T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

HEPATOSELÜLER KARSİNOMLU HASTALARDA INR/ALBUMİN ORANININ RADYOLOJİK VERİLER VE AFP İLE İLİŞKİSİ VE PROGNOSTİK ÖNEMİ

Dr. Merve Keleş Doğan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2024

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

HEPATOSELÜLER KARSİNOMLU HASTALARDA INR/ALBUMİN ORANININ RADYOLOJİK VERİLER VE AFP İLE İLİŞKİSİ VE PROGNOSTİK ÖNEMİ

Dr. Merve Keleş Doğan

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Kadir Kayataş

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2024

TEŞEKKÜR

Öncelikle, asistan sürecimin başından beri ilgisini, emeğini eksik etmeyen çok değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Kadir KAYATAŞ'a,

Asistanlık eğitimim boyunca klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen Prof. Dr. Funda Müşerref TÜRKMEN, Prof. Dr. Refik DEMİRTUNÇ, Doç. Dr. Sevil ÖZKAN'a,

Dahiliye uzmanlığı eğitimim süresince birlikte çalışmaktan çok mutlu olduğum değerli arkadaşlarım Dr. Halil ERALP, Dr. Duygu YEŞİLYURT, Dr. Pelin ÖZEL ve diğer dahiliye asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım zor anlarda her zaman yanımızda olan klinik sekreterlerimize, servisimiz hemşireleri ve personellerine,

Arkadaş ve dostluğuyla her zaman yanımda olan ilgi ve iyi dileklerini hiç eksik etmeyen sevgili Dr. Negar ALİPOUR ERALP'e,

Ablası olmaktan gurur duyduğum, sevgisiyle, bilgisiyle ve varlığıyla dünyamı zenginleştiren canım kardeşim Dr. Ceren KELEŞ SÖNMEZ'e,

Bu süreçte hep yanımda olan sevgisi, bilgisi ve tecrübeleriyle beni aydınlatan en büyük destekçim eşim Yunus Emre DOĞAN'a,

Tüm hayatım boyunca gerek maddi gerek manevi her zaman yanımda olan canım annem Aysun KELEŞ ve canım babam Musa KELEŞ başta olmak üzere tüm aileme,

Son olarak bu süreçte en büyük fedakarlığı yapan, hayatımdaki varlığı ile kendimi bulduğum biricik oğlum Kerem Ege DOĞAN'a teşekkürlerimi borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR iv
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ vi
GRAFİK LİSTESİ viii
ÖZET ix
ABSTRACT xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. HEPATOSELÜLER KARSİNOM 3
2.1.1. Tanım 3
2.1.2. Epidemiyoloji 3
2.1.3. Risk Faktörleri 4
2.1.3.1. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu: 4
2.1.3.2. Kronik Hepatit C Virüs Enfeksiyonu: 6
2.1.3.3. Hepatit D virüsü: 7
2.1.3.4. Çevresel Faktörler: 7
2.1.3.5. Yaşam Tarzı Faktörleri: 8
2.1.3.6. Metabolik Faktörler: 9
2.1.3.7. Genetik Hastalıklar: 10
2.1.4. Koruyucu Faktörler 11
2.1.4.1. HBV aşılaması: 11
2.1.4.2.Viral hepatit tedavisi: 11
2.1.4.3. İlaçlar: 11
2.1.4.4.Yaşam Tarzı Faktörleri: 12
2.1.4.5. Diğer faktörler: 13
2.1.5. Klinik 13
2.1.6. Serum Belirteçleri 14
2.1.6.1. AFP: 14
2.1.6.2. Diğer belirteçler: 15
2.1.7.Tanı 15

2.1.8. Evreleme ve Prognostik Değerlendirme 19
2.1.9. Tedavi 21
2.1.9.1. Karaciğer rezeksiyonu: 21
2.1.9.2. Karaciğer Nakli: 22
2.1.9.3. Lokal ablasyon ve eksternal radyasyon: 23
2.1.9.4. Transarteryel Tedaviler: 24
2.1.9.5. Sistemik Tedaviler: 24
2.2. PROTROMBİN ZAMANI VE INR 26
2.2.1. Protrombin Zamanı ve INR Ölçüm Metodu 26
2.2.2. Protrombin Zamanı ve INR'nin Klinik Kullanımı 26
2.2.3.Uzamış PT ve INR Yüksekliği Nedenleri 26
2.2.3.1. K vitamini antagonistleri: 26
2.2.3.2. Diğer antikoagülanlar: 27
2.2.3.3. K vitamini eksikliği: 27
2.2.3.4. Karaciğer hastalıkları: 27
2.2.3.5. DİK 27
2.3. ALBÜMİN 27
3.GEREÇ VE YÖNTEM 29
3.1.ÇALIŞMANIN ONAYI 29
3.2. ÇALIŞMANIN TASARIMI 29
3.3. ÇALIŞMANIN DİZAYNI 30
3.4. İSTATİKSEL ANALİZ 30
3.5. KULLANILAN LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN ÖLÇÜM YÖNTEMİ 31
4. BULGULAR 32
5. TARTIŞMA 54
6. SONUÇLAR 58
7. KAYNAKLAR 59

KISALTMALAR

AASLD : Amerika Karaciğer Hastalıkları Derneği
AFP : Alfa-Feto Protein
AFP-L3 : Lens Culinaris Aglütinin-Reaktif AFP
ALBİ : Albumin-Bilirubin Oranı
ALT : Alanin Aminotransferaz
Aptt : Aktive Parsiyel Tromboblastin Zamanı
AST : Aspartat Aminotransferaz
BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer
BT : Bilgisayarlı Tomografi
CP : Child-Pugh
CRP : C-Reaktif Protein
CYP2E1 : Sitokrom P450 ailesi 2 alt ailesi E üyesi 1
DCP : Des-Gama-Karboksi Protrombin
DEB : Drug-Eluting Beads
DİK : Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DNA : Deoksiribonükleik Asit
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
EASL : Avrupa Karaciğer Hastalıkları Derneği
E-GFR : Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
FDA : Gıda ve İlaç İdaresi
FDG-PET : Flüorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi
HBeAg : Hepatit B e Antijeni
HBsAg : Hepatit B Yüzey Antijeni
HBV : Hepatit B Virüsü
HCC : Hepatoselüler Karsinom
HCV : Hepatit C Virüsü
HDV : Hepatit D Virüsü
HH : Herediter Hemakromatozis
INR : International Normalized Ratio
LI-RADS : Karaciğer Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi

LMW : Lektin Reaktif Düşük Moleküler Ağırlıklı

MDRD : Böbrek Hastalıklarında Diyet Modifikasyonu

MELD : Son Dönem Karaciğer Hastalığı Modeli

MRI : Manyetik Rezonans Görüntüleme

MWA : Mikrodalga Ablasyon

NASH : Non-Alkolik Steatohepatit

NAYKH : Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

PD-1 : Programlanmış Hücre Ölüm Proteini 1

PEİ : Perküten Etanol Enjeksiyonu

PT : Protrombin zamanı

RFA : Radyofrekans ablasyon

STAT3 : Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3

TACE : Transarterial Kemoembolizasyon

TAE : Transarterial Embolizasyon

TNM : Tümör, Lenf Nodu, Metastaz

USG : Ultrasonografi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Child-Pugh Sınıflaması 20
Tablo 2: MELD Skoru 20
Tablo 3: Çalışmadaki HCC hastalarının demografik özellikleri 32
Tablo 4: Çalışmadaki HCC hastalarının prognostik parametreler ve radyolojik bulguların değerlendirilmesi 33
Tablo 5: Çalışmadaki HCC hastalarının cinsiyete göre yaş, prognostik parametreler ve radyolojik bulguların karşılaştırılması 34
Tablo 6: HCC hastalarının biyokimyasal ve hematolojik parametreleri 35
Tablo 7: HCC hastalarının cinsiyete göre biyokimyasal ve hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması 36
Tablo 8: Çalışmadaki HCC Hastalarının INR Albümin Oranı ile diğer biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizi 38
Tablo 9: Çalışmadaki HCC hastalarının INR Albümin oranı 0,288 altında ve üstünde olma durumlarına göre yaş, cinsiyet, prognostik parametreler ve radyolojik bulguların karşılaştırılması 39
Tablo 10: Çalışmadaki HCC hastalarının INR Albümin oranı 0,288 altında ve üstünde olma durumlarına göre biyokimyasal ve hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması 40
Tablo 11: Çalışmadaki HCC hastalarının son durumlarına göre yaş, cinsiyet, prognostik parametreler ve radyolojik bulguların karşılaştırılması 42
Tablo 12: HCC hastalarının son durumlarına göre biyokimyasal ve hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması 43
Tablo 13: HCC tanılı hastalarda son durumu vefat edenlere göre AST için ROC eğrisi sonucu 45
Tablo 14: HCC tanılı hastalarda son durumu vefat edenlere göre D. Bilirübin için ROC eğrisi sonucu 46
Tablo 15: HCC tanılı hastalarda son durumu yaşayanlara göre Sodyum için ROC eğrisi sonucu 47
Tablo 16: HCC tanılı hastalarda son durumu yaşayanlara göre Albümin için ROC eğrisi sonucu 48
Tablo 17: HCC tanılı hastalarda son durumu vefat edenlere göre INR

Albümin oranı için ROC eğrisi sonucu..... 48
Tablo 18: HCC tanılı hastalarda son durumu vefat edenlere göre AFP için ROC eğrisi sonucu..... 49
Tablo 19: Çalışmadaki HCC hastalarının INR Albümin oranı 0,267 altında ve üstünde olma durumlarına göre yaş, cinsiyet, prognostik parametreler ve radyolojik bulguların karşılaştırılması 50
Tablo 20: Çalışmadaki HCC hastalarının INR Albümin oranı 0,267 altında ve üstünde olma durumlarına göre biyokimyasal ve hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması 52

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: HCC tanılı hastalarda son durumu vefat edenlere göre AST için ROC eğrisi grafiği 44
Grafik 2: HCC tanılı hastalarda son durumu vefat edenlere göre D. Bilirübin için ROC eğrisi grafiği 45
Grafik 3: HCC tanılı hastalarda son durumu yaşayanlara göre Sodyum için ROC eğrisi grafiği 46
Grafik 4: HCC tanılı hastalarda son durumu yaşayanlara göre Albümin için ROC eğrisi grafiği 47
Grafik 5: HCC tanılı hastalarda son durumu vefat edenlere göre INR Albümin oranı için ROC eğrisi grafiği 48
Grafik 6: HCC tanılı hastalarda son durumu vefat edenlere göre AFP için ROC eğrisi grafiği 49

ÖZET

Amaç: Hepatoselüler karsinom (HCC) karaciğerin en sık primer malign tümörüdür. Dünya çapında kanser türleri arasında görülme sırasına göre altıncı iken, mortalite sırasına göre üçüncüdür. Etiyolojisinde temel olarak Hepatit B, Hepatit C, kronik alkol tüketimi ve non-alkolik steatohepatit yer almaktadır. Vakaların çoğunda zeminde siroz gelişimi mevcuttur. Siroz hastalarında HCC gelişme riski yüksektir. Bu nedenle bu hastalarda surveyans yapılması önemlidir. HCC surveyansında görüntüleme yöntemi olarak ultrason, serum belirteci olarak AFP bakılmaktadır. Fakat AFP birçok hastalık ve durumdan etkilenen bir belirteç olması nedeniyle tanıda tek başına kullanılamamaktadır. Gelişen görüntüleme yöntemleri ve tedavi tekniklerine rağmen HCC hastalarında mortalite oranı hala yüksek seyretmektedir. Bunun nedenlerinden biri de altta yatan karaciğer hastalığına bağlıdır. Daha erken tanı ile mortaliteyi azaltmak için yeni belirteçler araştırılmaktadır. Karaciğer sentez fonksiyonlarını göstermekte kullanılan INR ve albüminin birbirine oranlanmasıyla yapılan INR/Albumin oranı bunlardan birisidir. Biz de bu çalışmada INR/Albumin oranını, HCC'de erken tanıda ve takipte kullanabilmek amacıyla AFP, radyolojik veriler ve prognoz ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

Gereç Yöntem: Retrospektif olarak tasarlanan bu çalışmada, 01.01.2010-01.08.2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi'ne başvuran Hepatoselüler Karsinom tanılı hastaları geriye dönük olarak incelendi. Belirtilen tarih aralığındaki dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan 115 hasta çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Çalışmamızda HCC hastalarının INR/Albümin Oranı ile MELD skoru ve AFP düzeyleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($p<0,001$, $p=0,021$). INR/Albümin oranı için kesme değeri ROC analizi ile 0,267 bulundu. Hastalar INR/Albümin oranlarına göre değerlendirildiğinde Child-Pugh sınıflamasında, tümör sayısında, son durumlarında ve MELD skorlamasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$, $p=0,017$, $p=0,007$, $p<0,001$).

Sonuç: Araştırmamızda HCC tanısında, takibinde ve prognoz tayininde kullanılan AFP, MELD skoru, Child-Pugh sınıflaması ile INR/Albumin oranı arasında bulduğumuz anlamlı korelasyon literatürü desteklemektedir. Ayrıca hastaların son durumlarına bakıldığında vefat oranı literatürle benzer şekilde INR/Albümin oranı yüksek olan hastalarda daha fazlaydı. Tümör sayısı ile INR/Albumin oranı arasında bulduğumuz ilişki ile çalışmamız literatürden ayrılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Albumin, Hepatoselüler Karsinom, INR

ABSTRACT

Aım: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary malignant tumor of the liver. It is the sixth most common type of cancer worldwide and the third in terms of mortality. Its etiology mainly includes Hepatitis B, Hepatitis C, chronic alcohol consumption and non-alcoholic steatohepatitis. In most cases, there is underlying cirrhosis development. Patients with cirrhosis have a high risk of developing HCC. Therefore, it is important to conduct surveillance in these patients. In HCC surveillance, ultrasound is used as an imaging method and AFP is used as a serum marker. However, AFP cannot be used alone in diagnosis because it is a marker affected by many diseases and conditions. Despite developing imaging methods and treatment techniques, the mortality rate in HCC patients still remains high. One of the reasons for this is due to underlying liver disease. New markers are being investigated to reduce mortality with earlier diagnosis. The INR/Albumin ratio, which is made by dividing the INR and albumin used to show liver synthesis functions, is one of them. In this study, we aimed to determine the relationship between INR/Albumin ratio and AFP, radiological data and prognosis in order to use it in early diagnosis and follow-up of HCC.

Materıals And Methods: In this retrospectively designed study, patients diagnosed with Hepatocellular Carcinoma who applied to the Haydarpaşa Numune Health Practice and Research Center Hospital of the University of Health Sciences between 01.01.2010 and 01.08.2023 were retrospectively examined. 115 patients who met the inclusion and exclusion criteria within the specified date range were included in the study.

Results: In our study, a positive, statistically significant correlation was detected between the INR/Albumin Ratio and MELD score and AFP levels of HCC patients ($p<0.001$, $p=0.021$). The cut-off value for INR/Albumin ratio was found to be 0.267 by ROC analysis. When the patients were evaluated according to INR/Albumin ratios, a significant difference was found in Child-Pugh classification, tumor number, final status and MELD scoring ($p<0.001$, $p=0.017$, $p=0.007$, $p<0.001$).

Conclusıon: The significant correlation we found in our study between AFP, MELD score, Child-Pugh classification and INR/Albumin ratio used in the diagnosis, follow-up and prognosis of HCC supports the literature. In addition, when the final conditions of the patients were examined, the death rate was higher in patients with high INR/Albumin ratio, similar to the literature. Our study differs from the literature with the relationship we found between the number of tumors and the INR/Albumin ratio.

Keywords: Albumin, Hepatocellular Carcinoma, INR

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Primer karaciğer kanseri, dünya çapında altıncı en sık tanı konulan kanserdir. Kanser kaynaklı ölümlerde ise 2020 yılında üçüncü sırada yer almıştır (1). 2020'de yaklaşık 906.000 yeni vaka ve 830.000 ölüm bildirilmiştir (1). Primer karaciğer kanseri vakalarının %90'ı olan Hepatoselüler Karsinom (HCC), dünya çapında önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (2). Nüfusun yaşlanması ile insidansı giderek artmaktadır ve 70 yaşında pik yapmaktadır. HCC, çoğunlukla altta yatan kronik karaciğer hastalığından gelişmektedir. HCC etiyolojisinde en sık Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu, Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu, kronik alkol tüketimi, Non-Alkolik Steatohepatit (NASH) yer almaktadır (3). Herediter Hemokromatozis ve alfa-1-antitripsin eksikliği gibi nadir görülen genetik hastalıklar da HCC'ye sebep olabilmektedir (2). Siroz, HCC için önemli bir risk faktörüdür. Siroz hangi nedene bağlı gelişirse gelişsin tümör formasyonu gösterebilmektedir fakat kronik viral hepatite bağlı gelişen sirozda risk en fazladır. Sirotik hastaların üçte birinde hayatı boyunca HCC gelişmektedir (4). HCC surveyansı özellik yüksek riskli hasta gruplarında oldukça maliyet etkindir. Ultrason (USG), HCC'yi saptamada en çok önerilen yöntemdir (2,5,6). Kılavuzlara göre yüksek riskli gruplarda surveyans aralığı 6 ay ile 12 ay arasındadır. Alfa-fetoprotein (AFP) de HCC taramasında USG ile birlikte kullanılan serolojik bir testtir. Avrupa Karaciğer Hastalıkları Derneği (EASL) kılavuzu AFP'yi birçok faktörden etkilenebilmesi ve hastalığın erken evrelerinde negatif saptanabilmesi nedeniyle 'suboptimal' serolojik bir test olarak tanımlamaktadır (2). AFP'nin tek başına kullanımı sınırlıdır. HCC taramasında AFP ile birlikte veya AFP olmadan USG kullanımı önerilmektedir (5,6).

Gelişen görüntüleme yöntemleri, operasyon teknikleri ve post-operatif tedavilere rağmen HCC hala mortalitesi yüksek bir kanser türüdür. Araştırmacılar HCC'de hayatta kalma süresinin tümörün evresine ve altta yatan karaciğer hastalığının derecesine bağlı olduğunu savunmaktadır (8). Karaciğer fonksiyonlarını ve sirozlu hastalarda prognozu değerlendirmede en çok Child-Pugh (CP) evreleme sistemi kullanılmaktadır. Fakat CP evrelemesinde bazı veriler, asit derecesi ve ensefalopati gibi, sübjektif olabilmektedir. Bu nedenle araştırmacılar HCC'de kullanabilmek üzere daha objektif olan ayrıca ucuz, her yerde uygulanabilen yeni biyomarkerlar

araştırmaya başladı. Haruki ve ark. 2018 yılında HCC'li hastalarda post operatif dönemde prognoz tayininde kullanmak üzere PT-INR/Albümin oranını (PTAR) kullandı (9). Bu hastalarda olumsuz sonuçlar için prediktif olabileceğini gösterdiler.

Albümin ve PT-INR karaciğer sentez kapasitesini gösteren testlerdir. Albuminin vücutta birçok işlevi vardır. Karaciğer hastalıklarının ağırlığı, progresyonu ve prognozunda önemli roller oynar. INR ise sirotik hastalarda olumsuz sonuçlar için bağımsız bir gösterge olarak tanımlanmıştır (10). Sirozlu hastalarda bu iki değerin bozulması genellikle kötü prognoz göstergesidir (11). Son zamanlarda kronik karaciğer hastalıklarında bu iki değerin oranının prognoz ile ilişkisi ve prediktif değeri incelenmeye başlanmıştır. Literatüre baktığımızda opere olmamış HCC hastalarında tanı ve takipte INR/Albumin oranının kullanımı ile ilişkili sınırlı sayıda araştırma olduğu görülmüştür.

Biz de bu çalışmamızda günlük pratikte çokça yararlandığımız INR ve albümin değerlerinin birbirine oranının, HCC hastalarında AFP değeri, radyolojik veriler ve prognoz ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HEPATOSELÜLER KARSİNOM

2.1.1. Tanım

Hepatoselüler karsinom, hepatositlerden köken alan ve karaciğerin en sık görülen primer malign tömürüdür.

2.1.2. Epidemiyoloji

Primer karaciğer kanserleri görülme sıklığı açısından tüm kanserler arasında altıncı sırada yer almaktadır. Yıllık yaklaşık 906.000 yeni vaka ve 830.000 ölüm ile mortalite sıralamasında üçüncüdür (1). Mortalite ve insidans erkeklerde kadınlardan 2-3 kat daha fazladır. Erkeklerde en sık prostat kanseri görülürken, karaciğer kanseri 4.sırada yer almaktadır. Kadınlarda ise en sık meme kanseri, ikinci sırada serviks kanseri, üçücü sırada ise karaciğer kanseri görülmektedir. Mortaliteye bakılacak olursa primer karaciğer kanserileri erkeklerde 3.sırada, kadınlarda 5.sıradadır (1).

Hepatoselüler Karsinom, primer karaciğer kanserlerinin yaklaşık %90'nını oluşturmaktadır (2). HCC, insidansı ileri yaş ile birlikte artar, 70 yaşında pik yapar (3). Çin ve siyahi Afrika topluluklarında tümörün görülme yaşı daha erkendir. Tümörün en sık görüldüğü yer olan Japonya'da ise 70-79 yaş aralığında pik yapmaktadır (12). HCC'nin görülme paterni coğrafik olarak oldukça heterojendir. En sık Doğu Asya ve Sahra altı Afrika bölgelerinde görülmektedir. Bu iki bölge tüm HCC vakalarının %85'inden sorumludur (3). Avrupa'da ise Güney Avrupa hariç tutulursa insidansı daha düşüktür. HCC insidans ve prevalansındaki farklılığın etiyolojide rol oynayan hepatit virüslerinin ve çevresel patojenlere maruziyetin bölgeler arasındaki farkından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Dünya çapında nüfusun yaşlanması ve artmasına bağlı olarak HCC insidansı giderek artmaktadır. 2025 yılında yıllık yeni vaka sayısının 1 milyonu aşacağı tahmin edilmektedir (13).

Cinsiyetler arası karşılaştırma yapıldığında HCC erkeklerde kadınlara oranla 2 ila 2,5 kat daha fazla görülmektedir (2). Erkeklerde daha fazla görülmesinin sebebi risk faktörlerine maruziyette cinsiyete bağlı farklılıkların olmasıdır (14). Erkeklerde HBV ve HCV enfeksiyonlarının daha sık görülmesi, alkol ve sigara tüketiminin daha

fazla olması, demir depolarının daha yüksek olması örnek olarak gösterilebilir. Erkeklerin daha yüksek beden kitle indeksine sahip olması ve yüksek androjen seviyeleri de HCC gelişiminde etkili olabilmektedir. Tayvan'da yapılan çalışmalarda dolaşımdaki artmış testosteron seviyeleri ile HBV ile enfekte olmuş erkek HCC hastalarında pozitif korelasyon saptanmış (15).

2.1.3. Risk Faktörleri

HCC vakalarının yaklaşık %90'nında etiyoloji bellidir (16). Etiyolojide en sık kronik viral hepatitler (B ve C), alkol tüketimi ve aflatoksin maruziyeti belirtilmektedir. Afrika ve Doğu Asya ülkelerinde en sık Hepatit B'ye bağlı görülmekteyken, Batı ülkelerinde Hepatit B olguların sadece %20'sinden sorumludur. Kronik Hepatit C enfeksiyonu Batı ülkelerinde majör risk faktörüdür (16). Dünya genelinde vakaların yaklaşık %54'ünde Hepatit B enfeksiyonu, %31'inde Hepatit C enfeksiyonu altta yatan nedendir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise HCC etiyolojisinde birinci sırada Hepatit B enfeksiyonu, ikinci sırada Hepatit C enfeksiyonu, üçüncü sırada ise kronik alkol kullanımı olduğu bildirilmiştir (17). Delta hepatit, ileri yaş, erkek cinsiyet, otoimmun hepatit, non-alkolik yağlı karaciğer, Diyabetes Mellitus, kalıtımsal metabolik hastalıklar (hemakromatozis, alfa-1 antitripsin eksikliği, Wilson hastalığı, tirozinemi, tip 1 glikojen depo hastalığı), Primer Biliyer Siroz, ailede HCC öyküsü de diğer risk faktörleridir (14).

Siroz, HCC gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Kronik viral hepatitlere, kronik alkol kullanımına, kalıtımsa metabolik hastalıklara veya non-alkolik yağlı karaciğer hastalığına bağlı siroz gelişebilir. Altta yatan etiyoloji ne olursa olsun siroz ilerde tümör formasyonu gösterebilir. Kronik viral hepatitlere bağlı sirozda tümör gelişim riski en yüksektir (2). Siroz hastalarının hayatı boyunca üçte birinde HCC gelişmektedir (4). Uzun süre takipli çalışmalarda sirotik hastalarda yıllık HCC gelişme insidans yaklaşık %1-8 arasında bulunmuştur (18).

2.1.3.1.Kronik Hepatit B Enfeksiyonu:

HBV, *Hepadnaviridae* familyasından *Orthohepadnavirus* cinsinde yer alır. Zarflı, kısmen çift sarmallı, 3.2 kb uzunluğunda bir DNA virüsüdür (19). Hepatotrop bir virüs olması nedeniyle hepatositlerde çoğalarak maligniteye neden olabilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tahminlerine göre 2019 yılında 296 milyon kronik HBV taşıyıcısı bulunmaktadır ve her yıl 1,5 milyon yeni enfeksiyon gelişmektedir (20). 2019'da HBV'ye bağlı tahmini 820.000 ölüm meydana gelmiştir (20). Bu ölümlerin çoğu HBV enfeksiyonu sonrası oluşan siroz ve HCC'ye bağlıdır. Prevalansı coğrafi bölgeye göre değişmektedir. Birinci sırada Batı Pasifik, ikinci sırada Afrika, üçüncü sırada ise Doğu Azkdeniz ve Güney Asya yer almaktadır (20). Yüksek endemik olduğu birçok ülkede sosyoekonomik durumun iyileşmesi, dünya çağında aşılama çalışmaları ve antiviral tedavinin etkinliği sayesinde prevelansı düşmektedir (19).

HBV, temelde dört yolla bulaşabilmektedir. Bunlar enfekte vücut sıvıları veya kanla parenteral (peruktan) bulaş; enfekte anneden yenidoğan bebeğine geçmesi ile vertikal bulaş, enfekte semen veya vajinal sıvı ile cinsel temasla bulaş veya enfekte kişilerle cinsel yolla olmayan uzun süreli ve yakın temasa bağlı horizontal bulaşmadır. Siroz ve HCC gelişim ihtimali konağın immün cevabına bağlıdır. Tedavi edilmeyen kronik HBV hastalarında 5 yıllık kümülatif siroz oluşum insidansı %8 ila 20 arasındadır (19). Siroz gelişen hastalarda ise yıllık HCC riski %2-5'tir (21). HBV ile temas yaşamın ne kadar erken döneminde olursa kronikleşme ihtimali ve dolayısıyla HCC gelişme ihtimali o kadar yüksektir. Yenidoğanlarda kronikleşme ihtimali %90 iken, erişkinlerde <%5'tir (22). Bu durum da çocuk yaş grubunda immün sistemin tam olgunlaşmamış olmasıyla açıklanabilmektedir.

HBV enfeksiyonu HCC riskini önemli ölçüde arttırmaktadır. HBV ile enfekte kişiler, enfekte olmayanlara göre 200 kata kadar daha fazla HCC gelişme riskine sahiptir (23). HBV enfeksiyonuna sahip hastalarda HCC, çoğunlukla kronik nekroinflamasyona sekonder oluşan siroz zemininde gelişir. Ancak HBV'li hastaların %10-30'unda siroz olmadan da HCC gelişimi görülebilmektedir. Bu durum virüsün direkt onkojenik özelliği ile açıklanmaktadır (23). HBsAg pozitif olan HCC hastalarının hemen hepsinin karaciğer dokularında HBV DNA'nın genoma entegre olduğu görülmüştür. Ayrıca HBV'nin HBx proteini de birkaç mekanizma ile onkojenik etkisine yardımcı olmaktadır. Bunlar p53'ün direkt inaktivasyonu, hücresel DNA bağlayan transkripsiyon faktörleri ile etkileşimde bulunarak bir koaktivatör gibi hücresel genlerin transaktivasyonunu gerçekleştirmesi ve hücre içi ikincil ileti yolaklarını stimüle etmesidir (24).

Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda HCC gelişimi başka birçok faktörden etkilenmektedir. Bunlardan birincisi HBV-DNA düzeyleri yani viral yüktür. Tam bir sınır değer olmasa da 10^5/mL viral kopyanın üstündeki değerlerde HCC gelişimi daha düşük değerlere göre 2,5-3 kat daha fazladır (25).

İkinci faktör HBV genotipidir. A'dan J'ye kadar 10 genotip tanımlanmıştır (26). Bunlar ayrıca farklı etnik ve coğrafi kökenlere göre subgruplara ayrılmaktadır. Yapılan çok toplumlu çalışmalarda C genotipi HCC gelişimi açısından daha yüksek riskli bulunmuştur. Genotip B ise daha erken yaşta başlangıçlı ve non-sirotik hastalarda oluşan HCC ile daha ilişkili bulunmuştur (26). Genotip B ve C, Asya'da yaygındır. Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa, Hindistan ve Afrika'da ise Genotip A baskındır (27).

Viral koenfeksiyon (HCV veya hepatit D virüsü ile), HBeAg pozitifliği, HBeAg negatif olan kronik HBV hastalarında HBsAg seviyelerinin >1000 IU/ml olması, HBsAg pozitif hastalarda erkek cinsiyet de kronik HBV zemininde HCC gelişimini etkileyen diğer risk faktörlerdir (28,29,30).

2.1.3.2.Kronik Hepatit C Virüs Enfeksiyonu:

HCV, *Flaviviridae* ailesinde yer alan tek sarmallı bir RNA virüsüdür. DSÖ'ye göre dünyada tahmini 58 milyon kronik Hepatit C hastası bulunmaktadır ve yılda 1,5 milyon yeni enfeksiyon oluşmaktadır. 2019'da 290.000 kişinin Hepatit C nedeni ile öldüğü tahmin edilmektedir. Ölümlerin çoğu siroz ve HCC'ye bağlı gelişmiştir (31). 2020 yılında vaka yükü en çok olan dört ülke; Çin, Pakistan, Hindistan ve Rusya olmuştur (32). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2 milyon kişide kronik HCV enfeksiyonu olduğu tahmin edilmektedir (33). Avrupa'da da HCV enfeksiyon yükü oldukça büyüktür. 2022 yılında Avrupa'da tahmini 2,4 milyon kişinin kronik HCV enfeksiyonuna sahip olduğu bildirilmiştir (34).

HCV, büyük ölçüde kan yoluyla bulaşmaktadır. Perinatal bulaş ve cinsel yolla bulaş da mevcuttur. Avrupa ve Amerika'da HCV vakalarının çoğu intravenöz yolla ilaç kullanımı veya kan nakli sonrası enfeksiyonu kapmıştır.

HCV, HCC gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Kanser çoğunlukla ileri evre fibrozis ve sirozu olan kişilerde gelişmektedir (35). Siroz geliştikten sonra HCC gelişim riski yılda %1-4 arasında olduğu tahmin edilmektedir (36). HCV,

hepatositlerin stoplazmasında replike olur. Onkoproteinlerini kodlamaması veya genomunu konak hücrenin DNA'sına entegre etmemesi ile kansere neden olan diğer virüslerden ayrılır. HCV'nin kansere yol açma mekanizmasının aslında konak hücre ile virüs arasındaki süreçlerin dolaylı etkileriyle olduğu tahmin edilmektedir (37). Bu mekanizmalar şöyle sıralanabilir:

1.Hepatositlerin proliferasyonunun artması ve steatoz

2.Virüsün neden olduğu inflamasyon ve oksidatif stresin genomda mutasyon ve instabiliteye neden olması

3.Mitokondriyal hasar ve reaktif oksijen radikallerinin (ROS) indüskiyonu

4.Virüs nedeniyle konak hücrede oluşan immün yanıtın etkileri (37).

2.1.3.3.Hepatit D virüsü:

Hepatit D virüsü (HDV), HBV'ye bağımlı bir uydu virüstür. Sadece HBV ile birlikteyse enfeksiyon oluşturabilir. HDV dünya çapında 15-20 milyon kişiyi enfekte etmiştir (38). Birçok araştırma kronik HDV koenfeksiyonunun, HBV monoenfeksiyonundan çok daha fazla inflamasyon ve karaciğer hasarına neden olduğunu göstermiştir. Buna ek olarak HDV, fibrozis ve siroz oluşumunu hızlandırırak HCC gelişim riskini arttırır (39).

HDV'nin HCC'ye yol açma mekanizması hala aydınlatılması gereken bir konudur. HDV, direkt onkojenik bir virüs değildir. HDV enfeksiyonundaki ciddi nekroinflamasyonun sonucu oluşan oksidatif stres HCC'ye ilerleyebilir. Büyük Hepatit D antijenleri, nükleer faktör kappa B ve STAT3 aracılıklı inflamatuar yanıtı tetikleyebilir ve bu da serbest oksijen radikallerinin aşırı üretimine neden olarak HBV'nin onkojenitesini arttırır (40). Sonuç olarak, klinik çalışmalar HDV enfeksiyonunun oluşturduğu karaciğer nekroinflamasyonu ve sirozunun HCC gelişimine neden olduğunu göstermektedir.

2.1.3.4.Çevresel Faktörler:

Aflatoksin B1: Aspergillus cinsi mantarların ürettiği bir mikotoksindir. Bu mantarlar sıcak ve nemli koşullarda saklanan temel besin maddelerinin (mısır, fıstık...vb.) üzerinde kolayca üreyerek besinleri kontamine ederler. Aflatoksin B1'e

kronik olarak maruz kalan HCC'li hastalar üzerinde yapılan bir araştırmada p53 tümör baskılayıcı geninde mutasyonlar gösterilmiştir (41).

Betel cevizi çiğneme: Yapılan vaka kontrollü çalışmalarda, Asya'nın bazı bölgelerinde yaygın olan bu alışkanlığın siroz ve HCC gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir (42,43). Ayrıca çiğneme süresinin ve alınan betel cevizi miktarının artmasıyla HCC gelişme riskinin arttığı ileri sürülmüştür (42).

Aşırı demir yüklenmesi: Demir yüklenmesi açısından genetik yatkınlığı olmayan kişilerde, diyet dışı aşırı demir kaynakları siroz oluşumu ve artmış HCC riski ile ilişkili olabilir (44). Örneğin herediter anemisi olan kişilerde kronik tranfüzyon, aşırı demir birikimine neden olabilmektedir.

Kontamine içme suları: Çin'de yapılan araştırmalarda havuz hendek suyu içen kişilerde kuyu suyu içenlere göre HCC'den ölüm oranları daha yüksek bulunmuş. Bu durumun havuz sularını kontamine eden mavi yeşil alglerin toksinlerine bağlı olabileceği düşünülmektedir (45).

2.1.3.5.Yaşam Tarzı Faktörleri:

Alkol: Alkol, insanlarda HCC dahil bazı kanser türlerine neden olabilmesi nedeniyle Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı tarafında grup 1 karsinojen olarak tanımlanmaktadır. Alkol, ABD ve Avrupa gibi tüketimin daha fazla olduğu gelişmiş ülkelerde HCC gelişiminin sık görülen nedenlerinden biridir. HCC vakalarının %15-30'undan alkolün sorumlu olabileceği rapor edilmiştir (46,47). DSÖ'ye yılda 280 milyon kişi "alkol kullanım bozukluğu" tanımını karşılamaktadır. Prevalansı Hepatit B ile benzer, Hepatit C'nin yaklaşık 4 katıdır. Ağır alkol tüketimi olanların %10-20'sinde siroz geliştiği, alkole bağlı siroz gelişenlerde ise yıllık HCC insidansının %1,9-2,6 olduğu gösterilmiştir (46). Bu nedenle kılavuzlar alkolik sirozlu hastalarda HCC sürveyansının yapılmasını önermektedir.

Kronik alkol tüketimi, karaciğerde yağlanma, steatohepatit ve sirozu tetikleyerek onun yapısını değiştirir ve işlevsel kapasitesini azaltır. Alkol ilişkili hepatik kanser gelişiminde rol alan patofizyolojik faktörler şöyle sıralanabilir:

1. Asetaldehit formasyonu oluşumu ve bunun DNA ile bazı proteinler üzerine olan doğrudan zararlı etkileri

2. Sitokrom P450 ailesi 2 alt ailesi E üyesi 1 (CYP2E1) ve/veya demir tarafından indüklenen reaktif oksijen radikallerinin üretiminin artması, antioksidan savunmaların ve DNA onarım mekanizmalarının bozulması
3. Bağışıklık sistemindeki değişiklikler ve kronik inflamasyonun tetiklenmesi
4. Metil grubu transferine müdahale ve gen ekspresyonunda değişiklikler (46).

Tütün: Tütün kullanımının akciğer, özefagus, mide kanseri gibi birçok kanser türüne neden olabildiği gibi HCC için de bir risk faktörü olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (48,49).

Diyetle İlişkili Faktörler: Yakın zamanda yapılan çalışmalarda tatlandırıcı içeren içeceklerin fazla tüketilmesinin karaciğer kanserini arttırdığı gösterilmiş (50,51,52). Post-menopozal kadınlar üzerinde yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada günde 1 veya daha fazla şekerle tatlandırılmış içecek tüketenlerin, ayda 3 veya daha az tüketenlere göre karaciğer kanseri insidansının ve kronik karaciğer hastalığından ölüm riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (50).

2.1.3.6.Metabolik Faktörler:

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı: Epidemiyolojik veriler non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının (NAYKH) prevalansının dünyada alarm seviyesine yükseldiğini ve kronik karaciğer hastalığının en çok görülen formu olduğunu göstermektedir (53). Bu epidemiyolojik trend NAYKH'nı HCC için başta gelen nedenler arasına yükseltti. NAYKH ile HCC arasındaki ilişki hala tam olarak çözülememiştir. Siroz gelişiminin hepatokarsinogenezis için en önemli risk faktörü olduğu bilinse de bazı çalışmalar NAYKH erken dönemlerinde de HCC gelişimi olabildiğini göstermiştir (54,55). Bir meta-analizde non-sirotik NAYKH hastalarında HCC insidansının diğer etiyolojilere bağlı oluşan karaciğer hastalıklarındakine göre 2,61 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (56). Son çalışmalara göre siroz gelişmemiş erken evre NAYKH hastalarında HCC insidansı her 100 kişi-yılı takipte 0.03, siroz gelişmiş olanlarda ise her 100 kişi-yılı takipte 3.78'dir (53).

Diabetes Mellitus ve insülin direnci: Diyabet, kan şekeri ve insülin salınımının bozukluğuyla giden metabolik bir hastalıktır. Dünyada prevalansının %9 olduğu ve

2030 yılına kadar 300-400 milyon kişinin bu hastalıktan etkileneceği tahmin edilmektedir (57). 1986 yılında Lawson ve ark. ilk kez diyabet ile HCC arasında ilişki olduğundan bahsetti (58). Dünyanın farklı yerlerinde yapılan çok sayıda gözlemsel çalışma ve meta-analizler de diyabet ve insülin direncinin HCC açısından risk faktörü olduğunu desteklemiştir (59-61). HCC ve diyabet arasındaki ilişki tam olarak çözülemese de karsinogenezisin şu mekanizmalara bağlı olduğu düşünülmektedir: endojen hiperinsülinemi (insülin direnci), egzojen hiperinsülinemi (insülin tedavisi veya sekretogoglar), hiperglisemi ve/veya kronik inflamasyon. İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (İGF-1)'in proliferatif etkisi, hipergliseminin onkojenik etkisi ve kronik inflamasyon oluşumunun kansere gidişte rol oynadığı tahmin edilmektedir (62). Hiperinsülinemi ayrıca matriks proteinlerinin ve fibrozise neden olan diğer öncülerin salınımını arttırır. Böylece HCC'ye gidişte rol oynayan hepatik fibrozis oluşur. İnsülin direnci bu nedenle HCC açısından bağımsız bir risk faktörüdür (62).

Obezite: Obezite, diyabet ve HCC'yi bağlayan başka bir faktördür. Özellik Tip 2 diyabette santral obezite mevcuttur. Yağ dokudan salınan proinflamatuar sitokinler, karsinogenezisi tetikler. Ayrıca obezite karaciğer fibrozisi ve siroz ilişkili olması nedeniyle HCC için primer bir risk faktörüdür (62).

2.1.3.7.Genetik Hastalıklar:

Herediter Hemakromatozis (HH): Otozomal ressesif geçişli, progresif demir birikimiyle giden metabolik bir hastalıktır. Yapılan çalışmalar HCC ile HH arasındaki ilişkiyi göstermiştir (63,64). Erken tanı konularak flebotomiye başlanması ile hastalığın komplikasyonları (siroz, HCC, artrit, diyabet… vb) önlenebilmektedir (65). HH'ye bağlı siroz gelişmiş hastalarda HCC gelişme riski %30'dur (66).

Alfa-1 antitripsin eksikliği: Bu hastalığın bazı genotipleri karaciğer hastalığı, çocuk veya erişkinlerde siroz ve HCC ile ilişkili bulunmuştur. Hasta erişkinlerin yaklaşık %10-15'i karaciğer hastalığı gelişir (67).

Primer biliyer kolanjit: Küçük intralobuler safra yolu kanallarına T hücre aracılı otoimmun reaksiyon sonucu olur. Safra kanalı epiteline olan sürekli saldırı sonucu bu yapılar hasarlanır ve sonunda yok olur. İntralobüler safra kanallarının sürekli kaybı, kolestaz belirti ve semptomlarına neden olur ve sonuçta siroz ve

karaciğer yetmezliği ile sonuçlanabilir (68). Evre 4 primer bilier kolanjitte HCC gelişimi düşük riskli olarak bilinir. Bu hastalıkta HCC gelişim insidansı tahminen %0,7-3,8'dir (69).

2.1.4.Koruyucu Faktörler

2.1.4.1.HBV aşılaması:

HCC için primer koruma yöntemi HBV'ye karşı yapılan aşılamadır. Bu sayede akut HBV enfeksiyonları önlenerek HBV kaynaklı HCC vakalarına karşı koruma sağlanır. DSÖ tarafından HBV'ye karşı aşılama tüm yenidoğanlara ve yüksek risk grubundakilere önerilmektedir (2).

2.1.4.2.Viral hepatit tedavisi:

Antiviral tedavinin HCC için koruyucu etkisi gösterilmiştir:

HBV tedavisi: Günümüzde HBV tedavisinde pek çok ajan kullanılıyor olsa da yapılan çalışmalarda sekonder korumada interferon, lamivudin, entekavir ve tenofovir disoproksil fumaratın etkili olduğu görülmüştür (70). Yapılan gölemsel çalışmalarda interferonun HCC insidansını azaltmada potansiyel etkilerinin olduğu görülmüş. Nükleotid veya nükleozid analogları ile yapılan çalışmalarda uzun süreli tedavinin karaciğer kanseri insidansını olumlu etkileyebileceği gösterilmiştir (71).

HCV tedavisi: İnterferon bazlı tedavi ile viral yanıt sağlanmış HCV'li hastalarda HCC riski ve tüm nedenlere bağlı ölümün azaldığı gösterilmiştir (72). İnterferon bazlı tedavilerle ilgili meta-analizler, tedavinin viral yanıtı sağladıktan sonra HCC riskini %70'den fazla azalttığını göstermiştir (73). Siroz gelişmiş hastalarda tedavi ile viral yanıt sağlandıktan sonra HCC insidansı azalsa da göreceli risk devam etmektedir. Bu nedenle bu hasta grubunda HCC açısından sürveyansa devam edilmesi önerilmektedir (2).

2.1.4.3.İlaçlar:

Statinler: Statinler kardiyovasküler hastalıklarda ve dislipidemide kullanılan hidroksimetilglutaril CoA redüktaz inhibitörleridir. Anti-kanser etkilerinden dolayı kolorektal kanserlerde, prostat kanserinde ve HCC'de kullanımları son zamanlarda

giderek artmaktadır (74,75). Son yapılan in- vivo ve in-vitro çalışmalarda statinlerin karaciğer kanserinde kemoprotektif etkileri olabileceği gösterildi. Bu etkiyi anjiogenezi, tümör büyümesini ve metastazıları inhibe ederek ve apoptozisi uyararak sağlamadıkları düşünülmektedir. Buna rağmen bazı çalışmalarda yararlı etkileri gösterilememiştir (76). 56,838 HCC hastasını kapsayan bir meta-analizde statinlerin HCC riskini %42 ile anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir (77). Anti-kanser etkilerini lipid düşürücü etkilerinden bağımsız olarak yapmaktadırlar çünkü diğer lipid düşürücü ilaçlarda bu etki görülmemektedir (76). Statin ile HCC arasındaki kemoprofilaktik bağlantı Asya toplumlarında belirgin iken Batı toplumlarında belirgin değildir. Bu durumun HCC altında yatan etiyolojilerin farklılığından kaynaklandığı düşünülmektedir (77). Asya'da HBV etiyolojide büyük rol oynar. Statinlerin, HBV'nin karsinojenik etkisini antagonize ederek etki gösterdiği düşünülmüş, Batı toplumlarındaki mekanizması ise tam olarak anlaşılamamıştır (77).

Aspirin ve diğer non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar: Bu ilaçlar uzun süreli ve düzenli kullanımda daha düşük HCC riski ve daha düşük mortalite ile ilişkilendirilmiştir (78).

Metformin: Oral antidiyabetiklerden tip 2 diyabet tedavisinde ilk sırada önerilen bu ilaç, antikanser etkisi nedeniyle son zamanlarda araştırmacıların ilgisini çekti. Metformininin özellikle HCC'de kanser ilerlemesini durduğuna dair giderek artan kanıtlar mevcut (79,80). HCC'deki etki mekanizması tam olarak bilinmesede; HCC hücre proliferasyonunu durduğu, apoptozisi indüklediği HCC hücrelerinin göçünü ve koloni formasyonunu engellediği gösterilmiştir (81).

2.1.4.4.Yaşam Tarzı Faktörleri:

Kahve: Yapılan çeşitli gözlemsel çalışmalar kahvenin HCC açısından koruyucu olduğunu göstermiştir. Bir meta-analizde düzenli kahve tüketen kişilerin, ara ara içen veya hiç kahve tüketmeyenlere kıyasla daha az HCC riskine sahip olduğunu saptamıştır. Bu koruyucu etkinin yüksek miktarda anti-oksidan içermesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (82).

Diyet: Diyet birçok kanser türüyle ilişkilendirilebildiği gibi karaciğer kanseri ile de ilişkilidir. Omega-3'ten zengin beslenmek, beyaz et ve balık tüketimi, çeşitli sebzeler karaciğer kanseri açısından koruyucu olabilmektedir (83). Diyetle E vitamini

alımı da özgeçmiş veya soygeçmişte karaciğer hastalığı öyküsü olsun olmasın düşük HCC riski ile ilişkilidir (84).

Fiziksel aktivite: Yapılan çalışmalarda fiziksel aktivitenin HCC riskini azalttığı gözlemlenmiştir. 15 yıl takipli uluslararası bir meta-analizde sedanter yaşama kıyasla fiziksel aktivitenin HCC açısından koruyucu olduğu gösterildi (85). Bu durumun egzersizin glukoz ve lipid metabolizmasına etkileri aracılığıyla olduğu düşünülmektedir.

2.1.4.5.Diğer faktörler:

Son yıllarda popülerleşen bariatrik cerrahinin, non-alkolik steatohepatitli ve obez hastalarda HCC dahil karaciğer kaynaklı komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (86).

2.1.5.Klinik

HCC geniş bir klinik spektruma sahiptir. Özellikle sürveyans yapılan ve erken evre teşhis edilen hastalarda tümöre bağlı klinik semptom görülmeyebilir. Genellikle altta yatan kronik karaciğer hastalığı zemininde geliştiği için HCC'de görülen klinik semptomlar tümörden daha çok siroza bağlıdır. Siroz hastalarında HCC ilk olarak dekompanzasyon belirtilerine neden olabilir. Bunlar; asit, hepatik ensefalopati, sarılık ve özefagus varis kanamasıdır. HCC'nin hepatik veya portal vene yayılımı sonucu gelişebilirler (87).

HCC, siroz semptomlarından ayrı olarak kilo kaybı, halsizlik, sağ üst kadranda hafif orta şiddette karın ağrısı, erken doyma gibi belirtiler verebilmektedir (88).

HCC, paraneoplastik sendromlarla da karşımıza çıkabilmektedir. Eritrositoz dışındakiler genellikle kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir (89). Paraneoplastik sendromları şu şekilde sıralayabiliriz;

- Hipoglisemi
- Eritrositoz
- İshal
- Hiperkalsemi
- Kutanöz bulgular; dermatomyozit, pemfigus foliaceus, Leser-Trélat belirtisi, Pityriazis rotunda (89).

Bu hastalarda tümöre bağlı olarak görebildiğimiz diğer belirtiler ise;

- Tümör rüptürüne bağlı intraperitoneal kanama: Genellik ani başlayan sağ üst kadran ağrısı, şişkinlik, hemoglobin seviyesinde ani düşüş ve hipotansiyon görülür. Tanı abdomen görüntülemesi ile konulur. Bilgisayarlı tomografi tanıda kullanılır. Hayatı tehdit eden kanamalarda acil anjiyografi, embolizasyon veya ameliyat gerekebilir (90).
- Tıkanma sarılığı: Tümörün safra yollarına invaze olarak tıkaması sonucu oluşur.
- Piyojenik karaciğer absesi
- Santral tümör nekrozu sonrası gelişen ateş.

Vakaların yaklaşık %10-15'inde, özellikle sürveyans yapılmayan hastalarda, ekstrahepatik metastazlar gelişebilmektedir. Metastaz özellikle ileri evrede; 5 cm'den büyük tümörü olan, büyük damarlara vasküler invazyonu olan vakalarda gelişir. Metastazlar üç yolla olmaktadır, direkt yayılım, hematojen yayılım ve lenf yolu ile yayılım. HCC en sık akciğer (%55), lenf nodları (%53), kemik (%28), adrenal bezler (%11), periton veya omentum (%11) ve beyin (%2) metastazı yapar (91).

2.1.6.Serum Belirteçleri

2.1.6.1.AFP:

HCC'de en çok kullanılan serum belirtecidir. AFP, gestasyonel dönemde fetal karaciğer ve yolk sac kesesinde salgılanan bir glikoproteindir. HCC hastalarında bu belirtecin düzeyi yükselebilir. Ancak AFP negatif olan HCC vakaları da mevcuttur. Ayrıca bu belirteç kronik karaciğer hastalığında HCC gelişmeden de yükselebilir (6). Bu nedenle EASL kılavuzları bu belirteçten suboptimal serolojik test olarak bahsetmektedir (2). Amerika Karaciğer Hastalıkları Derneği (AASLD) kılavuzların HCC sürveyansında tek başına ultrasonografi önerilmektedir (5). Fakat obez hasta gruplarında ve sirozda yeterliliğinin kısıtlı olması ve kullanıcı bağımlı bir görüntüleme yöntemi olması nedeniyle serum belirteçleri ile birlikte kullanımı erken tanı için daha yararlıdır (6).

Klinik pratikte AFP >20 ng/mL gelmesi araştırılması gereken bir durumdur. 1031 hastayla yapılan randomize kontrollü bir çalışmada tanı anında AFP eşik değeri 20 ng/mL alındağında sensitivitesi %61, spesifitesi %81 olarak bulunmuştur (6).

Tipik olarak ileri evre HCC'de erken evredekine göre daha yüksek AFP seviyeleri mevcuttur. AFP değeri >200 ng/mL HCC için hemen hemen tanı koydurucudur. Fakat bu değer eşik değeri olarak kabul edildiğinde spesifitesi %100'e yaklaşırken sensitivitesi %20-40 seviyesine düşmektedir (6,92). Bununla birlikte HCC hastalarının %20'den azında AFP değerleri bu derece yüksektir (93).

AFP yüksekliği saptanan hastalarda ayırıcı tanıda şunları akla getirmek gereklidir:

- Akut veya kronik viral hepatitler
- Kadın hastalarda gebelik
- Gonadal tümörler (germ hücreli olan veya olmayan)
- Diğer maligniteler (en sık mide kanseri) (94,95,96).

2.1.6.2.Diğer belirteçler:

HCC'nin erken tanısında AFP dışında kullanılabilecek başka belirteçlere gerek olduğu aşikardır. Son yıllarda bu alanda yapılan araştırmalar neticesinde des-gama-karboksi protrombin (DCP), lens culinaris aglütinin-reaktif AFP'nin (AFP-L3) AFP'ye oranı, alfa fukozidaz ve glipican bulunmuştur (2,6). Ayrıca bu biyobelirteçlerin komibne halde kullanıldığı skorlama sistemleri de umut verici olmuştur. Bu skorlamalar:

- GALAD skoru: cinsiyet, yaş, AFP-L3, AFP ve DCP
- Doylestown algoritması: yaş, cinsiyet, ALT, alkalen fosfataz ve AFP
- Modifiye Doylestown algoritması: düşük AFP değeri olan hastalarda tanı doğruluğunu arttırmak için lektin reaktif düşük moleküler ağırlıklı (LMW) kininojenin eklenmiş halidir (97-99).

2.1.7.Tanı

HCC taramasındaki amaç hastalıkla ilişkili mortaliteyi azaltmaktır. Tarama programına alınan hastalarda HCC erken evrede tespit edilerek küratif tedavilere

erkenden başlanılabilmekte ve bu hastaların hayatta kalma oranları tarama yapılmayan hastalardan daha yüksek olabilmektedir (100).

Bir hastayı tarama programına almak için gereken karar HCC açısından sahip olduğu risk seviyesine, yaşam beklentisine ve taramanın neden olacağı maliyete bağlıdır. Buradan yola çıkılarak şu hastalara tarama önerilmektedir:

- Etiyolojiden bağımsız olarak sirozu olan hastalar (Child A ve B grubundakiler)
- Child C grubunda olup transplant listesinde olan siroz hastaları
- Non-sirotik HBV hastalarında HCC açısından orta ve yüksek riske sahip hastalarda (ailede HCC öyküsü, Asya kökenli olmak, erkeklerde ≥40 yaş, kadınlarda ≥50 yaş)
- İleri evre fibrozisi olan non-sirotik hastalarda etiyolojiden bağımsız olarak, kişiye özel risk değerlendirmesine göre (2,5).

Kronik HCV hastalarında köprü fibrozis (siroz olmadan) varlığı HCC için önemli bir risk faktörü oluşturduğu için bu hastalarda da tarama önerilmektedir (2). Non-alkolik steatohepatite (NASH) bağlı gelişen HCC hastalarının yarısının non-sirotik zeminde geliştiği bilinmektedir. Fakat genel popülasyondaki NAYKH'nın yüksek prevalansı ve NASH'e bağlı gelişen HCC insidansının düşük olması nedeniyle bu grup tarama programına alınmamaktadır (2).

Tarama için önerilen test ultrasonografidir (USG). Bu görüntüleme yöntemi hastalar tarafından iyi tolere edilebilir ve yaygın olarak kullanılabilmektedir. Doğru bir şekilde yapıldığında ise sensitivitesi %60, spesifitesi ise %90'ı geçebilmektedir (100).

Serum tümör belirteci olarak kullanılan AFP; invaziv olmaması, objektif olması nedeniyle erken tanıda ve taramada iyi bir alternatiftir. Fakat yapılan çalışmalarda AFP'nin sensitivitesinin %60, spesifitesinin de %80 olması onun tanı için tek başına kullanılmasının mümkün olmadığını göstermektedir (100). AFP ve USG'nin birlikte kullanılması tanı oranlarını arttırmaktadır. Taramada 6 ayda bir takip önerilmektedir (2,5,100).

Yüksek riskli bir hastada karaciğer bir nodül tespit edildiğinde tanı algoritması bu nodülün büyüklüğüne göre değişir:

● Nodül <1 cm ise: Bu nodüller ileri görüntüleme yöntemleri ve biyopsi ile kesin tanı konulamayacak kadar küçüklerdir. Bu hastalarda 1 yıl boyunca 4 ay aralıklarla yakın takip önerilmektedir. Bu süre içinde nodül küçülür ya da <1cm kalmaya devam ederse normal takip aralıklarına dönülmesi önerilir. Eğer nodül 1 cm'in üzerine çıkarsa veya >1cm başka bir nodül gelişirse veya AFP yükselirse dinamik kontrastlı karaciğer BT veya MRI çekilmesi önerilir. BT ve MRI ile nodülün karekterizasyonu yapılır (2,5)). BT veya MRI yerine mevcutsa konstrastlı USG yapılabilir fakat doğrulama için sonradan BT/MRI gerekecektir.

●Nodül ≥1 cm: Bu nodüllerde öncelikli olarak dinamik kontrastlı BT/ MRI ya da gadolinyumlu MRI çekimi önerilir. Nodül bu tekniklerden herhangi birinde HCC açısından tipik görüntüleme kriterlerini (Karaciğer Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (LI-RADS) LR-5 veya Organ Tedarik ve Nakil Ağı sınıf 5 lezyon) karşılıyorsa tanı konulur. Görüntüleme yöntemleri ile tanı belirsiz olduğunda biyopsi yapılır (2,5).

Siroz gelişmemiş hastalar tarama programında olmadığı için hastalık saptandığında genellikle ileri evrede olur. Görüntüleme yöntemlerinde ise spesifik bulguları gösterme oranları sirozlu olanlara göre daha düşüktür. Ayrıca bu hastalarda saptanan nodülün hepatoselüler adenom, hipervasküler metastaz gibi farklı hastalıklar olma ihtimali yüksektir. Bu nedenle bu hastalarda HCC tanısı için patolojik kanıt gerekmektedir (2).

Siroz hastalarında HCC tanısı non-invaziv kriterlerle ve/veya patoloji ile konulur. Non-invaziv kriterler sirozlu hastalarda nodül≥1cm ise uygulanabilmektedir. Siroz varlığında non-imvaziv kriterlerle HCC tanısı 2001 yılında kabül gördü. Bu kriterler çok fazlı BT, dinamik kontrastlı MRI veya kontrastlı USG tetkiklerine dayanmaktadır. Tanı tipik HCC bulgularının bulunmasına dayanır. Bu bulgular: kontrastlı BT veya MRI'da arteryel fazda yoğun kontrast tutulumu, portal veya geç fazlarda ise wash-out göstermesinin kombinasyonudur (2,100). BT veya MRI'da HCC açısından anlamlı olabilecek diğer bulgular; nodül içinde nodül görünümü, lezyon içinde hemoraji, yalancı kapsül görünümü, lezyon içinde yağ görünümü, difüzyon ağırlıklı sekanslarda hiperintensite, mozaik patern ve veöz fazlarda izole hipointensitedir (2,100). Fakat bu bulgular kesin bir HCC tanısı koydurmaz. American College of Radiology tarafından ilk olarak 2011 yılında görüntüleme bulgularının standardizasyonu amacıyla Lİ-RADS skorlaması geliştirilmiştir. Bu skorlama

sistemine göre görüntelemedeki lezyon LR-1 ile LR-5 arasında HCC riskine göre sınıflandırılır. LR-1, kesinlikle bening; LR-5 ise kesinlikle HCC anlamına gelir. Bu kriterler yalnızca sirozlu hastalar için geçerli olduğundan, siroz gelişmemiş veya görüntüleme yöntemleri ile tanı yetersiz kalmışsa biyopsi önerilmektedir. Fakat patolojinin negatif gelmesi her zaman HCC'yi dışlamaz. Vakaların %30'unda biyopsilerin yanlış negatiflik verdiği gösterilmiştir (100).

Tanıda yüksek sensitiviteleri ve tüm karaciğeri değerlendirebilmeleri nedeniyle öncelikli olarak BT veya MRI önerilmektedir. MRI, BT'ye kıyasla küçük lezyonları saptamada daha başarılıdır. MRI çekiminde ekstraselüler kontrast ajanlar ve gadoksetik asid kullanılmaktadır. Gadoksetik asit, verilen dozun %50'sinin hepatositler emilip, safra yoluyla atılması sebebiyle benzersiz bir ajandır. Yapılan çalışmalarda Gadoksetat-MRI'ın çok fazlı BT'ye ve diğer ekstraselüler kontrast ajanlarla çekilen MRI'a göre tanı koymada çok daha yüksek sensitiviteye sahip olduğu görülmüştür (100). Fakat yüksek bilirubin değerlerine sahip hastalarda gadoksetik asitin hepatositlere alımı bozulabileceği için bilirubin seviyesi ≥3 mg/dL olan hastalarda HCC tanısından kullanımı önerilmemektedir.

Kontrastlı USG, HCC ile kolanjiokarsinom ayrımını yapamadığı için tanıda pek önerilmemektedir. Ayrıca, tedaviden önce evreleme için yine BT veya MRI çekimi gerekecektir (2,100).

FDG-PET ise yüksek yanlış negatiflik oranları nedeniyle erken tanıda önerilmemektedir (2).

Patolojik tanı, HCC'nin tanısında ve diğer tümörlerden ayrımında altın standarttır. HCC patohistolojik tanı DSÖ ve Uluslararası Hepatoselüler Neoplazi Konsensus Grubu'nun kriterlerine dayalı olarak yapılır.

HCC'de karaciğer biyopsisinin sensitivitesi tümörün büyükliğü, yeri, farklılaşma seviyesi ve yorumlayan patoloğun uzmanlık seviyesine bağlı olarak %90 civarında seyretmektedir. Özellikle <2cm olan lezyonların genellikle iyi diferansiye olmaları nedeniyle patolojik tanısı zorludur. Yapılan bir prospektif çalışmada ilk biyopside tanı alan tümörlerin oranı yaklaşık %60 civarında bulunmuştur (2).

Karaciğer biyopsi işleminin kanama ve iğne yolu boyunca tümör ekimi gibi komplikasyonları bulunmaktadır. Yapılan bir meta-analiz iğne yolu boyunca tümör ekimi riski %2,7 bulunmuştur (101). Başka bir meta-analizde de hafif kanama riski

%3-4, transfüzyon gerektirecek ciddi kanama riski %0,5 olarak tespit edilmiştir (102). Bu komplikasyon genel olarak çok sık görülmeyen, rahatlıkla kontrol altına alınabilen, hastalık seyrini ve hayatta kalma süresini etkilemeyen komplikasyonlar olarak değerlendirilmektedir (2).

2.1.8 Evreleme ve Prognostik Değerlendirme

Prognostik değerledirme HCC hastalarının takip ve tedavisinde çok önemli bir basamaktır. Çoğu HCC vakası kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişmesi nedeniyle prognostik değerlendirme sadece tümör evrelemesi ile değil ayrıca karaciğer fonksiyon testlerinin bozulma derecesi ile yapılmaktadır. En çok kullanılan ve kabul gören evreleme yöntemi Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) evreleme sistemidir. Kullanılan diğer evreleme yöntemleri ise, Tümör, Lenf Nodu, Metastaz (TNM); Karaciğer Kanseri İtalyan Programı, Hepatoselüler Karsinomun Çalışma ve Tedavi Grubu, Çin Üniversitesi Prognostik İndeksi; Japon Entegre Evreleme; Taipei Entegre Skorlama Sistemi; ve son zamanlarda tanımlanan Hong Kong Karaciğer Kanseri evreleme sistemleridir (100).

BCLC evreleme sistemi, ilk olarak 1999 yılında tanımlanmıştır ve yapılan çalışmalar sonrasında modifiye edilmiştir. Bu evreleme sisteminde beş evre bulunmaktadır. Bunlar:

1. BCLC Evre 0: Çok erken evre. ≤2cm tek nodül ve korunmuş karaciğer fonksiyonu
2. BCLC Evre A: Erken evre. Tek veya ≤3cm olmak üzere 3 nodül ve korunmuş karaciğer fonksiyonu
3. BCLC Evre B: Orta Evre. Çok sayıda nodül ve korunmuş karaciğer fonksiyonu
4. BCLC Evre C: İleri Evre. Portal invazyon, karaciğer dışına yayılım ve korunmuş karaciğer fonksiyonu
5. BCLC Evre D: Son Evre. Son dönem karaciğer yetmezliği

şeklinde sınıflandırılır. Evre 0 ve A'daki hastalar rezeksiyon veya transplastasyondan fayda görürler. Evre B hastaları için transarteryel kemoembolizasyon tedavisi; Evre C'de sistemik tedaviler (sorafenib, regorafenib gibi tirozin kinaz inhibitörleri gibi) kullanılabilmektedir. Evre D'de ise destek tedavisi uygulanır. Etkili tedavi sonrası

hastalarda öngörülen hayatta kalma süreleri Evre 0 ve A için >5 yıl, Evre B için >2-5 yıl, Evre C için >1 yıl ve Evre D için ise 3 aydır.

Karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmede ise Child-Pugh, MELD ve albumin-bilirubin oranı (ALBİ) gibi skorlar kullanılmaktadır.

Child-Pugh Sınıflaması, ilk başta cerrahi mortaliteyi belirlemek amaçlı kullanılmıştır. İlerleyen dönemlerde ise yaşam beklentisi, prognoz tayini ve transplantasyona uygunluk için de kullanılmaya başlanmıştır. Bu skorlamada asit, hepatik ensefalopati, total bilirubin, albümin ve protrombin zamanı/INR kullanılmaktadır (Tablo 1) (103, 104).

Tablo 1: Child-Pugh Sınıflaması

	1 PUAN	**2 PUAN**	**3 PUAN**
Total Bilirubin(mg/dL)	<2	2-3	>3
Albumin(g/dL)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
INR	<1,7	1,7-2,2	>2,2
Asit	Yok	Hafif	Yoğun
Hepatik Ensefalopati	Yok	Evre 1-2	Evre 2-4
Puan	**Sınıflama**	**1 yıllık Sağkalım**	**2 yıllık Sağkalım**
5-6	A	%100	%85
7-9	B	%80	%60
10-15	C	%45	%35

MELD skoru, sirozlu hastalarda prognozu tayin etmede kullanılan başka bir yöntemdir. Bu skorlamada bilirübin düzeyleri, kreatinin ve INR değeri kullanılır (Tablo 2) (105)

Tablo 2: MELD Skoru

MELD Skoru= [0.957 x loge(kreatinin)+ 0.378 x loge(bilurubin) + 1.12 x loge(INR)+ 0.643] x10	
MELD Skoru	**3 Aylık Mortalite Oranı**
<9	%2
10-19	%5
20-29	%20
30-39	%50
>40	%70
Hemodiyaliz durumunda Kreatinin değeri otomatik olarak 4,0'a ayarlanır Not: Herhangi bir puan <1 ise MELD, puanın 1'e eşit olduğunu varsayar.	

Albümin kaynaklı skorların tanımlanması ve kullanımı son zamanlarda artmıştır. ALBİ de bunlardan biridir. Albümin ve bilirübin kullanılarak hesaplanır. Karaciğer hastalıklarında hastaların karaciğer fonksiyonlarını tahmin etmede objektif bir skor olduğu savunulmaktadır (106).

2.1.9. Tedavi

Cerrahi, HCC tedavisinde ana unsurdur. İyi seçilmiş vakalarda cerrahi, en iyi sonuçlarla (5 yıllık sağkalım oranı %60-80) sonuçlanır. Karaciğer rezeksiyonu ve nakli erken evre hastalarda ilk tedavi seçeneğidir. HCC hastalarının çoğunda kronik karaciğer hastalığına bağlı komplikasyon riski nedeniyle çoğu hastaya cerrahi tedavi uygulama şansı olmamaktadır. Diğer tedavi seçenekleri transarterial embolizasyon (TAE), transarterial kemoembolizasyon (TACE) ve sorafenib'i kapsamaktadır (2).

2.1.9.1. Karaciğer rezeksiyonu:

Sirozu olmayan hastalarda major rezeksiyonlar hayatı tehdit edici komplikasyonlar olmadan yapılabilmektedir. Non-sirotik veya Child A grubu sirozlu performans durumu iyi olan hastalarda ve özellikle tümör >2cm ise önerilen tedavi seçeneği karaciğer rezeksiyonudur. Sirozu olan hastalarda karaciğer rezeksiyonu endikasyonu, karaciğer fonksiyonları, portal hipertansiyon, rezeksiyonun derecesi, rezeksiyon sonrası beklenen karaciğer dokusu hacmi, hastanın performans durumu ve komorbid hastalıkların birlikte değerlendirilmesi ile konulur. Sirozlu hastalarda karaciğer rezeksiyonu için ideal koşullar şu şekilde tanımlanmıştır; tek tümör, korunmuş karaciğer fonksiyonları, hepatik venin portal sistem gradyanı ≤10 mmHg, trombosit sayısı>100.000/mL. Rezeksiyon, HCC'nin özellikleri ve prezentasyonuna göre uyarlanabilmektedir. EASL kılavuzunda bununla ilgili olarak 4 öneri yer almaktadır:

1.Tümör boyutu ve lokalizasyonu cerrahi kararı etkilemektedir. Örneğin, derin lokalizasyonda ve 2 cm'den küçük soliter tümörlerde radyofrekans ablasyon (RFA) tedavisi rezeksiyona göre daha üstündür.

2. Tek tümörde boyutundan bağımsız olarak rezeksiyon önerilebilir. Fakat tümör boyutu arttıkça rezeksiyon sonrası beklenen olumlu sonuçlar azalmaktadır.

3.Çok erken evre (≤2cm) ve erken evre HCC'de minimal invaziv rezeksiyon etkili bir seçenektir. ≤2cm tümörlerde uygulanan ablasyon yöntemi maliyet etkin olması, karaciğere daha az zarar vermesi nedeniyle ilk sıra tedavide yer alır.

4. >3cm ve tek HCC'de karaciğer rezeksiyonu, ablasyon tedavisine göre maliyet etkin bir seçenektir.

Milan kriterleri dahilinde 2 veya 3 nodül ile prezente olan HCC'de yine hastanın performans durumu, karaciğer fonskiyonları ve tedavi sonrası kalacak karaciğer hacmine göre rezeksiyon kararı verilebilmektedir.

Makrovasküler invazyonu olan tümörlerde rezeksiyon kontraendikedir. Neoadjuvan ve adjuvan terapiler ise rezeksiyon hastalarında sonuçlar üzerinde olumlu etki göstermemesi nedeniyle önerilmemektedir. Rezeksiyon sonrası hastalarda tedavi edilebilir rekürrensler olabilmektedir. Bu nedenle rezeksiyondan sonra ilk yıl 3-4 ayda bir kontrol önerilmektedir (2).

2.1.9.2.Karaciğer Nakli:

Karaciğer nakli, tümörü ve altta yatan sirozu tedavi etmesi nedeniyle teorikte en iyi tedavi seçeneğidir. Milan kriterlerine uygun BCLC evre A olan ama rezeksiyon yapılamayan hastalarda birinci sıra tedavi seçeneğidir. Nakil sonrası hastaların hayatta kalma durumları bu tedaviyi seçmede en önemli kriterdir. Bu bağlamda Milan kriterleri (tek nodül ≤5 cm veya üç nodül ≤3 cm'ye kadar ve vasküler invazyon olmayan) kabul edilmiş ve referans olarak kullanılan yöntemdir. Milan kriterlerini karşılayan hastalarda karaciğer nakli sonrası 5 yıllık sağkalım oranları %65-75'dir (7). Nakil sonrası sonuçları tahmin edebilmek için tümör sayısı ve boyutunun bulunduğu çeşitli kombinasyonlar kullanılabilmektedir. AFP değeri ve total tümör volümünün (tümör sayısı ve boyutu yerine) Milan kriterlerinin tahmin edici gücünü arttırdığı gösterilmiştir (100). Milan kriterlerine göre nakil uygun olmayan hastalarda çeşitli tedavilerle evre gerileme yapılarak kriterlere uygun hale getirilerek karaciğer nakli yapılabilmektedir. Tümörün vasküler invazyonu ve karaciğer dışı metastaz varlığı karaciğer nakli için mutlak kontraendikasyondur (2).

Karaciğer naklinde ana engel donör sayısının az olmasıdır. Bu engel nedeniyle hastalar uzun süre nakil beklemekte ve bu süre içinde tümörün evresi değişerek nakil kriterlerinin dışına çıkabilmektedir. Bu durumun oluşmasını engellemek amacıyla

bekleme süresi 6 aydan uzun olduğu tahmin edilen hastalara lokal ablatif tedaviler uygulanarak tümörün ilerlemesi engellenebilmektedir. Özellikle Asya'da uygulanan canlı dönor havuzunu arttırma politikaları da bu durumun çözümü olarak uygulanmaktadır (2,7,100).

Nakil için uygun olan ve listede bekleyen hastalara uygulanan neoadjuvan tedavilere "köprüleme", nakil için uygun olmayan hastalara uygulanan ve onları nakil için uygun hale getiren tedavi yöntemine "evre düşürme" denmektedir. RFA, transarteryel kemoembolizasyon (TAKE) bu amaçla kullanılan tedavi yöntemleridir. Köprüleme ve evre düşürmeye karşı alınan cevap tümörün agresifliğini tahmin etmede, transplantasyona uyguluğu değerlendirmede önemli bir rol oynamaktadır (2).

2.1.9.3.Lokal ablasyon ve eksternal radyasyon:

RFA ve perküten etanol enjeksiyonu (PEİ), en yaygın kullanılan ablatif tedavilerdir. BCLC evre 0 ve A olan fakat ameliyata uygun olmayan hastalarda tercih edilmektedirler (2,7). Son yapılan çalışmalarda, 2 cm'den küçük BCLC evre 0 hastalarda ilk sıra tedavi olarak tercih edilen RFA veya PEİ'nin, cerrahi rezeksiyon ile benzer sonuçlara sahip olduğu gösterilmiştir (7).

Termal ablatif tedaviler hipertermik ve kriyoablasyon olarak ikiye ayrılır. Hipertermik tedaviler; radyofrekans ablasyon, mikrodalga ablasyon (MWA) ve lazer ablasyondur. Termal ablasyon, 2-3 cm'lik tek tümörlerde teknik faktörler (tümör yeri) ve hastanın hepatik/ekstrahepatik durumuna bağlı olarak cerrahi rezeksiyona alternatif bir seçenektir. RFA çok erken evre HCC (BCLC-0)'de iyi bir lokalizasyonda ise cerrahi hastalarında bile birinci sıra tedavide tercih edilebilmektedir. MWA, lokal kontrol ve sağkalımda umut verici sonuçlar göstermektedir (2).

PEİ, nodüler tip HCC'de iyi tanımlanmış bir tekniktir. Özellikle <2cm tümörlerin %90'nında tam nekroz yapmaktadır. Fakat >2cm tümörlerin çoğunda tam nekroz yapamamaktadır ve %49 gibi yüksek lokal rekürrens oranlarına sahiptir (2).

Eksternal ışın radyoterapi araştırma evresindedir. Şimdiye kadar HCC tedavisinde bu yaklaşımı destekleyecek sağlam kanıtlar bulunamamıştır (2).

2.1.9.4. Transarteryel Tedaviler:

Karaciğer parankiminin büyük bölümü portal venden beslenirkenkaraciğer malign tümörleri kanlanmasının %90-95'ini hepatik arterden ve onun dallarından sağlar. TAKE yönteminde tümörü besleyen damarlara intra-arteryel sitotoksik ajanlar enjekte edilerek emboli oluşumu sağlanır ve böylece tümörde iskemi gerçekleştirilir. Bu yöntem cerrahiye uygun olmayan BCLC evre B hastalarının temel tedavisinde ve karaciğer naklinde köprüleme tedavisinde kullanılır. Cerrahi rezeksiyondan önce neoadjuvan tedavide de kullanılabilmektedir (2).

Konvansiyonel TAKE, Lipiodol emülsiyonlu kemoterapatik ilaçlarla yapılır. Bu yöntemde tek başına veya kombinasyonlar halinde en çok kullanılan ajanlar; doksorubisin veya epirubisin, sisplatin veya miriplatindir. İlaç taşıyan taneciklerle yapılan TAKE (Drug-Eluting Beads (DEB) TAKE), kalibre edilmiş doksorubisin taşıyan mikroküreler kullanılırak yapılır. Bu mikroküreler hem tümörü besleyen damarları tıkayarak hem de yüklenen ilacı birkaç hafta boyunca yavaş olarak tümöre salgılayarak etki ederler. Böylece hem embolizasyon hem de yüksek yoğunlukta kemoterapi ile tümörde nekroz meydana gelir. Daha kararlı ve tümör selektif bir dağılım sergilediği ve kalıcı embolizasyon yaptığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar bu iki TAKE yönteminin benzer yararları olduğu gösterilmiştir (2).

TAKE, dekompanse siroz, ileri evre karaciğer veya böbrek hastalığı, makroskopik vasküler invazyon veya ekstrahepatik metastazı olan hastalarda uygulanamamaktadır.

TAE, kemoterapatik ajan kullanılmadan embolizasyon yapılması işlemidir. Yapılan çalışmalarda TAKE ve TAE arasında benzer sonuçlar görülmüştür (2).

2.1.9.5. Sistemik Tedaviler:

HCC, ilaç tedavisine en dirençli tümör tipi olarak bilinmektedir.2007 yılına kadar ileri evre HCC kullanılan herhangi bir sistemik ilaç yoktu. 30 yıl süren araştırmaların sonrasında Sorafenib, HCC'de ilk etkili ilaç olarak bulundu ve ileri evre hastaların tedavisinde kullanılmaya başlandı (2).

- İlk sıra tedavi:

Sorafenib, oral multi-tirozin kinaz inhibitörüdür. Anti-anjiojenik ve anti-proliferatif etki eder. İyi tolere edilen bir ilaçtır, en sık görülen yan etkisi diyare ve el-

ayak deri reaksiyonudur. Sorafenib, karaciğer fonksiyonları korunmuş (Child-Pugh A) ve ileri evre tümörü olan BCLC-C grubu hastalarda veya lokorejyonel tedavilere rağmen ilerleme gösteren tümörlerde ilk sıra tedavide önerilmektedir. Sorafenib tedavisine radyolojik progresyon görülene kadar en azından devam edilmelidir. Bu noktadan sonra ikinci sıra tedavi olarak regorafenib önerilmektedir. Rezeksiyon veya erken evre HCC'de tam lokal ablasyon sonrası adjuvan tedavi olarak ve orta evre hastalarda kemoenbolizasyon ile kombine kullanımı araştırılmaktadır. Fakat bu çalışmalar sorafebinibin adjuvan tedavide veya TAKE ile kombinasyonunu destekleyen kanıtlar sunmamaktadır (2).

Lenvatinib, oral kullanılan vasküloendotelyal bğyğme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörünü hedef alan multikinaz inhibitörüdür. Yapılan çalışmalarda ileri evre HCC'de veya kemoembolizasyondan fayda görmeyen hastalarda önemli klinik yararlar sağladığı gösterilmiştir. Child-A sınıfı, iyi performans statüsündeki ileri evre hastalarda (ana portal ven trombozu olmayan BCLC-C evre) ve lokorejyonel tedavilere karşı cevapsız veya bu tedavilere uygun olmayan hastalarda endikedir.

Sunitib, Brivanib ve Linifanib ilk sıra tedavide yararlı bulunmamıştır.

Kemoterapötik ilaçlar; HCC hastalarında altta yatan siroz olması bu ilaçların kullanımını sınırlandırmaktadır. Çünkü siroz, kemoterapötik ilaçların metabolizmasını bozabilir veya toksisitelerini arttırabilmektedir. Ayrıca bu ilaçların yan etkileri bağışık sistemini baskılayan hastalıklarda (siroz gibi) çok daha ağır seyretmektedir. Doksorubisinle yapılan çalışmalarda sağkalımda yarar gösterilememiştir. Sisplatin, 5-florurasil, doksorubisin içeren tedavi rejimlerinde negatif sonuçlar elde edilmiştir (2).

●İkinci sıra tedavi:

Regorafenib, anjiogenez ve onkogenezde rol oynayan protein kinazları hedef alan oral multitkinaz inhibitörü bir ilaçtır. İkinci sıra tedavide sağkalımda yarar sağladığı gösterilmiştir. Sorafenibe karşı direnç gösteren, karaciğer fonksiyonları korunmuş performans durumu iyi olan hastalarda FDA onayı almıştır. En sık yan etkisi; el-ayak deri reaksiyonu, hieprtansiyon, diyare ve halsizliktir. İlacın kesilmesi ile bu etkiler geçer. Cabozantinib ile yapılan son çalışmalarda sağkalımda plaseboya oranla daha iyi sonuçlar bulunmuştur (2).

İmmunterapide en çok kullanılan Nivolumab, PD-1 reseptörü ile etkileşime geçerek T hücreleri aracılığıyla antitümör aktiviteyi geri kazandırır. Nivolumab ile immunterapi, ikinci basamak tedavide FDA onayı almıştır fakat faz-III çalışma sonuçları beklenmektedir (2).

2.2.PROTROMBİN ZAMANI VE INR

Protrombin zamanı (PT), doku faktörüne maruz kalınan durumlarda, plazmanın pıhtılaşmasına kadar geçen süredir. Bu belirteç ile ekstrinsik ve ortak pıhtılaşma yolu değerlendirilir.

2.2.1.Protrombin Zamanı ve INR Ölçüm Metodu

PT testi hastadan alınan sitratlı plazma örneğinin doku faktörü ve fosfolipitler kullanılarak yeniden kalsifikasyonunu oluşturarak fibrin pıhtısının oluşması için gereken sürenin belirlenmesi ile gerçekleştirilir. Sonuç saniyeler içinde ölçülür. Hastanın PT değerinin kontrol PT değerine oranlanması ile INR hesaplanır.

INR = [Hasta PT ÷ Kontrol PT]

2.2.2.Protrombin Zamanı ve INR'nin Klinik Kullanımı

PT/INR klinikte birçok amaçla kullanılabilmektedir. Bunlardan birkaçı:

-Nedeni belirlenemeyen kanamaların tanısından

-Varfarin tedavisinin takibinde

-Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) tanısında

-Karaciğerin sentez fonksiyonlarının değerlendirilmesinde.

2.2.3.Uzamış PT ve INR Yüksekliği Nedenleri

2.2.3.1. K vitamini antagonistleri:

Varfarin gibi ilaçlar, K vitaminine bağımlı olan faktör II, VII, IX ve X'nun post-translasyonel modifikasyonuna etki ederek PT/INR'de uzamaya yol açarlar.

2.2.3.2. Diğer antikoagülanlar:

Parenteral direkt trombin inhibitörü olan argatroban ve Faktör Xa üzerine direk etkili olan diğer oral antikoagülan ajanlar (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban) PT'de uzamaya sebep olur. Bu uzamalar tedavi takibinde kullanılmaz.

2.2.3.3. K vitamini eksikliği:

Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, beslenmede bozulma ve yağ malabsorbsiyonlarına neden olan sendromlar K vitamini eksikliği yaratabilmektedir. Hafif eksiklik durumlarında faktör VII üzerindeki baskın etki nedeniyle yalnızca PT 'de uzama görülmektedir. Fakat eksiklik ağır olduğunda hem PT hem aPTT'de bozulmalar görülebilmektedir.

2.2.3.4. Karaciğer hastalıkları:

Kronik karaciğer hastalıklarında karaciğerden sentezlenen koagülasyon faktörlerinin düzeyi azalır. Karaciğer hastalıklığı hafif düzeyde ise yalnızca PT, ağır yetmezliklerde hem PT hem aPTT uzayabilmektedir. Ayrıca karaciğer hastalıklarında antikoagülan faktörlerin sentezi de azaldığı için PT'deki uzamalar hemostatik tabloyu doğru şekilde yansıtmaz.

2.2.3.5. DİK

Pıhtılaşma faktörlerinin yaygın tüketimi ile giden bu hastalıkta hem PT hem aPTT uzar. Karaciğer hastalıklarında olduğu gibi burada antikoagülan faktörlerin tüketilmesine bağlı eksikliği oluştuğu için uzamış PT hemostatik tabloyu doğru yasıtmamaktadır.

2.3.ALBÜMİN

Albümin, karaciğerden sentezlenen en önemli plazma proteinidir. Yetişkin bir insanda karaciğer ortalama 15 gram (günde 200 mg/kg) albümin sentezler. Bu sentez hızı albümin kaybının hızlı olduğu durumlarda veya serum albümin konsantrasyonlarında düşüş olduğunda iki katına kadar çıkabilmektedir.

Serum albümin konsantrasyonu; albüminin plazmada dağılım hacmine ve sentez ile yıkım oranına göre değişmektedir. Albüminin sentezi ve işlevi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Bunlar; serum onkotik basıncı, beslenme durumu, bazı sitokinler ve hormonlardır.

Albümin, karaciğer hastalıklarının ciddiyetini belirlemede, ilerlemesinde ve progonozunda önemli bir rol oynar ve vücutta birçok işlevi vardır. Bunlar:

1. Albümin bir negatif akut faz reaktanıdır. İnflamasyon durumunda serumdaki seviyesi düşer bu nedenle bir inflamasyon belirteci olarak kullanılır.

2. Karaciğerden sentezlendiği için karaciğerin sentez kapasitesini göstermede kullanılan önemli bir belirteçtir.

3. Albümin beslenme durumunu yansıtan bir belirteçtir ve hipoalbuminemi genellikle malnutrisyon ile ilişkilidir.

Hipoalbüminemi sirozda yaygın görülen bir komplikasyondur ve serum albümin seviyesinin <3,5 gr/dL altında olmasına denir. Sirotik hastalarda asit oluşumuna ve hepatik ensefalopatiye hatta spontan bakteriyel peritonit oluşumuna yatkınlığa neden olur. Hipoalbüminemi siroz hastalarında kötü prognoz göstergesidir (107).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.ÇALIŞMANIN ONAYI

Bu araştırma retrospektif bir çalışma olup, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu'nun 07.09.2023 tarihinde E-62977267-771-223954832 numaralı kararı ve Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25.09.2023 tarihinde HNEAH-KAEK 2023/171/4296 numaralı kararı ile onay almıştır (Bkz EK 1, EK 2).

3.2.ÇALIŞMANIN TASARIMI

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olarak tasarlanmıştır. 01.01.2010-01.08.2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi'ne başvuran Hepatoselüler Karsinom tanılı hastaları hastanemiz "Health Information Systems" otomasyon sistemi üzerinden geriye dönük olarak incelendi. Belirtilen tarih aralığındaki dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan 115 hasta çalışmaya dahil edildi.

Dahil Etme Kriterleri

-18 yaş ve üzerindeki hastalar

-Hepatoselüler Karsinom tanısı olan hastalar

Hariç Tutma Kriterleri

-Hipoalbüminemiye sebep olabilecek komorbid hastalığı bulunanlar (protein enerji malabsorbsiyonu, inflamatuar bağırsak hastalığı, kronik enteriti olanlar, akut şiddetli sistemik enflamasyonu olanlar, kronik enflamatuar hastalığı olanlar, herhangi bir malign neoplazmı bulunanlar, yanık tedavisi görenler, MDRD hesaplamasına göre e-GFR<60 ml/dk altında olanlar, nefrotik sendrom tanısı bulunanlar, kalp yetmezliğine bağlı volüm yükü nedeni ile diüretik tedavisi kullanan hastalar, kontrolsüz diyabetes mellitus tanısı olanlar (laboratuar verilerinin alındığı tarihin öncesi 3 ay veya sonrası 3 ay içerisinde, tekrarlayan açlık hiperglisemisi (>300 mg/dl) olanlar veya A1C'nin normal üst sınırın iki katından yüksek (A1C >%11) olanlar

-Antikoagülan tedavi alan hastalar

-Bilinen kanama bozukluğu olan hastalar

3.3.ÇALIŞMANIN DİZAYNI

Dahil edilme ve dışlama kriterleri göz önüne alınarak çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri kaydedildi. Radyolojik olarak Hepatoselüler Karsinomun tespit edildiği ilk çok fazlı kontrastlı kesitsel görüntüleme öncesi ve sonrası 20 gün içindeki verileri retrospektif olarak değerlendirilip kayıt edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalarda retrospektif olarak değerlendirilip yaş, cinsiyet, siroz varlığı, trombosit sayısı, INR, albümin, AST, ALT, kreatinin, bilirubin, tümör boyutu, tümör sayısı, AFP, vefat durumu gibi veriler kayıt edildi. Hastaların Child-Pugh Evresi ve MELD Skoru= [0.957 x loge(kreatinin)+ 0.378 x loge(bilurubin) + 1.12 x loge(INR)+ 0.643] x10 formülü kullanılarak hesaplandı. Elde edilen veriler ile INR/albumin oranı yüksek (≥0.288) ve INR/albumin oranı düşük (<0.288) olmak üzere 2 farklı grupta INR/Albumin oranı belirlenecektir. Bu iki grup arasında radyolojik veriler, AFP değeri ve prognostik bulgular karşılaştırılacaktır.

3.4.İSTATİKSEL ANALİZ

Örneklem büyüklüğü G-Power 3.1.9.4 programı ile hesaplandı. İki grup arasındaki farkın etki büyüklüğü 0,6 ve %95 güven aralığı, %80 power için her grupta en az 45 kişi alınmasına karar verildi. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 23 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatiksel metotların ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum kullanıldı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson Korelasyon Analizi ve normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Spearman's Korelasyon Analizi kullanıldı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Independent Sample T test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilecektir.

3.5.KULLANILAN LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN ÖLÇÜM YÖNTEMİ

Hastaların test parametreleri Abbott Architect'in reaktifleri kullanılarak çalışmanın yapıldığı hastanemizin biyokimya laboratuvarında enzimatik, kolorimetrik ve kemilüminesans mikropartikül immünoassay (CMIA) yöntemleriyle Abbott Architect Ci 4100 (Architect-Aeroset-Abbott Diagnostics, IL, USA) cihazında ölçüldü. HBTC (hemosense-inverness medical®) kullanılarak elektrokimyasal metodu ile INR ölçümü yapıldı. PT (Protrombin Zamanı) ve INR analizi Coag AMTX II-Trinity Biotech cihazı ile yapıldı.Serum Albümin ise BCP yöntemi (ALBm, Beckman Coulter, ABD) ile Beckman Synchron LX20 (Beckman Coulter, ABD) analizörlerinde yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışma 01/01/2010-01/08/2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran hastalar dahil edilerek yapılmıştır. Çalışmaya 115 HCC hastası dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan HCC hastalarının yaşları 39 ile 82 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 64,03±9,66 yıldır. Hastaların %22,6'sı (n=26) kadın, %77,4'ü (n=89) erkektir (Tablo-3).

Tablo 3: HCC hastalarının demografik özellikleri

	Çalışmadaki HCC hastaları (n=115)
Yaş (yıl)	64,03±9,66 (39-82) [a]
Cinsiyet $_{n,\%}$	
Kadın	26 (% 22,6)
Erkek	89 (% 77,4)
Karaciğer siroz durumu	115 (%100)
Karaciğer siroz etiyolojisi	
HBV	52 (%45,2)
HCV	21 (%18,3)
Diğerleri	42 (%36,5)

[a] Ortalama±Standart Sapma (minimum-maksimum)

Çalışmadaki HCC hastalarından 115'inde (%100) karaciğer sirozu vardı. Karaciğer siroz etiyoloji olarak 52 (%45,2) hastada HBV, 21 (%18,3) hastada HCV ve 42 hastada (%36,5) diğer etiyolojik nedenler saptandı (Tablo-3).

Tablo 4: HCC hastalarının prognostik parametreler ve radyolojik bulguların değerlendirilmesi

	Çalışmadaki HCC hastaları (n=115)
Child-Turcotte-Pugh (CTP) sınıflaması	
Child A	71 (%61,7)
Child B	38 (%33)
Child C	6 (%5,2)
MELD Skoru	8 [7-11] [a]
Tümör sayısı	
1	70 (%60,9)
2 ve üstü	45 (%39,1)
Tümör boyutu (mm)	55 [26-93] [a]
Tümör boyutu	
5 cm'den küçük	51 (%44,3)
5 cm ve üstü	64 (%55,7)
Tümörün bulunduğu segment sayısı	1 [1-4] [b]
Son durumu	
Yaşıyor	34 (%29,6)
Vefat	81 (%70,4)

[a] Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], [b] Ortanca [minimum-maksimum]

Çalışmadaki HCC hastalarının 71'i Child A, 38'i Child B ve 6'sı Child C idi. Hastaların MELD skorunun ortanca değeri 8 [7-11] olarak saptandı (Tablo-4).

Çalışmadaki HCC hastalarının 70'inde 1 adet tümör bulunuyorken 45'inde 2 ve daha fazla sayıda tümör bulunuyordu (Tablo-4).

Çalışmadaki HCC hastalarının tümör boyutunun ortanca değeri 55 [26-93] mm olarak saptandı. Hastaların 51'inde tümör boyutu 5 cm'den küçük saptanmış olup 64 hastada tümör boyu 5 cm ve üstünde saptandı. Tümörlerin bulunduğu segment sayısı 1 ile 4 arasında değişiyordu (Tablo-4).

Çalışmadaki HCC hastalarının 34'ünün yaşadığı saptanıp 81'inin vefat ettiği saptandı (Tablo-4).

Tablo 5: HCC hastalarının cinsiyete göre yaş, prognostik parametreler ve radyolojik bulguların karşılaştırılması

	Erkek HCC hastaları (n=89)	**Kadın HCC hastaları (n=26)**	**p**
Yaş (yıl)	63,90±9,39 [a]	64,46±10,73 [a]	0,795 [d]
Child-Turcotte-Pugh (CTP) sınıflaması **Child A** **Child B** **Child C**	53 (%59,6) 31 (%34,8) 5 (%5,6)	18 (%69,2) 7 (%26,9) 1 (%3,8)	0,668 [e]
MELD Skoru	8 [7-12] [a]	8 [7-10,25] [a]	0,350 [f]
Tümör sayısı **1** **2 ve üstü**	52 (%58,4) 37 (%41,6)	18 (%69,2) 8 (%30,8)	0,321 [e]
Tümör boyutu (mm)	55 [29,50-94] [b]	45 [22,75-90,75] [b]	0,448 [f]
Tümör boyutu **5 cm'den küçük** **5 cm ve üstü**	38 (%42,7) 51 (%57,3)	13 (%50) 13 (%50)	0,510 [e]
Tümörün bulunduğu segment sayısı	1 [1-4] [c]	1 [1-4] [c]	0,727 [f]
Son durumu **Yaşıyor** **Vefat**	24 (%27) 65 (%73)	10 (%38,5) 16 (%61,5)	0,258 [e]

[a] Ortalama±Standart Sapma, [b] Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], [c] Ortanca [minimum-maksimum], [d] Independent T Test, [e] Chi- Square Test, [f] Mann-Whitney U Test

Çalışmadaki HCC hastaları cinsiyete göre değerlendirildiğinde yaş, Child-Turcotte-Pugh sınıflaması, MELD skoru, tümör sayısı, tümör boyutu, tümörün bulunduğu segment sayısı ve son durumlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-5).

Tablo 6: HCC hastalarının biyokimyasal ve hematolojik parametreleri

	Çalışmadaki HCC hastaları (n=115)
Glukoz (mg/dl)	103 [93,75-138,25] [a]
Kreatinin (mg/dl)	0,79 [0,68-0,91] [a]
ALT (IU/L)	38 [23-66] [a]
AST (IU/L)	52 [32-94] [a]
D. Bilirübin (mg/dl)	0,42 [0,28-0,89] [a]
T. Bilirübin (mg/dl)	0,83 [0,60-1,78] [a]
Sodyum (mEq/l)	139 [136-140] [a]
INR	1,11 [1,04-1,23] [a]
Albümin (gr/dl)	3,70 [2,83-4,10] [a]
INR/Albümin Oranı	0,29 [0,26-0,39] [a]
Lenfosit (10*^{3}/µl)	1,43 [1,03-1,88] [a]
Trombosit (10*^{3}/µl)	167 [104-215] [a]
AFP (µg/L)	83 [5,25-1072] [a]
INR Albümin Oranı	
0,288'den küçük	49 (%42,6)
0,288 ve üstü	66 (%57,4)
Trombosit	
100000'den küçük	19 (%16,5)
100000 ve üstü	96 (%83,5)

[a] Ortanca [Çeyrekler Arası Fark]

Çalışmadaki HCC hastaların ortanca glukoz düzeyi 103 [93,75-138,25] mg/dl, ortanca ortanca kreatinin düzeyi 0,79 [0,68-0,91] mg/dl, ortanca ALT düzeyi 38 [23-66] (IU/L), ortanca AST düzeyi 38 52 [32-94] (IU/L), ortanca D.Bilirübin düzeyi 0,42 [0,28-0,89] mg/dl, ortanca T.Bilirübin düzeyi 0,83 [0,60-1,78] mg/dl, ortanca sodyum düzeyi 139 [136-140] mEq/l, ortanca INR düzeyi 1,11 [1,04-1,23], ortanca albümin düzeyi 3,70 [2,83-4,10] g/dl, ortanca INR/Albümin oranı 0,29 [0,26-0,39], ortanca lenfosit düzeyi 1,43 [1,03-1,88] (10*^{3}/µl), ortanca trombosit düzeyi 167 [104-215] (10*^{3}/µl), ortanca AFP düzeyi 83 [5,25-1072] (µg/L) olarak saptandı (Tablo-6).

Çalışmadaki hastaların 49'unda INR/Albümin oranı 0,288'den küçük ve 66'sının INR Albümin oranı 0,288 ve üstünde saptandı (Tablo-6).

Çalışmadaki hastaların 19'unda trombosit sayısı 100000'den küçük ve 96'sının trombosit sayısı 100000 ve üstünde saptandı (Tablo-6).

Tablo 7: HCC hastalarının cinsiyete göre biyokimyasal ve hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

	Erkek HCC hastaları (n=89)	**Kadın HCC hastaları (n=26)**	**p**
Glukoz (mg/dl)	103 [94-140] [a]	102 [89,50-118,50] [a]	0,478 [b]
Kreatinin (mg/dl)	0,80 [0,70-0,91] [a]	0,73 [0,66-0,84] [a]	0,181 [b]
ALT (IU/L)	37 [25,50-73] [a]	39 [17,75-49,25] [a]	0,342 [b]
AST (IU/L)	54 [32-102] [a]	46 [30-91,50] [a]	0,552 [b]
D. Bilirübin (mg/dl)	0,44 [0,28-0,92] [a]	0,40 [0,26-0,74] [a]	0,478 [b]
T. Bilirübin (mg/dl)	0,92 [0,60-1,85] [a]	0,79 [0,59-1,40] [a]	0,297 [b]
Sodyum (mEq/l)	138 [135-140] [a]	139 [137-140,25] [a]	0,250 [b]
INR	1,12 [1,04-1,25] [a]	1,10 [1,01-1,22] [a]	0,255 [b]
Albümin (gr/dl)	3,70 [2,80-4,15] [a]	3,75 [3,08-3,92] [a]	0,501 [b]
INR/Albümin Oranı	0,29 [0,26-0,40] [a]	0,31 [0,26-0,38] [a]	0,870 [b]
Lenfosit (10*^{3}/µl)	1,48 [1,07-1,94] [a]	1,30 [0,86-1,59] [a]	0,064 [b]
Trombosit (10*^{3}/µl)	180 [111,50-226] [a]	135,50 [99,25-179,50] [a]	0,089 [b]
AFP (µg/L)	151,47 [5,85-2252] [a]	9,80 [3,49-198,25] [a]	**0,034** [b,*]
INR Albümin Oranı			
0,288'den küçük	40 (%44,9)	9 (%34,6)	0,349 [c]
0,288 ve üstü	49 (%55,1)	17 (%65,4)	
Trombosit			
100000'den küçük	13 (%14,6)	6 (%23,1)	0,306 [c]
100000 ve üstü	76 (%85,4)	20 (%76,9)	

[a] Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], [b] Mann-Whitney U Test, [c] Chi-Square Test, * İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$)

Cinsiyete göre HCC hastaların AFP düzeyleri erkek hastalarda daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,034**) (Tablo-7).

Cinsiyete göre HCC hastaların glukoz, kreatinin, ALT, AST, D.Bilirübin, T.Bilirübin, sodyum, INR, albümin, INR/Albümin oranı, lenfosit ve trombosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Çalışmadaki erkek HCC hastaların 40'ında INR/Albümin oranı 0,288'den küçük ve 49'unda INR/Albümin oranı 0,288 ve üstünde saptandı. Çalışmadaki kadın HCC hastaların 9'unda INR/Albümin oranı 0,288'den küçük ve 17'sinde INR Albümin oranı 0,288 ve üstünde saptandı. Erkek ve kadın hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-7).

Çalışmadaki erkek HCC hastaların 13'ünde trombosit sayısı 100000'den küçük ve 76'sının trombosit sayısı 100000 ve üstünde saptandı. Çalışmadaki kadın HCC hastaların 6'sında trombosit sayısı 100000'den küçük ve 20'sinin trombosit sayısı 100000 ve üstünde saptandı. Erkek ve kadın hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-7).

Tablo 8: HCC Hastalarının INR/Albümin Oranı ile diğer biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizi

	r	p
INR/Albümin Oranı – Yaş	-0,064	0,498
INR/Albümin Oranı – MELD Skoru	**0,660**	**<0,001 ***
INR/Albümin Oranı – Tümör Boyutu	-0,028	0,769
INR/Albümin Oranı – Glukoz	-0,078	0,412
INR/Albümin Oranı – Kreatinin	**-0,375**	**<0,001 ***
INR/Albümin Oranı – ALT	**0,275**	**0,003 ***
INR/Albümin Oranı – AST	**0,516**	**<0,001 ***
INR/Albümin Oranı – D. Bilirübin	**0,534**	**<0,001 ***
INR/Albümin Oranı – T. Bilirübin	**0,496**	**<0,001 ***
INR/Albümin Oranı – Sodyum	**-0,317**	**0,001 ***
INR/Albümin Oranı – INR	**0,781**	**<0,001 ***
INR/Albümin Oranı – Albümin	**-0,892**	**<0,001 ***
INR/Albümin Oranı – Lenfosit	**-0,396**	**<0,001**
INR/Albümin Oranı – Trombosit	**-0,299**	**0,001 ***
INR/Albümin Oranı – AFP	**0,216**	**0,021 ***

r: Spearman korelasyon katsayısı, p: Spearman korelasyon, * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

Çalışmadaki HCC hastalarının INR/Albümin Oranı ile MELD skoru, ALT, AST, D. Bilirübin, T. Bilirübin, INR ve AFP düzeyleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (**p<0,001, p=0,003, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p=0,021**) (Tablo-8).

Çalışmadaki HCC hastalarının INR/Albümin Oranı ile kreatinin, sodyum, albümin, lenfosit ve trombosit düzeyleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (**p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p=0,001**) (Tablo-8).

Çalışmadaki HCC hastalarının INR/Albümin Oranı ile yaş, tümör boyutu ve glukoz kreatinin düzeyleri arasında negatif yönlü korelasyon saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05) (Tablo-8).

Tablo 9: HCC hastalarının INR/Albümin oranı 0,288 altında ve üstünde olma durumlarına göre yaş, cinsiyet, prognostik parametreler ve radyolojik bulguların karşılaştırılması

	INR/Albümin oranı 0,288 ve üstünde olanlar (n=66)	**INR/Albümin oranı 0,288 altında olanlar (n=49)**	**p**
Yaş (yıl)	63,18±9,24 [a]	65,16±10,19 [a]	0,279 [d]
Cinsiyet $_{n,\%}$			
Kadın	17 (% 25,8)	9 (% 18,4)	0,349 [e]
Erkek	49 (% 74,2)	40 (% 81,6)	
Child-Turcotte-Pugh (CTP) sınıflaması **Child A** **Child B** **Child C**	 25 (%37,9) 35 (%53) 6 (%9,1)	 46 (%93,9) 3 (%6,1) 0 (%0)	**<0,001 [e,*]**
MELD Skoru	10 [8-12] [b]	7 [7-8] [b]	**<0,001 [e,*]**
Tümör sayısı **1** **2 ve üstü**	 34 (%51,5) 32 (%48,5)	 36 (% 73,5) 13 (% 26,5)	**0,017 [e,*]**
Tümör boyutu (mm)	57 [25-95] [b]	50 [28-98] [b]	0,639 [f]
Tümör boyutu **5 cm'den küçük** **5 cm ve üstü**	 29 (%43,9) 37 (%56,1)	 22 (%44,9) 27 (%55,1)	0,919 [e]
Tümörün bulunduğu segment sayısı	1 [1-4] [c]	1 [1-4] [c]	0,809 [f]
Son durumu **Yaşıyor** **Vefat**	 13 (%19,7) 53 (%80,3)	 21 (%42,9) 28 (%57,1)	**0,007 [e,*]**

[a] Ortalama±Standart Sapma, [b] Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], [c] Ortanca [minimum-maksimum], [d] Independent T Test, [e] Chi- Square Test, [f] Mann-Whitney U Test. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

Çalışmadaki HCC hastaları INR/Albümin oranlarına göre değerlendirildiğinde yaş, cinsiyet, tümör boyutu ve tümörün bulunduğu segment sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo-9).

Çalışmadaki HCC hastaları INR/Albümin oranlarına göre değerlendirildiğinde Child-Turcotte-Pugh sınıflamasında anlamlı farklılık saptandı (**p<0,001**). INR

Albümin oranı 0,288 altında olan HCC hastalarında Child A durumu daha yüksek saptandı (Tablo-9).

Çalışmadaki HCC hastaları INR/Albümin oranlarına göre değerlendirildiğinde tümör sayısında anlamlı farklılık saptandı (**p=0,017**). INR/Albümin oranı 0,288 altında olan HCC hastalarında tümör sayısı 1 olma oranı daha yüksek saptandı (Tablo-9).

Çalışmadaki HCC hastaları INR/Albümin oranlarına göre değerlendirildiğinde son durumlarında anlamlı farklılık saptandı (**p=0,007**). INR/Albümin oranı 0,288 ve üstünde olan HCC hastalarında vefat eden oranı daha yüksek saptandı (Tablo-9).

Çalışmadaki HCC hastaları INR/Albümin oranlarına göre değerlendirildiğinde MELD skorlarında anlamlı farklılık saptandı (**p<0,001**). INR/Albümin oranı 0,288 ve üstünde olan HCC hastalarında MELD Skoru daha yüksek saptandı (Tablo-9).

Tablo 10: HCC hastalarının INR/Albümin oranı 0,288 altında ve üstünde olma durumlarına göre biyokimyasal ve hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

	INR Albümin oranı 0,288 ve üstünde olanlar (n=66)	**INR Albümin oranı 0,288 altında olanlar (n=49)**	**p**
Glukoz (mg/dl)	102 [93-131,50] [a]	104 [94-152] [a]	0,538 [b]
Kreatinin (mg/dl)	0,75 [0,66-0,86] [a]	0,81 [0,73-1,01] [a]	**0,003 [b,*]**
ALT (IU/L)	46 [27,50-73,75] [a]	32 [20,50-52] [a]	**0,021 [b,*]**
AST (IU/L)	75,50 [38-133,50] [a]	33 [24-53] [a]	**<0,001 [b,*]**
D. Bilirübin (mg/dl)	0,66 [0,35-1,12] [a]	0,32 [0,20-0,49] [a]	**<0,001 [b,*]**
T. Bilirübin (mg/dl)	1,44 [0,67-2,29] [a]	0,65 [0,48-0,98] [a]	**<0,001 [b,*]**
Sodyum (mEq/l)	138 [135-140] [a]	139 [137-140,50] [a]	**0,007 [b,*]**
INR	1,22 [1,11-1,30] [a]	1,04 [0,99-1,09] [a]	**<0,001 [b,*]**
Albümin (gr/dl)	3,07 [2,60-3,70] [a]	4,10 [3,90-4,30] [a]	**<0,001 [b,*]**
INR/Albümin Oranı	0,36 [0,32-0,52] [a]	0,26 [0,24-0,27] [a]	**<0,001 [b,*]**
Lenfosit (10*³/µl)	1,30 [0,93-1,61] [a]	1,71 [1,25-2,34] [a]	**<0,001 [b,*]**
Trombosit (10*³/µl)	145 [98,75-205,75] [a]	189 [145,50-247,50] [a]	**0,004 [b,*]**
AFP (µg/L)	194 [6,54-2160,25] [a]	16,51 [3,97-638] [a]	**0,041 [b,*]**
Trombosit			
100000'den küçük	15 (%22,7)	4 (%8,2)	**0,038 [c,*]**
100000 ve üstü	51 (%77,3)	45 (%91,8)	

[a] Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], [b] Mann-Whitney U Test, [c] Chi-Square Test, * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

INR/Albümin oranı 0,288 ve üstünde olan HCC hastaların ALT, AST, D.Bilirübin, T. Bilirübin, INR, INR/Albümin oranı ve AFP düzeyleri INR/Albümin oranı 0,288 altında olan HCC hastalarına göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,021, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p=0,041**) (Tablo-10).

INR/Albümin oranı 0,288 ve üstünde olan HCC hastaların kreatinin, sodyum, albümin, lenfosit ve trombosit düzeyleri INR/Albümin oranı 0,288 altında olan HCC hastalarına göre daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,003, p=0,007, p<0,001, p<0,001, p=0,004**) (Tablo-10).

INR Albümin oranı 0,288 altında olan ile INR/Albümin oranı 0,288 ve üstünde olan HCC hastaların glukoz düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo-10).

Çalışmadaki INR/Albümin oranı 0,288 ve üstünde olan HCC hastaların 15'inde trombosit sayısı 100000'den küçük ve 51'inde trombosit sayısı 100000 ve üstünde saptandı. Çalışmadaki INR/Albümin oranı 0,288 altında olan HCC hastaların 4'ünde trombosit sayısı 100000'den küçük ve 45'inde trombosit sayısı 100000 ve üstünde saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (**p=0,038**) (Tablo-10).

Tablo 11: Vefat eden ve yaşayan HCC hastalarının yaş, cinsiyet, prognostik parametreler ve radyolojik bulguların karşılaştırılması

	Vefat Eden HCC hastaları (n=81)	**Yaşayan HCC hastaları (n=34)**	**p**
Yaş (yıl)	64,83±9,21 (39-82) [a]	62,12±10,57 (39-82) [a]	0,171 [d]
Cinsiyet $_{n,\%}$			
Kadın	16 (% 19,8)	10 (% 29,4)	0,258 [e]
Erkek	65 (% 80,2)	24 (% 70,6)	
Child-Turcotte-Pugh (CTP) sınıflaması **Child A** **Child B** **Child C**	 45 (%55,6) 30 (%37) 6 (%7,4)	 26 (%76,5) 8 (%23,5) 0 (%0)	**0,027** [e,*]
MELD Skoru	9 [7-12] [b]	8 [7-9,25] [b]	**0,013** [f,*]
Tümör sayısı **1** **2 ve üstü**	 46 (%56,8) 35 (%43,2)	 24 (% 70,6) 10 (% 29,4)	0,166 [e]
Tümör boyutu (mm)	60 [30-98] [b]	40 [23-64,25] [b]	0,061 [f]
Tümör boyutu **5 cm'den küçük** **5 cm ve üstü**	 32 (%39,5) 49 (%60,5)	 19 (%55,9) 15 (%44,1)	0,107 [e]
Tümörün bulunduğu segment sayısı	1 [1-4] [c]	1 [1-4] [c]	0,554 [f]

[a] Ortalama±Standart Sapma, [b] Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], [c] Ortanca [minimum-maksimum], [d] Independent T Test, [e] Chi- Square Test, [f] Mann-Whitney U Test. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

Çalışmadaki HCC hastalar son durumlarına göre değerlendirildiğinde yaş, cinsiyet tümör sayısı, tümör boyutu ve tümörün bulunduğu segment sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo-11).

Çalışmadaki HCC hastalar son durumlarına göre değerlendirildiğinde Child-Turcotte-Pugh sınıflamasında anlamlı farklılık saptandı (**p=0,027**). Yaşayan HCC hastalarında Child A durumu daha yüksek saptandı (Tablo-11).

Yaşayan HCC hastalarında tümör boyutları vefat eden HCC hastalarındaki MELD skoruna göre anlamlı olarak daha küçük saptandı (**p=0,013**) (Tablo-11).

Tablo 12: Vefat eden ve yaşayan HCC hastalarının biyokimyasal ve hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

	Vefat Eden HCC hastaları (n=81)	**Yaşayan HCC hastaları (n=34)**	**p**
Glukoz (mg/dl)	104 [94,25-139,50] [a]	98,50 [89,75-127] [a]	0,186 [b]
Kreatinin (mg/dl)	0,76 [0,66-0,88] [a]	0,81 [0,74-0,96] [a]	0,117 [b]
ALT (IU/L)	40 [23-73] [a]	37,50 [23-61,25] [a]	0,856 [b]
AST (IU/L)	58 [34-110,50] [a]	36,50 [24,75-79,50] [a]	**0,017 [b,*]**
D. Bilirübin (mg/dl)	0,47 [0,30-0,97] [a]	0,34 [0,21-0,60] [a]	**0,033 [b,*]**
T. Bilirübin (mg/dl)	1,00 [0,60-1,87] [a]	0,73 [0,57-1,29] [a]	0,052 [b]
Sodyum (mEq/l)	138 [135-140] [a]	139 [138-140,25] [a]	**0,005 [b,*]**
INR	1,12 [1,04-1,25] [a]	1,09 [1,01-1,19] [a]	0,077 [b]
Albümin (gr/dl)	3,60 [2,73-4,05] [a]	4,00 [3,50-4,30] [a]	**0,003 [b,*]**
INR/Albümin Oranı	0,32 [0,27-0,42] [a]	0,26 [0,25-0,33] [a]	**0,002 [b,*]**
Lenfosit (10*^{3}/µl)	1,39 [1,03-1,83] [a]	1,48 [0,98-1,99] [a]	0,630 [b]
Trombosit (10*^{3}/µl)	167 [111,50-223,50] [a]	160,50 [99,25-198,75] [a]	0,192 [b]
AFP (µg/L)	197 [8,22-3817] [a]	7,66 [3,07-86,45] [a]	**<0,001 [b,*]**
INR Albümin Oranı			
0,288'den küçük	28 (%34,6)	21 (%61,8)	**0,007 [c,*]**
0,288 ve üstü	53 (%65,4)	13 (%38,2)	
Trombosit			
100000'den küçük	12 (%14,8)	7 (%20,6)	0,447 [c]
100000 ve üstü	69 (%85,2)	27 (%79,4)	

[a] Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], [b] Mann-Whitney U Test, [c] Chi-Square Test, * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

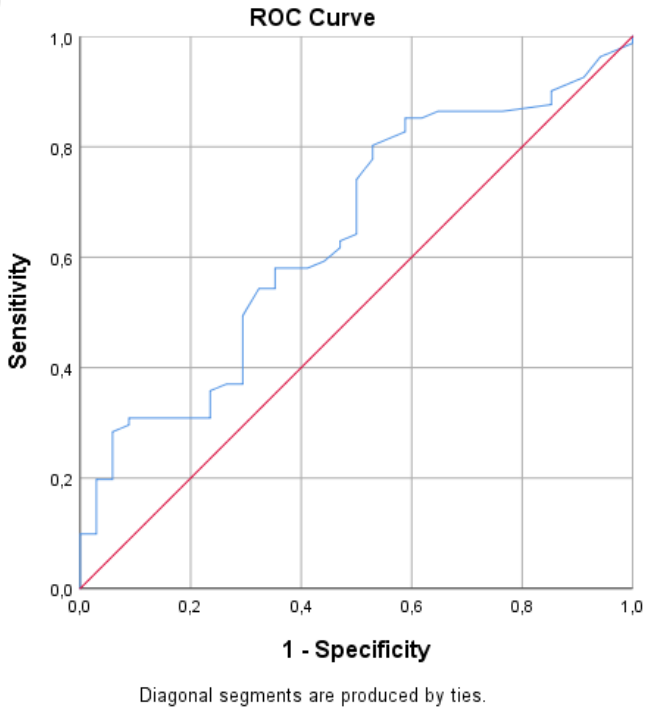
Son durumlarına göre vefat HCC hastaların AST, D.Bilirübin, INR/Albümin oranı ve AFP düzeyleri yaşayan HCC hastalarına göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,017, p=0,033, p=0,002, p<0,001**) (Tablo-12).

Son durumlarına göre vefat HCC hastaların sodyum ve albümin düzeyleri yaşayan HCC hastalarına göre daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,005, p=0,003**) (Tablo-12).

Son durumlarına göre HCC hastaların glukoz, kreatinin, ALT, T.Bilirübin, INR, lenfosit ve trombosit değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo-12).

Çalışmadaki vefat eden HCC hastaların 28'inde INR/Albümin oranı 0,288'den küçük ve 53'ünde INR/Albümin oranı 0,288 ve üstünde saptandı. Çalışmadaki yaşayan HCC hastaların 21'inde INR/Albümin oranı 0,288'den küçük ve 13'ündee INR/Albümin oranı 0,288 ve üstünde saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (**p=0,007**) (Tablo-12).

Çalışmadaki vefat eden HCC hastaların 12'sinde trombosit sayısı 100000'den küçük ve 69'unda trombosit sayısı 100000 ve üstünde saptandı. Çalışmadaki yaşayan HCC hastaların 7'sinde trombosit sayısı 100000'den küçük ve 27'sinde trombosit sayısı 100000 ve üstünde saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo-12).



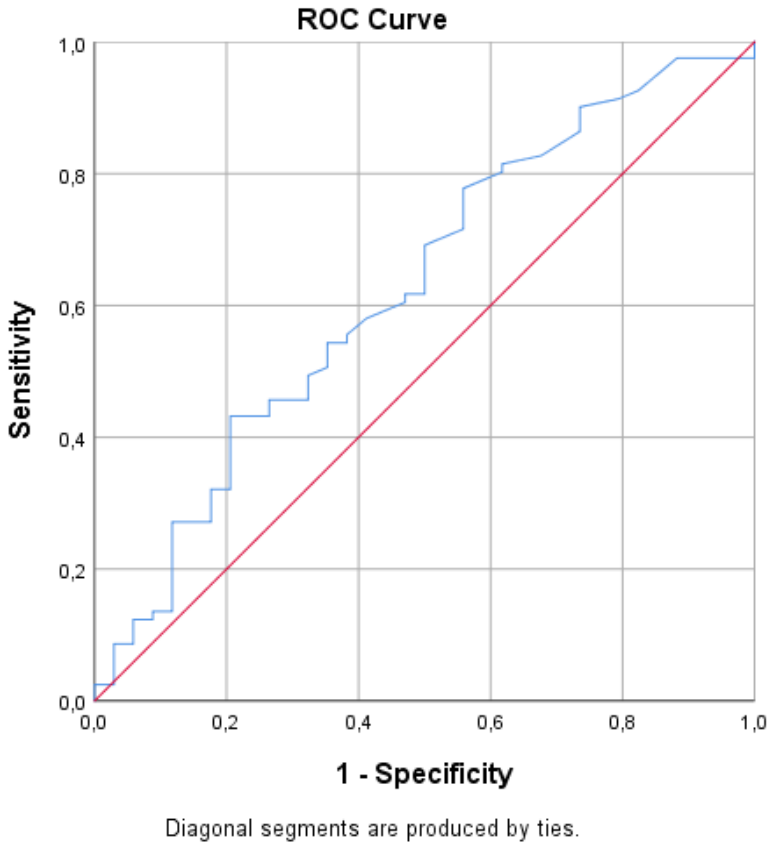
Grafik 1: HCC tanılı hastalarda vefat edenlere göre AST için ROC eğrisi grafiği

Tablo 13: HCC tanılı hastalarda vefat edenlere göre AST için ROC eğrisi sonucu

Eğri altında kalan alan (%95 Güven Aralığı)	Standart Hata	Eşik Değer	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	p
0,641 (0,532-0,750)	0,056	32,50	80,2	47,1	**0,017 ***

* İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

HCC tanılı hastalarda son durumu vefat olanlara göre AST değişkeni için çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,641 ve standart hatası 0,056'dır. ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,017**). AST için kesme değeri 32,50 (IU/L) olarak bulundu. Bu değerin hassasiyeti %80,2, özgüllüğü ise %47,1'dir (Tablo-13).



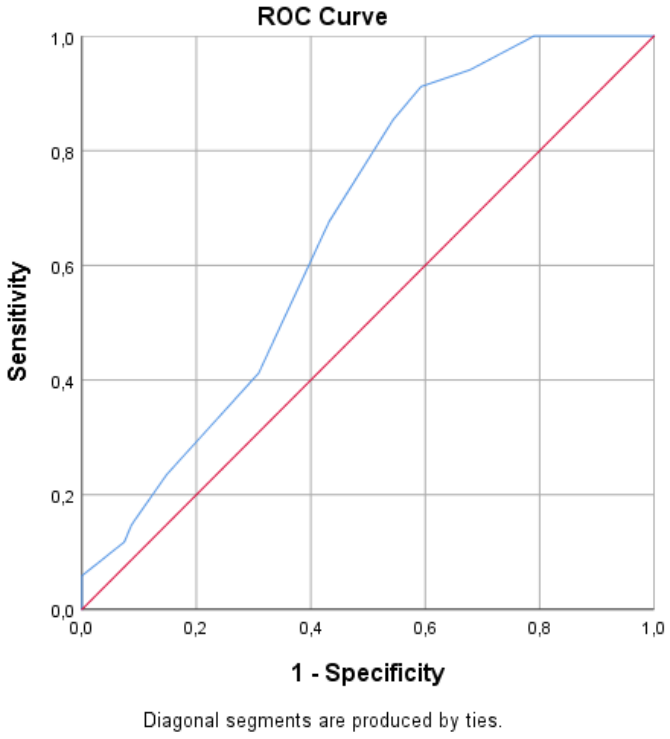
Grafik 2: HCC tanılı hastalarda vefat edenlere göre D. Bilirübin için ROC eğrisi grafiği

Tablo 14: HCC tanılı hastalarda vefat edenlere göre D. Bilirübin için ROC eğrisi sonucu

Eğri altında kalan alan (%95 Güven Aralığı)	Standart Hata	Eşik Değer	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	p
0,626 (0,512-0,740)	0,058	0,29	77,8	44,1	**0,033 ***

* İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

HCC tanılı hastalarda son durumu vefat olanlara göre D. Bilirübin değişkeni için çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,626 ve standart hatası 0,058'dir. ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,033**). D. Bilirübin için kesme değeri 0,29 mg/dl olarak bulundu. Bu değerin hassasiyeti %77,8, özgüllüğü ise %44,1'dir (Tablo-14).



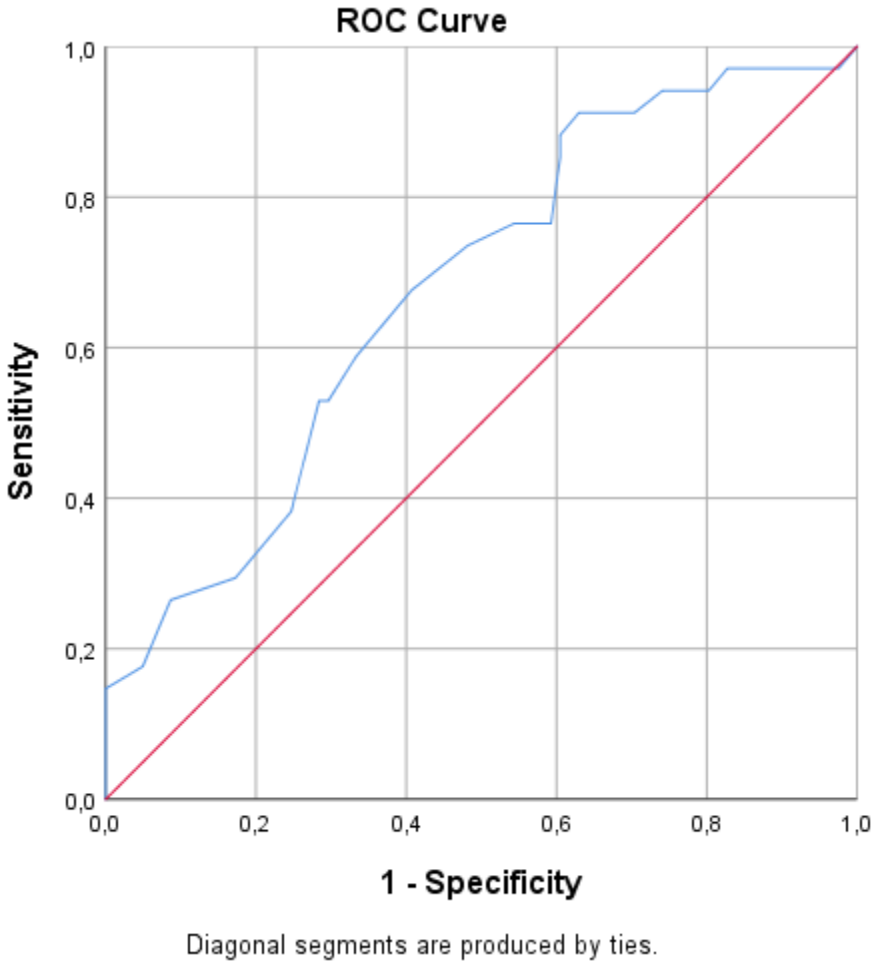
Grafik 3: HCC tanılı yaşayan hastalarda Sodyum için ROC eğrisi grafiği

Tablo 15: HCC tanılı yaşayan hastalarda Sodyum için ROC eğrisi sonucu

Eğri altında kalan alan (%95 Güven Aralığı)	Standart Hata	Eşik Değer	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	p
0,665 (0,566-0,764)	0,050	137,50	85,3	45,7	**0,005 ***

* İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

HCC tanılı hastalarda son durumu yaşayanlara göre Sodyum değişkeni için çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,665 ve standart hatası 0,050'dir. ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,005**). Sodyum için kesme değeri 137,50 mEq/l olarak bulundu. Bu değerin hassasiyeti %85,3, özgüllüğü ise %45,7'dir (Tablo-15).



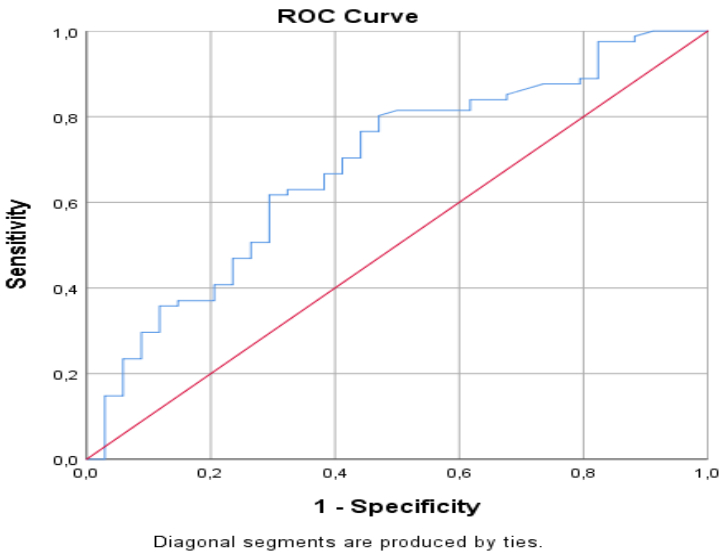
Grafik 4: HCC tanılı yaşayan hastalarda Albümin için ROC eğrisi grafiği

Tablo 16: HCC tanılı yaşayan hastalarda Albümin için ROC eğrisi sonucu

Eğri altında kalan alan (%95 Güven Aralığı)	Standart Hata	Eşik Değer	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	p
0,676 (0,571-0,782)	0,054	3,12	88,2	39,5	**0,003 ***

* İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

HCC tanılı hastalarda son durumu yaşayanlara göre Albümin değişkeni için çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,676 ve standart hatası 0,054'tür. ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,003**). Albümin için kesme değeri 3,12 g/dl olarak bulundu. Bu değerin hassasiyeti %88,2, özgüllüğü ise %39,5'tir (Tablo-16).



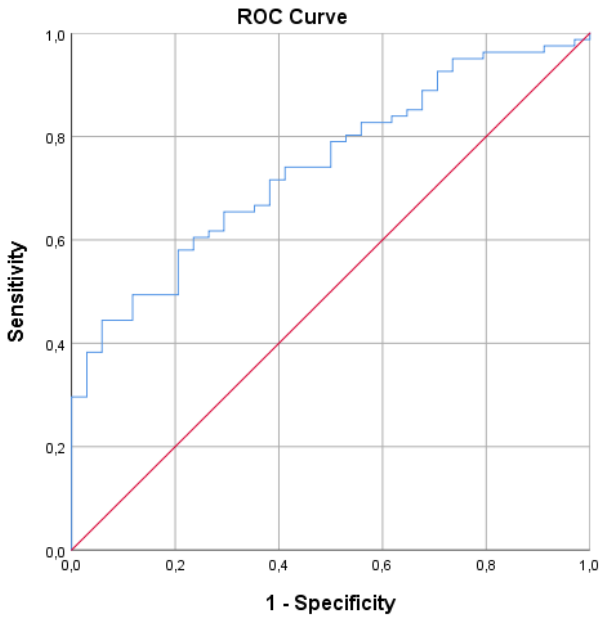
Grafik 5: HCC tanılı hastalarda vefat edenlere göre INR/Albümin oranı için ROC eğrisi grafiği

Tablo 17: HCC tanılı hastalarda vefat edenlere göre INR/Albümin oranı için ROC eğrisi sonucu

Eğri altında kalan alan (%95 Güven Aralığı)	Standart Hata	Eşik Değer	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	p
0,683 (0,576-0,791)	0,055	0,267	80,2	52,9	**0,002 ***

* İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

HCC tanılı hastalarda son durumu vefat olanlara göre INR/Albümin oranı değişkeni için çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,683 ve standart hatası 0,055'tir. ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,002**). INR Albümin oranı için kesme değeri 0,267 olarak bulundu. Bu değerin hassasiyeti %80,2, özgüllüğü ise %52,9'dur (Tablo-17).



Grafik 6: HCC tanılı hastalarda vefat edenlere göre AFP için ROC eğrisi grafiği

Tablo 18: HCC tanılı hastalarda vefat edenlere göre AFP için ROC eğrisi sonucu

Eğri altında kalan alan (%95 Güven Aralığı)	Standart Hata	Eşik Değer	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	p
0,741 (0,650-0,833)	0,046	437,50	44,4	94,1	**<0,001 ***

* İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

HCC tanılı hastalarda son durumu vefat olanlara göre AFP değişkeni için çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,741 ve standart hatası 0,046'dır. ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlıydı (**p<0,001**). AFP için kesme değeri 437,50 (µg/L) olarak bulundu. Bu değerin hassasiyeti %44,4, özgüllüğü ise %94,1'dir (Tablo-18).

Tablo 19: HCC hastalarının INR/Albümin oranı 0,267 altında ve üstünde olma durumlarına göre yaş, cinsiyet, prognostik parametreler ve radyolojik bulguların karşılaştırılması

	INR/Albümin oranı 0,267 ve üstünde olanlar (n=83, %72,2)	**INR/Albümin oranı 0,267 altında olanlar (n=32, %27,8)**	**p**
Yaş (yıl)	64,51±9,27 [a]	62,78±10,65 [a]	0,394 [d]
Cinsiyet $_{n,\%}$			
Kadın	20 (% 24,1)	6 (% 18,8)	0,539 [e]
Erkek	63 (% 75,9)	26 (% 81,3)	
Child-Turcotte-Pugh (CTP) sınıflaması			
Child A	40 (%48,2)	31 (%96,9)	**<0,001 [e,*]**
Child B	37 (%44,6)	1 (%3,1)	
Child C	6 (%7,2)	0 (%0)	
MELD Skoru	10 [8-12] [b]	7 [6,25-8] [b]	**<0,001 [e,*]**
Tümör sayısı			
1	45 (%54,2)	25 (%78,1)	**0,019 [e,*]**
2 ve üstü	38 (%45,8)	7 (% 21,9)	
Tümör boyutu (mm)	57 [28-92] [b]	47,50 [23,50-96,75] [b]	0,433 [f]
Tümör boyutu			
5 cm'den küçük	35 (%42,2)	16 (%50)	0,449 [e]
5 cm ve üstü	48 (%57,8)	16 (%50)	
Tümörün bulunduğu segment sayısı	1 [1-4] [c]	1 [1-4] [c]	0,884 [f]
Son durumu			
Yaşıyor	17 (%20,5)	17 (%46,9)	**0,001 [e,*]**
Vefat	66 (%79,5)	17 (%53,1)	

[a] Ortalama±Standart Sapma, [b] Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], [c] Ortanca [minimum-maksimum], [d] Independent T Test, [e] Chi- Square Test, [f] Mann-Whitney U Test. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

Çalışmadaki HCC hastaları INR/Albümin oranı kesme değeri 0,267 alınarak değerlendirildiğinde yaş, cinsiyet, tümör boyutu ve tümörün bulunduğu segment sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo-19).

Çalışmadaki HCC hastaları INR/Albümin oranı kesme değeri 0,267 alınarak değerlendirildiğinde Child-Turcotte-Pugh sınıflamasında anlamlı farklılık saptandı

(**p<0,001**). INR Albümin oranı 0,267 altında olan HCC hastalarında Child A durumu daha yüksek saptandı (Tablo-19).

Çalışmadaki HCC hastaları INR/Albümin oranı kesme değeri 0,267 alınarak değerlendirildiğinde tümör sayısında anlamlı farklılık saptandı (**p=0,019**). INR Albümin oranı 0,267 altında olan HCC hastalarında tümör sayısı 1 olma oranı daha yüksek saptandı (Tablo-19).

Çalışmadaki HCC hastaları INR/Albümin oranı kesme değeri 0,267 alınarak değerlendirildiğinde son durumlarında anlamlı farklılık saptandı (**p=0,001**). INR Albümin oranı 0,267 ve üstünde olan HCC hastalarında vefat eden oranı daha yüksek saptandı (Tablo-19).

Çalışmadaki HCC hastaları INR/Albümin oranı kesme değeri 0,267 alınarak değerlendirildiğinde MELD skorlarında anlamlı farklılık saptandı (**p<0,001**). INR Albümin oranı 0,267 ve üstünde olan HCC hastalarında MELD Skoru daha yüksek saptandı (Tablo-19).

Tablo 20: HCC hastalarının INR/Albümin oranı 0,267 altında ve üstünde olma durumlarına göre biyokimyasal ve hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

	INR/Albümin oranı 0,267 ve üstünde olanlar (n=83, %72,2)	**INR/Albümin oranı 0,267 altında olanlar (n=32, %27,8)**	**p**
Glukoz (mg/dl)	102 [93,75-126,50] [a]	111 [93-156,50] [a]	0,247 [b]
Kreatinin (mg/dl)	0,77 [0,66-0,88] [a]	0,82 [0,74-1,01] [a]	**0,023 [b,*]**
ALT (IU/L)	45 [28-73] [a]	28,50 [20-37,75] [a]	**0,002 [b,*]**
AST (IU/L)	64 [36-111] [a]	26,50 [21-44,50] [a]	**<0,001 [b,*]**
D. Bilirübin (mg/dl)	0,55 [0,31-1,03] [a]	0,29 [0,19-0,43] [a]	**<0,001 [b,*]**
T. Bilirübin (mg/dl)	1,20 [0,65-2,07] [a]	0,59 [0,48-0,92] [a]	**<0,001 [b,*]**
Sodyum (mEq/l)	138 [135-140] [a]	139 [138-140] [a]	0,102 [b]
INR	1,20 [1,09-1,29] [a]	1,01 [0,98-1,07] [a]	**<0,001 [b,*]**
Albümin (gr/dl)	3,30 [2,70-3,80] [a]	4,20 [4,00-4,37] [a]	**<0,001 [b,*]**
INR Albümin Oranı	0,33 [0,29-0,46] [a]	0,24 [0,22-0,25] [a]	**<0,001 [b,*]**
Lenfosit (10*^{3}/µl)	1,34 [0,96-1,79] [a]	1,75 [1,44-2,47] [a]	**0,001 [b,*]**
Trombosit (10*^{3}/µl)	151 [103-211] [a]	186,50 [153,25-260,50] [a]	**0,024 [b,*]**
AFP (µg/L)	172 [8,05-2785] [a]	7,05 [3,54-198,16] [a]	**0,002 [b,*]**
Trombosit **100000'den küçük** **100000 ve üstü**	17 (%20,5) 66 (%79,5)	2 (%6,2) 30 (%93,8)	0,066 [c]

[a] Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], [b] Mann-Whitney U Test, [c] Chi-Square Test, * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

INR/Albümin oranı 0,267 ve üstünde olan HCC hastaların ALT, AST, D.Bilirübin, T. Bilirübin, INR, INR Albümin oranı ve AFP düzeyleri INR/Albümin oranı 0,267 altında olan HCC hastalarına göre daha yüksek olup istatistiksel olarak

anlamlıydı (**p=0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p=0,002**) (Tablo-20).

INR/Albümin oranı 0,267 ve üstünde olan HCC hastaların kreatinin, albümin, lenfosit ve trombosit düzeyleri INR/Albümin oranı 0,267 altında olan HCC hastalarına göre daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,023, p<0,001, p=0,001, p=0,024**) (Tablo-20).

INR/Albümin oranı 0,267 altında olan ile INR/Albümin oranı 0,267 ve üstünde olan HCC hastaların glukoz ve sodyum düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo-20).

Çalışmadaki INR/Albümin oranı 0,267 ve üstünde olan HCC hastaların 17'sinde trombosit sayısı 100000'den küçük ve 66'sında trombosit sayısı 100000 ve üstünde saptandı. Çalışmadaki INR/Albümin oranı 0,267 altında olan HCC hastaların 2'sinde trombosit sayısı 100000'den küçük ve 30'unda trombosit sayısı 100000 ve üstünde saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,066) (Tablo-20).

5. TARTIŞMA

HCC tanı ve takibinde AFP, çeşitli tümör belirteçleri, moleküler veya genetik biyobelirteçler kullanılabilmektedir. Tanımlanmasının üstünden 60 yıldan fazla süre geçen AFP en çok kullanılan belirteç olmuştur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda bu belirteçlerin birtakım kısıtlılıkları ve eksiklikleri ortaya konmuştur. Örneğin AFP'nin birçok nedenden etkilenmesi ve erken dönemde HCC'de negatif olabilmesi onun kullanımını kısıtlamaktadır. Bunun üzerine araştırmacılar erken tanı ve tedavide daha güvenilir başka belirteçler üzerinde çalışmaya başladılar. Bunlara INR/Albumin oranı, Albumin/Globulin oranı, CRP/Albumin oranı, Albumin/Bilirubin oranı, des-gama-karboksi protrombin (DCP), lens culinaris aglütinin-reaktif AFP'nin (AFP-L3) AFP'ye oranı, alfa fukozidaz ve glipican örnek verilebilir.

Bu çalışmada 115 HCC hastasında bakılan INR/Albumin oranının AFP, prognostik ve radyolojik verilerle ilişkisine bakıldı. Klinik pratikte HCC hastalarında hastalık şiddeti ve prognoz tayininde her yerde bakılabilecek, ucuz, kolay ve non-invaziv bir belirteç olarak INR/Albumin oranı kullanımını saptayabilmek adına korelasyonlar yapıldı. INR/Albumin oranı ile AFP değeri ve MELD skoru arasında pozitif korelasyon saptandı. Bu korelasyon istatiksel açıdan anlamlı bulundu. INR/Albumin oranı ile Child-Pugh sınıflaması, vefat durumu, tümör sayısı arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. Hastalar INR/Albumin oranına göre değerlendirildiğinde tümör boyutu ve tümörün bulunduğu segment sayısı arasında istatiksel anlamlı ilişki saptanmadı fakat tümör sayısı ile istatiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

HCC etiyolojisinde temel olarak Hepatit B ve Hepatit C enfeksiyonları sorumludur. Alkol tüketimi, non-alkolik yağlı karaciğer, otoimmün hepatitler, hemokromatozis diğer etiyolojik nedenler arasında sayılabilir. Ülger ve arkadaşlarının HCC hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada etiyolojide hastaların %61,6'sında Hepatit B, %19,9'unda Hepatit C saptanmış (108). Haruki ve arkadaşlarının 171'i erkek, 28'i kadın olmak üzere toplam 199 hasta üzerinde yaptığı başka bir çalışmada ise etiyolojide hastaların %37,6'sında Hepatit C, %23,6'sında ise Hepatit B enfeksiyonu bulunmuş. Bizim çalışmamız da Ülger ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak hastaların %45,2 sinin etiyolojisinden Hepatit B virüsü, %18,3'ünün

etiyolojisinden ise Hepatit C virüsü sorumluydu. Haruki ve arkadaşlarının çalışması ile bizim araştırmamızdaki etiyolojik farklılığın hastaların yaşadığı coğrafyanın farklı olmasından kaynaklandığını düşündük.

HCC tanı ve takibinde en çok kullanılan AFP, teratoblastoma, embriyonel karsinomlar, hepatoblastoma,gibi başka birçok kanser türlerinde, bazı kanser türlerinin hepatik metastazlarında, kronik karaciğer hastalıklarında, ataksi telenjiektazi gibi hastalıklarda da yükselebilmektedir. Ayrıca AFP düzeyleri ırk, coğrafya ve cinsiyetten etkilenebilmektedir (109). Yapılan bir araştırmada erkek fetüslerde dişilere göre daha yüksek AFP düzeyleri bulunmuştur (109). Baig ve arkadaşlarının HCC tanısı veya şüphesi olan 1002 kişi üzerinde yaptığı çalışmada ortalama AFP değeri erkek HCC hastalarında 421±59 µg/ml, kadın HCC hastalarında ise 163±32 µg/ml bulunmuş. Genele bakıldığında ortalama AFP değerleri yine erkeklerde 514 µg/ml, kadınlarda ise 396±42 µg/ml saptanmış (110). Bizim çalışmamızda da cinsiyete göre karşılaştırıldığında AFP düzeyleri erkeklerde (151,47 [5,85-2252] µg/L) kadınlardan (9,80 [3,49-198,25] µg/L) daha yüksek olup istatiksel açıdan anlamlıydı (p:0,034**)**.

Literatür araştırıldığında HCC hastalarında INR/Albumin oranı ile ilgili çalışmalar oldukça kısıtlı bulunmuştur. INR/Albumin oranı HCC hastalarında ilk olarak 2018 yılında Haruki et al tarafından bu hastalarda risk sınıflamasını belirlemek amacıyla kullanıldı (9). Pre-operatif dönemde bakılan INR/Albumin oranının HCC hastalarında hepatik rezeksiyon sonrası kısa ve uzun vadeli sonuçları tahmin etmekte kullanılabileceğini saptadı. Bu çalışmada INR/Albumin oranının kesme değeri 0.288 olarak saptanmış. Bu kesme değeri kullanılarak hastalar INR/Albumin oranına göre iki gruba ayrılmış ve çeşitli analizler yapılmış. Child-Pugh skoru, AFP değeri ve Albumin/Bilirubin oranının daha yüksek INR/Albumin oranı ile pozitif korele olduğu bulunmuş (9). Ülger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Child-Pugh A sınıfı hastalarda INR/Albumin oranı 0.35 ± 0.10, Child-Pugh B sınıfında 0.50 ± 0.26, Child-Pugh C sınıfında ise 1.18 ± 6.01 olduğu görülmüş. Child-Pugh sınıfı arttıkça INR/Albumin oranının arttığı istatistiksel açıdan anlamlı saptanmış (108). Biz çalışmamızda INR/Albumin oranının kesme değerini 0.267 olarak saptadık. Her iki kesme değerini de kullanarak yaptığımız analizlerde INR/Albumin oranı ile AFP, Child-Pugh sınıfı arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak benzer korelasyonu saptadık.

Literatürde INR/Albumin oranı sepsis, hepatit B, siroz, gastrointestinal sistem kanamaları gibi birçok hastalıkta prognoz tayininde kullanılmak üzere araştırılmıştır. Prognoz tayininde MELD skoru ve Child-Pugh skoru ve sınıflandırması gibi skorlamalar INR/Albumin oranı ile karşılaştırılmıştır. Zhang ve arkadaşları Hepatit B ilişkili dekompanse sirozu olan hastalarda yaptıkları çalışmada MELD skoru ve INR/Albumin oranı arasında pozitif korelasyon saptanmış (111). Cai ve arkadaşlarının Hepatit B ilişkili dekompanse sirozu olan hastalarda yaptıkları başka bir çalışmada da MELD skoru ve INR/Albumin arasında pozitif korelasyon bulunmuş (112). Biz de çalışmamızda literatürdekiyle uyumlu korelasyon saptadık.

Yapılan çalışmalarda INR/Albumin oranının mortalite ile ilişkisine de bakılmış. Haruki ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların 5 yıllık takipte hastalıktan bağımsız sağkalım ve genel sağkalım oranları incelenmiş. INR/Albumin oranı≥0,288 olan hastalarda hastalıktan bağımsız sağkalım ve genel sağkalımın daha kötü olduğu tespit edilmiş (9). Çalışmamızda her iki kesme değeri kullanarak yaptığımız analizler hastaların son durumları ile INR/Albumin oranı arasında anlamlı ilişki saptadık. INR/Albumin oranları yüksek olan gruplarda vefat eden oranı daha yüksek bulundu. Çalışmamızın eksikliği olarak hastaların tam vefat tarihlerine erişemediğimiz için belli bir süre içindeki mortalite oranını hesaplayamadık.

HCC tanısında radyolojinin yeri giderek artmaktadır. Hastaların çoğunda altta yatan sirozun olması patolojik tanıyı zorlaştırdığı için güncel kılavuzlarda sadece radyoloji ile tanı konulabilmesine yer verilmiştir (2,5). HCC hastalarında Albumin/Globulin oranı ile prognoz ilişkisini araştıran bir çalışmada radyolojik veri olarak tümör sayısı ve tümör boyutu kullanılmış (113). Tümör boyutu ile HCC hastalarında rekürrens ve sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmış. HCC hastaları Albumin/Globulin oranına göre karşılaştırıldığında ise tümör boyutu ve sayısı ile arasında anlamlı ilişki bulunamamış. Haruki ve arkadaşlarının çalışmasında INR/Albumin oranı ile radyolojik olarak en büyük tümör boyutu ve tümör sayısı arasındaki ilişki değerlendirilmiş fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamış. Çalışmamızda kesme değer olarak 0,288 ve 0,267 kullanarak yaptığımız analizlerde INR/Albumin oranı ile en büyük tümör boyutu, tümör sayısı ve tümörün bulunduğu segment sayısı arasındaki ilişkiyi inceledik. Her iki kesme değerle de tümör sayısı ile INR/Albumin oranı arasında anlamlı farklılık saptandı.

INR/Albumin oranı düşük olan gruplarda soliter tümör oranı daha yüksek bulundu. Hastaların son durumlarına göre yapılan analizde ise tümör sayısı, boyutu ve bulunduğu segment sayısı ile arasında ilişki saptanmadı. Bu sonuçlar, literatürde bulunan çalışmalardaki sonuçlarla uyumsuzdu. Bu farklılığın çalışmamıza dahil ettiğimiz hasta sayısının diğer çalışmalardakinden daha az olmasından kaynaklanabileceği görüşündeyiz. Tümör sayılarına bakıldığında diğer iki çalışmada tek tümörü hasta sayısı oranı daha yüksek görülmüştür. Haruki ve arkadaşlarının çalışmasında tek tümörü olan hasta sayısı 164 (%82,4), multiple tümörü olan hasta sayısı 35 (%17,5); Deng ve arkadaşlarının ise tek tümörü olan hasta sayısı 140 (%81,3), multiple tümörü olan hasta sayısı 32 (%18,6)'dir (9,113). Bizim çalışmamızda ise tek tümörü olan 70 (%60,9), multiple tümörü olan 45 (%39,1) hasta mevcuttu. Tümör sayısı dağılımındaki bu ayrımın sonuçlardaki farklılığa neden olabileceğini düşündük.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında tek merkezde yapılması, retrospektif olması, çok büyük olmayan bir hasta grubunda yapılması ve tam vefat tarihlerine erişilemediği için belli süre içindeki mortalite oranı hesabı yapılamaması sayılabilir. HCC hastalarında INR/Albumin oranıyla ilgili daha büyük hasta gruplarında yapılacak olan prospektif çalışmaların literatüre daha iyi katkıda bulunacağına inanıyoruz.

6. SONUÇLAR

HCC, mortalitesi yüksek olmasına rağmen erken tanı ve yeni geliştirilen tedavi yöntemleri ile sağkalımı arttırılabilir bir kanser türüdür. Klinik pratikte yeri olan ve fakat tek başına kullanımda yeterli olmayan AFP ve diğer belirteçlere bir alternatif olarak daha kolay ulaşılabilen, ucuz, daha güvenilir belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu anlamda tanıda, takipte ve prognozu tayin etmede INR/Albumin oranının HCC hastalarında kullanımını araştırdık. Yaptığımız çalışma sonrasında INR/Albumin oranı ile tanı ve takipte kullanılan AFP, hastaların prognozunu ve karaciğer kapasitesini belirlemekte kullanılan Child-Pugh sınıflaması ve MELD skoru, radyolojik veri olarak tümör sayısı ve sağkalımı göstermek adına hastaların vefat durumu ile arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulduk. Radyolojik verilerle ilişkili olan korelasyon haricinde saptadığımız tüm anlamlı korelasyonlar literatür ile uyumluydu. INR/Albumin oranı ile tümör sayısı arasında bulduğumuz anlamlı ilişki literatürden farklılık göstermiştir. Daha geniş hasta popülasyonu ile yapılacak çok merkezli prospektif çalışmalar HCC hastalarının tanı, takip ve prognozunu tayin etmede INR/Albumin oranının kullanılabilirliğine katkı sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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: 209–249.

2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2018; 69:182-236.

3. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN IARC. 2018. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020& mode=population&mode_population=continents&population= 900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=11&type=0& statistic=5&prevalence=0&population_groupearth&color_palette= default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0& rotate=%255B10%252C0%255D.

4. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. Hepatology 2006; 43:1303–1310.

5. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, Zhu AX, Murad MH, Marrero JA. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2018; 67:358-380.

6. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, Wright EC, Hoefs JC, Di Bisceglie AM, Morgan TR, Kim HY, Lee WM, Bonkovsky HL, Dienstag JL, Group H-CT. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2010; 138:493-502.

7. Wen N. et al. The clinical management of hepatocellular carcinoma worldwide:A concise review and comparison of current guidelines: 2022 update. BioScience Trends. 2022; 16(1):20-30.

8. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology . 2005; 42:1208–1236.

9. K. Haruki, H. Shiba, N. Saito et al., “Risk stratification using a novel liver functional reserve score of combination prothrombin time-international normalized ratio to albumin ratio and albumin in patients with hepatocellular carcinoma,” Surgery, vol. 164, no. 3, pp. 404–410, 2018.

10. F. Gao, M. X. Cai, M. T. Lin et al., “Prognostic value of international normalized ratio to albumin ratio among critically ill patients with cirrhosis,” European Journal of Gastroenterology & Hepatology, vol. 31, no. 7, pp. 824–831, 2019.

11. V. Das, P. Y. Boelle, A. Galbois et al., “Cirrhotic patients in the medical intensive care unit: early prognosis and long-term survival,” Critical Care Medicine, vol. 38, no. 11, pp. 2108–2116, 2010.

12. Tanaka H, Imai Y, Hiramatsu N, Ito Y, Imanaka K, Oshita M, et al.Declining incidence of hepatocellular carcinoma in Osaka, Japan, from 1990 to 2003. Ann Intern Med 2008; 148:820–826.
13. https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?cancers=11&single_unit=50000&years=2025 (Erişim Tarihi: 12 Nisan 2024).
14. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. Gastroenterology, 2007;132: 2557-2276.
15. Yu MW, Chen CJ. Elevated serum testosterone levels and risk of hepatocellular carcinoma. Cancer Res, 1993; 53:790-794.
16. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, Allen C, et al.The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level. JAMA Oncol 2017; 3:1683–1691.
17. Uzunalimoğlu O, Yurdaydin C, Cetinkaya H, Bozkaya H, Sahin T, Colakoğlu S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. Dig Dis Sci 2001; 46: 1022-8.
18. Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5:938–945.
19. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinica lPractice Guidelines onthe management of hepatitis B virüs infection. Journal of Hepatology 2017 vol.67:370–398.
20. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b. (Erişim Tarihi: 2 Nisan 2024).
21. Raffetti E, Fattovich G, Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. Liver Int. 2016; 36: 1239–1251.
22. Sokal E M, Paganelli M, Wirth S, Socha P, Vajro P, Lacaille F, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Hepatol 2013; 59:814–829.
23. Buenidia MA. Hepatitis B viruses and hepatocellular carcinoma.Adv cancer Res 1992;59: 167226
24. Truant T, Antunovic J,Greenblatt J,Prives C,Cromlish J A. Direct interaction of the hepatitis B virüs HBx protein with p53 leads to inhibition by HBx of p53 response element-directed , trans activation. J Virol 995;69:18519.
25. McGlynn, K.A. and W.T. London, *The global epidemiology of hepatocellular carcinoma: present and future*. Clin Liver Dis, 2011. **15**(2): p. 223-43, vii-x.
26. Liu CJ, Kao JH. Global perspective on the natural history of chronic hepatitis B: role of hepatitis B virus genotypes A to J. Semin Liver Dis. 2013 May;33(2):97-102.
27. Yuen, M.F., et al., *Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B.* J Hepatol, 2009. **50**(1): p. 80-8.
28. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2002; 347:168.

29. Benvegnù L, Fattovich G, Noventa F, et al. Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study. Cancer 1994; 74:2442.
30. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. Gastroenterology 2012; 142:1140.
31. WHO Fact Sheet. Hepatitis C. Son Güncellenme 17 Temmuz,2023. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c. (Erişim Tarihi 7 Nisan 2024).
32. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022; 7:396.
33. Hofmeister MG, Rosenthal EM, Barker LK, et al. Estimating Prevalence of Hepatitis C Virus Infection in the United States, 2013-2016. Hepatology 2019; 69:1020.
34. ECDC Evidence Brief. Prevention of hepatitis B and C in the EU/EEA. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Evidence%20brief%20hepatitis%20B%20and%20C.pdf (Erişim tarihi 7 Nisan 2024).
35. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. Gastroenterology 2009; 136:138.
36. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2012; 142:1264.
37. Ringehan M, McKeating JA, Protzer U.Viral hepatitis and liver cancer. Phil. Trans. R. Soc. B. 372: 20160274.
38. Wedemeyer H. 2011 Hepatitis D revival. Liver Int. 31(Suppl.1),140–144.
39. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm S W, European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep) 2000 Influence of hepatitis delta virüs infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. Gut 46, 420–426.
40. Abbas Z, Abbas M, Abbas S, Shaz iL.2015 Hepatitis D and hepatocellular carcinoma. World J. Hepatol.7, 777–786.
41. Bressac B, Kew M, Wands J, Ozturk M. Selective G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa. Nature 1991; 350:429.
42. Tsai JF, Chuang LY, Jeng JE, et al. Betel quid chewing as a risk factor for hepatocellular carcinoma: a case-control study. Br J Cancer 2001; 84:709.
43. Tsai JF, Jeng JE, Chuang LY, et al. Habitual betel quid chewing as a risk factor for cirrhosis: a case-control study. Medicine (Baltimore) 2003; 82:365.
44. Epidemiology and risk factors for hepatocellular carcinoma. www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-risk-factors-for-hepatocellular-carcinoma. (Erişim Tarihi: 10 Nisan 2024)
45. Chen J, Zhu J, Wang G, Groopman JD, Kensler TW. Qidong: a crucible for studies on liver cancer etiology and prevention. Cancer Biol Med. 2019;16(1):24.
46. Taniai M. Alcohol and hepatocarcinogenesis. Clin Mol Hepatol 2020;26:736-741.

47. Hlady RA, Tiedemann RL, Puszyk W, Zendejas I, Roberts LR, Choi JH, et al. Epigenetic signatures of alcohol abuse and hepatitis infection during human hepatocarcinogenesis. Oncotarget 2014;5:9425- 9443.
48. Trichopoulos D, Bamia C, Lagiou P, et al. Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: a nested case-control study. J Natl Cancer Inst 2011; 103:1686.
49. Lee YC, Cohet C, Yang YC, et al. Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer. Int J Epidemiol 2009; 38:1497.
50. Zhao L, Zhang X, Coday M, et al. Sugar-Sweetened and Artificially Sweetened Beverages and Risk of Liver Cancer and Chronic Liver Disease Mortality. JAMA 2023; 330:537.
51. Stepien M, Duarte-Salles T, Fedirko V, et al. Consumption of soft drinks and juices and risk of liver and biliary tract cancers in a European cohort. Eur J Nutr 2016; 55:7.
52. Jones GS, Graubard BI, Ramirez Y, et al. Sweetened beverage consumption and risk of liver cancer by diabetes status: A pooled analysis. Cancer Epidemiol 2022; 79:102201.
53. Orci L. A, Sanduzzi-Zanparelli M, Caballol B. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Non alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, Meta-analysis,and Meta-regression. ClinicalGastroenterologyandHepatology2022;20:283–292.
54. David D, Raghavendran A, Goel A, et al. Risk factors for non alcoholic fatty liver disease are common inpatients with non B non-C hepatocellular carcinoma in India. Indian Journal of Gastroenterology 2017;36:373–379.
55. Dyson J, Jaques B, Chattopadyhay D, et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. J Hepatol 2014;60:110–117.
56. Stine J G,Wentworth B J, Zimmet A, et al. Systematic review with meta-analysis: risk of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis compared to other liver diseases. Aliment Pharmacol Ther 2018;48:696–703.
57. Whiting D. R., Guariguata L., Weil C., Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. Diabetes Research and Clinical Practice. 2011;94:311–321.
58. Lawson D. H., Gray J. M., McKillop C., Clarke J., Lee F. D., Patrick R. S. Diabetes mellitus and primary hepatocellular carcinoma. QJM: An International Journal of Medicine. 1986;61(1):945–955.
59. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004; 126:460.
60. Inoue M, Iwasaki M, Otani T, et al. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. Arch Intern Med 2006; 166:1871.
61. Wang P, Kang D, Cao W, et al. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev 2012; 28:109.
62. Li X,Wang X,Gao P.Diabetes Mellitus and Risk of Hepatocellular Carcinoma. Biomed Res Int 2017:2017:5202684.

63. Elmberg M, Hultcrantz R, Ekbom A, et al. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. Gastroenterology 2003; 125:1733.
64. Atkins JL, Pilling LC, Masoli JAH, et al. Association of Hemochromatosis HFE p.C282Y Homozygosity With Hepatic Malignancy. JAMA 2020; 324:2048.
65. Bacon BR, Powell LW, Adams PC et al. Molecular medicine and hemochromatosis:at the crossroads. Gastroenterology 1999;116:193-207. 84.
66. Niederau C, Fischer R, Purschel A et al. Long term survival in patients with hereditary haemochromatosis. Gastroenterology 1996;110:1107.
67. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168(7):818.
68. Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 1996; 335:1570.
69. Kuiper EM, Hansen BE, Adang RP, van Nieuwkerk CM, Timmer R, Drenth JP, Spoelstra P, Brouwer HT, Kuyvenhoven JP, van Buuren HR; Dutch PBC Study Group.Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010 Dec;22(12):1495- 502.
70. Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon Alfa for chronic hepatitis B. N Engl J Med 1996;334:1422–1427.
71. Papatheodoridis GV, Chan HL, Hansen BE, Janssen HL, Lampertico P. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: Assessment and modification with current antiviral therapy. J Hepatol 2015;62:956–967.
72. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour J-F, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. JAMA 2012;308:2584.
73. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. Ann Intern Med 2013;158:329–337.
74. M.Shi, H.Zheng, B.Nie, W.Gong,and X.Cui,"Statin use and risk of liver cancer: an update meta-analysis,"B M J Open, vol.4, no.9, ArticleIDe005399,2014.
75. S. Singh, P. P. Singh, A. G. Singh, M. H. Murad, and W. Sanchez, "Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematicr eview and meta-analysis," Gastroenterology, vol.144,no.2,pp.323–332,2013.
76. S. Friis,A .H .Poulsen,S.P. Johnsenetal.,"Cancer risk among statin users: a population-based cohort study". International Journal of Cancer, vol.114, no.4, pp. 643–647,2005.
77. Wang Y, Wang W, Wang M, Shi J, Jia S, Dang S. "A Meta-Analysis of Statin Use and Risk of Hepatocellular Carcinoma". Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology Volume 2022, Article ID 5389044.
78. Simon TG, Ma Y, Ludvigsson JF, et al. Association Between Aspirin Use and Risk of Hepatocellular Carcinoma. JAMA Oncol 2018; 4:1683.

79. Chen HH, Lin MC, Muo CH, et al. Combination Therapy of Metformin and Statin May Decrease Hepatocellular Carcinoma Among Diabetic Patients in Asia. Medicine (Baltimore) 2015; 94:e1013.
80. Donadon V, Balbi M, Mas MD, et al. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease. Liver Int 2010; 30:750.
81. Shen Z, Zhou H, Li A, Wu T, Ji X, Guo L, Zhu X, Zhang D, He X. Metformin inhibits hepatocellular carcinoma development by inducing apoptosis and pyroptosis through regulating FOXO3. Aging (Albany NY) 2021 Sep 21;13(18):22120-22133.
82. Bravi F, Tavani A, Bosetti C, et al. Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Eur J Cancer Prev 2017; 26:368.
83. Freedman ND, Cross AJ, McGlynn KA, et al. Association of meat and fat intake with liver disease and hepatocellular carcinoma in the NIH-AARP cohort. J Natl Cancer Inst 2010; 102:1354.
84. Zhang W, Shu XO, Li H, et al. Vitamin intake and liver cancer risk: a report from two cohort studies in China. J Natl Cancer Inst 2012; 104:1173.
85. Baumeister SE, Schlesinger S, Aleksandrova K, et al. Association between physical activity and risk of hepatobiliary cancers: A multinational cohort study. J Hepatol 2019; 70:885.
86. Aminian A, Al-Kurd A, Wilson R, et al. Association of Bariatric Surgery With Major Adverse Liver and Cardiovascular Outcomes in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Steatohepatitis. JAMA 2021; 326:2031.
87. Sugano S, Miyoshi K, Suzuki T, et al. Intrahepatic arteriovenous shunting due to the hepatocellular carcinoma and cirrhosis, and its change by transcatheter arterial embolization. Am J Gastroenterol 1994; 89: 184-8.
88. Bialecki ES, Di Bisceglie AM. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. HPB (Oxford) 2005; 7:26.
89. Ong Y, Huey CWT, Shelat VG. Paraneoplastic syndromes in hepatocellular carcinoma: a review. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2022 May;16(5):449-471.
90. Chearanai O, Plengvanit U, Asavanich C, et al. Spontaneous rupture of primary hepatoma: report of 63 cases with particular reference to the pathogenesis and rationale treatment by hepatic artery ligation. Cancer 1983; 51:1532.
91. Becker AK, Tso DK, Harris AC, Malfair D, Chang SD. Extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma: A spectrum of imaging findings. Can Assoc Radiol J. 2014 Feb;65(1):60-6.
92. Chan SL, Mo F, Johnson PJ, et al. Performance of serum α-fetoprotein levels in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with a hepatic mass. HPB (Oxford) 2014; 16:366.
93. Farinati F, Marino D, De Giorgio M, et al. Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: both or neither? Am J Gastroenterol 2006; 101:524.

94. 143. Fasani P, Sangiovanni A, De Fazio C, et al. High prevalence of multinodular hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis attributable to multiple risk factors. Hepatology 1999; 29:1704.
95. 144. El-Bahrawy M. Alpha-fetoprotein-producing non-germ cell tumours of the female genital tract. Eur J Cancer 2010; 46:1317.
96. 145. Liu X, Cheng Y, Sheng W, et al. Clinicopathologic features and prognostic factors in alpha-fetoprotein-producing gastric cancers: analysis of 104 cases. J Surg Oncol 2010; 102:249.
97. Johnson PJ, Pirrie SJ, Cox TF ve diğerleri. Serolojik biyobelirteçlere dayalı, prospektif olarak geliştirilmiş ve doğrulanmış bir model kullanılarak hepatoselüler karsinomun saptanması. Kanser Epidemiol Biyobelirteçleri Önceki 2014; 23:144.
98. Wang M, Devarajan K, Singal A G, ve diğerleri. Doylestown Algoritması: Hepatoselüler Karsinomun Saptanmasında AFP'nin Performansını Artırmaya Yönelik Bir Test. Kanser Önceki Araştırması (Phila) 2016; 9:172.
99. Wang M, Sanda M, Comunale M A, ve diğerleri. Kininojenin Glikozilasyonundaki Değişiklikler ve HCC'nin Erken Tespiti için Kininojen Tabanlı Bir Algoritmanın Geliştirilmesi. Kanser Epidemiol Biyobelirteçleri Önceki 2017; 26:795.
100. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet 2018; 391: 1301–14.
101. Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JAC, Mirza DF. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. Gut 2008;57:1592–1596.
102. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. Hepatology 2009;49:1017–1044.
103. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg 1973; 60:646.
104. Child CG III, Turcotte JG. Surgery and Portal Hypertension. In: The Liver and portal hypertension, Child CG III (Ed), WB Saunders, Philadelphia 1964. p.50.
105. Freeman, R.B., Jr., et al., The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. Liver Transpl, 2002. 8(9): p. 851-8.
106. Deng M, Ng SWY, Cheung ST, Chong CCN. Clinical application of Albumin-Bilirubin (ALBI) score: The current status. Surgeon. 2020 Jun;18(3):178-186.
107. Bernardi M, Ricci CS, Zaccherini G. Role of human albumin in the management of complications of liver cirrhosis. J Clin Exp Hepatol. 2014;4:302-311.
108. Ülger Y, Delik A. Prognostic Value of International Normalized Ratio-to-Albumin Ratio and Ferritin Level in Chronic Liver Patients with Hepatocellular Carcinoma. J Gastrointest Cancer. 2022 Dec;53(4):1028-1033.
109. Lau HL, Linkins SE. Alpha-fetoprotein. Am J Obstet Gynecol. 1976 Mar 1;124(5):533-54.
110. Baig JA, Alam JM, Mahmood SR, Baig M, Shaheen R, Sultana I, Waheed A. Hepatocellular carcinoma (HCC) and diagnostic significance of A-fetoprotein (AFP). J Ayub Med Coll Abbottabad. 2009 Jan-Mar;21(1):72-5.

111. Zhang T, Ye B, Shen J. Prognostic value of albumin-related ratios in HBV-associated decompensated cirrhosis. *J Clin Lab Anal*. 2022;36:e24338.
112. Cai M, Han Z, He X, Zhang J. Usefulness of International Normalized Ratio to Albumin Ratio for Evaluation of Mortality in Hepatitis B Virus-Associated Decompensated Cirrhosis. Biomed Res Int. 2021 May 11;2021:6664574.
113. Deng Y, Pang Q, Miao RC, Chen W, Zhou YY, Bi JB, Liu SS, Zhang JY, Qu K, Liu C. Prognostic significance of pretreatment albumin/globulin ratio in patients with hepatocellular carcinoma. Onco Targets Ther. 2016 Aug 24;9:5317-28.