası ile 82 (%71,9), 20 (%17,5), 12 (%10,5) bulundu. Evrelere göre medyan sağkalım süreleri evre A, evre B ve evre C için sırası ile 39, 10 ve 4,5 ay bulundu. BCLC evrelemesine göre evre 0 (çok erken), evre A (erken), evre B (orta), evre C (ileri), evre D (terminal) dağılımı sırası ile 13 (%11,4), 19 (%16,7), 37 (%32,5), 33 (%28,9), 12 (%10,5) bulundu. Evrelere göre medyan sağkalım süreleri evre 0, A, B, C, D için sırası ile 53, 69, 34, 8, 6 ay olarak bulundu. Milan kriterlerine göre transplant için uygun hasta sayısı 46 (%40,4) olarak bulundu. Child-Pugh evresi, BCLC evresi ve Milan kriterlerine uygunluk durumu sağkalım ile ilişkili bulundu ( $p<0,001$ ) (Tablo 4.3).

Hastalara izlemleri boyunca verilen tüm tedaviler değerlendirilmiştir. 18 (%15,7) hastanın yalnızca destek tedavi ile izlendiği görüldü ( $n=12$  terminal evre,  $n=6$  tedavi reddi). 43 (%37,7) hastaya küratif tedavi ( $n=11$  ablasyon,  $n=24$  rezeksiyon,  $n=8$  nakil) uygulandığı görüldü. 53 (%46,4) hastaya palyatif tedavi verildiği görüldü. Destek tedavi, palyatif tedavi ve küratif tedavilerin medyan sağkalım süreleri sırası ile 4, 13 ve 95 ay olarak izlendi, tedavi yönteminin sağkalımı anlamlı ölçüde etkilediği görüldü ( $p<0,001$ ) (Tablo 4.3).

Sirotik ve non-sirotik hasta gruplarında sağkalıma etki eden faktörler ayrı ayrı değerlendirilmiş ve gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Sirotik hasta grubu  $n=64$ , non-sirotik hasta grubu  $n=50$  kişi izlendi. Sağkalım süresi sirotik grupta 17, non sirotik grupta 34 ay olarak izlendi ( $p=0,02$ ). İki grup arası demografik ve klinik özellikler karşılaştırıldığında; yaş (60 - 62,  $p=0,47$ ), cinsiyet (erkek; %82,8 - %88,  $p=0,44$ ), VKI ( $\text{kg/m}^2$ ) (25 - 25,7,  $p=0,39$ ), alkol kullanımı (%18,8 - %16,  $p=0,80$ ), sigara kullanımı (%42,2 - %46,  $p=0,68$ ), diyabet (%29,7 - %38,  $p=0,35$ ), NAFLD (%7,8 - %10,  $p=0,74$ ), koroner arter hastalığı (%12,5 - %24,  $p=0,10$ ), metformin kullanımı (%12,5

- %29,  $p=0,27$ ), aspirin kullanımı (%7,8 - %18,  $p=0,10$ ), statin kullanımı (%1,6 - %6,  $p=0,31$ ) arasında farklılık izlenmedi. Siroz ayrımı gözlenmeksizin yapılan analizlerde VKI değerinde artışın sağkalım üzerine olumlu etkisi olduğu izlenmişti, ancak subgrup analizde sirotik hastalarda sağkalım üzerine etkisi izlenmedi; VKI artışının yalnızca non-sirotik hastalarda sağkalıma olumlu etki gösterdiği saptandı ( $p=0,51$  -  $p=0,005$ ). Hipertansiyon ise non-sirotik hasta grubunda daha yüksek oranda izlendi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (%20,3 - %48,  $p=0,002$ ). Siroz ayrımı gözlenmeksizin yapılan analizlerde hipertansiyon varlığının sağkalım üzerine olumlu etkisi izlenmişti, ancak sirotik ve non-sirotik hasta grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde, hipertansiyonun sağkalıma etkisi izlenmedi ( $p=0,47$ ,  $p=0,15$ ). (Tablo 4.5, tablo 4.6)

Sirotik ve non-sirotik hasta gruplarının laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında; Sirotik hasta grubunda INR (1,1 vs 1,  $p=0,001$ ), bilirubin (mg/dL) (total, direkt ve indirekt) ( $p<0,001$ ), AST (U/L) (65 - 39,5,  $p=0,005$ ) daha yüksek izlendi. INR değeri sirotik grupta sağkalıma etkisiz ( $p=0,26$ ), non sirotik grupta ise INR artışı sağkalım üzerine olumsuz etkili olarak izlendi ( $p=0,01$ ). Bilirubin değerlerinde artış, sirotik ve non sirotik hasta gruplarında sağkalıma olumsuz etkili olarak izlendi ( $p<0,001$  -  $p=0,002$ ). AST (U/L) artışı, her iki grupta da azalmış sağkalım ile ilişkiliydi ( $p<0,001$  -  $p=0,01$ ). AFP (ng/mL) (24,8 - 45,  $p=0,64$ ), ALT (U/L) (47,5 - 39,5,  $p=0,14$ ), GGT (U/L) (133 - 89,  $p=0,2$ ), ALP (U/L) (163 - 127,  $p=0,08$ ), BUN (mg/dL) (17,4 - 16,1  $p=0,33$ ), kreatinin (mg/dL) (0,8 - 0,85,  $p=0,44$ ), sodyum (mEq/L) (137 - 137,  $p=0,47$ ) düzeyleri arasında istatistiksel bir anlamlılık izlenmedi. AFP (ng/mL) değerinde artış her iki grup için de azalmış sağkalım ile ilişkiliydi ( $p<0,001$  -  $p=0,01$ ). ALT (U/L) düzeyi her iki grupta da sağkalım ile ilişkisizdi ( $p=0,51$  - 0,14). GGT (U/L) düzeyinde artış, her iki grup için de azalmış sağkalım ile ilişkiliydi ( $p=0,001$  -  $p<0,001$ ). ALP (U/L) düzeyinde artış, her iki grup için de azalmış sağkalım ile ilişkiliydi (her iki grup için de  $p<0,001$ ). BUN (mg/dL) ve kreatinin (mg/dL) düzeyleri her iki grup için de sağkalıma etkisiz izlendi. AAPR, sirotik hasta grubunda daha düşük düzeyde izlendi (0,020 - 0,027,  $p=0,03$ ), her iki grup için de azalmış değer olumsuz sağkalım ile ilişkili bulundu ( $p=0,02$  -  $p=0,03$ ). AST/ALT oranı sirotik hasta grubunda daha yüksek izlendi (1,3 - 1,12,  $p=0,005$ ). Oranda artış sirotik hasta grubunda azalmış sağkalım ile ilişki izlendi, non-sirotik hasta

grubunda ise sağkalım ile ilişki izlenmedi ( $p < 0,001$ - $p=0,17$ ). Albümin düzeyi sirotik hasta grubunda daha düşük düzeyde izlendi (3,5 - 3.8,  $p=0,002$ ). Albümin düzeyinde azalma her iki hasta grubunda sağkalıma olumsuz etki göstermekteydi ( $p < 0,001$  -  $p=0,01$ ) (Tablo 4.5). Globülin düzeyi gruplar arasında farklılık göstermemekteydi ( $p=0,09$ ), globülin düzeyinde artış sirotik hasta grubunda sağkalıma olumsuz etki göstermekteydi, non-sirotik grupta ise sağkalım ile ilişkisizdi ( $p=0,002$  -  $p=0,13$ ). (Tablo 4,4 - tablo 4.6)

Sirotik hasta grubu ile non-sirotik hasta grubu karşılaştırıldığında; lökosit ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ) (6 - 7,3,  $p < 0,001$ ), nötrofil ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ) (3,8 - 4,9,  $p=0,001$ ), lenfosit ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ) (1,2 - 1,8,  $p < 0,001$ ) ve trombosit ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ) (124 - 202,  $p < 0,001$ ) sirotik grupta daha düşük izlendi. Lökosit ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ), nötrofil ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ) sayısında artma; trombosit ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ) sayısında ise azalma, sirotik hasta grubu için azalmış sağkalım ile ilişkili bulundu (sırası ile  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p=0,003$ ). Trombosit sayısında azalma, non-sirotik hasta grubu için de azalmış sağkalım ile ilişkiliydi ( $p=0,02$ ). Hemogloblin (gr/dL) düzeyleri arası iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi (13,4 - 14,2,  $p=0,13$ ), her iki grupta da sağkalım ile ilişki izlenmedi ( $p=0,05$  -  $p=0,64$ ). NLO değerinde gruplar arası anlamlı farklılık izlenmedi (2,8 - 2,5,  $p=0,54$ ). NLO değer artışı, sirotik hasta grubunda sağkalıma olumsuz etkisi izlendi, non-sirotik hasta grubunda ise sağkalım ile ilişki saptanmadı ( $p < 0,001$  -  $p=0,54$ ). (Tablo 4.5)

HBV virüs yükü (kopya/ml), HBsAg, Anti-HBs, HBeAg, Anti-HBe pozitifliği incelendiğinde sirotik ve non-sirotik gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Her iki grup için de sağkalıma etkisi saptanmadı. HDV pozitif  $n=2$  (%3,1) olgu izlenmiş olup her ikisi de sirotik gruptaydı, sağkalıma etkisi izlenmedi ( $p=0,20$ ). (Tablo 4.5- tablo 4.6)

Sirotik ve non-sirotik hasta grupları arasında tümör ilişkili değişkenler karşılaştırıldığında; portal ven trombüsü her iki grupta benzer oranda izlendi ve istatistiksel dağılım farklılığı izlenmedi (%35,9 - %30,  $p=0,5$ ). Her iki grup için de sağkalıma olumsuz etki etmekteydi (her iki grupta  $p < 0,001$ ). İnfiltratif tümör morfolojisi her iki grupta benzer oranda izlendi, istatistiksel dağılım farklılığı izlenmedi (%12,5 - %8,  $p=0,43$ ). İnfiltratif tümör morfolojisi, her iki hasta grubunda sağkalıma olumsuz etki etmekteydi ( $p=0,02$  ve  $p=0,05$ ) Tümör sayısı ve tümör çapı

dağılımı her iki grupta benzer bulundu, istatistiksel farklılık saptanmadı. Tümör sayısı her iki grupta da sağkalıma etkisiz olarak izlendi. Tümör çapı artışı ise her iki grupta sağkalımı olumsuz etkilemekteydi ( $p<0,001$ ,  $p=0,001$ ). (Tablo 4.5, tablo 4.6)

Siroz ilişkili görüntüleme bulguları karşılaştırıldığında; karaciğer kenar düzensizliği, sirotik hasta grubunda daha yüksek oranda izlendi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (%84,4 - %48,  $p<0,001$ ). Karaciğer kenar düzensizliğinin sirotik grupta sağkalıma etkisi izlenmedi, non-sirotik hasta grubunda ise sağkalıma olumsuz etkisi izlendi ( $p=0,03$ ). Splenomegali sirotik grupta daha yüksek oranda izlendi (%84,4 - %10,  $p<0,001$ ), her iki grupta da sağkalım ile ilişkisiz bulundu. Asit, sirotik hasta grubunda %60,9 oranında izlendi ve azalmış sağkalım ile ilişkiliydi ( $p=0,005$ ). (Tablo 4.6)

Child-Pugh ve BCLC evreleri sirotik gupta daha ileri düzeyde izlendi ( $p=0,01$  ve  $p=0,03$ ). Her iki grupta da evrelerde ilerleme, sağkalıma olumsuz etki göstermekteydi. (Tablo 4.6)

Tedaviler gruplandırıldığında (destek tedavi, palyatif tedavi ve küratif tedavi), sirotik ve non sirotik gruplarda tedavilerin oranı arasında farklılık izlenmedi ( $p=0,54$ ). Üç gruba ayrılmış tedavi tipi, iki hasta grubunda da sağkalıma etki etmekteydi ( $p<0,001$ ). Alt grup analizlerinde ise; rezeksiyonun non-sirotik grupta daha sık uygulandığı görüldü (%14 -%48,  $p=0,001$ ). Ablasyon siroz grubunda, rezeksiyon ise non-sirotik grupta sağkalıma olumlu etki göstermekteydi (her iki grupta  $p=0,001$ ) (Tablo 4.6)



**Tablo 4.1.** Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerde sağkalım analizi sonuçları

Değişken	n (%)	Medyan (min.-mak.)	P değeri
Yaş (yıl)	114 (%100)	61 (18-79)	0,64
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	114 (%100)	25,3 (16,6-40,4)	<b>0,014</b>
Hepatit B virüs yükü (kopya/ml)	48 (%42,1)	896.000	0,42
AFP (ng/mL)	114 (%100)	27,4 (1,9-300.000)	<b>&lt;0,001</b>
INR	114 (%100)	1,1 (0,8-9,6)	<b>0,02</b>
Total bilirubin (mg/dL)	114 (%100)	0,93 (0,22-39)	<b>&lt;0,001</b>
Direkt bilirubin (mg/dL)	114 (%100)	0,24 (0,03-18)	<b>&lt;0,001</b>
İndirekt bilirubin (mg/dL)	114 (%100)	0,7 (0,12-21)	<b>&lt;0,001</b>
ALT (U/L)	114 (%100)	44 (7-299)	0,11
AST (U/L)	114 (%100)	50,5 (11-533)	<b>&lt;0,001</b>
AST/ALT	114 (%100)	1,2 (0,36-8,4)	<b>&lt;0,001</b>
GGT (U/L)	114 (%100)	110 (20-1164)	<b>&lt;0,001</b>
ALP (U/L)	114 (%100)	142 (24-892)	<b>&lt;0,001</b>
AAPR	114 (%100)	0,02 (0,004-0,9)	<b>&lt;0,001</b>
BUN (mg/dL)	114 (%100)	20,4 (6,9-137)	0,06
Kreatinin (mg/dL)	114 (%100)	0,82 (0,4-4,57)	0,10
Sodyum (mEq/L)	114 (%100)	137 (120-148)	0,18
Lökosit (x10 <sup>3</sup> /μL)	114 (%100)	6,7 (2,1-16,2)	<b>0,01</b>
Nötrofil (x10 <sup>3</sup> /μL)	114 (%100)	4,2 (1,2-12,9)	<b>0,01</b>
Lenfosit (x10 <sup>3</sup> /μL)	114 (%100)	1,5 (0,5-4,4)	0,25
NLO	114 (%100)	2,7 (0,42-26,6)	<b>0,04</b>
Hemoglobin (gr/dL)	114 (%100)	14 (7,4-17)	0,07
Trombosit (x10 <sup>3</sup> /μL)	114 (%100)	163 (38-501)	0,07
MELD-Na skorlaması	114 (%100)	10 (6-40)	<b>&lt;0,001</b>
Tümör sayısı	114 (%100)	1 (1-21)	0,09
En uzun tümör çapı (cm)	114 (%100)	5,4 (0,4-28)	<b>&lt;0,001</b>

Min, minimum; mak, maksimum; AFP, alfa fetoprotein; INR, international normalized ratio; ALT, alanin aminotransferaz; AST, aspartat aminotransferaz; GGT, gamaglutamil transferaz, ALP, alkalin fosfataz; AAPR, Albümin/ALP oranı; BUN, kan üre azotu (Blood urea nitrogen); MELD-Na, model for end stage liver disease-Sodium; NLO, nötrofil/lenfosit oranı

**Tablo 4.2.** Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerde sağkalım analizi sonuçları

Değişken	n (%100)	Ortalama ± standart sapma	P değeri
Albümin (g/dL)	114 (%100)	3,6±0,59	<0,001
Globülin (g/dL)	114 (%100)	3,5±0,69	<0,001

**Tablo 4.3.** Nitel değişkenlerde sağkalım analizi sonuçları

Değişken	n (%)	Ölüm sayısı	Medyan sağkalım süresi, ay	Sağkalım, %95 güven aralığı	P değeri
<b>Sağkalım durumu</b>					
Sağ	32 (%28,1)				
Ölü	82 (%71,9)				
<b>Sağkalım süresi</b>			21 (1-132)		
<b>Cinsiyet</b>					0,2
Kadın	17 (%14,9)	14	22	9-46	
Erkek	97 (%85,1)	68	24	14-43	
<b>Sigara kullanımı</b>					0,2
Var	50 (%43,9)	34	24	16-69	
Yok	64 (%56,1)	48	22	10-41	
<b>Alkol kullanımı</b>					0,2
Var	20 (%17,5)	13	35	22-	
Yok	94 (%82,5)	69	20	10-35	
<b>Diyabet</b>					0,3
Var	38 (%33,3)	25	34	20-96	
Yok	76 (%66,7)	57	17	10-40	
<b>NAFLD</b>					0,1
Var	10 (%8,8)	4	41	32-	
Yok	104 (%91,2)	78	20	12-35	
<b>Hipertansiyon</b>					<b>0,03</b>
Var	37 (%32,5)	23	46	32-96	
Yok	77 (%67,5)	59	16	9-25	
<b>Koroner arter hastalığı</b>					0,1
Var	20 (%17,5)	12	69	20-	
Yok	94 (%82,5)	70	22	12-35	

**Tablo 4.3.(devamı) Nitel değişkenlerde sağkalım analizi sonuçları**

<b>Metformin</b>					0,5
Var	18 (%15,8)	13	24	10-	
Yok	96 (%84,2)	69	23	14-41	
<b>Aspirin</b>					0,2
Var	14 (%12,3)	8	37	25-	
Yok	100 (%87,7)	74	22	13-35	
<b>Statin</b>					0,08
Var	4 (%3,5)	1	47	36-90	
Yok	110 (%96,5)	81	22	13-35	
<b>Tanı esnasında anti viral tedavi alıyor mu?</b>					0,3
Evet	50 (%43,9)	33	24	16-53	
Hayır	64 (%56,1)	49	20	10-39	
<b>Tanı sonrası antiviral tedavi başlandı mı?</b>					1
Evet	38 (%59,4)	31	13	8-41	
Hayır	26 (%40,6)	23	16	9-39	
<b>HBsAg</b>					0,8
Pozitif	101(%88,6)	73	22	12-	
Negatif	13 (%11,4)	9	24	13-39	
<b>Anti-HBs</b>					0,1
Pozitif	12 (%10,5)	6	24	12-	
Negatif	102 (%89,5)	76	22	14-35	
<b>HBeAg</b>					0,4
Pozitif	8 (%7)	7	20,5	16-	
Negatif	58 (%50,8)	37	35	22-69	
<b>Anti-HBe</b>					0,5
Pozitif	44 (%38,5)	27	39	32-96	
Negatif	15 (%13,1)	11	25	9-	
<b>AFP (ng/ml)</b>					<b>&lt;0,001</b>
<9 ng/ml	41 (%35,9)	24	39	24-48	
9-200 ng/ml	32 (%28)	24	28	16-41	
>200 ng/ml	41 (%35,9)	34	8	4-12	
<b>Albümin (g/dL)</b>					<b>&lt;0,001</b>
<3,5 (g/dL)	45 (%39,4)	42	8	4-14	
≥3,5 (g/dL)	69 (%60,6)	40	35	24-46	

**Tablo 4.3.(devamı) Nitel değişkenlerde sağkalım analizi sonuçları**

<b>ALP (U/L)</b>					<b>&lt;0,001</b>
<120 (U/L)	40 (%35)	21	39	24-53	
120-240 (U/L)	49 (%42,9)	39	22	12-34	
>240 (U/L)	25 (%21,9)	23	4	3-10	
<b>En uzun tümör çapı (cm)</b>					<b>&lt;0,001</b>
≤3 cm	34 (%29,8)	17	41	33-48	
>3 cm	80 (%70,2)	65	11	8-20	
<b>HDV</b>					0,7
Var	2 (%1,8)	2	29,5	6-	
Yok	112 (%98,2)	80	23	14-37	
<b>Siroz</b>					<b>0,02</b>
Var	64 (%56,1)	50	17	10-35	
Yok	50 (%43,9)	32	34	20-96	
<b>Portal ven trombüsü</b>					<b>&lt;0,001</b>
Var	38 (%33,3)	37	8	4-12	
Yok	76 (%66,7)	45	43	34-70	
<b>Tümör kontrastlanma paterni</b>					<b>&lt;0,01</b>
Tipik	107 (%93,8)	75	24	17-40	
Atipik	7 (%6,1)	7	7	3-	
<b>İnfiltratif tümör</b>					<b>&lt;0,001</b>
Var	12 (%10,5)	12	7,5	4-	
Yok	102 (%89,4)	70	25	20-41	
<b>Karaciğer kenar düzensizliği</b>					<b>0,04</b>
Var	78 (%68,4)	61	17	10-34	
Yok	36 (%31,5)	21	39	24-	
<b>Splenomegali</b>					0,2
Var	36 (%31,5)	27	12	8-35	
Yok	78 (%68,4)	55	34	18-46	
<b>Asit</b>					<b>&lt;0,001</b>
Var	39 (%34,2)	36	10	6-20	
Yok	75 (%65,7)	46	39	24-69	
<b>Varis</b>					0,4
Var	14 (%12,2)	11	10	6-	
Yok	100 (%87,7)	71	24	16-39	

**Tablo 4.3.(devamı) Nitel değişkenlerde sağkalım analizi sonuçları**

<b>Ensefalopati</b>					<b>&lt;0,001</b>
Var	10 (%8,7)	10	3,5	1-	
Yok	104 (%91,2)	72	24	18-41	
<b>Child-Pugh Evresi</b>					<b>&lt;0,001</b>
A	82 (%71,9)	51	39	25-67	
B	20 (%17,5)	19	10	4-20	
C	12 (%10,5)	12	4,5	1-	
<b>BCLC Evresi</b>					<b>&lt;0,001</b>
0	13 (%11,4)	7	53	34-	
A	19 (%16,7)	8	69	46-	
B	37 (%32,5)	23	34	24-	
C	33 (%28,9)	32	8	6-12	
D	12 (%10,5)	12	6	1-	
<b>Milan kriterleri</b>					<b>&lt;0,001</b>
Transplant için uygun	46 (%40,4)	24	53	37-	
Transplant için uygun değil	68 (%59,6)	58	10	8-20	
<b>Tedavi durumu</b>					<b>&lt;0,001</b>
Destek tedavi	18 (%15,7)	17	4	1-8	
Palyatif tedavi	53 (%46,4)	48	13	6-20	
Küratif tedavi	43 (%37,3)	17	95	-	

\* ; “Tedavi durumu” için istatistiksel değerlendirme şu değişkenler için yapılmıştır: destek tedavi, palyatif tedavi ve küratif tedavi.

NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer, TAKE, transarteryel kemoembolizasyon; TARE, transarteryel radyoembolizasyon

**Tablo 4.4.** Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerde sirotik ve non-sirotik hasta gruplarında karşılaştırılması

Değişken	Sirotik Hasta Grubu (n=64 )		Non-Sirotik Hasta Grubu (n=50 )		Gruplar Arası Farklılık (P değeri)
	Ortalama (±Standart sapma)	Sağkalım (P değeri)	Ortalama (±Standart sapma)	Sağkalım (P değeri)	
Albümin (g/dL)	3,52 (±0,63)	<0,001	3,86 (±0,48)	0,01	0,002
Globülin (g/dL)	3,59 (±0,63)	0,002	3,44 (±0,75)	0,13	0,09

**Tablo 4.5.** Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin sirotik ve non-sirotik hasta gruplarında karşılaştırılması

Değişken	Sirotik Hasta Grubu (n=64 )		Non-Sirotik Hasta Grubu (n=50 )		Gruplar Arası Farklılık (P değeri)
	Medyan (min-mak)	Sağkalım (P değeri)	Medyan (min-mak)	Sağkalım (P değeri)	
Yaş (yıl)	60 (34-70)	0,10	62 (18-79)	0,43	0,47
Sağkalım süresi (ay)	17 (1-132)		34 (1-131)		0,02
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	25 (16,6-40,4)	0,51	25,7 (17,5-37)	0,005	0,39
Hepatit B virüs yükü (kopya/ml)	0 (0-8x10 <sup>7</sup> )	0,61	2234 (0-5x10 <sup>9</sup> )	0,43	0,21
AFP (ng/mL)	24,8 (2,1-300.000)	<0,001	45,03 (1,9-136.222)	0,01	0,64
INR	1,1 (0,8-9,6)	0,26	1 (0,9-1,9)	0,01	0,001
Total bilirubin (mg/dL)	1,1 (0,3-39)	<0,001	0,8 (0,2-2,7)	0,002	<0,001
Direkt bilirubin (mg/dL)	0,28 (0,07-18)	<0,001	0,16 (0,03-1,56)	0,002	<0,001
İndirekt bilirubin (mg/dL)	0,87 (0,25-21)	<0,001	0,58 (0,1-1,1)	0,002	<0,001

**Tablo 4.5.(devamı)** Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin sirotik ve non-sirotik hasta gruplarında karşılaştırılması

ALT (U/L)	47,5 (9-299)	0,51	39,5 (7-179)	0,14	0,14
AST (U/L)	65 (18-533)	<0,001	39,5 (11-203)	<b>0,01</b>	<b>0,005</b>
AST/ALT	1,3 (0,5-8,4)	<0,001	1,12 (0,36-5,1)	0,17	<b>0,005</b>
GGT (U/L)	133 (23-1164)	<b>0,001</b>	89 (20-668)	<0,001	0,20
ALP (U/L)	163 (49-612)	<0,001	127 (24-892)	<0,001	0,08
AAPR	0,020 (0,004-0,150)	<b>0,02</b>	0,027 (0,005-0,099)	<b>0,03</b>	<b>0,03</b>
BUN (mg/dL)	17,4 (8,1-137)	0,17	16,1 (6,9 -53,3)	0,52	0,33
Kreatinin (mg/dL)	0,8 (0,4-4,5)	0,22	0,85 (0,5-2)	0,95	0,44
Sodyum (mEq/L)	137 (120-142)	0,19	137 (125-148)	0,87	0,47
Lökosit (x10 <sup>3</sup> /μL)	6 (2,8-16,2)	<0,001	7,3 (2,1-13,1)	0,10	<0,001
Nötrofil (x10 <sup>3</sup> /μL)	3,8 (1,8-12,9)	<0,001	4,9 (1,2-9,8)	0,22	<b>0,001</b>
Lenfosit (x10 <sup>3</sup> /μL)	1,2 (0,5-4,4)	0,82	1,8 (0,5-3,2)	0,94	<0,001
NLO	2,8 (0,42-12,5)	<0,001	2,5 (0,48-12,1)	0,53	0,54
Hemoglobin (gr/dL)	13,4 (9-17)	0,056	14,2 (7,4-17)	0,64	0,13
Trombosit (x10 <sup>3</sup> /μL)	124 (38-388)	<b>0,003</b>	202 (62-501)	<b>0,02</b>	<0,001
MELD-Na skorlaması	11 (7-25)	<0,001	9 (6-18)	<b>0,005</b>	<b>0,002</b>
Tümör sayısı	1 (1-21)	0,65	1 (1-19)	0,052	0,26
En uzun tümör çapı (cm)	5 (0,9-20,2)	<0,001	6,3 (0,4-28)	<b>0,001</b>	0,6

Min, minimum; mak, maksimum; AFP, alfa fetoprotein; INR, international normalized ratio; ALT, alanin aminotransferaz; AST, aspartat aminotransferaz; GGT, gamaglutamil transferaz, ALP, alkalin fosfat; AAPR, Albümin/ALP oranı; BUN, kan üre azotu (Blood urea nitrogen); MELD-Na, model for end stage liver disease-Sodium; NLO, nötrofil/lenfosit oranı

**Tablo 4.6.** Nitel değişkenlerin sirotik ve non-sirotik gruplarda karşılaştırılması

Değişken	Sirotik Hasta Grubu (n=64 )			Non-Sirotik Hasta Grubu (n=50 )			Gruplar Arası Farklılık (P değeri )
	%	Medyan sağkalım (ay)	Sağkalım (P değeri )	%	Medyan sağkalım (ay)	Sağkalım (P değeri )	
Erkek cinsiyet (%)	82,8	13	0,7	88	34	0,27	0,44
Sigara kullanımı (%)	42,2	17	0,71	46	37	0,22	0,68
Alkol kullanımı (%)	18,8	14	0,82	16	29	0,89	0,80
Diyabet (%)	29,7	17	0,93	38	34	0,33	0,35
NAFLD (%)	7,8	32	0,4	10	33	0,18	0,74
Hipertansiyon (%)	20,3	13	0,47	48	40	0,15	<b>0,002</b>
Koroner arter hastalığı (%)	12,5	11	0,48	24	45	0,33	0,10
Metformin kullanımı (%)	12,5	7	0,16	20	29	0,71	0,27
Aspirin kullanımı(%)	7,8	12	0,67	18	42	0,40	0,10
Statin kullanımı (%)	1,6	96	0,14	6	37	0,41	0,31
Tanı esnasında anti viral tedavi alıyor (%)	34,4	12	0,94	56	25	0,51	<b>0,02</b>
Tanı sonrası antiviral tedavi başlandı (%)	64,3	10	0,38	44	23	0,44	0,10
HBsAg (+)(%)	93,8	14	0,45	82	25	0,82	<b>0,05</b>



**Tablo 4.6.(devamı)** Nitel değişkenlerin sirotik ve non-sirotik gruplarda karşılaştırılması

Anti-HBs (+) (%)	7,8	24	0,28	14	46	0,32	0,28
HBeAg (+) (%)	9,4	21	0,6	4	62	0,81	0,27
Anti-HBe (+) (%)	32,8	22	0,52	46	37	0,62	0,08
HDV (+) (%)	3,1	30	0,95	-			0,20
Portal ven trombüsü (%)	35,9	2	<b>&lt;0,001</b>	30	12	<b>&lt;0,001</b>	0,50
Atipik tümör kontrastlanma paterni (%)	6,3	8	0,38	6	4	<b>&lt;0,001</b>	1,0
İnfiltratif tümör (%)	12,5	6	<b>0,02</b>	8	11	<b>0,05</b>	0,43
Karaciğer kenar düzensizliği (%)	84,4	15	0,4	48	18	<b>0,03</b>	<b>&lt;0,001</b>
Splenomegali (%)	48,4	10	0,92	10	23	0,73	<b>&lt;0,001</b>
Asit (%)	60,9	10	<b>0,005</b>	-			<b>&lt;0,001</b>
Varis (%)	21,8	10	0,8	-			<b>&lt;0,001</b>
Ensefalopati (%)	15,6	4	0,7	-			<b>0,002</b>
<b>Child-Pugh Evresi, n (%)</b>			<b>&lt;0,001</b>			<b>0,02</b>	<b>0,01</b>
A	30 (%46,8)	27		52 (%96,3)	36		
B	18 (%28,1)	10		2 (%3,7)	4		
C	12 (%18,7)	2		-			

**Tablo 4.6.(devamı)** Nitel değişkenlerin sirotik ve non-sirotik gruplarda karşılaştırılması

<b>BCLC Evresi, n (%)</b>			<b>&lt;0,001</b>			<b>&lt;0,001</b>	0,03
0	7 (%10,9)	40		6 (%12)	41		
A	5 (%7,8)	46		14 (%28)	46		
B	23 (%35,9)	32		14 (%28)	30		
C	20 (%31,3)	5		13 (%26)	10		
D	9 (%14,1)	5		3 (%6)	14		
Milan kriterlerine uygun (%)	39,1	34	<b>0,002</b>	42	42	<b>0,009</b>	0,75
<b>Tedavi durumu*, n (%)</b>			<b>&lt;0,001</b>			<b>&lt;0,001</b>	0,54
Destek tedavi	12 (%18,8)	3		6 (%12)	6		
Palyatif tedavi	33 (%51,6)	10		20 (%40)	13		
Küratif tedavi	19 (%29,7)	46		24 (%48)	47		
Ablasyon	31 (%48,4)	46	<b>0,001</b>	13 (%26)	65	<b>0,01</b>	0,24
Rezeksiyon	9 (%14)	39	0,13	24 (%48)	57	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>
Nakil	8 (%12,5)	55	0,22	3 (%6)	44	0,64	0,46

\* ; “Tedavi durumu” için istatistiksel değerlendirme şu değişkenler için yapılmıştır: destek tedavi, palyatif tedavi ve küratif tedavi.  
NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer,

## 4.2. Çok Değişkenli Analizler

Tüm hasta grubu (n=114) dahil edilerek çok değişkenli Cox oransal hazard modelleri kurulmuş, adımsal değişken seçilimi kullanılarak son modele karar verilmiştir. ALP, asit varlığı, en uzun tümör çapı, AFP ve albümin son modelde anlamlı bulunmuştur. AFP, geniş dağılım aralığı nedeniyle (minimum 1,9 ng/ml, maksimum 300.000 ng/ml) birim başına değişime ait hazard oranı 1/10.000'lik skala üzerinde gösterilememiştir, hazard oranının verilebilmesi için AFP düzeyi 1000'e bölünerek modelde yeniden değerlendirilmiştir (Tablo 4.7). Modelin Harrell uyumluluk değeri (Concordance, C index) 0,78 olarak bulundu.

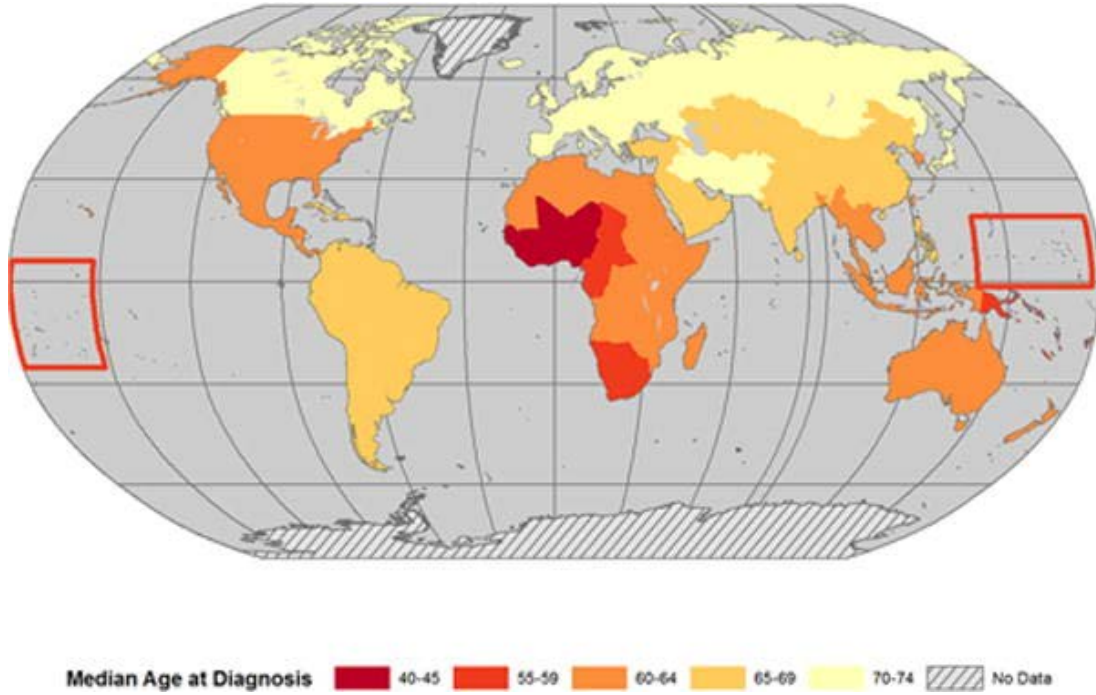
**Tablo 4.7.** Çok değişkenli sağkalım analizi sonuçları

<b>Değişken</b>	<b>Hazard Oranı (%95 güven aralığı )</b>
<b>ALP (U/L)</b>	1,0054 (1,0034-1,0074)
<b>Asit (var/yok)</b>	1,8064 (1,0854-3,0063)
<b>En uzun tümör çapı (cm)</b>	1,0563 (1,0124-1,1021)
<b>AFP (µg/ml)</b>	1,0090 (1,0030-1,0151)
<b>Albümin (g/dL)</b>	0,5779 (0,3732-0,8948)

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada retrospektif olarak hepatit b zemininde HSK gelişen Türk popülasyonunda prognoza etki eden faktörler incelenmiştir. Ocak 2010-Ocak 2021 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran 18 yaş ve üzeri 114 hasta çalışmaya dahil edildi. 67 farklı parametrenin sağkalım durumu ve süresine etkisi değerlendirildi. Değerlendirilen parametreler; demografik, klinik, laboratuvar, radyolojik tetkik sonuçları, uygulanan tedaviler ile günlük pratikte kullanılan ve/veya literatürde sağkalım ile ilişkilendirilmiş skorlama/evreleme sistemleriydi. Parametreler nicel ve nitel olarak ayrıldı; nicel değişkenler Cox oransal regresyon modeli ile, nitel parametreler log-rank testi ile değerlendirilerek tek değişkenli sağkalım analizleri yapıldı. Anlamlı bulunan demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik parametreler çok değişkenli Cox oransal regresyon modeli ile analiz edildi. Evreleme ve skorlama sistemlerinin tamamı ile tedavi yöntemleri (küratif, palyatif, destek tedavi) tek değişkenli analizde anlamlı bulundu; literatürde bu sistemler ile tedavi yöntemlerinin sağkalıma etkisi kabul görmektedir ve rehberlerde yer verilmektedir. Çalışmamızda ise başvuru esnasında bakılan, günlük pratikte değerlendirilen tetkikler ön planda tutulmuş ve hasta popülasyonumuzda olabilecek farklılıklar ortaya konulmak istenilmiştir. Evreleme ve skorlama sistemleri ile tedavi yöntemlerinin çok değişkenli analizde teorik olarak anlamlı bulunabilecek diğer tetkikleri maskeleyebileceği göz önünde bulundurulmuş ve çok değişkenli analize alınmamıştır.

Hastaların medyan tanı yaşı 61, ortalama tanı yaşı ise  $60.6 \pm 9.8$  bulundu. Türkiye'de dört farklı çalışmada HSK'da ortalama tanı yaşı; 59,5 ila 62,6 arasında bildirilmiştir ve etiyolojide ilk sırada HBV yer almaktadır; çalışmamızda bulunan sağkalım süresi Türkiye'den bildirilen çok merkezli çalışmalar ile uyumludur (24, 25, 36, 289). BRIDGE çalışmasında Çin ve Güney Kore'de HSK olgularının  $>70$ 'inden fazlasında HBV mevcuttu ve ortalama tanı yaşı sırası ile 52 ve 57 olarak bildirilmişti (7). Aynı çalışmada HBV'nin düşük endemik olduğu ülkelerde ise tanı yaşı  $>60$  olarak bildirilmişti (7). Literatürde HBV'nin, daha genç yaş grubunda HSK görülmesi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (20, 21, 289).



**Şekil 5.1.** HSK medyan tanı yaşının küresel ölçekte dağılımı (Yang ve ark. (290)'ndan alınmıştır)

Çalışmamızda hastaların medyan sağkalım süresi 21 ay bulundu. Alacacıoğlu ve ark. (24) tarafından 221 HSK olgusu ile yapılan çalışmada medyan sağkalım 14 ay olarak bildirilmişti. İkinci ve ark. (36) tarafından 545 HSK olgusu ile yapılan çalışmada medyan sağkalım 16 ay olarak bildirilmişti; aynı çalışmada sağkalım analizinde HBV etiyolojisinin, HCV ve nonviral etiyolojiler ile karşılaştırıldığında sağkalım üzerine olumlu etkisi olduğu gözlemlenmiştir, merkezimizde sağkalımın daha uzun olması, yalnızca HBV olgularının incelenmesi ile ilişkili olabilir (36). İsveç'te yapılan araştırmada, 2009-2016 yılları arasında tanı alan 3376 HSK hastası değerlendirilmiş, 2013 yılı öncesi ve sonrası HSK sağkalımında anlamlı farklılık saptanmıştır (291). Araştırmada 2013 ve sonrası artan sağkalım süresi, kanıta dayalı verilere dayalı ulusal HSK tedavi rehberinin devreye girmesi ile ilişkilendirilmiştir (291). Türkiye'de ulusal bir tedavi rehberi bulunmamaktadır, ancak kanıta dayalı tedavi önerilerinin artması ile daha güncel olarak yapılmış çalışmamızda sağkalımın artması arasında ilişkili olabilir (255, 272).

Çalışmamızda hastaların 17 (%14,9)'si kadın, 97 (%85,1)'i erkek cinsiyetteydi. Ülkemizde daha önce yapılmış çalışmalarda erkek cinsiyet %76,9-82 arasında

bildirilmiştir (24, 25, 36, 289). Literatürde HSK'da erkek/kadın oranı 2:1 ila 7:1 arası değişmektedir (292). Çalışmamızda cinsiyetin sağkalım üzerine etkisi izlenmedi. Alacacioğlu ve ark. (24) tarafından yapılan çalışmada kadın cinsiyetin sağkalım üzerine olumlu etkisi olduğu izlenmişti. Ekinci ve ark. (36) ve Akarca ve ark. (25) tarafından yapılan çalışmalarda ise cinsiyetin HSK'da sağkalıma etkisi izlenmemiştir. Benzer şekilde uluslararası literatür bilgileri de cinsiyet-sağkalım ilişkisinde çelişkilidir (293, 294).

Çalışmamızda hastaların ortalama vücut kitle indeksi  $25,5 \pm 4$  bulundu. Akarca ve ark. (25) tarafından yapılan çalışmada ortalama VKİ değeri  $25,9 \pm 4,4$  olarak bildirilmiştir. Güzelbulut ve ark. (289) tarafından yapılan çalışmada ortalama VKİ değeri  $28,3 \pm 5,4$  olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda VKİ değerinin artışının sağkalım üzerine olumlu etkisi olduğu gözlemlendi (Hazard Ratio 0,92). Pinyopornpanish ve ark. (295) tarafından yapılan çalışmada; düşük VKİ ( $<18,5 \text{ kg/m}^2$ ) ile normal VKİ ( $\geq 18,5 \text{ ile } < 30 \text{ kg/m}^2$ ) grupları karşılaştırıldığında düşük VKİ grubunda Hazard Ratio 2,06 olarak bulunmuştur, düşük VKİ ile sağkalımda azalma malnutrisyon ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda hastaların görüntüleme sonuçlarına göre NAFLD 10 hastada (%8,8) izlendi. Çalışmamızda NAFLD'nin sağkalım üzerine etkisi izlenmedi. Değertekin ve ark. (226) tarafından 2021 yılında yayınlanan çalışmada ise, ultrason ile karaciğer görüntülemesine dayalı NAFLD tanısı 113.239 kişilik olgu serisinde %48,3 oranında pozitif bulunmuştu. Çalışmamızda NAFLD saptanan hasta oranı literatür ile uyumsuz bulundu.

Çalışmamızda hipertansiyon sıklığı %32,5 bulundu. Güzelbulut ve ark (289) tarafından yapılan çalışmada ise HSK olgularında hipertansiyon sıklığı %35 olarak bildirilmiş olup çalışmamızla uyumlu bulunmuştur. Türkiye'de hipertansiyon prevalansı %30,3 olarak bildirilmiştir (296). Çalışmamızda olguların hipertansiyon sıklığı toplum prevalansı ile uyumaktadır. Hipertansif hasta grubunun medyan sağkalım süresi 46 ay iken, hipertansiyonu olmayan hastalarda sağkalım 16 ay olarak bulundu ve log-rank testinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Literatürde hipertansiyonun HSK'da sağkalım üzerine etkisinin incelendiği bir çalışma

görülememiştir. Ancak beta bloker ve renin-anjiotensin sistem blokerları kullanımı ile HSK'da uzamış sağkalımı gösteren çalışmalar mevcuttur (297, 298).

Çalışmamızda diyabet sıklığı %33,3 olarak izlendi. Güzelbulut ve ark. (289) tarafından yapılan çalışmada ise HSK olgularında diyabet sıklığı %29,9 olarak bildirilmiştir. 2012 yılında yapılan epidemiyolojik çalışmada Türkiye'de diyabet prevalansı %16,5 olarak bildirilmiştir (299). 2002 yılında diyabet prevalansı %7,2 olarak bildirilmiş olup, 2002-2012 yılları arası prevalans artışı göz önüne alındığında, çalışmamızda bulunan diyabetik hasta oranı ülkemizdeki güncel diyabet prevalansı ile uyumlu olabilir (300).

Statin kullanım oranı %3,5, aspirin kullanım oranı %12,3, metformin kullanım oranı %15,8 bulundu. Çalışmamızda statin, aspirin ve metformin sağkalım ile ilişkili bulunmadı.

Çalışmamızda sigara kullanımı %43,9, alkol kullanımı %17,5 olarak izlendi ve her iki değişken de sağkalım ile ilişkisiz bulundu. Sigara ve/veya alkol tüketiminin HSK'da sağkalımı olumsuz etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (301, 302). Etkilerinin doz ve zaman bağımlı olması nedeniyle tüketim miktarı, zamanı, geçmişte tükettiyse ne kadar süre önce bıraktığı vb. bilgilere ihtiyaç duyulmaktadır, ancak dosya kayıtlarının çoğunda bu bilgilere ulaşılamadı. Alkol ve sigara kullanımının sağkalım ile ilişkisi çalışmamızda bu nedenle gösterilememiş olabilir.

Child-Pugh evrelendirmesi, 1973 yılında sirozda sağkalım tahminin yapılması amacıyla geliştirilmiştir (259). Çalışmamızda ise siroz durumundan bağımsız olarak tüm hastalar için hesaplanmış ve sağkalım tahmini yapılmıştır. Sirozdan bağımsız olarak belirtilen tümör ilişkili durumlar Child-Pugh evrelemesini etkileyebilmektedir. Tümör yükünün yüksek olması ya da portal ven trombüsü olması halinde siroz olmaksızın asit gelişebilmektedir (303). Malignite, sistemik inflamatuvar yanıtı uyurarak albüminde düşüşe neden olabilmektedir (304). Çalışmamızda Child-Pugh evre A %71,9, evre B %17,5, evre C %10,5 oranında izlenmiştir. Child-Pugh evresinde ilerleme, tek değişkenli ve çok değişkenli analizde azalmış sağkalım ile ilişkili bulundu ( $p<0,001$ ). Akarca ve ark. (25) HSK hastalarında siroz ayırımı yapmaksızın Child-Pugh

evrelemesi yapmış ve evre A %56,2, evre B %33,5, evre C %10,5 oranında bildirilmiştir ve sağkalım ile ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamızda hastaların BCLC evreleri, sırası ile evre 0, A, B, C, D için %11,4, %16,7, %32,5, %28,9 ve %10,5 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda BCLC evresi ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Akarca ve ark. (25) tarafından yapılan çalışmada BCLC evre 0, A, B, C, D oranlarını sırası ile %14,1, %29, %24, %26,5 ve %6,4 olarak bildirmiş olup sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda ECOG performans durumunun dosya kayıtlarında belirtilmemiş olması, BCLC evrelemesinin yapılmasını zorlaştırmıştır. Çoğu hasta için laboratuvar, Child-Pugh evrelemesi ve görüntüleme tetkikleri kullanılarak BCLC evrelemesi yapılmıştır.

Çalışmamızda PVT hastaların %33,3'ünde mevcuttu ve tek değişkenli analizde azalmış sağkalım ile ilişkili bulundu. Literatürde tanı esnasında HSK hastalarının %10-%50'sinde bulunduğu ve sağkalımı olumsuz etkilediği bildirilmiştir (305). PVT'de tümör hücrelerinin sistemik dolaşıma karışma ihtimali artmıştır ve metastaz ile ilişkilidir (305). Karaciğer naklinden sonra yüksek relaps ile ilişkilidir, bu nedenle portal ven trombüsü olması nakil için kontrendikasyon oluşturmaktadır (305). PVT ile karaciğerin temel kanlanma yolu olan portal dolaşım bozulduğundan, TAKE sonrası nekroz görülme sıklığı artmıştır; bu nedenle TAKE için rölatif kontrendikasyon kabul edilmektedir (305). Portal ven trombüsü, portal hipertansiyona neden olması ve yol açtığı komplikasyonlar (varis kanaması vb.) nedeniyle de sağkalımı olumsuz etkilemektedir (305).

Çalışmamızda tipik kontrastlanma paterni (arteryel fazda hipervasküler görünüm, portal (geç) fazda ise kontrast kaybı) gösteren tümöre sahip olan hastaların oranı %93,8 olarak izlendi. Tek değişkenli analizde sağkalım ile ilişkili bulundu, çok değişkenli analizde ise anlamlı bulunmadı. Çalışmamız ile benzer şekilde, Park ve ark. (306) tarafından yapılan araştırmada,  $\leq 3$  cm çapında soliter tümörü olan, TAKE işlemi yapılmış 750 HSK tanılı hasta retrospektif olarak izlenmiş; tipik kontrastlanma paterni tek değişkenli analizde sağkalım ile ilişkili bulunmuş, çok değişkenli analizde ise anlamlı bulunmamıştır.



HSK, makroskopik olarak nodüler, infiltratif ve makroskopik tip olmak üzere üçe ayrılmaktadır (307). İnfiltratif HSK, agresif bir alt tip olup HSK'nın %7-20'sini oluşturduğu bildirilmiştir olup özellikle Asya ülkelerinde HBV ile ilişkilendirilmiştir (307). Çalışmamızda hastaların %10,5'inde infiltratif tip HSK izlendi. Akarca ve ark. (25) tarafından yapılan çalışmada infiltratif tümör paterni %12,1 olarak belirtilmişti. Ekinci ve ark. (36) tarafından yapılan çalışma ile uyumlu olarak; infiltratif tümörün tek değişkenli analizde sağkalımı olumsuz etkilediği görüldü, çok değişkenli analizde ise sağkalım üzerine etkisi izlenmedi. Literatürde infiltratif tip HSK, agresif tümör davranışı, yüksek AFP düzeyi, portal ven trombüsü ve uzak metastaz ile ilişkilendirilmiştir (308). Yopp ve ark. (308) tarafından yapılan çalışmada, aynı evrede bulunan nodüler tip ile infiltratif tip HSK hastaları karşılaştırıldığında, infiltratif tip HSK'nın düşük sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Karaciğer kenar düzensizliği, kronik karaciğer hastalığı ve/veya siroz için sensitivitesi yüksek, spesifitesi düşük bir görüntüleme bulgusudur (309). Literatürde HSK sağkalımı ile karaciğer kenar düzensizliğinin ilişkisini inceleyen çalışma saptanmamıştır. Çalışmamızda hastaların %68,4'ünde radyoloji tetkiklerinde raporlanmış olup, tek değişkenli analizde karaciğer kenar düzensizliği azalmış sağkalım ile ilişkili bulundu, çok değişkenli analizde ise anlamlı bulunmadı.

Çalışmamızda medyan tümör sayısı 1 (1-21), medyan tümör çapı ise 5,4 (0,4-28) cm bulundu. Akarca ve ark. (25) tarafından yapılan çalışmada ortalama tümör sayısı 2,4 olarak bildirilmiştir. Güzelbulut ve ark. (289) tarafından yapılan çalışmada ise hastaların %56,4'ünün soliter tümörü olduğu bildirilmiştir. Ekinci ve ark. (36) tarafından yapılan çalışmada ise tümör çapı ile tümör sayısı tek değişkenli analizde sağkalım ile ilişkili bulunurken, çok değişkenli analizde yalnızca tümör çapında artışın sağkalımı olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Çalışmamızda tümör sayısı ile sağkalım arasında ilişki bulunmamış, tümör çapı ile sağkalım arasında ise tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde anlamlı ilişki saptanmıştır. Tümör sayısı, küratif tedavi kararını etkilemektedir. Çalışmamızda 114 hastanın yarıdan fazlasının soliter tümörü olması nedeniyle sağkalım üzerine etkisi gösterilememiş olabilir.

Çalışmamızda INR medyan değeri 1.1 bulundu, tek değişkenli analizde INR artışının sağkalımı olumsuz etkilediği görüldü. Tayvan'da yapılan çalışmada ablasyon

tedavisi yapılan 419 HSK hastası retrospektif olarak incelenmiş, INR >1.1 olması halinde sağkalımın olumsuz etkilendiği tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde gösterilmiştir (310). INR düzeyinde artış karaciğer fonksiyonel rezervinde azalmanın göstergesidir; Silva ve ark. (311) tarafından yapılan çalışmada INR >1.6 olmasının cerrahi rezeksiyon sonrası karaciğer yetersizliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda globülin (g/dL) ortalama değeri  $3,5\pm 0,69$  bulundu. Globülin düzeyinde artışın sağkalımı olumsuz etkilediği görüldü. Hiperglobülinemi kronik karaciğer hastalığında sık görülen bir bulgudur; globüler proteinlerin karaciğerde azalmış katabolizması ve bağırsak duvarının geçirgenliğinde artış ile ilişkili olarak karaciğere ulaşan bakteriyel antijenlerde artış sorumlu tutulmaktadır (312). Globülin düzeyinde artışın HSK’da azalmış sağkalım ile ilişkisi literatürde gösterilmiştir (313).

Günlük pratikte bakılan karaciğer fonksiyon testlerinden albümin, bilirubin (total-direkt-indirekt), AST, GGT, ALP düzeyleri tek değişkenli analizde sağkalım ile ilişkili bulundu, ALT ise sağkalım ile ilişkili bulunmadı (314). Sonuçlar literatür ile uyumluydu (32).

Çalışmamızda AST/ALT oranı medyan 1,2 (0,36-8,4) olarak bulundu. Tek değişkenli analizde oranda artış olmasının sağkalımı olumsuz etkilediği görüldü. Fernando De Ritis, AST/ALT oranını 1957 yılında tanımlamıştır ve sonrasında bu oran “De Ritis oranı” olarak adlandırılmıştır. (315). De Ritis oranı karaciğer hastalığının etiolojisine göre değişim göstermektedir; alkolik karaciğer hastalığında 2-6, sirozda 1,4-2, intrahepatik kolestazda >1,5, kronik aktif hepatitte 1,3, akut viral hepatitte 0,5-0,8 arasında bildirilmiştir (316). De Ritis oranı normal bireylerde ise 1,15 olarak bildirilmiştir (316). Chen ve ark. (317) tarafından Tayvan’da 11.312 HSK hastasının değerlendirilen çalışmada, artmış De Ritis oranının azalmış sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. De Ritis oranı mesane ve gastrik kanserlerde de sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (318, 319). Çalışmamızda tedaviden bağımsız olarak De Ritis oranı değerlendirilmiş, tek değişkenli analizde sağkalım ile ilişkili bulunmuş, çok değişkenli analizde ise sağkalım ile ilişkili bulunmamıştır.

Kan sayımı tetkikleri değerlendirildiğinde lökosit, nötrofil ve NLO’nun tek değişkenli analizde sağkalım ile ilişkili olduğu görüldü. Sitokin, C-reaktif protein,

lökosit, nötrofil, lenfosit ve NLO başta olmak üzere çok sayıda inflamasyon ilişkili belirteç ile kanserde sağkalım ilişkisi araştırılmıştır. NLO, inflamasyonun basit ve etkili bir belirteci olduğu ve artışının çeşitli kanser tiplerinde sağkalımı olumsuz etkilediği gösterilmiştir (320-322). Bu etkinin mekanizması henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu konuda iki hipotez öne sürülmüştür: (1) NLO'nun artışının göreceli lenfosit sayısında azalma ile ilişkili olduğu, T4/T8 oranında azalmaya neden olarak lenfosit ilişkili tümöre karşı immün yanıtın azalmasına neden olduğu, (2) artmış nötrofil sayısının kemokin, endotelial büyüme faktörü ve matriks metalloproteinaz-9 salınımında artışa neden olarak anjiyogeneze ve tümör gelişimine katkıda bulunması (323-326). NLO artışının HSK üzerinde olumsuz etkisi olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (327-331).

Siroz tanısının belirlenmesinde radyolojik ve laboratuvar bulguları kullanılmıştır (bkz. Başlık 3.3. Değerlendirilen Parametreler). Altın standart tanı yöntemi olan biyopsi raporlarının olmaması ya da MR elastografi, FibroScan vb. yüksek kesinlikte siroz tanısı koyabilen tetkik sonuçlarının olmaması nedeniyle bu yöntemle başvurulmuştur (332). Siroz, hastaların %56,1'inde saptanmıştır. Alacacıoğlu ve ark. (24) %74,2, Ekinci ve ark. (36) %87,5, Güzelbulut ve ark. (289) %81,5 oranında bildirmişlerdir, ancak söz konusu çalışmalarda siroz tanısının nasıl konulduğu net şekilde açıklanmamıştır. Literatürde HBV'nin yüksek endemik olduğu bölgelerde HSK gelişen hastaların %30-50 kadarında siroz olmadığı bildirilmiştir, çalışmamız bu açıdan literatür ile uyumludur (150, 234). Çalışmamızda siroz olan hastaların medyan sağkalımı 17 ay, sirozu olmayan hastaların medyan sağkalımı 34 ay bulunmuştur. Sirozun sağkalıma olumsuz etkisi tek değişkenli analizde anlamlı bulundu. Siroz, azalmış karaciğer fonksiyonlarını yansıtmaktadır ve uygulanabilecek küratif tedavileri kısıtlamaktadır (234). HSK'da sağkalıma olumsuz etkisi ise dekompanzasyon bulgularının gelişmesi ile ilişkilendirilmektedir (333). İsveç'te ulusal sağlık sisteminin veri tabanı kullanılarak yapılan HSK sağkalım çalışmasında sirozun sağkalımı olumlu yönde etkilediği görülmüştür (291). Bu durum, siroz tanılı bireylerde erken tarama programları sayesinde HSK'nın erken evrede yakalanması ve küratif tedavilerin uygulanma ve başarı oranlarında artış ile ilişkilendirilmiştir (291). Çalışmamızda sirozu olan HSK olgularında sağkalımın düşük olması, Türkiye'de HSK erken tarama programlarında yetersizlik olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda değerlendirilen parametrelerin sirotik ve non-sirotik hasta gruplarında dağılımı incelendi. Ardından sirotik ve non-sirotik hasta gruplarında sağkalıma etki edip etmediği değerlendirildi (Tablo 4.4, 4.5 ve 4.6). Sirotik hasta grubunda INR, bilirubin (mg/dL) düzeyleri (total, direkt ve indirekt), AST (U/L), ve AST/ALT oranı ve non-sirotik gruba kıyasla daha yüksek izlendi ( $p<0,05$ ). Lökosit ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ), nötrofil ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ), lenfosit ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ) ve trombosit ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ) sayısı ile albümin (g/dL) düzeyi daha düşük izlendi ( $p<0,05$ ). Söz konusu laboratuvar değerlerinde izlenen farklılık literatür ile uyumluydu (334).

Yaş (yıl), cinsiyet dağılımı, VKİ ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), en uzun tümör çapı, tümör sayısı, atipik tümör kontrastlanma paterni, infiltratif tümör morfolojisi, AFP (ng/mL) düzeyi, HBV ilişkili parametler (Anti-Hbs, Anti-HBe, virüs yükü vb.), globülin (g/dL) düzeyinde iki grup arası farklılık izlenmedi. Hipertansiyon, non sirotik hasta grubunda daha sık izlendi (%48 - %20,3,  $p=0,02$ ), ancak her iki grupta da sağkalıma etkisizdi. VKİ ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) artışı, non-sirotik hasta grubunda sağkalıma olumlu etki ederken ( $p=0,005$ ) sirotik hasta grubunda sağkalım ile ilişkisizdi. Pinyopornpanish ve ark. (295) tarafından yapılan çalışmada HSK'da azalmış VKİ değerinin malnutrisyon ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Çalışmamızda sirotik hasta grubunda asit %60,9 oranında izlenmiş olup, VKİ ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) değeri ile malnutrisyon arasındaki ilişkiyi maskeleyebilir.

Gawrieh ve ark. (334) tarafından 2019'da yapılan çalışmada sirotik ve non-sirotik HSK olguları karşılaştırılmış; non sirotik olguların sirotik olgulara göre daha yaşlı, daha büyük tümör çapı, daha düşük sıklıkta obezite ve daha yüksek hipertansiyon olduğu saptanmıştır. Daha büyük tümör çapı, non sirotik olguların HSK erken tarama programlarına alınmaması ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda tümör çapında farklılık izlenmemesi, HSK erken tarama programlarının sirotik olgulara etkin şekilde uygulanamaması ile ilişkili olabilir.

Non-sirotik grupta karaciğer rezeksiyonu sirotik gruba göre daha yüksek sıklıkta uygulandığı görüldü (%48 - %14,  $p=0,001$ ). Yalnızca non-sirotik grupta sağkalıma olumlu etki izlendi ( $p<0,001$  - $p=0,13$ ). Siroz ayrımı olmaksızın, uygun hastalara yapılan rezeksiyon sağkalımı arttırdığı bilinmektedir, bu açıdan çalışma sonucu literatür ile uyumsuz bulundu (335). Non sirotik hastalara, sirotik hastalara

oranla daha sık uygulandığı gösterilmiştir, bu açıdan sonuç literatür ile uyumluydu (295, 334).

Çok değişkenli analizde ALP, asit varlığı, en uzun tümör çapı, AFP ve albümin sağkalım ile ilişkili bulundu.

ALP, membrana bağlı bir glikoprotein olup fosfat monoester hidrolizinden sorumludur. Bağırsak, plasenta, germ hücreleri ve kemik/karaciğer/böbrek tipi ALP olmak üzere dört izoenzim alt tipi bulunmaktadır. ALP'nin bağırsak izoenzimi fosfor emiliminde görev alırken, kemik izoenzimi kalsifikasyonda görev almaktadır. Memelilerde çok sayıda dokuda saptanmasına karşın, işlevi halen netleştirilememiştir (336). Yamamoto ve ark. (337) tarafından yapılan çalışmada, insan hepatosellüler karsinom hücre serisi (Hep-G2) ve non-kanseröz insan dokusunda nükleolde ALP düzeyi çalışılmış, Hep-G2 serisinde beş kat daha yüksek seviyede bulunmuştur. Bu durum, ALP'nin proliferasyonunda görev aldığını düşündürmektedir. Huang ve ark. (338) tarafından yapılan çalışmada ise, HSK olgularına yönelik cerrahi rezeksiyon sonrasında serum ALP düzeyinin arttığı, post operatif 14. Günde pik yaptığı gözlenmiş, eş zamanlı görüntüleme yapılarak karaciğer boyutları ölçülmüş ve ALP düzeyinin rejenerasyon ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Literatürde ALP'nin artışı ile HSK'da sağkalımın azaldığı çok sayıda çalışma ile ortaya konulmuştur (339-347). Bu durum birden çok neden ile ilişkilendirilmektedir. Birinci neden, belirtildiği üzere ALP'nin proliferasyon üzerine olan etkisidir (337, 338). İkinci neden, ALP'nin inflamasyon ile seyreden hepatit, kolanjit, pankreatit vb. durumlarda arttığı bilinmektedir (348). İnflamasyon, kanserin temel özelliklerinden biri olup, HSK'da ALP artışını açıklayabilir (349, 350). Üçüncü neden ise metastaz (özellikle kemik) varlığında ALP düzeyinde artış meydana gelmesidir (351).

Çalışmamızda çok değişkenli sağkalım analizinde modele ilk giren parametre ALP'ydi, bu durum sağkalım ile ilişkisi en yüksek değişkenin ALP olduğunu göstermektedir. ALP, Güncel evreleme ve tedavi kılavuzları göz önüne alındığında Chinese University Prognostic Index (CUPI) sisteminde kullanılmaktadır (252). ALP >400 U/L olması, CUPI'de azalmış sağkalım ile ilişkilendirilmektedir (252). CUPI,

ağırlıklı olarak HBV zemininde HSK gelişen hastaların verileri kullanılarak geliştirilmiştir (252). HBV ilişkili fibrozis ile ALP düzeyi arasında korelasyon bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (352). Literatür taramamızda, HBV enfeksiyonu seyrinde ortaya çıkan inflamasyon ve kolestaz kaynaklı etki dışında ALP yüksekliğini açıklayabilecek bir neden-sonuç ilişkisi görülememiştir.

Albümin, karaciğer tarafından sentezlenen globüler yapıda bir protein olup karaciğer fonksiyonel kapasitesini yansıtmaktadır ve karaciğer fonksiyonel kapasitesi, sağkalım ile doğrudan ilişkilidir (353). Malnütrisyon ve inflamasyon ile serum düzeyi azalmaktadır (353, 354). Albümin, retinoblastom proteininin fosforilasyonunu azaltarak HSK'da tümör supresyonunda rol almaktadır (355). Albümin aynı zamanda sistemik inflamatuvar yanıtı düzenleyerek kanser hücreleri üzerine etki etmektedir (356). Renal hücreli karsinom, meme kanseri ve kolorektal kanser başta olmak üzere, malignitelerde sağkalım tahmininde kullanılmaktadır (304, 357, 358). Serum albümin düzeyinin düşük olması ile HSK'da sağkalımın olumsuz etkilendiği bilinmektedir (254, 359, 360).

Albümin düşüşü ve ALP artışı HSK sağkalımı üzerine olumsuz etki göstermektedir. Albümin/ALP oranında (AAPR) azalmanın HSK'da tümör rekürrensi ve azalmış sağkalım ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (353, 361, 362). Çalışmamızda AAPR tek değişkenli analizde sağkalım ile korele izlenmiş, çok değişkenli analizde ise anlamlı bulunmamıştır.

HSK ~%80 oranında siroz zemininde gelişmektedir (172, 234). HSK olgularında asit sirozun yanı sıra, yüksek tümör yükü ve vasküler invazyon sonucunda da görülebilmektedir; bu nedenle asit karaciğer fonksiyonel rezervinin düşük olduğunu göstermenin yanı sıra tümör progresyonunun da göstergesidir (303, 363). Asit varlığının HSK olgularında sağkalıma olumsuz etkisi olduğu bilinmektedir (364).

Tümör çapının artışı; ileri evre hastalık, metastaz, portal ven tutulumu ile ilişkilidir, küratif tedavi yapılmasının önüne geçerek sağkalımı olumsuz etkilemektedir (28, 34).

AFP, fetal dönemde karaciğer tarafından sentezlenen bir glikoproteindir (365). 1. trimesterde fetüs serumunda en çok bulunan proteindir, 2. trimester sonrası azalır ve yerini albümine bırakır. Doğumdan -12 ay sonra serum düzeyi erişkin ile aynı seviyeye (<10 ng/ml) iner (365, 366). Malign ve benign süreçlerde seviyesinde artış izlenebilir; germ hücreli tümörler, hepatoma, HSK vb. malign süreçlerde ve/veya viral hepatit, siroz vb. benign süreçlerde seviyesi artar (365, 366). Bu nedenle HSK'da tarama testi olarak kullanımı tartışmalıdır (365). Hücre proliferasyonunda artış, invazyon ve hücre motilitesinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (367). AFP düzeyini yüksek olması, karaciğer naklinden sonra relaps ile ilişkili bulunmuştur (368).

HSK'da AFP düzeyi tümör farklılaşması, hastalık evresi, tümör boyutu ve sağkalım ile ilişkilidir; yüksek AFP düzeyinin tümör farklılaşmasında azalma, BCLC'de ileri evre, tümör boyutunda artış ve sağkalımda azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (367, 369, 370).

Çalışmamızı kısıtlayan temel etken, çalışmanın retrospektif olarak yapılması nedeniyle klinik, laboratuvar ve radyolojik tetkiklerde eksiklikler olmasıydı.

HSK erken tarama programlarının erken tanı ve uzun sağkalım ile ilişkili olduğu bilinmektedir ve kılavuzlarda riskli gruplar için önerilmektedir (99, 371). Çalışmamız 3. basamak merkezde yapılmış olup, çok sayıda hasta dış merkezde tanı alıp merkezimize başvurmuş ve dosya bilgilerinde erken tarama programında olup olmadıkları bilgisine erişilememiştir.

Literatürde sağkalım üzerine olumsuz etkisi gösterilmiş olan yüksek HBV virüs yükü ve HBeAg pozitifliği, çalışmamızda sağkalım ile ilişkili bulunmamıştır (372, 373). Hastaların bir bölümünde bu tetkiklerin yapılmamış olması nedeniyle örneklem boyutunda azalma sonucu bu etki gözlenememiş olabilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmamız Ocak 2010 - Ocak 2021 arası 11 yıllık döneme ait HBV zemininde HSK gelişen olguların demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik verileri ortaya koydu.
- Hastaların demografik ve klinik özellikleri daha önce yapılan çalışmalar ile büyük ölçüde uyumlu bulundu.
- Karaciğer görüntülemesine dayalı NAFLD saptanan hasta oranı, ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalara kıyasla düşük bulundu. Bu durum örneklem sayısının düşük olması ile ilişkili olabilir.
- Hastaların vücut kitle indeksi, hipertansiyon, siroz, portal ven trombüsü, tümör kontrastlanma paterni, infiltratif tümör, karaciğer kenar düzensizliği, en uzun tümör çapı, asit, varis, ensefalopati, AFP, INR, albümin, globülin, total/direkt/indirekt bilirubin, AST, AST/ALT, GGT, ALP, lökosit, nötrofil, nötrofil/lenfosit, MELD-Na, BCLC evresi, Child-Pugh evresi, Milan kriterleri, tedavi durumu (destek tedavi, palyatif tedavi, küratif tedavi) sağkalım ile ilişkili bulundu.
- Vücut kitle indeksinde artışın ve hipertansiyon varlığının sağkalımı olumlu etkilediği görüldü.
- Sirotik ve non-sirotik hastalar karşılaştırıldı; non-sirotik grupta hipertansiyon tanılı hasta oranı daha yüksek izlendi, VKI bu grupta sağkalıma etki ederken sirotik hasta grubunda sağkalıma etkisiz izlendi.
- Çok değişkenli analizde ise ALP, asit varlığı, en uzun tümör çapı, AFP ve albüminin sağkalıma etki eden bağımsız faktörler olduğu ortaya konuldu. 5 değişken ile kurulan modelin C-indeks değeri 0,78 bulundu.
- Batı ülkelerinde yaygın olarak kullanılan BCLC evreleme sisteminde ALP dışındaki değişkenler doğrudan ya da dolaylı olarak değerlendirilmektedir. ALP, çalışmamızda çok değişkenli sağkalım analizinde modele ilk giren



(anlamlılığı en yüksek) değişkendi. Serum ALP düzeyinin HSK'da sağkalım üzerine etkisinin ileri çalışmalar ile incelenmesi, daha isabetli prognoz tayininin yapılması ve daha etkili tedavi önerilerinin verilmesini sağlayabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007;132(7):2557-76.
2. McGlynn KA, London WT. The global epidemiology of hepatocellular carcinoma: present and future. *Clin Liver Dis*. 2011;15(2):223-43, vii-x.
3. Petrick JL, Braunlin M, Laversanne M, Valery PC, Bray F, McGlynn KA. International trends in liver cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1978-2007. *Int J Cancer*. 2016;139(7):1534-45.
4. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021;7(1):6.
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
6. Yang JD, Mohamed EA, Aziz AO, Shousha HI, Hashem MB, Nabeel MM, et al. Characteristics, management, and outcomes of patients with hepatocellular carcinoma in Africa: a multicountry observational study from the Africa Liver Cancer Consortium. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(2):103-11.
7. Park JW, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen PJ, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver Int*. 2015;35(9):2155-66.
8. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1264-73 e1.
9. Li H, Yan L, Shi Y, Lv D, Shang J, Bai L, et al. Hepatitis B Virus Infection: Overview. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1179:1-16.
10. Hepatitis B 2021 [updated 27 July 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.

11. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2002;35(6):1522-7.
12. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol*. 2008;48(2):335-52.
13. Cattaneo R, Will H, Hernandez N, Schaller H. Signals regulating hepatitis B surface antigen transcription. *Nature*. 1983;305(5932):336-8.
14. Guidotti LG, Matzke B, Schaller H, Chisari FV. High-level hepatitis B virus replication in transgenic mice. *J Virol*. 1995;69(10):6158-69.
15. Coffin CS, Mulrooney-Cousins PM, van Marle G, Roberts JP, Michalak TI, Terrault NA. Hepatitis B virus quasispecies in hepatic and extrahepatic viral reservoirs in liver transplant recipients on prophylactic therapy. *Liver Transpl*. 2011;17(8):955-62.
16. Seeger C, Mason WS. Molecular biology of hepatitis B virus infection. *Virology*. 2015;479-480:672-86.
17. Benn J, Schneider RJ. Hepatitis B virus HBx protein deregulates cell cycle checkpoint controls. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1995;92(24):11215-9.
18. Liu S, Koh SSY, Lee CGL. Hepatitis B Virus X Protein and Hepatocarcinogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(6):940.
19. D'Souza S, Lau KC, Coffin CS, Patel TR. Molecular mechanisms of viral hepatitis induced hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2020;26(38):5759-83.
20. Xue X, Liao W, Xing Y. Comparison of clinical features and outcomes between HBV-related and non-B non-C hepatocellular carcinoma. *Infectious Agents and Cancer*. 2020;15(1):11.

21. L Benvegnù FN, E Bernardinello, P Pontisso, A Gatta, . Evidence for an association between the aetiology of cirrhosis and pattern of hepatocellular carcinoma development Gut. 2001;48:110-5.
22. Igde FA, Taskin H, Igde M, Yazici Z, Atilla A. Where we are in the fight against Hepatitis B Infection; Trends in Hepatitis B virus seroprevalence in Black Sea Region of Turkey. Niger J Clin Pract. 2018;21(1):87-92.
23. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clin Microbiol Infect. 2015;21(11):1020-6.
24. Alacacioglu A, Somali I, Simsek I, Astarcioglu I, Ozkan M, Camci C, et al. Epidemiology and survival of hepatocellular carcinoma in Turkey: outcome of multicenter study. Jpn J Clin Oncol. 2008;38(10):683-8.
25. Akarca US, Unsal B, Sezgin O, Yalcin K, Akdogan M, Gonen C, et al. Characteristics of Newly Diagnosed Hepatocellular Carcinoma Patients Across Turkey: Prospective Multicenter Observational 3K Registry Study. Turk J Gastroenterol. 2021;32(12):1019-28.
26. Karademir S. Staging of hepatocellular carcinoma. Hepatoma Research. 2018;4:58.
27. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. Cancer. 1985;56(4):918-28.
28. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Semin Liver Dis. 1999;19(3):329-38.
29. Manne A, Mulekar MS, Escobar DE, Prodduturvar P, Fahmawi Y, Henderson P, et al. Compliance to the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) guidelines and its impact on overall survival in patients with hepatocellular carcinoma. Journal of Clinical Oncology. 2020;38(15\_suppl):e16609-e.
30. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2018;69(1):182-236.

31. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, 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(3):421-30.
32. Calvet X, Bruix J, Ginés P, Bru C, Sole M, Vilana R, et al. Prognostic factors of hepatocellular carcinoma in the west: a multivariate analysis in 206 patients. *Hepatology.* 1990;12(4):753-60.
33. Chayanupatkul M, Omino R, Mittal S, Kramer JR, Richardson P, Thrift AP, et al. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;66(2):355-62.
34. Yau T, Tang VYF, Yao T-J, Fan S-T, Lo C-M, Poon RTP. Development of Hong Kong Liver Cancer Staging System With Treatment Stratification for Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 2014;146(7):1691-700.e3.
35. Sonsuz A. Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Staging: Does It Cover All Our Expectation. *Journal of Gastrointestinal Cancer.* 2017;48(3):260-1.
36. Ekinçi O, Baran B, Ormeci AC, Soyer OM, Gokturk S, Evirgen S, et al. Current state and clinical outcome in Turkish patients with hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol.* 2018;10(1):51-61.
37. Mac CF. Homologous serum hepatitis. *Proc R Soc Med.* 1946;39:655-7.
38. Blumberg BS. Polymorphisms of the Serum Proteins and the Development of Iso-Precipitins in Transfused Patients. *Bull N Y Acad Med.* 1964;40:377-86.
39. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A New Antigen in Leukemia Sera. *J Amer Med Assoc.* 1965;191(7):541-&.
40. Prince AM. Relation of Australia and SH antigens. *Lancet.* 1968;2(7565):462-3.
41. Prince AM. An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1968;60(3):814-21.
42. Bayer ME, Blumberg BS, Werner B. Particles associated with Australia antigen in the sera of patients with leukaemia, Down's Syndrome and hepatitis. *Nature.* 1968;218(5146):1057-9.

43. Blumberg BS, Gerstley BJ, Hungerford DA, London WT, Sutnick AI. A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia, and hepatitis. *Ann Intern Med.* 1967;66(5):924-31.
44. Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet.* 1970;1(7649):695-8.
45. Alter MJ. Epidemiology and prevention of hepatitis B. *Semin Liver Dis.* 2003;23(1):39-46.
46. Mast E, Word J. Hepatitis B vaccines. *Vaccines*. Ed.: S. Plotkin, W. Orenstain, P Offit., Sanders Elsevier; 2012.
47. Alter HJ, Purcell RH, Gerin JL, London WT, Kaplan PM, McAuliffe VJ, et al. Transmission of hepatitis B to chimpanzees by hepatitis B surface antigen-positive saliva and semen. *Infect Immun.* 1977;16(3):928-33.
48. Bancroft WH, Snitbhan R, Scott RM, Tingpalapong M, Watson WT, Tanticharoenyos P, et al. Transmission of hepatitis B virus to gibbons by exposure to human saliva containing hepatitis B surface antigen. *J Infect Dis.* 1977;135(1):79-85.
49. Alter HJ, Holland PV, Morrow AG, Purcell RH, Feinstone SM, Moritsugu Y. Clinical and serological analysis of transfusion-associated hepatitis. *Lancet.* 1975;2(7940):838-41.
50. Alter HJ, Seeff LB, Kaplan PM, McAuliffe VJ, Wright EC, Gerin JL, et al. Type B hepatitis: the infectivity of blood positive for e antigen and DNA polymerase after accidental needlestick exposure. *N Engl J Med.* 1976;295(17):909-13.
51. Limentani AE, Elliott LM, Noah ND, Lamborn JK. An outbreak of hepatitis B from tattooing. *Lancet.* 1979;2(8133):86-8.
52. Lettau LA, McCarthy JG, Smith MH, Hadler SC, Morse LJ, Ukena T, et al. Outbreak of severe hepatitis due to delta and hepatitis B viruses in parenteral drug abusers and their contacts. *N Engl J Med.* 1987;317(20):1256-62.
53. Kent GP, Brondum J, Keenlyside RA, LaFazia LM, Scott HD. A large outbreak of acupuncture-associated hepatitis B. *Am J Epidemiol.* 1988;127(3):591-8.

54. Polish LB, Shapiro CN, Bauer F, Klotz P, Ginier P, Roberto RR, et al. Nosocomial transmission of hepatitis B virus associated with the use of a spring-loaded finger-stick device. *N Engl J Med.* 1992;326(11):721-5.
55. Transmission of hepatitis B to patients from four infected surgeons without hepatitis B e antigen. *N Engl J Med.* 1997;336(3):178-84.
56. Hutin YJ, Harpaz R, Drobeniuc J, Melnic A, Ray C, Favorov M, et al. Injections given in healthcare settings as a major source of acute hepatitis B in Moldova. *Int J Epidemiol.* 1999;28(4):782-6.
57. Bond WW, Favero MS, Petersen NJ, Gravelle CR, Ebert JW, Maynard JE. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. *Lancet.* 1981;1(8219):550-1.
58. Hutin YJ, Goldstein ST, Varma JK, O'Dair JB, Mast EE, Shapiro CN, et al. An outbreak of hospital-acquired hepatitis B virus infection among patients receiving chronic hemodialysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20(11):731-5.
59. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR Recomm Rep.* 2001;50(Rr-5):1-43.
60. Stevens CE, Neurath RA, Beasley RP, Szmunness W. HBeAg and anti-HBe detection by radioimmunoassay: correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan. *J Med Virol.* 1979;3(3):237-41.
61. Alter MJ, Margolis HS. The emergence of hepatitis B as a sexually transmitted disease. *Med Clin North Am.* 1990;74(6):1529-41.
62. Akbar SM, Furukawa S, Horiike N, Onji M. Vaccine therapy for hepatitis B virus carrier. *Curr Drug Targets Infect Disord.* 2004;4(2):93-101.
63. Kelentey B, Balogh F. [Hepatitis C virus infection and its dental implications]. *Fogorv Sz.* 2002;95(4):149-54.
64. Szmunness W, Stevens CE, Harley EJ, Zang EA, Oleszko WR, William DC, et al. Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in

- a high-risk population in the United States. *N Engl J Med*. 1980;303(15):833-41.
65. Edman JC, Hallewell RA, Valenzuela P, Goodman HM, Rutter WJ. Synthesis of hepatitis B surface and core antigens in *E. coli*. *Nature*. 1981;291(5815):503-6.
  66. Valenzuela P, Gray P, Quiroga M, Zaldivar J, Goodman HM, Rutter WJ. Nucleotide sequence of the gene coding for the major protein of hepatitis B virus surface antigen. *Nature*. 1979;280(5725):815-9.
  67. Valenzuela P, Medina A, Rutter WJ, Ammerer G, Hall BD. Synthesis and assembly of hepatitis B virus surface antigen particles in yeast. *Nature*. 1982;298(5872):347-50.
  68. Ozkan H. Epidemiology of Chronic Hepatitis B in Turkey. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2018;8(1):73-4.
  69. Gurol E, Saban C, Oral O, Cigdem A, Armagan A. Trends in hepatitis B and hepatitis C virus among blood donors over 16 years in Turkey. *Eur J Epidemiol*. 2006;21(4):299-305.
  70. Netter H-J, Chang S-F, Bruns M. Host-range and pathogenicity of hepatitis B viruses. *Future Virology*. 2008;3(1):83-94.
  71. Neuveut C, Wei Y, Buendia MA. Mechanisms of HBV-related hepatocarcinogenesis. *Journal of Hepatology*. 2010;52(4):594-604.
  72. Börekçi G, Bİ, Aras N. Hepatit B Virüs Enfeksiyonlarında MikroRNA'ların Rolü. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2015;6(3):1-9.
  73. Hayes CN, Zhang Y, Makokha GN, Hasan MZ, Omokoko MD, Chayama K. Early events in hepatitis B virus infection: From the cell surface to the nucleus. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(2):302-9.
  74. Sureau C, Salisse J. A conformational heparan sulfate binding site essential to infectivity overlaps with the conserved hepatitis B virus a-determinant. *Hepatology*. 2013;57(3):985-94.



75. Yan H, Zhong G, Xu G, He W, Jing Z, Gao Z, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *Elife*. 2012;1:e00049.
76. Huang HC, Chen CC, Chang WC, Tao MH, Huang C. Entry of hepatitis B virus into immortalized human primary hepatocytes by clathrin-dependent endocytosis. *J Virol*. 2012;86(17):9443-53.
77. Nassal M. HBV cccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B. *Gut*. 2015;64(12):1972-84.
78. Bock CT, Schwinn S, Locarnini S, Fyfe J, Manns MP, Trautwein C, et al. Structural organization of the hepatitis B virus minichromosome. *J Mol Biol*. 2001;307(1):183-96.
79. Addison WR, Walters KA, Wong WW, Wilson JS, Madej D, Jewell LD, et al. Half-life of the duck hepatitis B virus covalently closed circular DNA pool in vivo following inhibition of viral replication. *J Virol*. 2002;76(12):6356-63.
80. Iannacone M, Guidotti LG. Immunobiology and pathogenesis of hepatitis B virus infection. *Nature Reviews Immunology*. 2022;22(1):19-32.
81. Jones SA, Hu J. Protein-primed terminal transferase activity of hepatitis B virus polymerase. *J Virol*. 2013;87(5):2563-76.
82. Summers J, Mason WS. Replication of the genome of a hepatitis B--like virus by reverse transcription of an RNA intermediate. *Cell*. 1982;29(2):403-15.
83. Hu J, Liu K. Complete and Incomplete Hepatitis B Virus Particles: Formation, Function, and Application. *Viruses*. 2017;9(3).
84. Al-Sadeq DW, Taleb SA, Zaied RE, Fahad SM, Smatti MK, Rizeq BR, et al. Hepatitis B Virus Molecular Epidemiology, Host-Virus Interaction, Coinfection, and Laboratory Diagnosis in the MENA Region: An Update. *Pathogens*. 2019;8(2).
85. Bertoletti A, Ferrari C. Innate and adaptive immune responses in chronic hepatitis B virus infections: towards restoration of immune control of viral infection. *Gut*. 2012;61(12):1754-64.

86. Dandri M, Locarnini S. New insight in the pathobiology of hepatitis B virus infection. *Gut*. 2012;61 Suppl 1:i6-17.
87. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2017;67(2):370-98.
88. Bertoletti A, Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection. *J Hepatol*. 2016;64(1 Suppl):S71-S83.
89. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-99.
90. Lampertico P, Maini M, Papatheodoridis G. Optimal management of hepatitis B virus infection – EASL Special Conference. *Journal of Hepatology*. 2015;63(5):1238-53.
91. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *Journal of Hepatology*. 2017;66(5):1047-81.
92. Trepo C. A brief history of hepatitis milestones. *Liver Int*. 2014;34 Suppl 1:29-37.
93. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1993;119(4):312-23.
94. Lin SM, Yu ML, Lee CM, Chien RN, Sheen IS, Chu CM, et al. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2007;46(1):45-52.
95. Piratvisuth T, Lau G, Chao YC, Jin R, Chutaputti A, Zhang QB, et al. Sustained response to peginterferon alfa-2a (40 kD) with or without lamivudine in Asian patients with HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatol Int*. 2008;2(1):102-10.

96. Lai CL, Dienstag J, Schiff E, Leung NW, Atkins M, Hunt C, et al. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis*. 2003;36(6):687-96.
97. Seto WK, Lai CL, Fung J, Wong DK, Yuen JC, Hung IF, et al. Significance of HBV DNA levels at 12 weeks of telbivudine treatment and the 3 years treatment outcome. *J Hepatol*. 2011;55(3):522-8.
98. Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, Shindo M, Chayama K, Kobashi H, et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naïve Japanese patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol*. 2010;52(6):791-9.
99. Liver EAFTSOT. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. 2012;57(1):167-85.
100. Arends P, Sonneveld MJ, Zoutendijk R, Carey I, Brown A, Fasano M, et al. Entecavir treatment does not eliminate the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: limited role for risk scores in Caucasians. *Gut*. 2015;64(8):1289-95.
101. Su TH, Hu TH, Chen CY, Huang YH, Chuang WL, Lin CC, et al. Four-year entecavir therapy reduces hepatocellular carcinoma, cirrhotic events and mortality in chronic hepatitis B patients. *Liver Int*. 2016;36(12):1755-64.
102. Guidotti LG, Chisari FV. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. *Annu Rev Immunol*. 2001;19:65-91.
103. Wu J, Meng Z, Jiang M, Pei R, Trippler M, Broering R, et al. Hepatitis B virus suppresses toll-like receptor-mediated innate immune responses in murine parenchymal and nonparenchymal liver cells. *Hepatology*. 2009;49(4):1132-40.
104. Han Q, Zhang C, Zhang J, Tian Z. Reversal of hepatitis B virus-induced immune tolerance by an immunostimulatory 3p-HBx-siRNAs in a retinoic acid inducible gene I-dependent manner. *Hepatology*. 2011;54(4):1179-89.
105. Guidotti LG. The role of cytotoxic T cells and cytokines in the control of hepatitis B virus infection. *Vaccine*. 2002;20 Suppl 4:A80-2.

106. Guidotti LG, Inverso D, Sironi L, Di Lucia P, Fioravanti J, Ganzer L, et al. Immunosurveillance of the liver by intravascular effector CD8(+) T cells. *Cell*. 2015;161(3):486-500.
107. Sell S, Leffert HL. Liver cancer stem cells. *J Clin Oncol*. 2008;26(17):2800-5.
108. Koyama Y, Brenner DA. Liver inflammation and fibrosis. *J Clin Invest*. 2017;127(1):55-64.
109. Jang JW, Kim HS, Kim JS, Lee SK, Han JW, Sung PS, et al. Distinct Patterns of HBV Integration and TERT Alterations between in Tumor and Non-Tumor Tissue in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13).
110. Murakami Y, Saigo K, Takashima H, Minami M, Okanoue T, Bréchet C, et al. Large scaled analysis of hepatitis B virus (HBV) DNA integration in HBV related hepatocellular carcinomas. *Gut*. 2005;54(8):1162-8.
111. Yaginuma K, Kobayashi M, Yoshida E, Koike K. Hepatitis B virus integration in hepatocellular carcinoma DNA: duplication of cellular flanking sequences at the integration site. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;82(13):4458-62.
112. Hino O, Shows TB, Rogler CE. Hepatitis B virus integration site in hepatocellular carcinoma at chromosome 17;18 translocation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83(21):8338-42.
113. Tsuei DJ, Chang MH, Chen PJ, Hsu TY, Ni YH. Characterization of integration patterns and flanking cellular sequences of hepatitis B virus in childhood hepatocellular carcinomas. *J Med Virol*. 2002;68(4):513-21.
114. Tang H, Oishi N, Kaneko S, Murakami S. Molecular functions and biological roles of hepatitis B virus x protein. *Cancer Sci*. 2006;97(10):977-83.
115. Murakami S. Hepatitis B virus X protein: a multifunctional viral regulator. *J Gastroenterol*. 2001;36(10):651-60.
116. Cha MY, Kim CM, Park YM, Ryu WS. Hepatitis B virus X protein is essential for the activation of Wnt/beta-catenin signaling in hepatoma cells. *Hepatology*. 2004;39(6):1683-93.

117. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
118. Zhang T, Zhang J, You X, Liu Q, Du Y, Gao Y, et al. Hepatitis B virus X protein modulates oncogene Yes-associated protein by CREB to promote growth of hepatoma cells. *Hepatology*. 2012;56(6):2051-9.
119. Zhang B, Han S, Feng B, Chu X, Chen L, Wang R. Hepatitis B virus X protein-mediated non-coding RNA aberrations in the development of human hepatocellular carcinoma. *Exp Mol Med*. 2017;49(2):e293.
120. Kim CM, Koike K, Saito I, Miyamura T, Jay G. HBx gene of hepatitis B virus induces liver cancer in transgenic mice. *Nature*. 1991;351(6324):317-20.
121. Shlomai A, de Jong YP, Rice CM. Virus associated malignancies: The role of viral hepatitis in hepatocellular carcinoma. *Seminars in Cancer Biology*. 2014;26:78-88.
122. Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell*. 2009;136(4):642-55.
123. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993;75(5):843-54.
124. Ji F, Yang B, Peng X, Ding H, You H, Tien P. Circulating microRNAs in hepatitis B virus-infected patients. *J Viral Hepat*. 2011;18(7):e242-51.
125. Murakami Y, Yasuda T, Saigo K, Urashima T, Toyoda H, Okanoue T, et al. Comprehensive analysis of microRNA expression patterns in hepatocellular carcinoma and non-tumorous tissues. *Oncogene*. 2006;25(17):2537-45.
126. Jiang J, Gusev Y, Aderca I, Mettler TA, Nagorney DM, Brackett DJ, et al. Association of MicroRNA expression in hepatocellular carcinomas with hepatitis infection, cirrhosis, and patient survival. *Clin Cancer Res*. 2008;14(2):419-27.

127. Furuta M, Kozaki KI, Tanaka S, Ariei S, Imoto I, Inazawa J. miR-124 and miR-203 are epigenetically silenced tumor-suppressive microRNAs in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis*. 2010;31(5):766-76.
128. Hatziapostolou M, Polytarchou C, Aggelidou E, Drakaki A, Poultsides GA, Jaeger SA, et al. An HNF4 $\alpha$ -miRNA inflammatory feedback circuit regulates hepatocellular oncogenesis. *Cell*. 2011;147(6):1233-47.
129. Yang B, Guo M, Herman JG, Clark DP. Aberrant promoter methylation profiles of tumor suppressor genes in hepatocellular carcinoma. *Am J Pathol*. 2003;163(3):1101-7.
130. Park IY, Sohn BH, Yu E, Suh DJ, Chung YH, Lee JH, et al. Aberrant epigenetic modifications in hepatocarcinogenesis induced by hepatitis B virus X protein. *Gastroenterology*. 2007;132(4):1476-94.
131. Jung SY, Kim YJ. C-terminal region of HBx is crucial for mitochondrial DNA damage. *Cancer Lett*. 2013;331(1):76-83.
132. Ziech D, Franco R, Pappa A, Panayiotidis MI. Reactive Oxygen Species (ROS)–Induced genetic and epigenetic alterations in human carcinogenesis. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2011;711(1-2):167-73.
133. Tong S, Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. *J Hepatol*. 2016;64(1 Suppl):S4-s16.
134. Walter P, Ron D. The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation. *Science*. 2011;334(6059):1081-6.
135. Hajdu SI. A note from history: landmarks in history of cancer, part 1. *Cancer*. 2011;117(5):1097-102.
136. JH B. *The Edwin Smith Surgical Papyrus*. Chicago: University of Chicago Press; 1930.
137. Elgood C. *The Papyrus Ebers*. by B. Ebbell. The Greatest Egyptian Medical Document. 10½ × 7¼, pp. 135. London: Humphrey Milford, 1937. 15s. *Journal of the Royal Asiatic Society of Great Britain & Ireland*. 1939;71(1):93-4.

138. Natarajan Y, El-Serag HB. Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma: A Historical Perspective. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021;18(Suppl 1):1-13.
139. Hajdu SI. Greco-Roman thought about cancer. *Cancer*. 2004;100(10):2048-51.
140. E. L. Oeruvres *Completés d'Hippocrate*. B. BJ, editor. Paris 1845.
141. *The extant works of Aretaeus, the Cappadocian*. F. A, editor. London: Sydenham Society; 1856.
142. FT vF. *A Clinical Treatise on Diseases of the Liver*. London: New Sydenham Society; 1860.
143. Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer*. 1954;7(3):462-503.
144. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
145. Tang A, Hallouch O, Chernyak V, Kamaya A, Sirlin CB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: target population for surveillance and diagnosis. *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43(1):13-25.
146. Lin L, Yan L, Liu Y, Qu C, Ni J, Li H. The Burden and Trends of Primary Liver Cancer Caused by Specific Etiologies from 1990 to 2017 at the Global, Regional, National, Age, and Sex Level Results from the Global Burden of Disease Study 2017. *Liver Cancer*. 2020;9(5):563-82.
147. Valery PC, Laversanne M, Clark PJ, Petrick JL, McGlynn KA, Bray F. Projections of primary liver cancer to 2030 in 30 countries worldwide. *Hepatology*. 2018;67(2):600-11.
148. Singal AG, El-Serag HB. Hepatocellular Carcinoma From Epidemiology to Prevention: Translating Knowledge into Practice. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(12):2140-51.
149. *Cancer IAfRo. World Cancer Report 2014*. Steward BW WG, editor. Lyon: WHO Press; 2014.

150. Yang JD, Gyedu A, Afihene MY, Duduyemi BM, Micah E, Kingham TP, et al. Hepatocellular Carcinoma Occurs at an Earlier Age in Africans, Particularly in Association With Chronic Hepatitis B. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(11):1629-31.
151. Yang JD, Mohamed EA, Aziz AO, Shousha HI, Hashem MB, Nabeel MM, et al. Characteristics, management, and outcomes of patients with hepatocellular carcinoma in Africa: a multicountry observational study from the Africa Liver Cancer Consortium. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(2):103-11.
152. Kudo M. Management of Hepatocellular Carcinoma in Japan as a World-Leading Model. *Liver Cancer*. 2018;7(2):134-47.
153. Garrido A, Djouder N. Cirrhosis: A Questioned Risk Factor for Hepatocellular Carcinoma. *Trends Cancer*. 2021;7(1):29-36.
154. Stanger BZ. Cellular Homeostasis and Repair in the Mammalian Liver. *Annual Review of Physiology*. 2015;77(1):179-200.
155. Fausto N, Campbell JS. The role of hepatocytes and oval cells in liver regeneration and repopulation. *Mech Dev*. 2003;120(1):117-30.
156. Michalopoulos GK, Bhushan B. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(1):40-55.
157. Schaub JR, Huppert KA, Kurial SNT, Hsu BY, Cast AE, Donnelly B, et al. De novo formation of the biliary system by TGF $\beta$ -mediated hepatocyte transdifferentiation. *Nature*. 2018;557(7704):247-51.
158. Kordes C, Sawitza I, Gotze S, Herebian D, Haussinger D. Hepatic stellate cells contribute to progenitor cells and liver regeneration. *J Clin Invest*. 2014;124(12):5503-15.
159. Carpentier R, Suer RE, Van Hul N, Kopp JL, Beaudry J, Cordi S, et al. Embryonic ductal plate cells give rise to cholangiocytes, periportal hepatocytes, and adult liver progenitor cells. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1432-8.e4.



160. Kawada N. The hepatic perisinusoidal stellate cell. *Histol Histopathol.* 1997;12(4):1069-80.
161. Ballardini G, Groff P, Badiali de Giorgi L, Schuppan D, Bianchi FB. Ito cell heterogeneity: desmin-negative Ito cells in normal rat liver. *Hepatology.* 1994;19(2):440-6.
162. Hautekeete ML, Geerts A, Seynaeve C, Lazou JM, Klöppel G, Wisse E. Contributions of light and transmission electron microscopy to the study of the human fat-storing cell. *Eur J Morphol.* 1993;31(1-2):72-6.
163. Minato Y, Hasumura Y, Takeuchi J. The role of fat-storing cells in Disse space fibrogenesis in alcoholic liver disease. *Hepatology.* 1983;3(4):559-66.
164. Stickel F, Osterreicher CH, Halangk J, Berg T, Homann N, Hellerbrand C, et al. No role of matrixmetalloproteinase-3 genetic promoter polymorphism 1171 as a risk factor for cirrhosis in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008;32(6):959-65.
165. Günther U, Schuppan D, Bauer M, Matthes H, Stallmach A, Schmitt-Gräff A, et al. Fibrogenesis and fibrolysis in collagenous colitis. Patterns of procollagen types I and IV, matrix-metalloproteinase-1 and -13, and TIMP-1 gene expression. *Am J Pathol.* 1999;155(2):493-503.
166. Wardle EN. Kupffer cells and their function. *Liver.* 1987;7(2):63-75.
167. Seki E, Tsutsui H, Nakano H, Tsuji NM, Hoshino K, Adachi O, et al. Lipopolysaccharide-Induced IL-18 Secretion from Murine Kupffer Cells Independently of Myeloid Differentiation Factor 88 That Is Critically Involved in Induction of Production of IL-12 and IL-1 $\beta$ . *The Journal of Immunology.* 2001;166(4):2651-7.
168. Hellerbrand C, Stefanovic B, Giordano F, Burchardt ER, Brenner DA. The role of TGF $\beta$ 1 in initiating hepatic stellate cell activation in vivo. *Journal of Hepatology.* 1999;30(1):77-87.
169. Erkekoğlu P, Sabuncuoglu S. Hepatocarcinogenesis Induced by Environmental Exposures in the Middle East. 2021. p. 31-65.

170. Bosch FX, Ribes J, Cleries R, Diaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis.* 2005;9(2):191-211, v.
171. Ramakrishna G, Rastogi A, Trehanpati N, Sen B, Khosla R, Sarin SK. From cirrhosis to hepatocellular carcinoma: new molecular insights on inflammation and cellular senescence. *Liver Cancer.* 2013;2(3-4):367-83.
172. Tarao K, Nozaki A, Ikeda T, Sato A, Komatsu H, Komatsu T, et al. Real impact of liver cirrhosis on the development of hepatocellular carcinoma in various liver diseases-meta-analytic assessment. *Cancer Med.* 2019;8(3):1054-65.
173. Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: A global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7(8):448-58.
174. Mueller K. Inflammation. Inflammation's yin-yang. Introduction. *Science.* 2013;339(6116):155.
175. Fausto N, Campbell JS, Riehle KJ. Liver regeneration. *J Hepatol.* 2012;57(3):692-4.
176. Falkowski O, An HJ, Ianus IA, Chiriboga L, Yee H, West AB, et al. Regeneration of hepatocyte 'buds' in cirrhosis from intrabiliary stem cells. *J Hepatol.* 2003;39(3):357-64.
177. Karlmark KR, Weiskirchen R, Zimmermann HW, Gassler N, Ginhoux F, Weber C, et al. Hepatic recruitment of the inflammatory Gr1<sup>+</sup> monocyte subset upon liver injury promotes hepatic fibrosis. *Hepatology.* 2009;50(1):261-74.
178. Seitz HK, Stickel F. Risk factors and mechanisms of hepatocarcinogenesis with special emphasis on alcohol and oxidative stress. *Biol Chem.* 2006;387(4):349-60.
179. Hernandez-Gea V, Toffanin S, Friedman SL, Llovet JM. Role of the microenvironment in the pathogenesis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2013;144(3):512-27.
180. Shephard GS. Determination of mycotoxins in human foods. *Chem Soc Rev.* 2008;37(11):2468-77.

181. Shephard GS. Aflatoxin analysis at the beginning of the twenty-first century. *Anal Bioanal Chem.* 2009;395(5):1215-24.
182. Woloshuk CP, Shim WB. Aflatoxins, fumonisins, and trichothecenes: a convergence of knowledge. *FEMS Microbiol Rev.* 2013;37(1):94-109.
183. Friedman M, Rasooly R. Review of the inhibition of biological activities of food-related selected toxins by natural compounds. *Toxins (Basel).* 2013;5(4):743-75.
184. Burma S, Chen BP, Murphy M, Kurimasa A, Chen DJ. ATM phosphorylates histone H2AX in response to DNA double-strand breaks. *J Biol Chem.* 2001;276(45):42462-7.
185. Gursoy-Yuzugullu O, Yuzugullu H, Yilmaz M, Ozturk M. Aflatoxin genotoxicity is associated with a defective DNA damage response bypassing p53 activation. *Liver Int.* 2011;31(4):561-71.
186. Gouas D, Shi H, Hainaut P. The aflatoxin-induced TP53 mutation at codon 249 (R249S): biomarker of exposure, early detection and target for therapy. *Cancer Lett.* 2009;286(1):29-37.
187. Hsu I, Metcalf RA, Sun T, Welsh J, Wang N, Harris C. Mutational hot spot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature.* 1991;350:427-8.
188. Ozdemir FT, Tiftikci A, Sancak S, Eren F, Tahan V, Akin H, et al. The prevalence of the mutation in codon 249 of the P53 gene in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) in Turkey. *J Gastrointest Cancer.* 2010;41(3):185-9.
189. Boyacioglu D, Gonul M. Survey of aflatoxin contamination of dried figs grown in Turkey in 1986. *Food Addit Contam.* 1990;7(2):235-7.
190. Senyuva HZ, Gilbert J, Ozcan S, Ulken U. Survey for co-occurrence of ochratoxin A and aflatoxin B1 in dried figs in Turkey by using a single laboratory-validated alkaline extraction method for ochratoxin A. *J Food Prot.* 2005;68(7):1512-5.
191. Hacibekiroglu I, Kolak U. Aflatoxins in various food from Istanbul, Turkey. *Food Addit Contam Part B Surveill.* 2013;6(4):260-4.

192. Kabak B. Aflatoxins in hazelnuts and dried figs: Occurrence and exposure assessment. *Food Chem.* 2016;211:8-16.
193. Kilic S, Cam IB, Tongur T, Kilic M. Health Risk Assessment of Exposure to Heavy Metals and Aflatoxins via Dietary Intake of Dried Red Pepper from Marketplaces in Antalya, Southern Turkey. *J Food Sci.* 2018;83(10):2675-81.
194. Kew MC. Synergistic interaction between aflatoxin B1 and hepatitis B virus in hepatocarcinogenesis. *Liver Int.* 2003;23(6):405-9.
195. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(9):553-62.
196. Hepatitis B 2021 [updated 27.07.2021; cited 2022 19.04]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
197. Heffernan A, Cooke GS, Nayagam S, Thursz M, Hallett TB. Scaling up prevention and treatment towards the elimination of hepatitis C: a global mathematical model. *Lancet.* 2019;393(10178):1319-29.
198. Koff RS, Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a virus like antigen associated with acute illness [Science 1973;182:1026-1028]. *J Hepatol.* 2002;37(1):2-6.
199. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland PV. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N Engl J Med.* 1975;292(15):767-70.
200. Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA cLone Derived from a Blood-Borne Non-A, Non-B Viral Hepatitis Genome. *Science.* 1989;244(4902):359-62.
201. Mysore KR, Leung DH. Hepatitis B and C. *Clinics in Liver Disease.* 2018;22(4):703-22.
202. Abacioglu YH, Davidson F, Tuncer S, Yap P-L, Ustacelebi S, Yulug N, et al. The distribution of hepatitis C virus genotypes in Turkish patients. *Journal of Viral Hepatitis.* 1995;2(6):297-301.

203. Moyer LA, Mast EE, Alter MJ. Hepatitis C: Part I. Routine serologic testing and diagnosis. *Am Fam Physician*. 1999;59(1):79-88, 91-2.
204. Glynn SA, Wright DJ, Kleinman SH, Hirschhorn D, Tu Y, Heldebrandt C, et al. Dynamics of viremia in early hepatitis C virus infection. *Transfusion*. 2005;45(6):994-1002.
205. Koretz RL, Abbey H, Coleman E, Gitnick G. Non-A, non-B post-transfusion hepatitis. Looking back in the second decade. *Ann Intern Med*. 1993;119(2):110-5.
206. Aach RD, Stevens CE, Hollinger FB, Mosley JW, Peterson DA, Taylor PE, et al. Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis. An analysis with first- and second-generation assays. *N Engl J Med*. 1991;325(19):1325-9.
207. Karacaer Z, Tosun S, Batirel A, Şahin S, Altaş İ, Uysal S, et al. Changes in acute viral hepatitis epidemiology in the Turkish adult population: A multicenter study. *Turk J Gastroenterol*. 2018;29(2):177-82.
208. Idilman R, Razavi H, Robbins-Scott S, Akarca US, Ormeci N, Kaymakoglu S, et al. A micro-elimination approach to addressing hepatitis C in Turkey. *BMC Health Serv Res*. 2020;20(1):249.
209. Vallee BL. Alcohol in human history. *Exs*. 1994;71:1-8.
210. Lee FI. Cirrhosis and hepatoma in alcoholics. *Gut*. 1966;7(1):77-85.
211. Alcohol drinking. IARC Working Group, Lyon, 13-20 October 1987. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 1988;44:1-378.
212. Taniai M. Alcohol and hepatocarcinogenesis. *Clin Mol Hepatol*. 2020;26(4):736-41.
213. Promotion NCFCDPaH. Excessive Alcohol Use [updated April 20, 2022. Available from: <https://www.cdc.gov/chronicdisease/resources/publications/factsheets/alcohol.htm#:~:text=Excessive%20alcohol%20use%20includes%3A,per%20week%20for%20a%20man>.

214. Matsushita H, Takaki A. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *BMJ open gastroenterology*. 2019;6(1):e000260.
215. Zakhari S. Overview: how is alcohol metabolized by the body? *Alcohol Res Health*. 2006;29(4):245-54.
216. Cederbaum AI. Alcohol metabolism. *Clin Liver Dis*. 2012;16(4):667-85.
217. Ganne-Carrié N, Nahon P. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2019;70(2):284-93.
218. Salaspuro M. Acetaldehyde: a cumulative carcinogen in humans. *Addiction*. 2009;104(4):551-3.
219. Wang Z, Li Z, Ye Y, Xie L, Li W. Oxidative Stress and Liver Cancer: Etiology and Therapeutic Targets. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:7891574.
220. Kourkoumpetis T, Sood G. Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease: An Update. *Clin Liver Dis*. 2019;23(1):71-80.
221. Ogunwobi OO, Harricharran T, Huaman J, Galuza A, Odumuwaun O, Tan Y, et al. Mechanisms of hepatocellular carcinoma progression. *World J Gastroenterol*. 2019;25(19):2279-93.
222. Nahon P, Allaire M, Nault JC, Paradis V. Characterizing the mechanism behind the progression of NAFLD to hepatocellular carcinoma. *Hepat Oncol*. 2020;7(4):Hep36.
223. Baffy G, Brunt EM, Caldwell SH. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace. *J Hepatol*. 2012;56(6):1384-91.
224. Akkiz H. Obesity and Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Mechanisms. 2021. p. 67-90.
225. Organisation WH. Body mass index - BMI 2022 [Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>].
226. Degertekin B, Tozun N, Demir F, Soylemez G, Parkan S, Gurtay E, et al. The Changing Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Turkey in the Last Decade. *Turk J Gastroenterol*. 2021;32(3):302-12.

227. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860-7.
228. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2169-80.
229. Kelley DE, Thaete FL, Troost F, Huwe T, Goodpaster BH. Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;278(5):E941-8.
230. van der Poorten D, Milner KL, Hui J, Hodge A, Trenell MI, Kench JG, et al. Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology*. 2008;48(2):449-57.
231. Unger RH, Orci L. Lipotoxic diseases of nonadipose tissues in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24 Suppl 4:S28-32.
232. Kim JY, van de Wall E, Laplante M, Azzara A, Trujillo ME, Hofmann SM, et al. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J Clin Invest*. 2007;117(9):2621-37.
233. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest*. 2004;114(2):147-52.
234. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(10):589-604.
235. Donadon V, Balbi M, Mas MD, Casarin P, Zanette G. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease. *Liver Int*. 2010;30(5):750-8.
236. Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Coffee, including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(5):e013739.

237. Simon TG, Ma Y, Ludvigsson JF, Chong DQ, Giovannucci EL, Fuchs CS, et al. Association Between Aspirin Use and Risk of Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Oncol.* 2018;4(12):1683-90.
  238. Islam MM, Poly TN, Walther BA, Yang HC, Jack Li YC. Statin Use and the Risk of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Cancers (Basel).* 2020;12(3).
  239. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology.* 2018;69(1):182-236.
  240. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev.* 2006;28:112-25.
  241. Kim WR, Loomba R, Berg T, Aguilar Schall RE, Yee LJ, Dinh PV, et al. Impact of long-term tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Cancer.* 2015;121(20):3631-8.
  242. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology.* 2017;153(4):996-1005.e1.
  243. In: Wild CP, Miller JD, Groopman JD, editors. Mycotoxin control in low- and middle-income countries. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer
- © International Agency for Research on Cancer, 2015. For more information contact [publications@iarc.fr](mailto:publications@iarc.fr); 2015.
244. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;68(2):723-50.
  245. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol.* 2016;64(4):800-6.



246. Tang A, Cruite I, Mitchell DG, Sirlin CB. Hepatocellular carcinoma imaging systems: why they exist, how they have evolved, and how they differ. *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43(1):3-12.
247. Giorgio A, Tarantino L, de Stefano G, Francica G, Esposito F, Perrotta A, et al. Complications after interventional sonography of focal liver lesions: a 22-year single-center experience. *J Ultrasound Med*. 2003;22(2):193-205.
248. Bret PM, Labadie M, Bretagnolle M, Paliard P, Fond A, Valette PJ. Hepatocellular carcinoma: diagnosis by percutaneous fine needle biopsy. *Gastrointest Radiol*. 1988;13(3):253-5.
249. Sirlin C. Use of the Liver Imaging Reporting and Data System in Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2017;13(6):363-5.
250. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002;35(3):519-24.
251. Yau T, Tang VY, Yao TJ, Fan ST, Lo CM, Poon RT. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1691-700.e3.
252. Leung TWT, Tang AMY, Zee B, Lau WY, Lai PBS, Leung KL, et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system. *Cancer*. 2002;94(6):1760-9.
253. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology*. 1998;28(3):751-5.
254. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of Liver Function in Patients With Hepatocellular Carcinoma: A New Evidence-Based Approach—The ALBI Grade. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(6):550-8.

255. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *Journal of Hepatology*. 2022;76(3):681-93.
256. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.
257. Zhao YN, Zhang YQ, Ye JZ, Liu X, Yang HZ, Cong FY, et al. Hepatic resection versus transarterial chemoembolization for patients with Barcelona Clinic Liver Cancer intermediate stage Child-Pugh A hepatocellular carcinoma. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2016;12(6):3813-9.
258. Yuan B-H, Yuan W-P, Li R-H, Xiang B-D, Gong WF, Li L-Q, et al. Propensity score-based comparison of hepatic resection and transarterial chemoembolization for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Tumor Biology*. 2016;37(2):2435-41.
259. Tsoris A, Marlar CA. Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
260. Serper M, Taddei TH, Mehta R, D'Addeo K, Dai F, Aytaman A, et al. Association of Provider Specialty and Multidisciplinary Care With Hepatocellular Carcinoma Treatment and Mortality. *Gastroenterology*. 2017;152(8):1954-64.
261. Boleslawski E, Petrovai G, Truant S, Dharancy S, Duhamel A, Salleron J, et al. Hepatic venous pressure gradient in the assessment of portal hypertension before liver resection in patients with cirrhosis. *British Journal of Surgery*. 2012;99(6):855-63.
262. Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, Schwartz M, Roayaie S. Recurrence of hepatocellular cancer after resection: patterns, treatments, and prognosis. *Ann Surg*. 2015;261(5):947-55.
263. Ferrer-Fàbrega J, Forner A, Liccioni A, Miquel R, Molina V, Navasa M, et al. Prospective validation of ab initio liver transplantation in hepatocellular

- carcinoma upon detection of risk factors for recurrence after resection. *Hepatology*. 2016;63(3):839-49.
264. Hammad AY, Robbins JR, Turaga KK, Christians KK, Gamblin TC, Johnston FM. Palliative interventions for hepatocellular carcinoma patients: analysis of the National Cancer Database. *Ann Palliat Med*. 2017;6(1):26-35.
265. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334(11):693-9.
266. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Bacchetti P, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria. *Liver Transpl*. 2002;8(9):765-74.
267. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001;33(6):1394-403.
268. Mehta N. Liver Transplantation Criteria for Hepatocellular Carcinoma, Including Posttransplant Management. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021;17(5):332-6.
269. Yao FY, Kerlan RK, Jr., Hirose R, Davern TJ, 3rd, Bass NM, Feng S, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology*. 2008;48(3):819-27.
270. Shiina S, Sato K, Tateishi R, Shimizu M, Ohama H, Hatanaka T, et al. Percutaneous Ablation for Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Various Ablation Techniques and Surgery. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:4756147.
271. Liu W, Zheng Y, He W, Zou R, Qiu J, Shen J, et al. Microwave vs radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria: a propensity score analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(6):671-81.

272. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018;67(1):358-80.
273. Lee MW, Raman SS, Asvadi NH, Siripongsakun S, Hicks RM, Chen J, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as bridge therapy to liver transplantation: A 10-year intention-to-treat analysis. *Hepatology*. 2017;65(6):1979-90.
274. Yakupoğlu A. Assessment of Radioembolization Treatment Response: Standardization, Tips & Tricks. *Nuclear Medicine Seminars*. 2019;5(2):131-8.
275. Vouche M, Lewandowski RJ, Atassi R, Memon K, Gates VL, Ryu RK, et al. Radiation lobectomy: Time-dependent analysis of future liver remnant volume in unresectable liver cancer as a bridge to resection. *Journal of Hepatology*. 2013;59(5):1029-36.
276. Llovet JM, De Baere T, Kulik L, Haber PK, Gretten TF, Meyer T, et al. Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2021;18(5):293-313.
277. Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S, Bongini M, Miceli R, De Carlis L, et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial. *The Lancet Oncology*. 2020;21(7):947-56.
278. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378-90.
279. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391(10126):1163-73.
280. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang Y-H, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib

- treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017;389(10064):56-66.
281. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379(1):54-63.
282. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(2):282-96.
283. van Doorn DJ, Takkenberg RB, Klumpen H-J. Immune Checkpoint Inhibitors in Hepatocellular Carcinoma: An Overview. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;14(1):3.
284. Jung KS, Kim SU, Ahn SH, Park YN, Kim DY, Park JY, et al. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan). *Hepatology*. 2011;53(3):885-94.
285. Abdelaziz A, Elbaz T, Shousha H, Mohamed M, Elshazli M, Abdelmaksoud AhK, et al. Survival and Prognostic Factors for Hepatocellular Carcinoma: an Egyptian Multidisciplinary Clinic Experience. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2014;15:3915-20.
286. Gardini AC, Marisi G, Canale M, Foschi FG, Donati G, Ercolani G, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of overall survival and recurrence-free survival. *Oncotargets Ther*. 2018;11:6555-67.
287. Therneau TM. A Package for Survival Analysis in R. R package version 3.2-7 ed2020.
288. Company I-HSC. My.stepwise: Stepwise Variable Selection Procedures for Regression Analysis. R package version 0.1.0. ed2017.
289. Guzelbulut F, Karaogullarindan U, Akkiz H, Altintas E, Demirtas CO, Bahadir O, et al. Characteristics of patients with hepatocellular carcinoma: A multicenter study. *Hepatol Forum*. 2022;3(3):71-6.

290. Yang JD, Altekruse SF, Nguyen MH, Gores GJ, Roberts LR. Impact of country of birth on age at the time of diagnosis of hepatocellular carcinoma in the United States. *Cancer*. 2017;123(1):81-9.
291. Henriksson M, Bjornsson B, Eilard M, Lindell G, Strömberg C, Hemmingsson O, et al. Treatment patterns and survival in patients with hepatocellular carcinoma in the Swedish national registry SweLiv. *BJS Open*. 2019;4.
292. Trad D, Bibani N, Sabbah M, Elloumi H, Gargouri D, Ouakaa A, et al. Known, new and emerging risk factors of hepatocellular carcinoma (review). *La Presse Médicale*. 2017;46(11):1000-7.
293. Liang T, He Y, Mo S, Chen Z, Liao X, Zhou X, et al. Gender disparity in hepatocellular carcinoma recurrence after curative hepatectomy. *Annals of Hepatology*. 2022;27(3):100695.
294. Tangkijvanich P, Mahachai V, Suwangool P, Poovorawan Y. Gender difference in clinicopathologic features and survival of patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2004;10(11):1547-50.
295. Pinyopornpanish K, Al-Yaman W, Dasarathy S, Romero-Marrero C, McCullough A. Hepatocellular Carcinoma in Patients Without Cirrhosis: The Fibrosis Stage Distribution, Characteristics and Survival. *Digestive Diseases and Sciences*. 2022;67(6):2677-87.
296. Sengul S, Akpolat T, Erdem Y, Deric U, Arici M, Sindel S, et al. Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Turkey from 2003 to 2012. *Journal of Hypertension*. 2016;34(6):1208-17.
297. Chang H, Lee SH. Beta-adrenergic receptor blockers and hepatocellular carcinoma survival: a systemic review and meta-analysis. *Clin Exp Med*. 2022.
298. Pinter M, Weinmann A, Wörns MA, Hucke F, Bota S, Marquardt JU, et al. Use of inhibitors of the renin-angiotensin system is associated with longer survival in patients with hepatocellular carcinoma. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(7):987-96.

299. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(2):169-80.
300. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care.* 2002;25(9):1551-6.
301. Kolly P, Knöpfl M, Dufour J-F. Effect of smoking on survival of patients with hepatocellular carcinoma. *Liver International.* 2017;37(11):1682-7.
302. Shih W-L, Chang H-C, Liaw Y-F, Lin S-M, Lee S-D, Chen P-J, et al. Influences of tobacco and alcohol use on hepatocellular carcinoma survival. *International journal of cancer Journal international du cancer.* 2012;131:2612-21.
303. Huo TI, Lui WY, Wu JC, Huang YH, King KL, Loong CC, et al. Deterioration of hepatic functional reserve in patients with hepatocellular carcinoma after resection: incidence, risk factors, and association with intrahepatic tumor recurrence. *World J Surg.* 2004;28(3):258-62.
304. Nazha B, Moussaly E, Zaarour M, Weerasinghe C, Azab B. Hypoalbuminemia in colorectal cancer prognosis: Nutritional marker or inflammatory surrogate? *World J Gastrointest Surg.* 2015;7(12):370-7.
305. Quirk M, Kim YH, Saab S, Lee EW. Management of hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(12):3462-71.
306. Park C, Kim JH, Kim PH, Kim SY, Gwon DI, Chu HH, et al. Imaging Predictors of Survival in Patients with Single Small Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Chemoembolization. *Korean J Radiol.* 2021;22(2):213-24.
307. Reynolds AR, Furlan A, Fetzer DT, Sasatomi E, Borhani AA, Heller MT, et al. Infiltrative hepatocellular carcinoma: what radiologists need to know. *Radiographics.* 2015;35(2):371-86.
308. Yopp AC, Mokdad A, Zhu H, Mansour JC, Balch GC, Choti MA, et al. Infiltrative Hepatocellular Carcinoma: Natural History and Comparison with Multifocal, Nodular Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2015;22 Suppl 3:S1075-82.

309. Choong C-C, Venkatesh SK, Siew EPY. Accuracy of Routine Clinical Ultrasound for Staging of Liver Fibrosis.2:58.
310. Hung HH, Chiou YY, Hsia CY, Su CW, Chou YH, Chiang JH, et al. Survival rates are comparable after radiofrequency ablation or surgery in patients with small hepatocellular carcinomas. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(1):79-86.
311. Silva ANS, Greensmith M, Praseedom RK, Jah A, Huguet EL, Harper SJF, et al. Early derangement of INR predicts liver failure after liver resection for hepatocellular carcinoma. *The Surgeon*. 2022.
312. Tanaka S, Okamoto Y, Yamazaki M, Mitani N, Nakajima Y, Fukui H. Significance of hyperglobulinemia in severe chronic liver diseases - With special reference to the correlation between serum globulin/IgG level and ICG clearance. *Hepato-gastroenterology*. 2007;54:2301-5.
313. Zhang W, Zhangyuan G, Wang F, Zhang H, Yu D, Wang J, et al. High preoperative serum globulin in hepatocellular carcinoma is a risk factor for poor survival. *J Cancer*. 2019;10(15):3494-500.
314. Research MFfMEa. Liver function tests 2022 [Available from: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/liver-function-tests/about/pac-20394595?p=1>].
315. De Ritis F, Coltorti M, Giusti G. An enzymic test for the diagnosis of viral hepatitis; the transaminase serum activities. *Clin Chim Acta*. 1957;2(1):70-4.
316. Rej R. Aminotransferase in disease. *Clinics in laboratory medicine*. 1990;9:667-87.
317. Chen C-H, Su W-W, Yang S-S, Chang T-T, Cheng K-S, Lin HH, et al. Long-term trends and geographic variations in the survival of patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of 11 312 patients in Taiwan. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2006;21(10):1561-6.
318. Ha YS, Kim SW, Chun SY, Chung JW, Choi SH, Lee JN, et al. Association between De Ritis ratio (aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase) and oncological outcomes in bladder cancer patients after radical cystectomy. *BMC Urol*. 2019;19(1):10.



319. Chen SL, Li JP, Li LF, Zeng T, He X. Elevated Preoperative Serum Alanine Aminotransferase/Aspartate Aminotransferase (ALT/AST) Ratio Is Associated with Better Prognosis in Patients Undergoing Curative Treatment for Gastric Adenocarcinoma. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6).
320. Stotz M, Gerger A, Eisner F, Szkandera J, Loibner H, Röss AL, et al. Increased neutrophil-lymphocyte ratio is a poor prognostic factor in patients with primary operable and inoperable pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2013;109(2):416-21.
321. Jung MR, Park YK, Jeong O, Seon JW, Ryu SY, Kim DY, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor survival following resection in late stage gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2011;104(5):504-10.
322. Ding PR, An X, Zhang RX, Fang YJ, Li LR, Chen G, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts risk of recurrence following curative resection for stage IIA colon cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2010;25(12):1427-33.
323. Gong Y, Koh DR. Neutrophils promote inflammatory angiogenesis via release of preformed VEGF in an in vivo corneal model. *Cell Tissue Res.* 2010;339(2):437-48.
324. Chew V, Tow C, Teo M, Wong HL, Chan J, Gehring A, et al. Inflammatory tumour microenvironment is associated with superior survival in hepatocellular carcinoma patients. *J Hepatol.* 2010;52(3):370-9.
325. Strieter RM, Burdick MD, Mestas J, Gomperts B, Keane MP, Belperio JA. Cancer CXC chemokine networks and tumour angiogenesis. *Eur J Cancer.* 2006;42(6):768-78.
326. Coussens LM, Tinkle CL, Hanahan D, Werb Z. MMP-9 supplied by bone marrow-derived cells contributes to skin carcinogenesis. *Cell.* 2000;103(3):481-90.
327. Aino H, Sumie S, Niizeki T, Kuromatsu R, Tajiri N, Nakano M, et al. Clinical characteristics and prognostic factors for advanced hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis. *Mol Clin Oncol.* 2014;2(3):393-8.

328. Chen TM, Lin CC, Huang PT, Wen CF. Neutrophil-to-lymphocyte ratio associated with mortality in early hepatocellular carcinoma patients after radiofrequency ablation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(3):553-61.
329. Huang ZL, Luo J, Chen MS, Li JQ, Shi M. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2011;22(5):702-9.
330. Halazun KJ, Hardy MA, Rana AA, Woodland DC, Luyten EJ, Mahadev S, et al. Negative impact of neutrophil-lymphocyte ratio on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2009;250(1):141-51.
331. Gomez D, Farid S, Malik HZ, Young AL, Toogood GJ, Lodge JP, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 2008;32(8):1757-62.
332. Lonardo A, Arab JP, Arrese M. Perspectives on Precision Medicine Approaches to NAFLD Diagnosis and Management. *Advances in Therapy.* 2021;38(5):2130-58.
333. Golabi P, Fazel S, Otgonsuren M, Sayiner M, Locklear CT, Younossi ZM. Mortality assessment of patients with hepatocellular carcinoma according to underlying disease and treatment modalities. *Medicine.* 2017;96(9):e5904.
334. Gawrieh S, Dakhoul L, Miller E, Scanga A, deLemos A, Kettler C, et al. Characteristics, aetiologies and trends of hepatocellular carcinoma in patients without cirrhosis: a United States multicentre study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2019;50(7):809-21.
335. Guo H, Wu T, Lu Q, Li M, Guo J-Y, Shen Y, et al. Surgical resection improves long-term survival of patients with hepatocellular carcinoma across different Barcelona Clinic Liver Cancer stages. *Cancer Management and Research.* 2018;Volume 10:361-9.
336. Sharma U, Pal D, Prasad R. Alkaline phosphatase: an overview. *Indian J Clin Biochem.* 2014;29(3):269-78.

337. Yamamoto K, Awogi T, Okuyama K, Takahashi N. Nuclear localization of alkaline phosphatase in cultured human cancer cells. *Med Electron Microsc.* 2003;36(1):47-51.
338. Huang C-W, Wu T-H, Hsu H-Y, Pan K-T, Lee C-W, Chong S-W, et al. Reappraisal of the Role of Alkaline Phosphatase in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Personalized Medicine.* 2022;12(4):518.
339. Sun HC, Xie L, Yang XR, Li W, Yu J, Zhu XD, et al. Shanghai Score: A Prognostic and Adjuvant Treatment-evaluating System Constructed for Chinese Patients with Hepatocellular Carcinoma after Curative Resection. *Chin Med J (Engl).* 2017;130(22):2650-60.
340. Sakabe T, Azumi J, Umekita Y, Toriguchi K, Hatano E, Hirooka Y, et al. Expression of Cancer Stem Cell-associated DKK1 mRNA Serves as Prognostic Marker for Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer Res.* 2017;37(9):4881-8.
341. Liu PH, Hsu CY, Hsia CY, Lee YH, Su CW, Huang YH, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: Assessment of eleven staging systems. *J Hepatol.* 2016;64(3):601-8.
342. Nishikawa H, Kita R, Kimura T, Ohara Y, Sakamoto A, Saito S, et al. Hyponatremia in hepatocellular carcinoma complicating with cirrhosis. *J Cancer.* 2015;6(5):482-9.
343. Memon K, Kulik LM, Lewandowski RJ, Wang E, Wang J, Ryu RK, et al. Comparative study of staging systems for hepatocellular carcinoma in 428 patients treated with radioembolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25(7):1056-66.
344. Kim JM, Hyuck C, Kwon D, Joh JW, Lee JH, Paik SW, et al. Protein induced by vitamin K antagonist-II (PIVKA-II) is a reliable prognostic factor in small hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 2013;37(6):1371-8.
345. op den Winkel M, Nagel D, Sappl J, op den Winkel P, Lamerz R, Zech CJ, et al. Prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. Validation and ranking of established staging-systems in a large western HCC-cohort. *PLoS One.* 2012;7(10):e45066.

346. Llovet JM, Peña CE, Lathia CD, Shan M, Meinhardt G, Bruix J. Plasma biomarkers as predictors of outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2012;18(8):2290-300.
347. Kondo K, Chijiwa K, Kai M, Otani K, Nagaike K, Ohuchida J, et al. Surgical strategy for hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombus based on prognostic factors. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(6):1078-83.
348. Xu XS, Wan Y, Song SD, Chen W, Miao RC, Zhou YY, et al. Model based on  $\gamma$ -glutamyltransferase and alkaline phosphatase for hepatocellular carcinoma prognosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(31):10944-52.
349. Sun P, Chen S, Li Y. The association between pretreatment serum alkaline phosphatase and prognosis in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Medicine.* 2020;99(11):e19438.
350. Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, Clarke SJ. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):e493-503.
351. Zhao QT, Yang ZX, Yang L, Xing D, Wei JC, Li WY. Diagnostic value of bone-specific alkaline phosphatase in lung carcinoma patients with bone metastases: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(10):17271-80.
352. Hu J, Zhang X, Gu J, Yang M, Zhang X, Zhao H, et al. Serum alkaline phosphatase levels as a simple and useful test in screening for significant fibrosis in treatment-naïve patients with hepatitis B e-antigen negative chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31(7):817-23.
353. Li Q, Lyu Z, Wang L, Li F, Yang Z, Ren W. Albumin-to-Alkaline Phosphatase Ratio Associates with Good Prognosis of Hepatitis B Virus-Positive HCC Patients. *Onco Targets Ther.* 2020;13:2377-84.
354. Shen J, Tang L, Zhang X, Peng W, Wen T, Li C, et al. A Novel Index in Hepatocellular Carcinoma Patients After Curative Hepatectomy: Albumin to Gamma-Glutamyltransferase Ratio (AGR). *Frontiers in Oncology.* 2019;9.
355. Nojiri S, Joh T. Albumin Suppresses Human Hepatocellular Carcinoma Proliferation and the Cell Cycle. *International Journal of Molecular Sciences.* 2014;15(3):5163-74.

356. Arroyo V, García-Martínez R, Salvatella X. Human serum albumin, systemic inflammation, and cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2014;61(2):396-407.
357. Liu X, Meng QH, Ye Y, Hildebrandt MA, Gu J, Wu X. Prognostic significance of pretreatment serum levels of albumin, LDH and total bilirubin in patients with non-metastatic breast cancer. *Carcinogenesis*. 2015;36(2):243-8.
358. Chen Z, Shao Y, Fan M, Zhuang Q, Wang K, Cao W, et al. Prognostic significance of preoperative C-reactive protein: albumin ratio in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(11):14893-900.
359. Huang CW, Wu TH, Hsu HY, Pan KT, Lee CW, Chong SW, et al. Reappraisal of the Role of Alkaline Phosphatase in Hepatocellular Carcinoma. *J Pers Med*. 2022;12(4).
360. Chan MY, She WH, Dai WC, Tsang SHY, Chok KSH, Chan ACY, et al. Prognostic value of preoperative alpha-fetoprotein (AFP) level in patients receiving curative hepatectomy- an analysis of 1,182 patients in Hong Kong. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:52.
361. Zhang F, Lu SX, Hu KS, Gan YH, Chen Y, Ge NL, et al. Albumin-to-alkaline phosphatase ratio as a predictor of tumor recurrence and prognosis in patients with early-stage hepatocellular carcinoma undergoing radiofrequency ablation as initial therapy. *Int J Hyperthermia*. 2021;38(1):1-10.
362. Chen ZH, Zhang XP, Cai XR, Xie SD, Liu MM, Lin JX, et al. The Predictive Value of Albumin-to-Alkaline Phosphatase Ratio for Overall Survival of Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Trans-Catheter Arterial Chemoembolization Therapy. *J Cancer*. 2018;9(19):3467-78.
363. Hsu CY, Huang YH, Su CW, Lin HC, Chiang JH, Lee PC, et al. Renal failure in patients with hepatocellular carcinoma and ascites undergoing transarterial chemoembolization. *Liver Int*. 2010;30(1):77-84.
364. Hsu C-Y, Lee Y-H, Huang Y-H, Hsia C-Y, Su C-W, Lin H-C, et al. Ascites in patients with hepatocellular carcinoma: prevalence, associated factors, prognostic impact, and staging strategy. *Hepatology International*. 2013;7(1):188-98.

365. Chun S, Rhie SY, Ki C-S, Kim JE, Park H-D. Evaluation of alpha-fetoprotein as a screening marker for hepatocellular carcinoma in hepatitis prevalent areas. *Annals of Hepatology*.
366. Johnson P, Zhou Q, Dao DY, Lo YMD. Circulating biomarkers in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022.
367. Bai D-S, Zhang C, Chen P, Jin S-J, Jiang G-Q. The prognostic correlation of AFP level at diagnosis with pathological grade, progression, and survival of patients with hepatocellular carcinoma. *Scientific reports*. 2017;7(1):1-9.
368. Schraiber LDS, de Mattos AA, Zanotelli ML, Cantisani GPC, Brandão ABM, Marroni CA, et al. Alpha-fetoprotein Level Predicts Recurrence After Transplantation in Hepatocellular Carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(3):e2478.
369. Abbasi A, Bhutto AR, Butt N, Munir SM. Corelation of serum alpha fetoprotein and tumor size in hepatocellular carcinoma. *J Pak Med Assoc*. 2012;62(1):33-6.
370. Farinati F, Marino D, De Giorgio M, Baldan A, Cantarini M, Cursaro C, et al. Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: both or neither? *Am J Gastroenterol*. 2006;101(3):524-32.
371. Im S, Jang ES, Lee JH, Lee CS, Kim BH, Chung JW, et al. Surveillance Rate and its Impact on Survival of Hepatocellular Carcinoma Patients in South Korea: A Cohort Study. *Cancer Res Treat*. 2019;51(4):1357-69.
372. Shen J, Liu J, Li C, Wen T, Yan L, Yang J. The prognostic significance of serum HBeAg on the recurrence and long-term survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A propensity score matching analysis. *J Viral Hepat*. 2018;25(9):1057-65.
373. Yeo W, Mo FK, Chan SL, Leung NW, Hui P, Lam WY, et al. Hepatitis B viral load predicts survival of HCC patients undergoing systemic chemotherapy. *Hepatology*. 2007;45(6):1382-9.