



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (BT) İLE SAPTANAN

KARACİĞER YAĞLANMASININ

PROGNOZ VE KARACİĞER METASTAZLARI ÜSTÜNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. DERYA URHAN



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA
BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (BT) İLE SAPTANAN
KARACİĞER YAĞLANMASININ
PROGNOZ VE KARACİĞER METASTAZLARI ÜSTÜNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. DERYA URHAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Dinç DİNÇER

‘Kaynak Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir’

Antalya, 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim sürecimde bilgilerinden ve tecrübelerinden faydalanabildiğim başta anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Ramazan Sarı olmak üzere öğretim üyesi hocalarıma,

Tez yazım sürecimin her aşamasında kıymetli fikirleriyle bana yol gösteren saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Dinç Dinçer'e,

Radyolojik görüntüler konusunda destek vererek tezimin temelini oluşturmamı sağlayan radyoloji anabilim dalı Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Keven'e,

Tıp fakültesi dönemi ve sonrasındaki uzmanlık eğitim sürecim boyunca her konuda ve zorlukta desteklerini gördüğüm, ufkumu genişleten çok kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Cem Oktay'a,

Çalışma hayatıma renk ve anlam katan başta değerli eş kıdemlerim olmak üzere çalışma arkadaşlarıma,

Her türlü emek ve sevgi ile beni bugünlere getirmiş olan başta sevgili annem Samia Urhan ve babam Süleyman Urhan olmak üzere canım aileme ve

Ailemden saydığım çok değerli kız kardeşim Dr. Deniz Aslan'a

Sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
TABLolar DİZİNİ	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
1.1 STEATOTİK KARACİĞER HASTALIĞI.....	2
1.1.1 Tanım ve Tarihçe	2
1.1.2 Epidemiyoloji.....	5
1.1.3 Etiyopatogenez.....	6
1.1.3.1 Yağ dokusu disfonksiyonu	7
1.1.3.2 Karaciğerde artmış yağ asidi alımı	7
1.1.3.3 Hepatik lipid üretimi ve işlenmesindeki bozukluklar	8
1.1.3.3.1 İnsülinin rolü	8
1.1.3.3.2 Diyet etkisi	8
1.1.3.3.3 Kupffer hücreleri.....	8
1.1.3.4 Hepatik lipid klirensinde azalma	9
1.1.3.4.1 Yağ asidi oksidasyonu.....	9
1.1.3.4.2 Triglicerit salgılanması.....	9
1.1.3.4.3 Genetik faktörler	9
1.1.3.5 İnflamatuvar süreç	10
1.1.3.5.1 Lipotoksosite ve oksidatif stres.....	10
1.1.3.5.2 Hücrel mediatörler	10
1.1.3.5.3 Karaciğerin stellat hücreleri	11
1.1.3.5.4 Bağırsak mikrobiyotası ve progresyon.....	11
1.1.3.5.5 Demirin rolü	11
1.1.4 Steatotik karaciğer hastalığı ve kardiyometabolik bozukluklar	12

1.1.5	Tanı	13
1.1.5.1.1	Semptomlar, anamnez ve fizik muayene.....	13
1.1.5.1.2	Laboratuvar bulguları.....	13
1.1.5.1.3	Görüntüleme yöntemleri	14
1.1.5.1.4	Skorlama sistemleri.....	16
1.1.5.1.5	Karaciğer biyopsisi.....	17
1.1.6	Klinik seyir, tarama ve izlem	18
1.1.7	Tedavi.....	20
1.1.7.1	Non-farmakolojik yaklaşım.....	20
1.1.7.2	Farmakolojik yaklaşım	21
1.1.7.2.1	Resmetirom:	21
1.1.7.2.2	E vitamini	22
1.1.7.2.3	Ursodeoksikolik asit.....	22
1.1.7.2.4	Obetik asit	22
1.1.7.2.5	Omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri.....	22
1.1.7.2.6	Statinler	22
1.1.7.2.7	İncretin bazlı ajanlar	23
1.1.7.2.8	Sodyum-glukoz ko-transporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri	23
1.1.7.2.9	Pioglitazon	23
1.1.7.2.10	Metformin	23
1.1.7.3	Cerrahi ve endoskopik yaklaşım.....	23
1.2	KOLOREKTAL KANSER (KRK)	24
1.2.1	İnsidans ve prevalans	24
1.2.2	Kolorektal kanserin etiyolojisi	26
1.2.2.1	Değiştirilemez faktörler.....	26
1.2.2.2	Değiştirilebilir Faktörler.....	28
1.2.3	Kolon polipleri ve patogenez	29
1.2.4	Klinik	30
1.2.5	Tanı	30
1.2.5.1	Endoskopik görüntüleme.....	30
1.2.5.2	Radyolojik görüntüleme	31
1.2.5.3	Laboratuvar.....	31
1.2.6	Tarama.....	31

1.2.7	Evreleme	32
1.2.8	KRK'de Karaciğer Metastazı.....	34
1.2.9	Tedavi.....	37
1.2.10	Prognoz	37
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	38
4.	VERİ ANALİZİ.....	40
5.	BULGULAR.....	41
6.	TARTIŞMA	69
7.	SONUÇ.....	79
8.	ÖZET.....	80
9.	ABSTRACT	82
10.	KAYNAKÇA	84
11.	EKLER.....	101

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AASLD: Amerikan Karaciğer Araştırmaları Derneği

ABD: Amerikan Birleşik Devletleri

ACG: American College of Gastroenterology

ACS: American Cancer Society

AFP: Alfa Feto Protein

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ALD: Alkolik Karaciğer Hastalığı

ALP: Alkalen Fosfataz

ALT: Alanin Aminotransferaz

APRI: AST-Platelet Oran Endeksi

ARFI: Akustik Radyasyon Kuvvet Impuls Elastografisi

ASA: Asetil Salisilik Asit

ASKVH: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık

AST: Aspartat Aminotransferaz

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CAP: Controlled Attenuation Parameter

CEA: Karsinoembriyjenik Antijen

CRP: C-Reaktif Protein

DAMP: Hasarla İlişkili Moleküler Desenler

DGAT: Diaçilgliserol Akiltransferaz

DM: Diyabetes Mellitus

EGFR: Epidermal Growth Faktör Reseptörü

ER: Endoplazmik Retikulum

F0: Fibroz Yok

F1: Hafif Fibroz

F2: Orta Fibroz

F3: Şiddetli Fibroz

F4: Siroz

FAP: Familyal Adenomatöz Polipozis

FIB-4: Fibrozis-4 Skoru

FibroScan-VCTE: Vibrasyon Kontrollü Transient Elastografi

GGT: Gama Glutamil Transferaz

GLP-1: Glukagon benzeri peptit

HCC: Hepatosellüler Kanser

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HNPCC: Herediter nonpolipozis kolorektal kanser

HR: Ayarlanmış Risk Oranı

HT: Hipertansiyon

IACR: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı

IBH: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

IL: İnterlökin

k-Pa: Kilopascal

KRK: Kolorektal Kanser

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

MAFLD: Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Yağlı Karaciğer hastalığı

MASH: Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatohepatit

MASLD: Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı

Met-ALD: MASLD ve artmış alkol tüketimi

MetS: Metabolik Sendrom

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MRI-PDFF: Manyetik Rezonans Görüntüleme-Proton Yoğunluklu Yağ Fraksiyonu

MSI: Mikrosatellit instabilite

MTP-1: Mikrozomal transfer protein-1

NAFLD: Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

NASH: Non-Alkolik Steatohepatit

NFS: NAFLD Fibrozis Skoru

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PAMP: Patojenle İlişkili Moleküler Desenler

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

PJS: Peutz-Jeghers Sendromu

PNPLA3: Patatin-benzeri fosfolipaz domain içeren protein 3

PPAR- γ : Peroksizom proliferatör aktiveli reseptör

ROS: Serbest Oksijen Radikalleri

SGLT-2: Sodyum Glukoz Co-Transporter-2

SLD: Steatotik Karaciğer Hastalığı

SWE: Shear Wave Elastografisi

SYA: Serbest Yağ Asitleri

T2DM: Tip 2 Diyabetes Mellitus

TG: Trigliserit

TLR: Toll-Like Reseptör

TLR: Toll-Like Reseptör

TM6SF2: Transmembran-6 Süper Ailesi-2

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör- α

UDFF: Ultrason Derive Yağ Oranı

USG: Ultrason

VLDL: Çok Düşük Yoğukluklu Protein

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1. Steatotik karaciğer hastalıklarının sınıflandırılması (13).....	3
Şekil 2. 2. Steatotik karaciğer hastalıklarında tanısal yaklaşım (13)	4
Şekil 3. 1. Karaciğerde atenüasyon ölçümü	40
Şekil 5. 1. (Üçlü) Hepatosteatoz Durumuna Göre Vücut Kitle İndeksi.....	51
Şekil 5. 2. (İkili) Hepatosteatoz Durumuna Göre Vücut Kitle İndeksi.....	52
Şekil 5. 3. (Üçlü) Hepatosteatoz Durumuna Göre CRP.....	61
Şekil 5. 4. (İkili) Hepatosteatoz Durumuna Göre HDL, CRP ve Ürik Asit.....	62
Şekil 5. 5. Karaciğer Metastazı Görülme Zamanına Göre Sağkalım.....	68

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.2.2 1. Kolorektal kanser için değiştirilemez ve değiştirilebilir risk faktörleri.....	26
Tablo 2.2.7. 1. AJCC tarafından önerilen TNM evrelemesi	32
Tablo 5.1. Biyolojik Özellikler	41
Tablo 5.2. Tümör Tipi.....	42
Tablo 5.3. Tümör Lokalizasyonu	43
Tablo 5.4. Kemoterapi, Radyoterapi ve Operasyon Öyküleri.....	44
Tablo 5.5. Öncesinde Polip	44
Tablo 5.6. Hepatosteatoz (HU)	45
Tablo 5.7. Tanıda Metastazlar.....	45
Tablo 5.8. Evre Bilgileri.....	46
Tablo 5.9. Süreçte Metastazlar.....	47
Tablo 5.10. Mortalite.....	47
Tablo 5.11. Sağkalım	47
Tablo 5.12. Kronik Hastalıklar.....	48
Tablo 5.13. Soygeçmiş Bilgileri	48
Tablo 5.14. Sigara Kullanımı	49
Tablo 5.15. Laboratuvar Değerleri.....	50
Tablo 5.16. Hepatosteatoz Durumuna Göre Biyolojik Özellikler.....	53
Tablo 5.17. Hepatosteatoz Durumuna Göre Tümör Lokalizasyonu	54
Tablo 5.18. Hepatosteatoz Durumuna Göre Kemoterapi, Radyoterapi ve Operasyon Öyküleri	55
Tablo 5.19. Hepatosteatoz Durumuna Göre Öncesinde Polip	56
Tablo 5.20. Hepatosteatoz Durumuna Göre Tanıda Metastazlar	56
Tablo 5.21. Hepatosteatoz Durumuna Göre Süreçte Metastazlar	57
Tablo 5.22. Hepatosteatoz Durumuna Göre Evre Bilgileri.....	58
Tablo 5.23. Hepatosteatoz Durumuna Göre Mortalite.....	59
Tablo 5.24. Hepatosteatoz Durumuna Göre Sağkalım.....	59
Tablo 5.25. Hepatosteatoz Durumuna Göre Kronik Hastalıklar.....	60
Tablo 5.26. Hepatosteatoz Durumuna Göre Soygeçmiş Bilgileri.....	60

Tablo 5.27. Hepatosteatoz Durumuna Göre Sigara Kullanımı	60
Tablo 5.28. Hepatosteatoz Durumuna Göre Laboratuvar Değerleri	63
Tablo 5.29. Tanıda Karaciğer Metastazı ve Evreye göre Mortalite	64
Tablo 5.30. VKİ Gruplarına Göre Hepatosteatoz Durumu, Tanıda Karaciğer Metastazı ve Sağkalım	65
Tablo 5.31. Tanıda Karaciğer Metastazı Risk Faktörleri için Lojistik Regresyon Sonuçları	67
Tablo 5.32. Karaciğer Metastazı Görülme Zamanına Göre Sağkalım.....	67



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğerin parankim hücrelerinde anormal lipid birikimi, hepatosteatoz olarak tanımlanır(1). Karaciğer yağlanması alkolün rolü uzun süredir bilinmektedir ancak 19. yüzyıldan itibaren alkol kullanımından bağımsız olarak karaciğer yağlanması vakaları bildirilmeye başlanmıştır. Bu duruma otoriteler tarafından Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD) denmiştir. Ancak hastalığın metabolik sendromun bileşenleri olan pre-diyabet, obezite, dislipidemi gibi durumlarla bağlantısı günümüzde açıkça anlaşılmış ve ismi uluslararası karaciğer dernekleri tarafından Temmuz 2023'te "Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı" (MASLD) olarak revize edilmiştir. MASLD günümüzde yaşam tarzı değişiklikleri, immobilité, artan obezite, tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) nedeniyle giderek artan bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Yapılan kapsamlı araştırmalar da MASLD'nin özellikle kardiyometabolik komorbidite ve ekstrahepatik malignite risklerini arttıran multisistemik bir hastalık olduğunu desteklemektedir(2).

Kolon kanseri tüm dünyada en sık görülen üçüncü ve en sık ölüme sebep olan ikinci kanser türüdür(3). Türk Tıbbi Onkoloji Derneği ve Türk Gastroenteroloji derneği tarafından rutin kolon kanseri taramalarına, herhangi bir risk faktörü yoksa 50 yaşında başlanması önerilmektedir (4,5). American Cancer Society (ACS) ve American College of Gastroenterology (ACG) tarafından ise taramaların 45 yaşında başlatılması önerilmiştir (6,7). Kolorektal kanser vakalarının yaklaşık %11'i 50 yaşından küçük hastalarda saptanmaktadır. Yaşam tarzı değişiklikleri, obezite, işlenmiş gıdalar ve karbonhidrattan zengin beslenme gibi çeşitli faktörler genç hastalarda kolon kanserinin artan görülme hızıyla ilişkili bulunmuştur(8).

MASLD hastalarında artan ekstrahepatik kanser insidansı ve mortalitesi karaciğer fibrozunun evresiyle ilişkili görünmemektedir(9). Bu sebeple tüm MASLD hastaları artmış karaciğer dışı gastrointestinal kanser riski altındadır. Ayrıca karaciğer, kolorektal kanserlerin en sık metastaz yaptığı organdır.

Çalışmamızda kolorektal kanser tanısı alan hastalarda MASLD varlığı ya da yokluğunun ve MASLD saptanan hastalarda steatoz derecesi ile kolorektal kanserin prognozuna ve karaciğer metastazına etkisi incelenerek MASLD hastalarında erken tarama ve tanının önemine dikkat çekmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

1.1 Steatotik Karaciğer Hastalığı

1.1.1 Tanım ve Tarihçe

Karaciğer yağlanması (hepatosteatoz) karaciğerin parankimal hücrelerinde lipid birikimidir. Lipid birikimi karaciğerde inflamasyonla seyreden steatohepatitin bir öncülüdür ve hastalık spektrumu siroza ve hepatosellüler kansere (HCC) ilerleyebilecek kadar genişir.

Alkol tüketiminin karaciğerde yağ birikimine yol açtığı uzun zamandır bilinmektedir. Ancak 19. yüzyılda alkol tüketimi olmaksızın hepatosteatoz vakaları bildirilmiştir. 1980 yılında Ludwig ve arkadaşları alkol tüketmeyen karaciğer yağlanması hastaları bildirdiler ve hastalığı tanımlamak için “Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD)” adlandırmasını önerdiler(10).

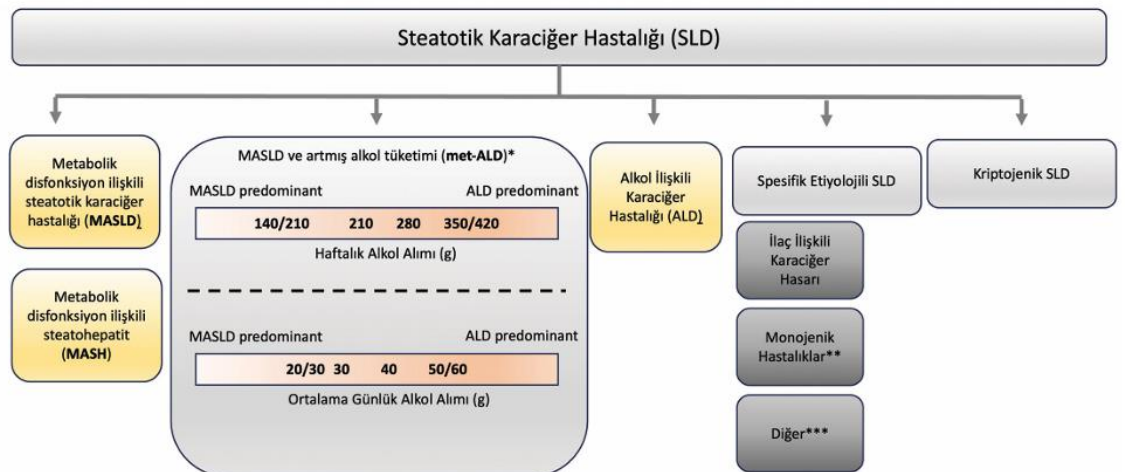
NAFLD’nin ilk tanımından günümüze kadar yapılan çalışmalar, hastalık doğasının metabolik sendromun bileşenleri olan insülin direnci, pre-diyabet, diyabet, aşırı kilo, dislipidemi gibi durumlarla ilişkisini açıkça ortaya koymuştur. “Non-alkolik” ve “yağlı” tanımlamalarının hastalık patofizyolojisini anlamakta yetersiz kaldığı ve hastalık doğasını tam olarak yansıtamadığı otoritelerce uzun süredir kabul edilmektedir. Bu noktadan hareketle 2020 yılında hastalığın isminin Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Yağlı Karaciğer hastalığı (MAFLD) olarak kabul edilmesi önerilmiştir(11). Bu öneriye göre MAFLD tanısı alkol alım miktarı ve şeklinden bağımsız olarak biyopsi ya da görüntüleme yöntemleriyle saptanmış hepatosteatoz hastalarında aşağıdaki kriterlerden en az birinin olmasıyla konmaktaydı;

- Kilolu olmak veya obezite
- Tip 2 diyabetes mellitus hastası olmak
- Metabolik disfonksiyon kriterlerinden en az ikisinin olması.

Ancak MAFLD terimi NAFLD ile benzer şekilde damgalayıcı sayılabilecek “yağlı” tabirini içermesi, tanı için en az 2 metabolik risk faktörü gerekmesi nedeniyle yeterince kapsayıcı olmaması ve metabolik risk faktörleri taşıyıp herhangi düzeyde alkol tüketimi olan hastaları tanımlayamaması ve de hastalığın doğal seyrinin anlaşılmasını güçleştirmesi gibi sebeplerle endişe yaratmıştır.

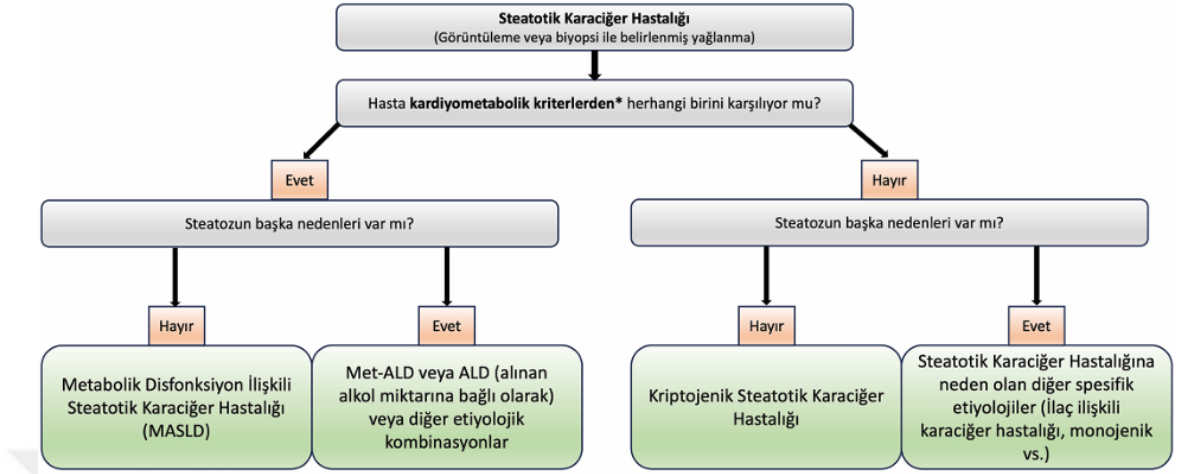
Bu endişeler doğrultusunda Temmuz 2023’te uluslararası karaciğer dernekleri tarafından bir uzlaşma raporu yayımlanmış ve hastalık ismi “Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı” (MASLD) olarak değiştirilmiştir(12).

Delphi Konsesüs’ü olarak bilinen bu uzlaşma raporunda hastalığın öneminin anlaşılması ve farkındalığının artması, alkol alımının da tanıda yer bulması, hastalık tanımının daha iyi anlaşılacak tedavilerde ilerleme sağlanması amaçlarıyla yeni bir terminoloji yayınlanmıştır (Şekil 2.1). Bu terminolojiye göre MASLD tanısı koymak için bir tanı algoritması da geliştirilmiştir (Şekil 2.2).



SLD ve Alt Kategorilerine İlişkin Şema: *Haftalık alım miktarı 140–350 gr (kadın), 210–420 gr (erkek) (günlük ortalama 20–50 gr (kadın), 30–60 gr (erkek)). **Örneğin, Lizozomal asit lipaz eksikliği (LALD), Wilson hastalığı, hipobetalipoproteinemi, konjenital metabolizma hastalıkları. ***Örneğin, HCV, yetersiz beslenme, çölyak hastalığı, insan bağışıklık yetersizliği virüsü (HIV).

Şekil 2. 1. Steatotik karaciğer hastalıklarının sınıflandırılması (13)



Şekil 2. 2. Steatotik karaciğer hastalıklarında tanısal yaklaşım (13)

***Kardiyometabolik kriterler:**

- Vücut kitle indeksi $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ veya bel çevresi erkeklerde $> 94 \text{ cm}$, kadınlarda $> 80 \text{ cm}$
- Açlık kan glukozu $\geq 100 \text{ mg/dL}$ veya OGTT (oral glukoz tolerasyon testi) sonrası 2. saat kan şekeri $\geq 140 \text{ mg/dL}$ veya $\text{HbA1c} \geq 5,7$ veya Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) veya T2DM için tedavi alıyor olmak
- Kan basıncı $\geq 130/85 \text{ mm/Hg}$ veya antihipertansif tedavi alıyor olmak
- Plazma trigliserit (TG) değeri $\geq 150 \text{ mg/dL}$ veya lipid düşürücü tedavi alıyor olmak
- Plazma HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) kolesterolün erkeklerde $\leq 40 \text{ mg/dL}$, kadınlarda $\leq 50 \text{ mg/dL}$ olması veya lipid düşürücü tedavi alıyor olmak(13)

Steatotik karaciğer hastalığı (SLD): Herhangi bir etiyolojik faktöre bağlı olarak hepatositlerde yağ birikimidir.

Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD): Hepatosteatozun diğer nedenleri dışlandıktan sonra, en az bir kardiyometabolik kriterin eşlik ettiği karaciğer yağlanmasıdır.

Metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit (MASH): MASLD olan hastalarda karaciğer biyopsisi ile steatohepatitin gösterildiği histolojik bir tanıdır.

Alkol ilişkili karaciğer hastalığı (ALD): Alkol alım miktarı ve süresine bağlı olan karaciğer yağlanmasıdır. Steatohepatit ve siroza ilerleyebilir.

MASLD ve artmış alkol tüketimi (met-ALD): Yeni bir tanımdır. Daha önce belirlenen parametrelere göre NAFLD sayılan ancak alkol kullanımı da olan hastaları kapsamak amacıyla oluşturulmuştur. Kadınlarda 140-350 gr/hafta (20-50 gr/gün), erkeklerde 210-420 gr/hafta (30-60 gr/gün) alkol tüketimi ile ilişkili karaciğer yağlanmasıdır. Bu spektrumdaki hasta grubunda MASLD ya da ALD'nin baskın olduğu hastalar olabilmekte ve zamanla değişebilmektedir.

Spesifik etiyolojilere bağlı SLD: İlaç ilişkili karaciğer hasarı, Wilson hastalığı, lizozomal asit lipaz eksikliği, konjenital metabolizma hastalıkları, hipobetalipoproteinemi, çölyak, HIV (Human Immunodeficiency Virus) gibi durumlara bağlı yağlanmadır.

Kriptojenik SLD: Metabolik risk faktörü veya spesifik etiyolojisi olmayan hasta grubundaki yağlanmadır.

1.1.2 Epidemiyoloji

Obezite, insülin direnci ve alkol kullanımı steatotik karaciğer hastalığı için risk faktörleridir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 2022 yılında 18 yaş ve üzerindeki bireylerin %43'ünün vücut kitle indeksinin (VKİ) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ olduğu ve yaklaşık %16'sının obezite ile mücadele ettiği (VKİ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) tahmin

edilmektedir(1). 2021 yılında dünyada 529 milyon kişinin diyabeti olduğu tespit edilmiştir ve yaşa göre standardize edilmiş prevalans %6,1'dir(1).

Dünya nüfusunun yarısından fazlası düzenli alkol kullanımı bildirmektedir ve erkeklerin yaklaşık %35'i, kadınların yaklaşık %10'u zararlı alkol tüketimi sınırlarında alkol tüketmektedir(1).

Günümüzde küresel nüfusun %33'ü alkol, beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzına bağlı bölgesel farklılıklarla beraber steatotik karaciğer hastalığına sahip görünmektedir. Bununla birlikte kronik karaciğer hastalıklarına bağlı siroz dünyada ölüm nedenleri arasında 11. sıradadır ve tüm ölümlerin %2-4'ünden sorumludur(1). NAFLD'e bağlı ölümlerin son 30 yılda iki katına çıktığı bildirilmektedir (1990'da 93.757, 2019'da toplam 168.969) ancak bu bilgi daha önce alkolle ilişkilendirilen ölümlerin NAFLD'e atfedildiği yanlış bir sınıflandırmayla ilişkili olabilir(14).

2021 yılında yayımlanan bir çalışmaya göre Türkiye'de NAFLD prevalansı %48,3'tür. Diyabeti olan ve obez hastalarda sıklığı daha fazladır. VKİ ≥ 25 kg/m² olan bireylerde bu değer %63'e varmaktadır(13).

Yakın tarihte gerçekleşen teknolojik gelişmeler insanların hem yaşam şartlarında hem de beslenme alışkanlıklarında değişiklikler yaratmıştır. Hareketsiz yaşam, işlenmiş gıdalar, karbonhidrat ve yağdan zengin beslenme gibi etkenlerin yaygınlaşması karaciğer steatozu, fibrozu ve sirozunda da artışa sebep olmuştur ve bu artışın süreceği öngörülmektedir.

1.1.3 Etiyopatogenez

Hepatosteatoz, hepatositlerde lipid alımı ve sentezi ile mitokondriyal yağ asidi oksidasyonu arasındaki dengenin bozulması sonucunda trigliserit birikimi olarak açıklanabilir. Diyetle alınan ve endojen yağlardan kaynaklanan yağ asidi miktarındaki artış, hepatositlerde yağ asidi oksidasyonu ve lipidlerin hücre dışına taşınmasında yetersizliğe yol açarak lipid sentezi ve eliminasyonu arasındaki dengeyi bozar. Bu lipid birikimi karaciğer dokusunu bozarak dokuda inflamasyona

ve balonlaşmaya yol açar. Bu durum ilerlediği takdirde karaciğer fibrozu, sirozu ya da HCC ile sonuçlanabilir.

1.1.3.1 Yağ dokusu disfonksiyonu

Metabolik disfonksiyonların gelişiminde yağ dokusu önemli role sahiptir. Fazla kilo durumunda artan serbest yağ asitleri makrofaj aktivasyonu yaparak periferik insülin direnci gelişimine yol açar. Ayrıca bu yağ asitleri, Toll-like reseptör (TLR) ligandı gibi davranarak inflamasyonu tetikler ve hepatosteatoz oluşumuna zemin hazırlar(15).

- Adiponektin öncelikli olarak yağ dokudan salınan ve karaciğerde glukoz kullanımı ve yağ asidi oksidasyonunu arttıran bir proteindir. Aynı zamanda TNF- α 'nın inhibitörüdür. Adiponektin hepatosteatozda azalır(16).
- Leptin ön planda yağ dokudan salınan bir proteindir, iştahı ve enerji tüketimini kontrol eder. Obez bireylerde iştahı inhibe etmek ve yağ asidi oksidasyonunu arttırmak için leptin düzeyleri artar ancak obezitede leptin direnci gelişir ve artan leptin proinflamatuvar aktivite göstererek hepatosteatozda rol alır(17).

1.1.3.2 Karaciğerde artmış yağ asidi alımı

Obezitede yağ dokudan serbest yağ asidi salımı artar ve kanda yağ asidi konsantrasyonu yükselir. MASLD hastalarında sıklıkla görülen insülin direnci de kandaki serbest yağ asidi oranlarını arttırıcı etki gösterir.

MASLD hastalarında bir yağ taşıyıcı protein olan CD36 ekspresyonu artmıştır, bu artışın karaciğere serbest yağ asidi alımının artışından sorumlu olduğu düşünülmektedir(15).

1.1.3.3 Hepatik lipid üretimi ve işlenmesindeki bozukluklar

Karaciğerde lipid üretiminin son ürünü diyetten ve insülinin görevlerinden etkilenir.

1.1.3.3.1 İnsülinin rolü

Normal fizyolojide insülin, karaciğerde glikojenez ve lipogenez süreçlerini kontrol ederken adipoz dokuda anti-lipolitik etkisi ile trigliserit ve yağ asidi birikimini sağlar. İnsülin direnci durumunda yağ dokuda anti-lipolitik etki azalarak lipolize yol açar ve karaciğere yağ asidi akışı artar.

Hepatik insülin direnci durumunda karbonhidrat metabolizmasında değişiklikler olur ancak lipid metabolizmasında aynı etki görülmez(15). Bu durum karaciğerde de-novo lipid sentezini uyararak ve yağ asidi oksidasyonunu azaltarak hepatik yağ birikimine sebep olabilir(18).

1.1.3.3.2 Diyet etkisi

Yüksek kalorili diyetler yağ dokunun büyümesine ve insülin direncine neden olur. Günümüzde tüketilen karbonhidrat bazlı besinlerde fruktoz oranı yüksektir. Diyetle alınan fruktoz portal sistem aracılığıyla karaciğere ulaşır ve burada de-novo lipid üretimini sağlayan enzimlerin ekspresyonunu artırıcı etki gösterir, ayrıca de-novo lipid sentezine substrat olarak katılır. Hepatik insülin direncine de katkıda bulunur(15).

Yeme alışkanlıklarındaki değişiklikler sonucu diyetle fazla alınan doymuş yağ asitleri obeziteye neden olur. Bu da insülin direncine katkı sağlayarak lipotoksisteye yol açar(15).

1.1.3.3.3 Kupffer hücreleri

Karaciğerdeki makrofajlar olarak bilinen kupffer hücrelerinin aktive olduklarında iki farklı fenotipe dönüştükleri bildirilmektedir. M1 fenotipi

proinflamatuvar, M2 fenotipi antiinflamatuvar olarak etki göstermektedir(19). Makrofajların M1 fenotipe polarize olmaları trigliserit sentezlenmesini aktive eder, hepatosteatozun oluşumunu hızlandırır, inflamatuvar mediatörlerin salımını uyarak inflamasyonu ve fibrozise ilerlemeyi hızlandırır(13).

1.1.3.4 Hepatik lipit klirensinde azalma

1.1.3.4.1 Yağ asidi oksidasyonu

Karaciğer trigliseritleri çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) salgılayarak ya da mitokondrilerde yağ asidi oksidasyonu yaparak temizler. Hepatosteatoz oluşumunda yağ asidi oksidasyonunun azalmasının ve trigliserit sentezinin artmasının sorumlu olduğunu gösteren kanıtlara ulaşılmıştır(20). Makrofajların M1 fenotipi, yağ asidi oksidasyonunun yüksek olduğu bölgelerde bulunan peroksizom proliferatör aktivasyonu reseptörü- α (PPAR- α)'yı inhibe ederek yağ asidi oksidasyonunu da inhibe eder(21).

1.1.3.4.2 Trigliserit salgılanması

Karaciğerde trigliserit salgısı endoplazmik retikulumlardan (ER) VLDL olarak yapılır ve bu süreç insülin tarafından kontrol edilir. Karaciğere artan yağ asidi akışı ve de-novo lipid sentezi nedeniyle VLDL salınım basamağı bir nevi hız kısıtlayıcı basamak hâlini alarak hepatositlerde lipid birikimine sebep olur(20).

1.1.3.4.3 Genetik faktörler

Hepatosteatozun genetik ve epigenetik faktörlerden etkilenecek ortaya çıkan bir durum olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur(22). Patatin-benzeri fosfolipaz domain içeren protein 3 (PNPLA3), diaçilgliserol akiltransferaz (DGAT), transmembran-6 süper ailesi-2 (TM6SF2), mikrozomal transfer protein

(MTP)-1 gibi genlerdeki defektlerin hepatosteatozla ilişkili olabileceği bulunmuştur(15).

PNPLA3'ün L148M mutasyonu mekanizması tam olarak anlaşılamamış bir şekilde hepatosteatozla ilişkilendirilmiştir. DGAT2 izoenzimi karaciğerde triaçilgliserol sentezini katalize eden son enzimdir ve ekspresyonunu arttıran durumlar hepatosteatozla alakalı bulunmuştur. TM6SF2 genindeki mutasyonların karaciğerde trigliserit salgılanmasını azaltarak hepatosteatozu arttırdığına dair kanıtlar bulunmuştur. MTP genindeki MTP-493 G/T tek nükleotid polimorfizmi benzer şekilde VLDL salınımına etki ederek hepatosteatozla ilişkili görülmüştür(15).

1.1.3.5 İnflamatuvar süreç

1.1.3.5.1 Lipotoksisite ve oksidatif stres

Lipotoksisite, yağ asitleri ve yağ asitlerinin ara ürünleri tarafından hücrede direkt hasar bırakılması ya da hücre ölümüdür(23). Serbest yağ asitleri (SYA) karaciğerde TG ya da VLDL olarak paketlenmediğinde yağ asidi oksidasyonu yolağına girer. Bu yolda antioksidanlar tarafından elimine edilen serbest oksijen radikalleri (ROS) açığa çıkar. Karaciğere yağ asidi akışı arttığı zaman TG ve VLDL sentez kapasitesini aşan SYA oksidasyon yoluna girer ve antioksidanların elimine edebileceğinden daha fazla ROS açığa çıkararak oksidatif stres yaratır. Bunun sonucunda hepatosellüler hasar, hücre nekrozu, apoptoz aktivasyonu ve fibrozisi içeren süreç başlar.

1.1.3.5.2 Hücresel mediatörler

Kupffer hücreleri M1 fenotipine farklılaştıktan sonra interlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-12 (IL-12), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) gibi sitokinleri üreterek proinflamatuvar etki gösterir ve lokal inflamasyonu başlatır(13). Patojenle ilişkili moleküler desenler (PAMP) ve hasarla ilişkili moleküler desenler (DAMP),

TLR'ler, nükleotid oligomerizasyon domain benzeri reseptörler (NLR'ler) inflamatuvar süreçte etkisi araştırılmış ve gösterilmiş diğer inflamatuvar mediyatörlerdir(15).

1.1.3.5.3 Karaciğerin stellat hücreleri

Stellat hücreler karaciğerin fibroblastik hücreleridir ve normal koşullarda karaciğerde hareketsiz hâlde bulunurlar. Ancak inflamasyon ortaya çıktığında aktive olurlar ve fibrozisle sonuçlanan süreci başlatırlar(24).

1.1.3.5.4 Bağırsak mikrobiyotası ve progresyon

Portal sistem bağırsaktan emilen kanın büyük kısmını karaciğere taşıyan özel bir sistemdir, bu nedenle karaciğer intestinal sistemden gelen toksinlerle ilk karşılaşan organdır ve çok sayıda PAMP ile etkileşir. Steatohepatitli hastalarda kandaki endotoksin düzeylerinin arttığı ve bu durumun steatohepatitte progresyona yol açacak bir bağışıklık yanıtına yol açabileceği çalışmalarla gösterilmiştir(25). 2017 yılında yapılan bir çalışma insan mikrobiyotasındaki belirli bakteriyel metagenomik imzaların steatohepatitle alakalı ilerlemiş fibrozisle kuvvetli bir bağı olduğunu göstermiştir(26). Ancak mikrobiyota ile ilgili daha geniş araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

1.1.3.5.5 Demirin rolü

Hepatosteatozlu hastalarda retiküloendotelial sistemde biriken demirin artmış steatoz, inflamasyon ve fibrozisle ilişkili olduğu bulunmuştur. Demir oksidatif stresle apoptoz seviyelerinde artış yaratmıştır(27,28). Yapılan in vitro çalışmalarda demir birikmiş kupffer hücrelerinde, kuvvetli bir inflamasyon mediatörü olan NF-κB'nin aktifleştiği görülmüştür(29).

1.1.4 Steatotik karaciğer hastalığı ve kardiyometabolik bozukluklar

Hipertansiyon, T2DM, hiperlipidemi/dislipidemi, metabolik sendrom ve hiperürisemi hepatosteatozla ilişkisi gösterilmiş hastalıklardır(30,31).

- **Obezite:** VKİ'nin ≥ 30 kg/m² olmasıdır. Hepatosteatozla ilişkisi en iyi gösterilmiş risk faktörüdür. Fazla kilodan (VKİ ≥ 25 kg/m²) morbid obeziteye kadar (VKİ > 35 kg/m²) tüm kilo artışları hepatosteatoz ile ilişkili bulunmuştur(31).
- **Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM):** T2DM hastalarında hepatosteatoz prevalansı normal popülasyona göre çok daha yüksektir. Hepatosteatoz ve T2DM arasında çift yönlü bir ilişki vardır, bir hastada çok kısa aralıklarla T2DM ve hepatosteatoz ortaya çıkabilir. Bu durum T2DM hastalarında hepatosteatoz prevalansını ve hepatosteatoz hastalarında T2DM prevalansını değerlendirmeyi zorlaştırır(31).
- **Hiperlipidemi/dislipidemi:** Hepatosteatoz hastalarında serum TG seviyelerinde yükseklik ve HDL seviyelerinde düşüklük gözlenmiştir.
- **Hipertansiyon (HT):** Hepatosteatoz hastalarında hastalık sürecinde hipertansiyon insidansı normal popülasyona göre yüksektir. Hepatosteatoz hastasının ek olarak hipertansiyonunun olması steatohepatit riski açısından diğer metabolik bozukluklara eklenmiş ve fibrozis progresyonuyla ilişkilendirilmiştir(32).
- **Metabolik sendrom (MetS):** Bu terim dislipidemi, bel çevresinde artış, obezite, hipertansiyon, T2DM gibi durumlardan en az ikisinin bir arada bulunarak kardiyovasküler riskin artışına yol açtığı metabolik fonksiyon bozukluğunu tanımlar(33). MetS'in T2DM'e benzer şekilde mortal olmayan kötü karaciğer sonuçlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir(30).

1.1.5 Tanı

1.1.5.1.1 Semptomlar, anamnez ve fizik muayene

Steatotik karaciğer hastalığı olan bireyler çoğu kronik karaciğer hastalığında olduğu gibi siroz gelişmeden önceki dönemde genellikle asemptomatiktir. Sağ üst kadranda künt vasıflı ağrı, hâlsizlik, yorgunluk gibi non-spesifik semptomlar görülebilir. Ancak hastalar tipik şekilde kan testlerinde anormal karaciğer test sonuçlarıyla ya da başka endikasyonlarla yapılan görüntülemeler esnasında saptanır(1). MASLD olan hastalar sıklıkla fazla kiloludur ve T2DM, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi metabolik sendrom komponentlerinden birini ya da birden fazlasını taşır.

Hasta saptandıktan sonra alınacak detaylı bir klinik öykü mutlaka alkol geçmişini, metabolik sendrom kriterlerini, bilinen hastalıkları ve kullanılan ilaçları içermelidir.

Fizik muayenede hepatomegali ya da metabolik bozuklukların yaratmış olduğu bulgulara rastlanabilir. Hastada steatoza bağlı siroz gelişmişse assit, splenomegali, kollateraller, ikter, palmar eritem gibi bulgular görülebilir.

Dekompanse ve kötü prognozlu siroz; assit, varis kanama, hepatik ensefalopati ile prezente olabilir(34).

1.1.5.1.2 Laboratuvar bulguları

Amerikan Karaciğer Araştırmaları Derneği (AASLD) kılavuzuna göre MASLD hastalarında alanin aminotransferaz (ALT) erkeklerde 29-33 U/L, kadınlarda 19-25 U/L olduğunda normal kabul edilmektedir(32). ALT ve AST (aspartat aminotransferaz) düzeylerinde yüksekliğin en yaygın sebebi hepatosteatozdur(35). Hastalar tesadüfen saptanan ALT-AST yüksekliği sonucu tanı alabilir. Bununla beraber hepatosteatozlu olduğu bilinen fibrozis ve siroz gelişmiş hastalarda bile aminotransferaz düzeyleri normal izlenebilir(36).

AST düzeyinin ALT düzeyinden yüksek olması alkolik etiyojolojiye işaret edebilir.

Transferrin saturasyonunun normal olduğu hiperferritinemi görülebilir ve karaciğerde daha kötü histolojik prognozla ilgili olabilir(37).

Hepatosteatozda tanısal olabilecek yeni biyobelirteçlerin bulunması için çalışmalar devam etmektedir.

1.1.5.1.3 Görüntüleme yöntemleri

Hepatosteatoz hastaları çoğu zaman farklı bir endikasyonla yaptırılan abdominal görüntülemeler sonrasında tanınır.

- **Ultrasonografi (USG):** Genellikle ilgisiz bir endikasyonla yaptırılan USG esnasında hepatosteatoz saptanır. Öte yandan klinik pratikte tesadüf eseri saptanan karaciğer test yükseklikleri çoğu zaman ilk olarak USG ile değerlendirilir. USG ile karaciğerin boyutları, ekojenitesi, damar yapıları değerlendirilebilir. Kolay ulaşılabilir olması, invaziv olmaması, radyasyon maruziyeti yaratmaması, maliyet etkin olması USG'nin avantajlarıdır. Yapan kişinin tecrübesine bağlı olması ve obezite gibi hasta bağımlı durumlardan etkilenmesi dezavantajlarıdır. USG'nin hafif steatoz hastalarında %55,3-%66,6 duyarlılık, %77,0-%93,1 özgüllük; orta ve şiddetli steatoz hastalarında %85 duyarlılık ve %93 özgüllük sağladığı görülmüştür(38).
- **Manyetik rezonans görüntülemeleri (MRG):** Manyetik rezonans bazlı görüntüleme teknikleri karaciğer yağını nicel ölçümlerle değerlendirmede histolojik yapıyla korelasyon baz alındığında USG'den daha üstün bulunmuştur (39). MRG teknikleri karaciğer parankimindeki yağ dağılımını biyopsi ile korele ve güvenilir şekilde gösterir. Hepatosteatozda karaciğer yapısını değerlendirmek için difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI), perfüzyon manyetik rezonans görüntüleme (pMRI), manyetik rezonans spektroskopisi (MRS), manyetik rezonans görüntüleme-proton yoğunluklu

yağ fraksiyonu (MRI-PDFF) ve manyetik rezonans elastografisi (MRE) gibi farklı MRG teknikleri vardır(38). Histopatolojik sonuçlarla karşılaştırıldığında karaciğerdeki yağlanmayı nicel anlamda en iyi gösteren teknik MRI-PDFF olarak bulunmuştur. Bu teknik hepatosteatozun var olup olmadığını göstermekte hepatosteatoz derecesinden bağımsız olarak yüksek doğruluk sağlamıştır (%96 duyarlılık, %100 özgüllük)(38). Radyasyon yaymamaları, obez hastalarda da rahat değerlendirme sağlamaları, operatör bağımlı olmamaları avantajları olarak sayılabilir. Ancak MRG teknikleri pahalı ve kolay ulaşılabilir olmaması nedeniyle klinik değerlendirme için daha sınırlı endikasyonlarla tercih edilmektedir.

- **Bilgisayarlı tomografi (BT):** Bilgisayarlı tomografi doğası gereği iyonize radyasyon içermesi sebebiyle karaciğerdeki steatoz değerlendirmesi için daha nadiren tercih edilen bir görüntüleme yöntemidir. Genelde başka endikasyonlarla yaptırılan BT’lerde hepatosteatoz rastlantısal olarak tespit edilmektedir. HU (hounsfield unit) ve dalak ile karaciğerin yoğunluk açısından karşılaştırılması hepatosteatoz için niceliksel ölçüm yöntemleridir. Yaygın kanaât hepatosteatozun kontrastsız BT teknikleriyle ölçülmesidir. Organ nakli vericilerinden yapılan bir çalışmada kontrastsız BT’nin %30 ve daha yüksek orandaki hepatosteatozu göstermede %100 özgüllük ve %82 duyarlılık sağladığı gösterilmiştir(40). Sonrasında yapılan çalışmalar kontrastlı BT ile kontrastsız BT’lerin hepatosteatoz ölçümleri açısından, steatozun derecesinden bağımsız olarak, birbirlerinden üstün olmadığını destekler yöndedir(38). Hepatosteatozun tespiti için nispeten hızlı ve operatörden bağımsız olması avantajları olarak görülebilir.
- **Vibrasyon Kontrollü Transient Elastografi (FibroScan-VCTE):** USG karaciğer ekojenitesinin yağ birikimi nedeniyle artmasından dolayı hepatosteatoz teşhisi yapabilir ancak doku düzeyinde inflamasyon, steatohepatit, fibrozis ayırımını yapmakta yetersiz kalır. FibroScan-VCTE bu ayırımı yapabilmek üzere geliştirilmiş USG temelli bir tetkidir. Karaciğerin elastikiyetini değerlendirerek fibrozis derecesini “kilopascal (kPa)”, hepatosteatoz derecesini “controlled attenuation parameter (CAP)”

olarak belirtir. İnvaziv olmaması ve hızlı uygulanabilmesi sayesinde hepatosteatoz ve steatohepatit hastalarında takip amaçlı kullanılabilir(13,38). Yapılmış bir meta-analiz VCTE'nin ileri NAFLD'e bağlı fibroz ve sirozda %85-92 duyarlılık, %83-92 özgüllük gösterdiğini ortaya koymuştur (41). Aynı çalışmada NAFLD hastalarında fibrozun erken evrelerinde ise duyarlılık %79, %75 özgüllük saptanmıştır (41).

- **Akustik Radyasyon Kuvvet Impuls Elastografisi (ARFI):** Elastografi ile geleneksel B-mod USG'yi birleştiren bir yöntemdir. ARFI'nin incelendiği bir meta-analizde NAFLD hastalarında önemli fibrozu ($F \geq 2$) tespit etmede duyarlılığı %80,2 ve özgüllüğü %85,2 bulunmuştur (42). Ancak fibrozisin ara evrelerinde iyi ayırım yaptıramaması ve kalite kriterlerinin iyi tanımlanmamış olması dezavantajlarıdır (38).
- **Shear Wave Elastografisi (SWE):** B-mod ile farklı hızlardaki birden fazla kesme dalgasının eş zamanlı değerlendirilmesi sayesinde karaciğer elastikiyetinin kantitatif olarak kPa birimiyle ölçülebildiği yöntemdir (38).
- **Ultrason Derive Yağ Oranı (UDFF):** Bu yöntem hepatositlerdeki yağ veziküllerinin normal karaciğer dokusundan farklı karakteristik empedansa sahip olmasından yararlanarak hepatosteatozu değerlendirmek üzere tasarlanmıştır (43). 2023'te yayımlanan bir çalışma UDFF ölçümünün yağlı karaciğeri tespit etmedeki başarı oranını %92,7 olarak göstermiştir (44). Aynı çalışmada yağlı karaciğeri olan ve olmayan hastalar arasında UDFF değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ve yağlı karaciğerin derecesi arttıkça UDFF değerlerinin arttığı görülmüştür (44).

1.1.5.1.4 Skorlama sistemleri

Karaciğerde fibrozisin varlığı ve progresyonu karaciğer hastalığı gelişme riskinin belirleyicisi olduğu için fibrozis tespitine ve derecelendirmesine odaklanan biyobelirteçler ve skorlama sistemleri geliştirilmiştir.

- **Fibrozis-4 (FIB-4) skoru:** İlk aşama testtir. Ucuz, kolay hesaplanabilir bir skorlama sistemidir ve risk basamaklandırmada kullanılabilir. Skor

hesaplanırken yaş, AST, ALT ve trombosit düzeyleri kullanılır. FIB-4<1,3 olması ileri fibrozis açısından yüksek duyarlılık ve negatif öngörü değeri sağlar. Karaciğerle ilgili olaylarda düşük riski gösterir(1). FIB-4≥1,3 olan hastalar yağlanma açısından ek tetkiklere ihtiyaç duyar.

- **AST-Platelet Oran Endeksi (APRI):** AST ve trombosit sayısına bağlı kolay ulaşılabilir, ucuz bir skorlama sistemidir. HCV'nin interferon bazlı rejimlerle tedavi edildiği dönemde tedavi kararlarına yardımcı olmak için önemli fibroz veya sirozu tahmin etmek amacıyla HCV'li bir hasta kohortu kullanılarak geliştirilmiştir ancak günümüzde tedavi rejimlerinin değişmesiyle eski önemini yitirmiştir (45). NAFLD'de etkinliğini araştırmak için yapılmış bir çalışmada ileri fibrozis tespiti için APRI'nin 1.0 kesme değeri kullanılarak doğrulanması %27'lik düşük bir duyarlılık ve %89'luk bir özgüllük elde etmiştir (46).
- **NAFLD Fibrozis Skoru (NFS):** Geçmişte NAFLD olarak adlandırılan hastalarda yaş, VKİ, hiperglisemi, trombosit sayısı, albümin ve AST/ALT oranının değerlendirilmesi üzerine kurulmuş bir puanlama sistemidir. -1,455'ten düşük puan ileri fibroz olmadığını; 0,675'ten yüksek puan ileri fibroz olduğunu ve bu ikisi arasındaki bir puanın belirsiz olduğu düşünülmektedir (45).

1.1.5.1.5 Karaciğer biyopsisi

Biyopsi işlemi karaciğerden 16 Gauge iğne ile en az 1,5 cm tercihen 2-2,5 cm'lik parça alınarak gerçekleştirilir. Perkutan ya da transjuguler yol biyopsi için kullanılabilir. Karaciğerde yağlanmayı, inflamasyonu ve fibrozisi gösteren altın standart testtir(32). Ancak invaziv bir işlemdir ve gelişebilecek komplikasyonlar nedeniyle rutin olarak uygulanmamaktadır. Hastada semptomlar, klinik bulgular, non-invaziv testler, görüntülemeler sirozu destekler nitelikteyse biyopsi yapılmadan siroz yönetimine başlanabilir. Ancak;

- Non-invaziv testler fibrozu düşündürdüğünde ($F \geq 2$) ek değerlendirmeler de riskli steatohepatiti destekliyorsa,

- Non-invaziv testlerle tanı belirsizse,
- Aminotransferaz yüksekliği 6 aydan uzun süredir sebat ediyorsa,
- Başka olası tanı şüphesi taşınmaktaysa karaciğer biyopsisi düşünülmelidir.

Hastanın tanısı, nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis şiddetinin evrelemesi biyopsinin ortaya koyması beklenen temel sonuçlardır (32). Tanının kesinleşmesi için %5 ve daha yüksek oranda makroveziküler yağlanmanın görülmesi gerekmektedir.

Fibrozisin derecesi karaciğer biyopsisinde F0 (fibroz yok), F1 (hafif fibroz), F2 (orta fibroz), F3 (şiddetli fibroz) ve F4 (siroz) olarak ölçeklendirilmiştir (1).

Steatohepatit hastalarında ise lobular ve portal inflamasyon, steatoz, karaciğer parankim hücrelerinde balonlaşma görülmelidir. Köprüleşme nekrozu ve remodelling izlenmesi siroz tanısı koydurur (13).

1.1.6 Klinik seyir, tarama ve izlem

Steatotik karaciğer hastalığı, basit hepatosteatozdan siroz ve HCC'ye kadar genişleyebilecek bir spektrumun öncüsüdür. Ancak hastalığın siroz veya dekompanseasyona ilerlemesi genelde on yıllar alır (47). HCC'nin temel risk faktörü siroz olmasına rağmen MASLD zemininden de gelişebileceği akılda tutulmalıdır(48). Hastalıkta ölümler ise daha çok karaciğer dışı sebeplerle olmaktadır, bu nedenle bu hastalara multidisipliner yaklaşım sağlanması elzemdir.

MASLD hastalarında en sık ölüm sebebi kardiyovasküler hastalıklar, ikinci en sık ölüm sebebi ekstrahepatik malignitelerdir(49). Fibroz şiddetinin artması kardiyovasküler hastalıktan ölüm riskini arttırmaktadır(50).

Alkol tüketimi olan hastalarda alkol alımında haftalık 100 gramlık artış tüm nedenlere bağlı ölüm riskini %20 artırmaktadır(51). Hepatosteatozun herhangi bir aşamasında alkol alımı ve miktarı karaciğer hastalığının progresyon riskini arttırmaktadır(52). Alkolün ayrıca hipertansiyon ve lipid profiline etkileri göz önünde bulundurulursa, olası bir alkol bırakma eyleminden sonra kan basıncının ve

lipid profilinin tekrar değerlendirilmesi düşünülebilir (1). Sadece alkole bağlı steatozu olan hastalar dışarıda tutularak; MASLD, metALD ve ALD hastaları değerlendirildiğinde prognozun aynı sırayla giderek kötüleştiği ve mortalitenin arttığı görülmüştür (53). MASLD ve ALD, Delphi Konsensüsü'ne kadar farklı iki durum olarak kabul edilmiştir ancak pratikte birçok hastada her iki durumla alakalı risk faktörleri mevcuttur ve bu durum prognozu kötü etkilemektedir(54,55). Metabolik komorbiditelerin kontrol altında olup olmaması hepatosteatozda karaciğer hasarının ilerlemesiyle bağlantılıdır(56).

Ayrıca PNPLA3, TM6SF2, MBOAT7 ve HSD17B13 genlerindeki tek nükleotid polimorfizmlerinin de fibrozis progresyonu ve HCC açısından risk teşkil edebileceği gösterilmiştir(57).

Hasta izlemi yerel politikalardan ve sosyal alışkanlıklardan etkilenebilmektedir. Genel popülasyonda MASLD taraması yapmanın klinik sonuçları iyileştirdiğine dair yapılmış bir randomize kontrollü çalışma yoktur. Bu nedenle taramalar ve izlemin yoğunluğu hastada alkol kullanım öyküsüne, kardiyometabolik risk faktörlerinin varlığına ve fibrozis riskine göre ayarlanmaktadır. T2DM olan, abdominal obezite ve bir ya da daha fazla ek metabolik risk faktörü taşıyan, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik olan hastalar fibrozis riski taşıyan MASLD açısından değerlendirilmelidir(58). MASLD olan hastaların birçoğu hepatoloji ya da gastroenteroloji dışında kliniklerde görüldüğü için değerlendirmede non-invaziv testler ve görüntüleme yöntemlerini içeren basamaklı yaklaşım benimsenebilir. Yaklaşımda ALT-AST düzeylerinden daha üstün bilgi sağlamaları nedeniyle, kan testleri kombinasyonları veya kan testleri ile hepatik yağ içeriğini ölçen görüntüleme tekniklerinin kombinasyonları kullanılmalıdır. Öncelikle FIB-4 hesaplamak, fibrozis şüphesinde elastografi gibi bir yöntemle değerlendirmek basamaklı yaklaşıma uygun olabilir(58).

- FIB-4<1,3 ise fibrozis açısından düşük risk, 1-3 yılda tekrar değerlendirme
- FIB-4 1,3-2,67 arasında ise ya elastografi ile değerlendirme ya da 1 yıllık yaşam tarzı değişikliği ve kardiyometabolik risk faktörlerini azaltma

politikası sonrası yeniden değerlendirme, FIB-4 hâlâ beklenenden yüksekse elastografi ile değerlendirme(58)

İnsidental olarak MASLD saptanan hastaların T2DM, dislipidemi, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, obstrüktif uyku apne sendromu, polikistik over sendromu gibi metabolik bağlantılı komorbiditeler açısından taranması önerilmektedir(58).

MASLD hastalarına kılavuzlara uygun olarak kanser taramaları yapılmalıdır(58).

Siroz ve şiddetli fibrozisi olmayan MASLD-MASH hastalarında HCC için tarama rutinde önerilmezken sirotik olmayıp şiddetli fibrozisi olan hastalarda risk faktörlerine göre HCC taraması bireyselleştirilebilir. Sirotik olan MASLD hastaları ise HCC açısından USG, alfa-feto protein (AFP) ve yüksek riskli bireyler MRI ile taranmalıdır.(58)

1.1.7 Tedavi

1.1.7.1 Non-farmakolojik yaklaşım

MASLD için tedavi hedefleri genellikle karaciğer bazlı sonuçlara odaklıdır ancak kardiyovasküler hastalıklar, ekstrahepatik maligniteler ve hayat kalitesini etkileyebilecek bütünsel yaklaşıma dayalı hedefler son zamanlarda daha fazla araştırılmaktadır. Tedavide şu an için makul sayılan hedefler fibrozis şiddetinde artış olmadan steatohepatitin gerilemesi ve steatohepatitte progresyon olmadan fibrozisin bir derece düşürülmesidir(58).

Hastalık takibinde karaciğer biyopsisi kullanımı önerilmemektedir. Hastaya göre seçilecek non-invaziv testlerde takip sağlanması daha doğru bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir(58). Tedavide takip ve taramaya benzer şekilde multidisipliner yaklaşım sunulması esastır.

MASLD ve fazla kilolu olan hastalarda non-farmakolojik tedavi diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri yapılarak hepatosteatozu azaltmak için en az %5, karaciğerde inflamasyonu azaltmak için %7-10 ve fibrozu geriletmek için en az %10 oranda kilo kaybı hedeflenmelidir(59). Akdeniz tipi beslenmek, işlenmiş gıdaları ve şekerli içecek tüketimini kesmek karaciğer hasarını azaltmak için önerilmelidir(58).

Haftada 150 dakika orta yoğunluklu ya da 75 dakika yüksek yoğunluklu egzersiz MASLD hastalarına yağlanmayı azaltmak amacıyla hastanın kabiliyetlerine ve isteklerine göre ayarlanarak uygulanmalıdır(58). Normal kilolu bireylerde yaşam tarzı değişikliklerinin karaciğerle ilgili sonuçları iyileştirmede etkinliğini gösteren kanıtlar olmasa da otoriteler tarafından normal kilolu MASLD hastalarına da hepatosteatozu azaltmak amacıyla diyet ve egzersiz önerilmektedir(58).

Gıda takviyeleri, mikrobiyotaya etkili ajanlar, bitkisel ürünler hakkında yeterli kanıt olmadığından bu ürünlerin tedavide yerleri yoktur.

1.1.7.2 Farmakolojik yaklaşım

1.1.7.2.1 Resmetirom:

Oral, karaciğere yönelik, $\beta 1$ reseptöre yüksek afiniteli tiroid hormon reseptör agonistidir. Mart 2024'te FDA (Food and Drug Administration) tarafından hızlandırılmış onay kapsamında orta ve ileri karaciğer fibrozu olan sirozsuz NASH'li yetişkinlerin tedavisinde diyet ve egzersizle beraber kullanım için onaylanmıştır. F2 ve daha yüksek dereceli fibrozisi olan ve sirotik olmayan hastalarda yerel politikalarca onaylı ve ulaşılabilir ise resmetirom MASH tedavisinde kullanılabilir.

1.1.7.2.2 E vitamini

E vitamini yağda çözünen, antioksidan ve anti-inflamatuvar özellikleri olan bir vitamindir. Diyabeti olmayan MASH hastalarına günde 800 IU E vitamini takviyesinin karaciğer enzim düzeylerini azaltarak karaciğer yağlanmasında ve hastalık aktivitesinde gerileme sağladığı gösterilmiştir ancak klinik pratikte uygulamalar için hâlâ çalışmalara ihtiyaç vardır.(58,60)

1.1.7.2.3 Ursodeoksikolik asit

Karaciğer koruyucu özellikleri olan bir safra asididir, hepatosteatozda kullanımı için çalışmalar sürmektedir.

1.1.7.2.4 Obetik asit

Kenodeoksikolik asitin sentetik analogudur. Çalışma aşamasındadır.

1.1.7.2.5 Omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri

Karaciğerde insülin duyarlılığını artırıcı ve anti-inflamatuvar etkinlikleri vardır ancak MASH'te bu etkiler azalır. Tedavide kullanımlarıyla ilgili çalışmalar devam etmektedir.

1.1.7.2.6 Statinler

MASLD'da sıklıkla dislipidemi görülür ve ateroskleroza katkı yapar, kardiyovasküler olayları engellemek için hastalara statin tedavisi verilmelidir.(61) Statinlerin karaciğere toksik etkisi olmadığı çalışmalarla gösterilmiştir(62). Statin kullanımı MASLD, MASH ve fibrozis gelişimini, sirotik hastalarda dekompanseasyon, mortalite ve HCC riskini azaltır(63,64). Histolojik iyileşmedeki sonuçlar için daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

1.1.7.2.7 İnkretin bazlı ajanlar

Glukagon benzeri peptit (GLP-1) analoglarının T2DM ve obezitede kardiyovasküler ve renal faydaları gösterilmiştir(65). MASH için spesifik tedavilerden biri değildir ancak endikasyonu olan T2DM ve obezite hastalarında MASH ve kompanse sirozda güvenle kullanılabilirler(58).

1.1.7.2.8 Sodyum-glukoz ko-transporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri

Empagliflozin ve dapagliflozin T2DM tedavisinin yanında renal ve kardiyovasküler sonuçları iyileştirmesi üzerine kronik böbrek hastalığı ve kalp yetmezliği tedavilerinde de kullanılmaktadır(66). MASH'te spesifik endikasyonu yoktur ancak gerekli endikasyonda kullanılmaları güvenlidir(58).

1.1.7.2.9 Pioglitazon

Peroksizom proliferatör aktiveli reseptör (PPAR)- γ 'yı aktive eder. Steatohepatitte histolojik iyileşme sağladığını gösteren geniş çaplı araştırma olmadığı için MASH'te hedefli tedavi değildir ancak endikasyonu olan ve sirotik olmayan MASH'te kullanımı güvenlidir(58).

1.1.7.2.10 Metformin

MASH'te histolojik faydaları net olarak gösterilmemiştir. 2014'te yayımlanmış bir çalışma siroz tanısı konduktan sonra metformin tedavisine devam edilmesinin hastaların ölüm riskini %57 oranında azalttığını göstermiştir(67). Bu nedenle hepatik dekompanseman veya böbrek yetmezliği nedeniyle kesilmesi gerekmedikçe metforminin devam edilmesi önerilmektedir çünkü kesilmesi mortaliteyi arttırabilir(58,67).

1.1.7.3 Cerrahi ve endoskopik yaklaşım

Sirotik olmayan MASLD hastalarında, T2DM ve kardiyometabolik riskler üzerindeki iyileştirici etkisi ve karaciğerdeki yararlı sonuçları nedeniyle endikasyon

varsa cerrahi prosedürler değerlendirilmelidir(58). Kompanse kronik karaciğer hastalığı ve kompanse sirozu olan MASLD hastalarında endikasyon doğması halinde bariyatrik cerrahi konusunda deneyimli bir ekip tarafından multidisipliner değerlendirme gereklidir(58).

Yeterli kanıt olmadığı için metabolik/bariyatrik endoskopik prosedürlerin kullanılması önerilmez(58).

1.2 Kolorektal kanser (KRK)

1.2.1 İnsidans ve prevalans

Kolorektal kanser dünya çapında en sık görülen 3. kanser türüdür, tanı alan kanserlerin %10'u kolorektal kanser vakalarıdır(68). Hastalık insidansı yaşla birlikte artar ancak gelişmekte olan ülkelerde ve dünya çapında 50 yaş altı bireylerde tanı insidansı artmaktadır(69,70). Genç yaşta insidansın artma sebeplerinin obezite, fiziksel inaktivite, karbonhidrat ve yağ içerikli beslenme tipi ve bağırsak florasındaki olumsuz değişiklikler olduğu düşünülmektedir(71).

Uluslararası kanser araştırma ajansına göre 2040 yılına kadar kolorektal kanser vakalarında %63 ve kolorektal kansere bağlı ölümlerde %73,4 artış beklenmektedir(71). Kanserinsidansı kadın ve erkekler arasında bölgelere göre farklılık göstermektedir. Erkeklerde insidans %10,4 kadınlarda %8,9'dur. Kanserden ölüm oranlarında ise cinsiyetler arası belirgin fark yoktur(71).

Dünya geneline benzer şekilde Türkiye'de kolorektal kanser kadın ve erkeklerde en sık görülen 3. kanser türüdür ve kanserlere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonraki en sık 2. kanserdir(71). Bunlarla birlikte kolorektal kanserden ölüm oranları birçok Avrupa ülkesinde, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), Asya ve Pasifik ülkelerinde azalmaktadır(71). Bu azalmada en büyük rolü kanser taramalarının artırılması ve bu yolla prekanseröz lezyonların erken tanınip çıkarılması oynamaktadır. Bunların yanında yaşam tarzı değişiklikleri konusundaki

farkındalık, kardiyak korunma sebepli asetilsalisilik asit (ASA) kullanımının yaygınlaşması, ilerleyen cerrahi teknikler ve kemoterapi seçenekleri sayılabilir(72).

Metastatik kolorektal kanser vakalarında yaşam beklentisi, tedavi seçeneklerindeki gelişmelere bağlı olarak 32-40 aya kadar yükselmiştir(69). Cerrahi olarak unrezektabl değerlendirilen metastatik kolorektal kanser hastalarında 5 yıllık yaşam beklentisi %15,7'dir(73).

Karaciğer metastazı olan kolorektal kanserli hastalarda parankim koruyucu cerrahi yaklaşımı, tekrarlı cerrahileri mümkün kılmakta; sistemik ve lokal yaklaşımların optimal entegrasyonu küçük bir hasta grubunda olsa da kür imkânı sağlamaktadır(74,75). Karaciğer metastazektomisi yapılmış hastalarda beklenen 5 yıllık sağ kalım oranları %35-65 arasında değişmektedir(76,77).

1.2.2 Kolorektal kanserin etiyolojisi

Kolorektal kanser gelişimi hem genetik hem çevresel faktörlerle olmaktadır. Temelde risk faktörleri değiştirilemez ve değiştirilebilir olarak ikiye ayrılabilir(69,78) (Tablo 2.2.2.1).

Tablo 2.2.2 1. Kolorektal kanser için değiştirilemez ve değiştirilebilir risk faktörleri

Değiştirilemez faktörler	Değiştirilebilir faktörler
Cinsiyet	Sigara
Yaş	Alkol
Etnik köken	Obezite
Soygeçmiş	Fiziksel aktivite ve egzersiz
Hereditör sendromlar	Diyet
İnflamatuvar bağırsak hastalıkları	Diyabet
Akromegali	Metabolik sendrom
Kolesistektomi	İlaçlar
Abdominal radyasyon	
Kistik fibrozis	
Androjen baskılama tedavileri	

1.2.2.1 Değiştirilemez faktörler

Cinsiyet: Dünya çapında KRK görülme insidansı etnik kökenden ve yaştan bağımsız olarak erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 1,5 kat daha yüksektir(71).

Yaş: KRK görülme sıklığının yaşla birlikte arttığı bilinmektedir ancak son yıllarda 50 yaş altı bireylerde insidans artmaktadır(72). Genç yaşta KRK görülme sıklığının

artmasından ötürü bazı çalışmalar taramalara başlangıç yaşının 45'e düşürülmesini önermektedir(79).

Etnik köken: KRK görülme insidansında ırklar arasında farklılıklar vardır. Geçmişte KRK insidans ve mortalitesi beyaz ve siyah ırkta benzerken 1980 yılından sonra siyah ırkta insidans ve mortalite daha yüksek izlenmeye başlanmıştır(78).

Soygeçmiş: Tanı alan hastaların yaklaşık %30'unda kanserle alakalı bir aile öyküsü vardır ve bu durumun araştırmacılar tarafından henüz saptanamamış bazı germ-line mutasyonlara bağlı olduğu düşünülmektedir. Birinci derece akrabasında KRK olan kişilerde KRK görülme riski 2-4 kat artmıştır(78).

Hereditör sendromlar: KRK gelişme riski yüksek ve tüm KRK'lerin %7-10 kadarını oluşturan sendromlardır. Vakaların %2-4 kadarından sorumlu olan ve en sık görülen Lynch sendromudur (Hereditör nonpolipozis kolorektal kanser, HNPCC). İkinci en sık görülen sendrom tüm KRK'lerin %1'den azından sorumlu olan familial adenomatoz polipozistir (FAP). Juvenil polipozis sendromu (JPS), Peutz-Jeghers sendromu (PJS), PTEN hamartom tümör sendromları daha nadir rastlanan ve hamartomatöz poliplerle seyreden riski arttırıcı diğer hereditör sendromlardır(78).

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBH): IBH kolonda uzun süreli inflamasyonla seyreden klinik tablolarıdır. Temel sendromlar Crohn ve ülseratif kolittir. Kronik inflamasyon büyüme faktörlerinin sürekli salımı, artmış kan akımı, serbest radikallerde artış ve kansere eğilim yaratır. Bu sebeplerle IBH'de kolon kanseri gelişim riski iki kat artmıştır(78).

Akromegali: Akromegali hastalarında kolonda prekanseröz lezyon ve malign lezyon görülme sıklığı artmıştır(80).

Kolesistektomi: Kolesistektomili hastalarda proksimal kolon ve sağ kolon kanseri riskinde artış saptanmıştır(81).

Abdominal radyasyon: Pediatrik kanserler nedeniyle karın bölgesine radyasyon alan hastalarda erişkin çağda KRK geliştirme riski artmıştır ve bu riskin radyasyon dozuyla doğru orantılı olarak arttığı görülmüştür(78).

Kistik fibrozis:2018’de yayımlanan ve yaklaşık 100 bin hastanın dahil edildiği bir meta-analizde kistik fibroz hastalarında KRK görülme riskinin 10 kat arttığı görülmüştür(82).

Androjen baskılama tedavileri: Geçmişte yapılmış çalışmalar prostat kanserinin tedavisinde kullanılan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonistleri veya orşiektominin KRK riskini arttırabildiğini göstermiştir(83).

1.2.2.2 Değiştirilebilir Faktörler

Sigara: Tütün kullanmanın KRK’e yakınlık yarattığı Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IACR) tarafından 2009 yılında kabul edilmiştir. Sigara içme süresinin ve günlük sigara miktarının artması kanser gelişim riskini arttırmaktadır(84).

Sigara içen erkeklerde sol kolon kanseri riski %39 daha fazla, kadınlarda sağ kolon kanseri riski %20 daha fazladır. Rektum kanseri riski erkeklerde %40 iken kadınlarda %58’dir (85). Geçmişte bir dönem sigara içip bırakmış olanlarda risk %10, sigara kullanmakta olanlarda ise risk %29’a kadar artmıştır(86).

Alkol: Alkol tüketiminde alınan miktarla KRK gelişme riski doğru orantılı bulunmuştur. 2022’de yayımlanan bir meta-analiz alkol tüketiminin 12,5 g/gün’den az olmasını KRK riskiyle ilişkili bulmazken; 50 g/gün’den az olmasının rölatif riski 1,24 kat, 50 g/gün’den fazla olmasının 1,54 kat arttırdığı saptanmıştır. Bu meta-analizde alkol miktarıyla mortalite arasında bir ilişki bulunmamıştır(87).

Obezite: VKİ’nin her 1 kg/m² artması KRK gelişme riskini %3 artırmaktadır. Erkeklerde obezite kolon kanseri riskini %50 rektum kanseri riskini %20; kadınlarda sırasıyla %20 ve %10 artırmaktadır(88).

Fiziksel aktivite ve egzersiz: KKK riski düzenli fiziksel aktivite ve egzersiz ile %25 azalmaktadır. Bunun yanında sedanter yaşam biçmi bu riski %50 kadar arttırabilmektedir(78). Sedanter yaşam tarzı ayrıca obeziteyi arttırması nedeniyle risk artışına dolaylı olarak katkıda bulunur.

Diyet: Kırmızı veya işlenmiş et, karbonhidrattan zengin beslenme, hayvansal yağ ağırlıklı, lif ve meyve-sebze içeriği düşük gıdalarla beslenmek KKK riskini arttırmaktadır (89).

Diyabet: Diyabet birçok kanser türünün risk faktörlerinden biridir. 2018’de Çin’de yarım milyon hastayla yapılan prospektif bir çalışmada diyabetik hastalarda KKK için ayarlanmış risk oranı (HR) 1,18 olarak bulunmuştur(90). Aynı çalışmada uzun diyabet süresi HR’da azalma ile ilişkili görülmüştür, bunun sebebi diyabetin farkındalığı ve tedavilerle kontrol altında tutulması olabilir. 2022’de yayımlanan başka bir meta-analiz diyabet hastalarında sağ kolon kanserinin gelişme riskinin sol kolon kanserlerine göre %13 daha yüksek olduğunu göstermiştir(91).

Metabolik sendrom: Hiperglisemi, dislipidemi, hipertansiyon ve abdominal obezite olarak tanımlanan metabolik sendromun KKK’le ilişkisini araştıran çalışmalar yapılmaktadır. 2021’de yayımlanan bir meta-analizde metabolik sendromun cinsiyetten bağımsız olarak KKK insidansını %25, kanser mortalitesini ise erkeklerde %15 arttırdığı görülmüştür(92).

İlaçlar: Bir non-steroid anti-inflamatuar ajan olan aspirin kolorektal kanser (KKK) riskini azaltmaktadır. Aspirin kullanmakta olan KKK’li vakalarda tümörlerin daha az agresif ve sağkalım oranlarının daha iyi olduğu görülmüştür(78).

1.2.3 Kolon polipleri ve patogenezi

Polipler kolon ve rektumda mukozal yüzeyden kaynaklanan ve lümene doğru gelişim gösteren parmaklı çıkıntılardır. Histolojik özelliklerine göre temelde non-neoplastik ve neoplastik polipler olarak ikiye ayrılabilirler. Non-neoplastik polipler hamartomatöz, hiperplastik, inflamatuvar; neoplastik polipler adenomatöz

poliplerdir. Adenomatöz poliplerin %1'den daha azında malignite gelişme riski mevcuttur(93).

KRK'ler çoğu zaman bir polipten köken alır. Adenomatöz poliplerden kanser gelişmesine kadar uzun bir süreç gereklidir ve bu süreçte birtakım genetik anormallikler rol oynar. Onkogenik mutasyonlar ve tümör süpresör genlerde meydana gelen değişikliklerin beraber ortaya çıkmasıyla gerçekleşen karmaşık bir süreç sonunda kanser meydana gelir.

1.2.4 Klinik

Erken dönem kolorektal kanser vakaları asemptomatik olabilir. Başka endikasyonlarla yapılan tetkiklerde anemi, demir eksikliği gibi durumlar saptanabilir. İlerleyen dönemlerde ise karın ağrısı, dışkılama alışkanlığında değişiklik, kilo kaybı intestinal kanama gibi semptomlarla prezente olabilir. Bazı hastalarda kabızlık ve ileus kliniği ile acil operasyon ihtiyacı doğabilir.

1.2.5 Tanı

1.2.5.1 Endoskopik görüntüleme

KRK tanısında sık başvurulanan bir yöntem kolonoskopidir. Asemptomatik hastalarda tarama amacıyla ya da başka endikasyonlarla yapılan testlerde saptanan demir eksikliği, anemi gibi durumlardan sonra; semptomatik hastalarda tanısal amaçla kullanılmaktadır. Lümenin incelenebilmesi sayesinde tümörün lokalizasyonu hakkında bilgi sağlar; görülen lezyonlardan biyopsi alınabilmesi, poliplerin eksize edilebilmesi avantajlarıdır.

1.2.5.2 Radyolojik görüntüleme

Bilgisayarlı tomografi (BT) kolonografi, pelvik manyetik rezonans (MR) görüntüleme gibi yöntemler kolon kanserinin tanısında ve evrelemesinde kullanılabilecek radyolojik tetkiklerdir.

1.2.5.3 Laboratuvar

Kolorektal kanser tanısının konmasında rol oynayan direkt bir laboratuvar testi yoktur. Ancak tam kan sayımında anemi, demir eksikliği, dışkıda gizli kan testinde pozitiflik gibi durumlar KRK şüphesi oluşturarak tanıya yönlendirilebilir. Tümör marker'larının tanıda yeri yoktur ancak takipte ve prognozu öngörmede kullanılabılır(94).

Kolorektal kanserlerin kesin tanısı kolonoskopi ya da cerrahi işlemlerle alınan biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesi sonucu konmaktadır.

1.2.6 Tarama

Kolorektal kanserler çoğu zaman bir adenomatöz polipten köken alır. Tarama programlarının amacı kanser öncülü olabilecek lezyonların erken saptanıp çıkarılması ve kanser gelişmişse bunu erken safhada yakalayarak prognozu iyileştirmektir(95). KRK açısından standart riske sahip olan bireyler için taramaların 50 yaşında, yılda bir kez dışkıda gizli kan baktırarak, üç yılda bir kez gaitada DNA baktırarak, 10 yılda bir kolonoskopi yapılarak başlatılması önerilmektedir. Beş yılda bir flexible rektosigmoidoskopi veya bilgisayarlı tomografi kolonografi de seçenekler arasındadır(95).

Risk faktörü olan bireylerde taramaların ailede en erken KRK görülen yaştan 10 yıl öncesinde ya da 40 yaşında başlatılması önerilmektedir. Herediter sendromlar açısından riskli bireylerde taramalar daha erken yaşlara çekilmektedir.

Türk Tıbbi Onkoloji Derneği tarafından taramaların standart risk grubundaki 50-70 yaş arası hastalarda iki yılda bir dışkıda gizli kan testi ve 10 yılda bir kolonoskopi ile; kolonoskopi yaptıramayacak kişilerde beş yılda bir fleksibl rektosigmoidoskopi ile yapılması önerilmektedir(4).

1.2.7 Evreleme

Kolorektal kanser evrelemesinde American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından önerilen tümör (T), lenf nodu (N) ve metastaz (M) parametrelerini içeren TNM sistemi kullanılmaktadır (Tablo 2.2.7.1). Tanı konduktan sonra hastalığın yaygınlığını saptamak, prognozu öngörmek ve tedavi planını oluşturmak için evreleme yapılmalıdır (96).

Tablo 2.2.7. 1. AJCC tarafından önerilen TNM evrelemesi

Primer tümör (T)	
Tx	Primer tümör bilinmiyor
T0	Tümör bulgusu yok
Tis	Karsinoma in situ: intraepitelyal tümör veya lamina propria tutulumu
T1	Tümörün submukoza invazyonu
T2	Tümörün muskularis propria invazyonu
T3	Tümörün muskularis propria üzerinden perikolorektal doku invazyonu
T4a	Tümörün visseral periton invazyonu
T4b	Tümörün komşu doku/organ invazyonu

Bölgesel lenf nodu (N)	
Nx	Lenf nodu metastazı bilinmiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1-3 adet bölgesel lenf nodu metastazı var ya da incelenen tüm lenf nodları negatif ancak herhangi bir sayıda tümör depozitleri var
N1a	1 adet bölgesel lenf nodu metastazı var
N1b	2-3 adet bölgesel lenf nodu metastazı var
N1c	Lenf nodu metastazı yok ancak subseroza, mezenter ve peritonla kaplı olmayan perikolik ya da perirektal/mezorektal dokularda tümör depoziti var
N2	4 ya da daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı var
N2a	4-6 adet bölgesel lenf nodu metastazı var
N2b	7 ya da daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı var

Uzak organ metastazı (M)	
M0	Uzak organ metastazı yok
M1	Bir ya da daha fazla uzak organ, bölge ya da periton metastazı var
M1a	Periton metastazı olmaksızın bir organ ya da bölge metastazı var
M1b	Periton metastazı olmaksızın birden fazla organ ya da bölge metastazı var
M1c	Tek başına ya da beraberinde başka organ metastazıyla birlikte periton metastazı var

Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
1	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
2A	T3	N0	M0
2B	T4a	N0	M0
2C	T4b	N0	M0
3A	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
3B	T3-T4	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
3C	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
4A	Herhangi T	Herhangi N	M1a
4B	Herhangi T	Herhangi N	M1b
4C	Herhangi T	Herhangi N	M1c

1.2.8 KRK'de Karaciğer Metastazı

Karaciğer hem hepatik arterden hem portal venden kan tedariki olması yönüyle kanlanması zengin ve benzersiz bir organdır. İçindeki mikrodolaşımı nedeniyle tümör hücreleri organ içerisinde geniş bir yayılım alanı bulmaktadır. Karaciğerin rejenerasyon kapasitesi tümör hücrelerinin stroma oluşumu ve anjiogenezini teşvik ederek bu hücrelerin hayatta kalması ve büyümesi için ortam sağlar. Bağırsaktan gelen sürekli inflamatuvar uyarılar da karaciğerde lokal immunsupresyon yaratmaktadır ve tümör hücrelerinin hayatta kalmasını sağlayan görece toleranslı bir mikroçevre sağlar(97). Hepatosteatoz oluşumunun bu mikroçevreye etkisi ve metastazlara yatkınlık yaratıp yaratmadığı net değildir.

Karaciğer, intestinal drenajdan sorumlu olan portal sistem nedeniyle kolorektal kanserlerin en sık metastaz yaptığı bölge konumundadır. KRK tanısı alan hastaların %15'inde tanı sırasında karaciğer metastazı mevcuttur ve yaklaşık %50'sinde hastalık sürecinde karaciğer metastazı gelişecektir(98). Karaciğer metastazı gelişmiş hastalarda cerrahi rezeksiyon tedavide etkili bir yöntem olup sağkalım şansını artırır ancak az bir hasta popülasyonu rezeksiyon için aday olabilmektedir ve rezeksiyon yapılamayan vakalarda beş yıllık sağkalım %5'in altındadır(99).

Yeni tanı alan KRK hastalarında karaciğere metastaz riski yaratan faktörleri saptamak klinik öngörü ve önlem açısından önemli olabilir. Bu amaçla birtakım çalışmalar yapılmıştır ancak KRK'lerin karaciğer metastazıyla ilgili uzlaşmış risk faktörleri yoktur.

KRK tanısı konduğunda saptanan karaciğer metastazı “senkron metastaz”, takiplerde saptanan karaciğer metastazı “metakron metastaz” olarak adlandırılmaktadır(100). Senkron ve metakron karaciğer metastazlı hastaların prognozunu karşılaştıran çalışmalar senkron metastazların daha kötü bir prognoz sergilediğini göstermiştir(101,102).

Karsinoembriyjenik antijen (CEA), hücre zarının yapısal bir proteindir ve endodermden kaynaklanan kanser hücrelerinin yüzeyinde üretilir. Çok sayıda çalışma hem ameliyat öncesi hem ameliyat sonrası CEA düzeylerinin KRK hastalarında uzak metastazla ilişkili olabileceğini göstermiştir(103). Ayrıca metakron karaciğer metastazı ile serum CEA yüksekliği arasındaki ilişki genel olarak kabul görmüştür(103).

Sağ kolon tümörleri genellikle lenfatik yayılım ve periton metastazı yaparken sol kolon tümörleri akciğer ve karaciğer metastazları ile daha yakın ilişkilidir(103). Bir çalışmada senkron metastazlar yüksek serum CEA düzeyleri, ileri yaş ve sol kolon tümörleriyle ilişkili bulunurken normal CEA düzeyleri, az diferansiye tümör dokusu ve metastaz cerrahisinin yapılmaması sağ kolon tümörleriyle ilişkilendirilmiştir(104).

Bunların yanında EGFR (epidermal growth faktör reseptörü), HER, BRAF, MSI (mikrosatellit instabilite) gibi tümörün doku bazlı biyobelirteçleri ve genetik özellikleri de karaciğer metastazı riski açısından incelenmiştir.

Kandaki inflamatuvar belirteçler de metastaz riski açısından araştırılmıştır ancak bu riski öngörmek açısından kullanımda olan bir belirteç yoktur. CRP, CRP/lenfosit oranı gibi bazı inflamatuvar belirteçlerin post-operatif karaciğer metastazıyla ilişkisi olmamasına rağmen hastalık prognozuyla ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur(105,106). Bunun aksine bazı çalışmalar da karaciğer metastazının IL-6 ve IL-11 ile ilişkisini ortaya koymuştur ancak bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır(107).

Bir meta-analizde kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda normal hastalara göre daha nadir karaciğer metastazı geliştiği belirtilmiştir(108). Hepatosteatozun BT görüntülerinden objektif olarak hesaplandığı bir başka çalışmada istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hepatosteatoz hastalarında karaciğere senkron KRK metastazının daha düşük olduğu görülmüştür. Ancak bu çalışmada hepatosteatoz hastaları o dönem NAFLD olarak tanımlanan hastalardan değil alkolik, viral gibi tüm etiyolojilere bağlı hepatosteatoz hastalarından seçilmiştir(109).

Metastazektomi sonrası karaciğer metastazı nüksünü inceleyen bir çalışmada steatozun şiddetine göre değerlendirme yapılmış ve hepatosit balonlaşmasının metastaz nüksüyle ilişkili olduğu görülmüştür(110).

Hepatosteatozun karaciğer metastazına etkisi anlamak için hayvan modelleriyle de birtakım çalışmalar yapılmıştır. Yüksek yağlı diyetle hepatosteatozun indüklendiği bir rat çalışmasında yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda karaciğer metastazı riskinin 4,8 kat arttığı görülmüştür(111).

MASLD'ın KRK'in karaciğere metastazına etkisi net anlaşılamamış olsa da çalışmalar riski artırabileceğine dair bir ilişki ortaya koymaktadır.

1.2.9 Tedavi

Tedaviye hastalığın evresine göre karar verilmektedir. Lokal KRK'de tedavi genelde lezyonun cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Primer tümörün, vasküler yapıların ve lenfatik drenaj bölgelerinin çıkarılması hedeflenir(112). Evre 3 hastalarda yüksek nüks riski nedeniyle cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi rejimlerinin verilmesi önerilmektedir(113).

Metastatik hastalıkta kür sağlanma ihtimali daha düşüktür ancak sınırlı metastaz ya da lokal nüksler cerrahi seçeneklerden fayda görebilmektedir. Cerrahi şansı olmayan hastalarda tedaviyi temel olarak sistemik kemoterapi rejimleri oluşturmaktadır(93).

1.2.10 Prognoz

KRK insidansının artmasına rağmen kanser tedavisindeki gelişmeler ve dışkıda gizli kan, kolonoskopi gibi erken tanı yöntemleri sayesinde mortalite azalmaktadır.(114) Tarama yöntemlerinin iyileştirilmesi asemptomatik hastalarda tanı insidansını arttırmış olsa bile erken tanı sayesinde ölümlerin azalmasına yol açmıştır.(115)

Kolorektal kanserin en önemli prognostik belirleyicisi tanı anındaki hastalık evresidir. Evre dışında önemli prognostik faktörler lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı, ektramural tümör depozitleri, histolojik diferansiyasyon derecesi, operasyon öncesi serum CEA düzeyleri, MSI ve RAS ve BRAF mutasyonlarının olup olmamasıdır(116).

Birçok çalışmada operasyon öncesi CEA düzeylerinin yüksek olmasının kanser evresinden bağımsız olarak sağ kalım üzerine olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir.(116)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25.07.2024 tarihli TBAEK-489 numaralı onay alındıktan sonra başlatılmıştır.

Çalışmaya 18 yaş ve üzerindeki kadın ve erkek hastalar dahil edildi. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde 01.07.2014 ile 31.12.2019 tarihleri arasında başvurularındaki ICD kodları C20 (rektum malign neoplazmı) ve C18.9 (kolon malign neoplazmı, tanımlanmamış) olan 9775 hasta saptandı. Birden fazla kez başvurmuş ve aynı tanı kodlarını almış olan hastalar sadeleştirilerek 1759 hasta verisi elde edildi. Bu hastalar arasından kontrastsız BT görüntüleri üzerinden hepatosteatoz hesaplanmak üzere tanıda pozitron emisyon tomografi (PET-BT) ile değerlendirilmiş olan 306 hasta seçildi. Hastaların PET-BT görüntülerine sistemden ulaşılamaması, veri setinde tekrarlı hastalar, ikinci primer malignitesi olan hastalar, yanlış ICD (Uluslararası Hastalık Sınıflandırması) kodu girilmiş olan hastalar elenerek toplam 242 hasta seçildi.

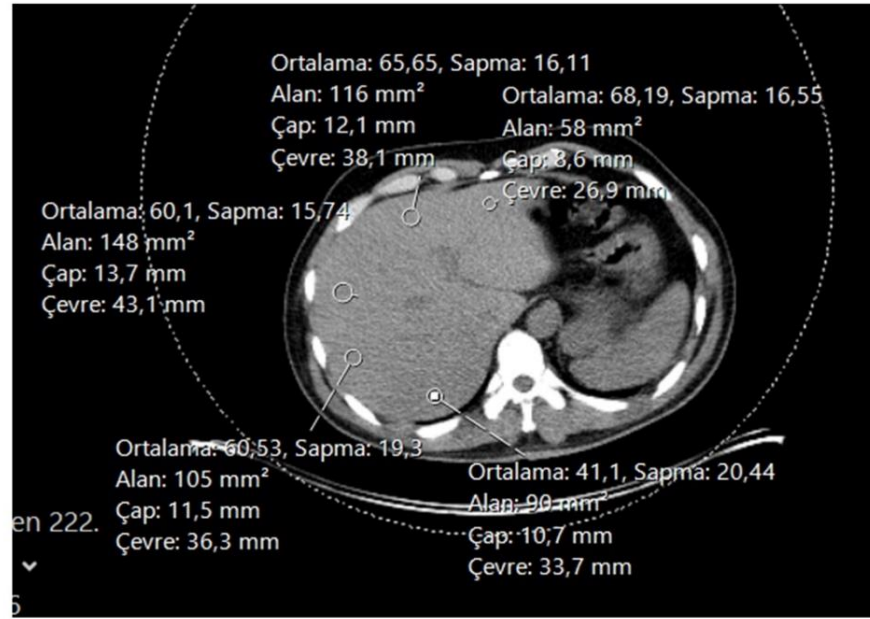
Hastane bilgi sistemi Mia-Med üzerinden retrospektif olarak hastaların doğum yılları, tanı aldıkları yıllar, cinsiyetleri, patoloji verileri, kanserin lokalizasyonu, önceden bilinen polip varlığı, karaciğer ve diğer organ metastazları, kemoterapi, radyoterapi, cerrahi özellikleri, tanı anındaki evreleri, sağkalım süreleri, DM, HT, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH), hiperlipidemi varlığı, soygeçmişte 1. ve 2. derece akrabalarda kolon kanseri varlığı, sigara öyküleri, tanı dönemi 6 ay içerisinde mevcut olan HbA1c, HDL, LDL, trigliserit düzeyleri; tanıdaki C-reaktif protein (CRP), ürik asit, trombosit, albümin, ALT, AST, total ve direkt bilirubin, gama glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), CEA, Ca19-9 düzeyleri, hepatit serolojileri araştırıldı. Hastaların VKİ ve FIB-4 skorları hesaplandı.

Evreleme AJCC tarafından önerilen TNM evrelemesine göre yapıldı ancak hasta sayılarının çok azalması nedeniyle alt gruplar toplanarak evre 0, evre 1, evre 2, evre 3 ve evre 4 şeklinde standart evreleme analizi eklendi.

Tümör lokalizasyonu hem detaylı hem de ICD-10 ile ayrı olarak analiz edildi (117). Buna göre çekum, çıkan kolon, hepatik fleksura ve transvers neoplazmi olan vakalar sağ taraflı KRK; splenik fleksura, inen kolon, sigmoid ve rektum tümörleri neoplazmi olanlar sol taraflı KRK olarak sınıflandırıldı.

Hiçbir hastanın kimlik bilgileri kullanılmadı.

On dokuz yıllık deneyime sahip bir radyolog tarafından her hastanın PET-BT taramasının kontrastsız BT görüntüleri incelendi. Görüntülerdeki büyük damarlardan ve metastatik lezyonlardan kaçınılarak, karaciğerin tüm segmentlerinden yaklaşık 10-12 arası ROI alanı belirlendi ve her ROI için atenüasyon ölçümleri elde edildi. Her ROI, yaklaşık $1.0 \pm 0.1 \text{ cm}^2$ ölçümündeydi. Tüm dansite ölçümlerinin ortalaması alınarak karaciğerin ortalama dansite ölçümü HU cinsinden belirlendi (Şekil 3.1). Ayrıca, benzer şekilde dalaktan da her bölgeyi içine alacak şekilde ~6-8 alandan ROI belirlenerek atenüasyon ölçümü yapıldı. Steatoz oranı Kodama ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan referans alınarak; 52 HU ve üstü: normal, 52-40 HU arası hafif-orta ve 40 HU altı ağır steatoz olmak üzere üç ayrı dereceye ayrıldı(118).



Şekil 3. 1. Karaciğerde atenüasyon ölçümü

4. VERİ ANALİZİ

Veri IBM SPSS Statistics 25 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2017 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR 25-75) ve minimum-maksimum değerleri ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelenmiştir. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalı analizlerde, verinin normal dağılım sergilememesi veya en az bir grubun örneklem sayısının 30'un altında olması durumlarında non-parametrik testler tercih edilmiştir. Buna göre, bağımsız iki grup analizlerinde Mann Whitney U testi, bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırmalarında ise Kruskal-Wallis H testten yararlanılmıştır. Kruskal Wallis H testinin sonucuna göre, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi çalıştırılmıştır. Verinin normal dağılım sergilediği bağımsız iki grup analizinde ise Independent Sample T-Testi uygulanmıştır. Bağımsız kategorik değişkenlerin analizinde ise Pearson Ki-Kare Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Monte Carlo Exact Test, Yates

Düzeltilmesi ve Post Hoc Bonferroni Düzeltilmesi kullanılmıştır. Tanıda karaciğer metastazı risk faktörlerinin belirlenmesi için tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizi yapılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

5. BULGULAR

En genci 21, en yaşlısı 88 yaşında olan katılımcıların ortalama yaşları $62,37 \pm 11,6$ yıl olarak hesaplanmıştır. Ortalaması $26,56 \pm 6,08 \text{ kg/m}^2$ olan vücut kitle indeksi parametresine göre yapılan gruplandırmada, katılımcıların %39,6'sının 25-29,9 kg/m^2 aralığında, %37,8'inin ise 18,5-24,9 kg/m^2 aralığında olduğu görülmektedir. Vücut kitle indeksi 30 kg/m^2 'nin üzerinde olan katılımcı oranı %19,4 iken, geriye kalan %3,2'lik kesimin indeks değeri 18,5 kg/m^2 'nin altındadır. Katılımcıların %64,5'i kadındır (Tablo 5.1).

Tablo 5.1. Biyolojik Özellikler

Değişkenler	n	Ort $\pm$ SS	Med(IQR)	Min-Max
Yaş (Yıl)	242	62,37 $\pm$ 11,6	63(55-70)	21-88
Boy (m)	218	1,65 $\pm$ 0,1	1,65(1,6-1,72)	1,36-1,98
Boy ²	218	2,74 $\pm$ 0,32	2,72(2,56-2,96)	1,85-3,92
Kilo (kg)	225	72,01 $\pm$ 13,54	72(62-82)	37-115
VKİ (kg/m^2)	217	26,56 $\pm$ 6,08	26,5(23,31-29,07)	17,97-89,2
		Sayı (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet	242			
Kadın		156	64,5	
Erkek		86	35,5	
VKİ Grupları	217			
<18,5		7	3,2	
18,5-24,9		82	37,8	
25-29,9		86	39,6	
>30		42	19,4	

Hastalarda en sık görülen tümör tipi %95,4 ile adenokarsinomlardır. Adenokarsinomlar arasında en sık görülen alt tip %34,7 ile orta diferansiye

adenokarsinomlardır. %33,1 hastada adenokarsinomun alt tiplerine ulaşılammıştır. İyi diferansiye adenokarsinom görülen hastaların oranı %14,5 iken, Tablo 5.2’de listelenen diğer tümör tipleri %5,8 ile %0,4 arasında değişen görülme sıklıklarına sahiptir.

Hastaların %50,8’inde tümör rektumdadır. Tümörün en sık görüldüğü diğer yerler ise %30,6 ile sol kolon ve %11,2 ile sağ kolon olmuştur. %4,5 ile %0,4 arasında değişen görülme sıklıkları olan diğer tümör lokalizasyonları Tablo 5.3’te sunulmuştur. Uluslararası Hastalık Sınıflandırmasına göre tümörlerin %82,1’i sol kolonda, %17,9’u ise sağ kolondadır.

Tablo 5.2. Tümör Tipi

Değişkenler (n=242)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tümör Tipi		
Adenokarsinom (Bilinmeyen alt tip)	80	33,1
(İyi Diferansiye) Adenokarsinom	35	14,5
(Orta Diferansiye) Adenokarsinom	84	34,7
(Kötü Diferansiye) Adenokarsinom	4	1,7
(Az Diferansiye) Adenokarsinom	3	1,2
Müsinöz Adenokarsinom	14	5,8
(Orta Diferansiye) Müsinöz Adenokarsinom	11	4,5
Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom	2	0,8
Epitelyal Tümör	1	0,4
Yassı Epitel Hücreli Karsinom	1	0,4
Undiferansiye Karsinom	1	0,4
Karsinom	1	0,4
(Az Diferansiye) Karsinom	1	0,4
Bilinmiyor	4	1,7

Tablo 5.3. Tümör Lokalizasyonu

Değişkenler	n	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tümör Lokalizasyonu-I	242		
Rektum		123	50,8
Sol Kolon		74	30,6
Transvers Kolon		5	2,1
Sağ Kolon		27	11,2
Çekum		11	4,5
Multifokal		1	0,4
Bilinmiyor		1	0,4
Tümör Lokalizasyonu-II	240		
Sol Kolon		197	82,1
Sağ Kolon		43	17,9

Kemoterapi öyküsü olan hastaların oranı %87,2 iken, radyoterapi almış hastaların oranı %37,2'dir. Hastaların %82,6'sında geçmiş bir operasyon öyküsüne rastlanmıştır. Söz konusu operasyonların %6'sı acil operasyonlardır (Tablo 5.4).

Tablo 5.4. Kemoterapi, Radyoterapi ve Operasyon Öyküleri

Değişkenler	n	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kemoterapi Öyküsü	242		
Var		211	87,2
Yok		30	12,4
Bilinmiyor		1	0,4
Radyoterapi Öyküsü	242		
Var		90	37,2
Yok		148	61,2
Bilinmiyor		4	1,7
Operasyon Öyküsü	242		
Var		200	82,6
Yok		38	15,7
Bilinmiyor		4	1,7
Operasyon Türü	200		
Acil		12	6,0

Hastaların %3,7'sinde öncesinde polip görülmüştür. %13,6 hastanın tanı anındaki kolonoskopi ya da operasyon materyalinde polip ya da polip zemininde gelişmiş tümör saptanmıştır. Geriye kalan hastalarda ise polip varlığına veya yokluğuna ilişkin bilgilere ulaşılamamıştır. (Tablo 5.5).

Tablo 5.5. Öncesinde Polip

Değişkenler (n=242)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Öncesinde Polip		
Bilinmiyor	200	82,6
Öncesinde Var	9	3,7
Beraberinde Var/Polip Zemininde Tümör	33	13,6

Hepatosteatoz açısından normal olan hastaların oranı %48,3'tür. Orta hepatosteatoz görülme sıklığı %37,2 ve ileri hepatosteatoz görülme sıklığı %14,5'tir (Tablo 5.6).

Tablo 5.6. Hepatosteatoz (HU)

Değişkenler (n=242)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Hepatosteatoz		
Normal	117	48,3
Orta	90	37,2
İleri	35	14,5

Tanı anında saptanan metastazlara ilişkin istatistiki bilgiler Tablo 5.7'de sunulmuştur. Buna göre, hastaların %26'sında tanı anında karaciğer metastazı vardır. Lenf nodu metastazı %30,4'tür. Tanı anında diğer organlarda metastaz görülen hastaların oranı %26,2 olmuştur (Tablo 9).

Tablo 5.7. Tanıda Metastazlar

Değişkenler	n	Sayı (n)	Yüzde (%)
Karaciğer Metastazı	242		
Yok		179	74,0
Var		63	26,0
Diğer Organ Metastazı Varlığı	183		
Yok		135	73,8
Var		48	26,2
Lenf Nodu Metastazı Varlığı	194		
Yok		135	69,6
Var		59	30,4

Tablo 5.8'de ayrıntılı evre bilgileri sunulmuştur. Detaylı evre dağılımında en sık görülen evreler %24 ile 3B, %17,4 ile 2A, %15,7 ile 4A ve %12,4 ile 4B olmuştur. Standart evrelemeye bakıldığında evre 3 hastaların oranı %36 iken, evre 4 hastalar tüm hastaların %31'ini oluşturmaktadır. Evre 2 hastaların oranı ise %20,7'dir.

Tedavi sürecinde karaciğer metastazı görülen hastaların oranı %11,8 olmuştur. Hastaların %62,4'ünde süreçte diğer organlara metastaza rastlanmazken, %30,2'sinde diğer organlarda metastaz görülmüştür. 18 hastada (%7,4) saptanan metastaz ise önceki metastazlardır (Tablo 5.9)

Tablo 5.8. Evre Bilgileri

Değişkenler (n=242)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Evre		
0	8	3,3
1	22	9,1
2A	42	17,4
2B	3	1,2
2C	5	2,1
3A	9	3,7
3B	58	24,0
3C	20	8,3
4A	38	15,7
4B	30	12,4
4C	7	2,9
Evre		
0	8	3,3
1	22	9,1
2	50	20,7
3	87	36,0
4	75	31,0

Tablo 5.9. Süreçte Metastazlar

Değişkenler	n	Sayı (n)	Yüzde (%)
Karaciğer Metastazı	187		
Yok		150	80,2
Var		22	11,8
Bilinmiyor		15	8,0
Diğer Organ Metastazı	242		
Yok		151	62,4
Var		73	30,2
Tanı Anında Tespit Edilen Metastaz		18	7,4

Çalışmaya katılan hastalar arasında hayatını kaybedenlerin oranı %52,9'dur (Tablo 5.10).

Tablo 5.10. Mortalite

Değişkenler (n=242)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Mortalite		
Exitus	128	52,9
Sağ	114	47,1

0,5 ay ile 120 ay arasında değişen değerler alan sağkalım ortalaması $54,96 \pm 36,11$ ay olarak ölçülmüştür (Tablo 5.11).

Tablo 5.11. Sağkalım

Değişkenler (n=242)	Ort $\pm$ SS	Med(IQR)	Min-Max
Sağkalım (Ay)	$54,96 \pm 36,11$	60(21-84)	0,5-120

Hastaların %43'ünde hipertansiyon, %24,8'inde hiperlipidemi, %21,9'unda diyabetes mellitus ve %18,6'sında aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) tanısı bulunmaktadır (Tablo 5.12).

Tablo 5.12. Kronik Hastalıklar

Değişkenler (n=242)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Diyabetes Mellitus		
Var	53	21,9
Yok	189	78,1
Hipertansiyon		
Var	104	43,0
Yok	138	57,0
Hiperlipidemi		
Var	60	24,8
Yok	182	75,2
Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık		
Var	45	18,6
Yok	197	81,4

Soygeçmişte özelliği olmayan hastaların oranı %55'tir. 1. derece akrabalarında kolon kanseri tanısı olan hastaların oranı %5,8 iken, hastaların %2,5'inde 2. derece ve üzeri akrabalarda kolon kanseri teşhisi bulunmaktadır. Geriye kalan hastaların soygeçmişlerine ilişkin bilgilere ulaşılamamıştır (Tablo 5.13).

Tablo 5.13. Soygeçmiş Bilgileri

Değişkenler (n=242)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Soygeçmiş		
Özellik yok	133	55,0
1. Derece Kolon Kanseri	14	5,8
2. Derece ve Üzeri Kolon Kanseri	6	2,5
Bilinmiyor	89	36,8

Hastaların %47,1'i sigara kullanımı yoktur; önceki dönemlerde sigara kullanmış ancak sonra bırakmış hastaların oranı %12,4'tür. %21,1 hastanın sigara kullanım bilgisine ulaşamamıştır. Yılda 1 ile 10 paket arası sigara tüketen hastaların oranı %5,4; yılda 11 ile 20 paket arası sigara tüketen hastaların oranı %3,3 ve yılda en az 20 paket sigara tüketen hastaların oranı %10,7 olarak hesaplanmıştır (Tablo 5.14).

Tablo 5.14. Sigara Kullanımı

Değişkenler (n=242)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Sigara Kullanımı		
Yok	114	47,1
Bilinmiyor	51	21,1
ExSmoker	30	12,4
1-10 P/Y	13	5,4
11-20 P/Y	8	3,3
>20 P/Y	26	10,7

Çalışmada ölçümü yapılan laboratuvar parametrelerine ilişkin istatistikî bilgiler Tablo 5.15'tedir.

Tablo 5.15. Laboratuvar Değerleri

Değişkenler	n	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
ALT	242	21,71±22,13	17(12-24)	4-227
ALT (√)	242	4,37±1,57	4,1(3,46-4,8)	2-15,07
AST	242	25,6±36,61	19(15-26)	7-507
GGT	233	72,08±147,88	27(18-52)	5-1324
ALP	235	115,97±120,55	87(70-112)	36-1293
Total Bilirubin	237	0,5±0,3	0,41(0,3-0,6)	0,11-2,02
Direkt Bilirubin	237	0,18±0,16	0,14(0,1-0,2)	0,02-1,55
Albumin	238	4,01±0,5	4,1(3,8-4,4)	2-4,9
Trombosit	242	342,61±126,58	316,5(248-407)	91-864
Trigliserit	74	171,43±115,31	133(99-205)	45-785
HDL	67	43,62±13,48	42(34-51)	19-84
LDL	74	113,23±36,07	112(87-134)	46-218
HbA1c	43	7,25±2,02	6,7(5,9-8,2)	4-13,9
CRP	241	20,88±39,4	7(2,3-16)	0-281
Ürik Asit	197	5,2±1,59	5,2(4,1-6)	1,9-13,2
CEA	176	165,55±1364,22	2,25(1,2-7,8)	0,11-17408
CA 19-9	177	355,56±2001,79	14,4(7,6-30,5)	0,6-18394
FIB-4	240	1,12±0,76	0,93(0,67-1,38)	0,18-5,42

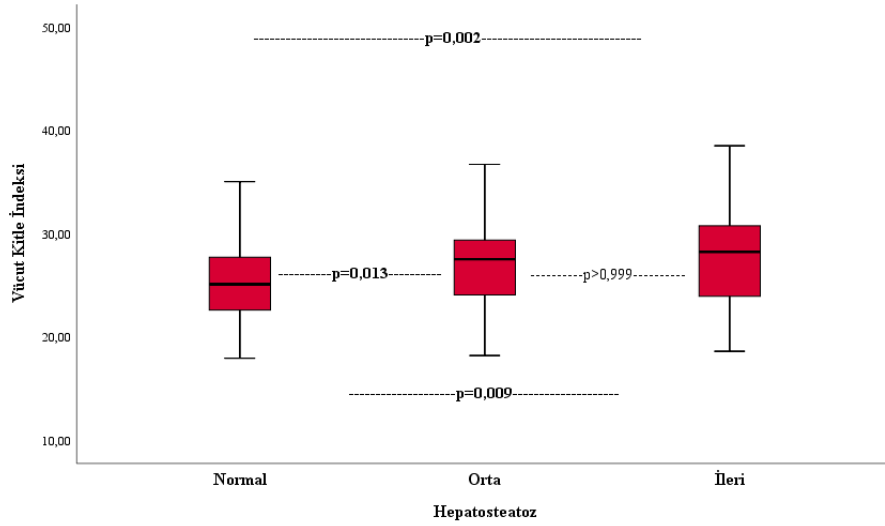
Çalışmanın bu bölümünden itibaren hastalar hepatosteatoz açısından normal, orta ve ileri ve hepatosteatozu olan-olmayan hastalar olarak iki kere ayrılmış ve her iki sınıflandırma için ayrı analizler yapılmıştır.

Tablo 5.16'da görülen analiz sonuçları, VKİ parametresinin hepatosteatoz durumuna göre anlamlı farklılık gösterdiğini ifade etmektedir ($p=0,002$). Anlamlı farklılığın hangi hepatosteatoz durumları arasında olduğunu anlamak amacıyla Post-Hoc Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Buna göre, hepatosteatoz durumu normal olan hastaların VKİ değerleri, orta ve ileri hepatosteatoz hastalarına göre anlamlı şekilde düşüktür (Şekil 5.1).

VKİ kategorizasyonuna göre yapılan analiz sonuçları ise, VKİ değeri 30'un üzerinde olan hastaların ileri hepatosteatoz grubunda görülme sıklığının (%37,5), normal grupta görülme sıklığına (%10,6) göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek olduğunu ortaya koymuştur.

Tabloda yer alan yaş ($p=0,847$) ve cinsiyet ($p=0,619$) parametreleri ise istatistiki açıdan benzer değer ve oranlar almıştır.

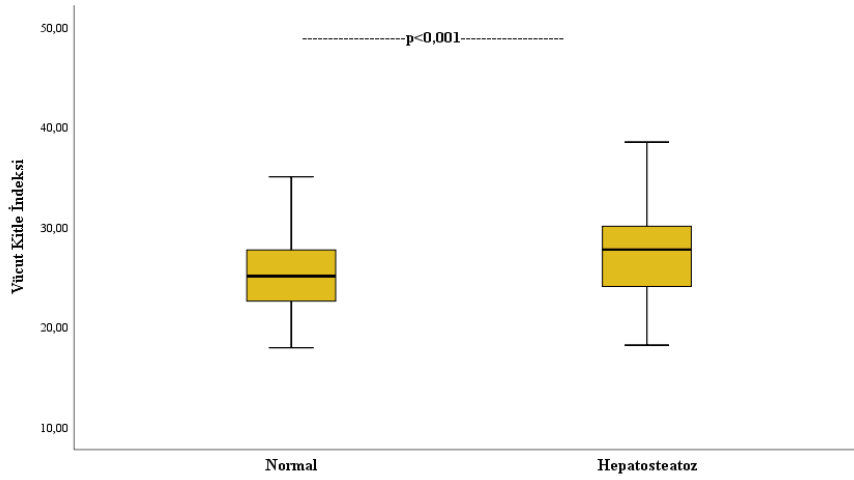
Şekil 5. 1. (Üçlü) Hepatosteatoz Durumuna Göre Vücut Kitle İndeksi



Üçlü hepatosteatoz gruplamasında olduğu gibi ikili gruplamada da VKİ değerinde ($p<0,001$) ve VKİ gruplarında ($p=0,007$) istatistiki açıdan anlamlı farklılıklar saptanmıştır.

Hepatosteatozu olan grupta yer alan hastaların VKİ değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Şekil 5.2).

Şekil 5. 2. (İkili) Hepatosteatoz Durumuna Göre Vücut Kitle İndeksi



İkili karşılaştırmada anlamlı farklılığın saptandığı diğer parametre olan VKİ grupları parametresinde, anlamlı farklılığın hangi VKİ grupları için var olduğunu anlamak amacıyla Post-Hoc Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. VKİ 30'un üzerinde olan hastaların oranının hepatosteatoz grubunda (%27,4), normal gruba (%10,6) göre anlamlı şekilde yüksek olduğu; diğer VKİ gruplarındaki hastaların ise benzer oranlara sahip oldukları anlaşılmıştır.

Tablo 5.16. Hepatosteatoz Durumuna Göre Biyolojik Özellikler

Değişkenler	n ₁ /n ₂ /n ₃	Hepatosteatoz Durumu			p	Post-Hoc Analiz Sonuçları			n ₁ /n ₂	Hepatosteatoz Durumu		p
		Normal	Orta	İleri		p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³		Normal	Hepatosteatoz	
Yaş (Yıl)	117/90/35	64(55-70)	63(56-71)	62(53-70)	0,847 ^k	-	-	-	117/125	64(55-70)	63(56-70)	0,895 ^u
VKİ (kg/m ²)	104/81/32	25,12(22,63-27,74)	27,55(24,09-29,41)	28,27(23,96-30,79)	0,002^k	0,013	0,009	>0,999	104/113	25,12(22,63-27,74)	27,78(24,09-30,12)	<0,001^u
Cinsiyet	117/90/35				0,619*				117/125			0,515
Kadın		73(62,4)	58(64,4)	25(71,4)						73(62,4)	83(66,4)	
Erkek		44(37,6)	32(35,6)	10(28,6)						44(37,6)	42(33,6)	
VKİ Grupları	104/81/32				0,025*				104/113			0,007*
<18,5		5(4,8) ^a	2(2,5) ^a	0(0) ^a						5(4,8) ^a	2(1,8) ^a	
18,5-24,9		46(44,2) ^a	27(33,3) ^a	9(28,1) ^a						46(44,2) ^a	36(31,9) ^a	
25-29,9		42(40,4) ^a	33(40,7) ^a	11(34,4) ^a						42(40,4) ^a	44(38,9) ^a	
>30		11(10,6) ^a	19(23,5) ^{a,b}	12(37,5) ^b						11(10,6) ^a	31(27,4) ^b	

^kKruskal-Wallis H Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, *Med(IQR)*

Post-Hoc analiz sonuçlarının gösteriminde kullanılan rakamların karşılıkları şöyledir:

1: Normal

2: Orta

3: İleri

*Pearson Ki-Kare Test, Monte Carlo Exact Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, *n*(%).

Her bir üst simge harfi (^{a,b}) 0,05 anlamlılık düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen alt grupları ifade etmektedir.

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

Hepatosteatoz durumuna göre tümör lokalizasyonu dağılımları istatistiksel açıdan benzer oranlar almıştır. Hem detaylı sınıflandırmada (p=0,740) hem de sağ kolon/sol kolon sınıflandırmasında (p=0,698) benzerlik söz konusudur. Hepatosteatoz gruplarında tümörün sol kolonda görülme sıklıkları %77,1 ile %83 arasında değişen değerler almıştır (Tablo 5.17).

Hepatosteatozu olan-olmayan hastalar sınıflandırmasında tümörün sol kolonda saptandığı hastaların oranı normal hastalarda %82,9 iken hepatosteatoz hastalarında %81,3'tür (Tablo 5.17). Analiz sonuçları, tümör lokalizasyonunun hepatosteatoz durumuna göre herhangi bir anlamlı farklılık göstermediğini ifade etmektedir (p=0,746). Aynı durum detaylı tümör lokalizasyonu dağılımları için de geçerlidir (p=0,637).

Tablo 5.17. Hepatosteatoz Durumuna Göre Tümör Lokalizasyonu

Değişkenler (n=242)	Hepatosteatoz Durumu			p*	Hepatosteatoz Durumu		p*
	Normal (n=117)	Orta (n=90)	İleri (n=35)		Normal (n=117)	Hepatosteatoz (n=125)	
Tümör				0,740			0,637
Lokalizasyonu							
Rektum	60(51,3)	47(52,2)	16(45,7)		60(51,3)	63(50,4)	
Sol Kolon	37(31,6)	26(28,9)	11(31,4)		37(31,6)	37(29,6)	
Transvers Kolon	1(0,9)	2(2,2)	2(5,7)		1(0,9)	4(3,2)	
Sağ Kolon	15(12,8)	8(8,9)	4(11,4)		15(12,8)	12(9,6)	
Çekum	4(3,4)	5(5,6)	2(5,7)		4(3,4)	7(5,6)	
Multifokal	0(0)	1(1,1)	0(0)		0(0)	1(0,8)	
Bilinmiyor	0(0)	1(1,1)	0(0)		0(0)	1(0,8)	
Tümör				0,698			0,746
Lokalizasyonu							
Sol Kolon	97(82,9)	73(83)	27(77,1)		97(82,9)	100(81,3)	
Sağ Kolon	20(17,1)	15(17)	8(22,9)		20(17,1)	23(18,7)	

*Pearson Ki-Kare Testi, Monte Carlo Exact Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, n(%).

Üçlü sınıflandırmada normal hastalarda %84,6 olan kemoterapi öyküsü, orta hepatosteatoz hastalarının %90'unda ve ileri hepatosteatoz hastalarının %88,6'sında saptanmıştır. Radyoterapi uygulaması ise tüm gruplarda %30 ile %42,9 arasında değişen değerler almıştır. Operasyon öyküsü en düşük orta hepatosteatoz grubunda (%78,9) ve en fazla normal grupta (%85,5) görülmüştür. Analiz sonuçlarına göre kemoterapi (p=0,765), radyoterapi (p=0,346) ve operasyon öyküsü (p=0,710) görülme sıklıkları hepatosteatoz gruplarında istatistiksel açıdan benzerdir (Tablo 5.18).

İkili sınıflandırmada ise hepatosteatoz hastalarında kemoterapi öyküsü (%89,6), normal hastalarda ise radyoterapi (%41) ve operasyon öyküsü varlığı (%85,5) daha yüksek oranlarda görülmüştür. Ancak yapılan analiz sonuçlarına göre söz konusu parametreler hepatosteatoz durumuna göre istatistiki açıdan anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$; Tablo 5.18).

Tablo 5.18. Hepatosteatoz Durumuna Göre Kemoterapi, Radyoterapi ve Operasyon Öyküleri

Değişkenler	Hepatosteatoz Durumu			p*	Hepatosteatoz Durumu		p*
	Normal (n=117)	Orta (n=90)	İleri (n=35)		Normal (n=117)	Hepatosteatoz (n=125)	
Kemoterapi Öyküsü				0,765			0,287
Var	99(84,6)	81(90)	31(88,6)		99(84,6)	112(89,6)	
Yok	17(14,5)	9(10)	4(11,4)		17(14,5)	13(10,4)	
Bilinmiyor	1(0,9)	0(0)	0(0)		1(0,9)	0(0)	
Radyoterapi Öyküsü				0,346			0,255
Var	48(41)	27(30)	15(42,9)		48(41)	42(33,6)	
Yok	66(56,4)	62(68,9)	20(57,1)		66(56,4)	82(65,6)	
Bilinmiyor	3(2,6)	1(1,1)	0(0)		3(2,6)	1(0,8)	
Operasyon Öyküsü				0,710			0,472
Var	100(85,5)	71(78,9)	29(82,9)		100(85,5)	100(80)	
Yok	15(12,8)	17(18,9)	6(17,1)		15(12,8)	23(18,4)	
Bilinmiyor	2(1,7)	2(2,2)	0(0)		2(1,7)	2(1,6)	
Operasyon Türü				0,470			0,906
Acil	6(5,1)	3(3,3)	3(8,5)		6(5,1)	6(4,8)	

*Pearson Ki-Kare Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, n(%).

Polip görülme sıklığı en yüksek orta hepatosteatoz hastalarında (%22,2), en düşük ise ileri hepatosteatoz hastalarındadır (%11,4). Ancak bu farklılıklar istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0,329$; Tablo 5.19). İkili sınıflandırmada her ne kadar hepatosteatoz hastalarında daha fazla sıklıkta görölse de polip varlığının iki grupta istatistiki açıdan benzer olduğu anlaşılmıştır ($p=0,623$; Tablo 5.19)

Tablo 5.19. Hepatosteatoz Durumuna Göre Öncesinde Polip

Değişkenler (n=242)	Hepatosteatoz Durumu			p*	Hepatosteatoz Durumu		p*
	Normal (n=117)	Orta (n=90)	İleri (n=35)		Normal (n=117)	Orta-İleri (n=125)	
Öncesinde Polip				0,329			0,623
Bilinmiyor	99(84,6)	70(77,8)	31(88,6)		94(84,6)	101(80,8)	
Öncesinde Var	3(2,6)	4(4,4)	2(5,7)		3(2,6)	6(4,8)	
Beraberinde Var/Polip	15(12,8)	16(17,8)	2(5,7)		15(12,8)	18(14,4)	
Zemininde Tümör							

* Pearson Ki-Kare Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, n(%).

Tablo 5.20'de hepatosteatoz durumlarına göre tanı anında saptanan metastazların analiz sonuçları görülmektedir. Üçlü grup analizinde tanı anında karaciğer metastazı (p=0,013) ve diğer organ metastazı (p=0,027) görülme sıklıkları hepatosteatoz gruplarında anlamlı farklılıklar göstermişken, lenf nodu metastazı (p=0,975) görülme sıklığı istatistiksel açıdan benzerdir. Tanı anında karaciğer metastazının hangi hepatosteatoz gruplarında farklılık gösterdiğini belirlemek amacıyla yapılan ileri analiz, orta hepatosteatoz hastalarında karaciğer metastazı ve diğer organ metastazı görülme sıklıklarının normal hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğunu ortaya koymuştur.

İkili sınıflamada da tanı anında karaciğer metastazı ve diğer organ metastazı saptanma sıklıkları hepatosteatoz hastalarında normal hastalara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0,05). Lenf nodu metastazı varlığı (p=0,823) ise iki grupta benzer oranlar almıştır (Tablo 5.20).

Tablo 5.20. Hepatosteatoz Durumuna Göre Tanıda Metastazlar

Değişkenler	n ₁ /n ₂ /n ₃	Hepatosteatoz Durumu			p*	n ₁ /n ₂	Hepatosteatoz Durumu		p*
		Normal	Orta	İleri			Normal	Hepatosteatoz	
Karaciğer Metastazı	117/90/35				0,013	117/125			0,013
Yok		95(81,2) ^a	57(63,3) ^b	27(77,1) ^{a,b}			95(81,2)	84(67,2)	
Var		22(18,8) ^a	33(36,7) ^b	8(22,9) ^{a,b}			22(18,8)	41(32,8)	
Diğer Organ Metastazı Varlığı	87/70/26				0,027	87/96			0,033
Yok		71(81,6) ^a	44(62,9) ^b	20(76,9) ^{a,b}			71(81,6)	64(66,7)	
Var		16(18,4) ^a	46(37,1) ^b	6(23,1) ^{a,b}			16(18,4)	61(33,3)	
Lenf Nodu Metastazı Varlığı	101/64/29				0,975	101/93			0,823
Yok		71(70,3)	44(68,8)	20(69)			71(70,3)	64(68,8)	
Var		30(29,7)	20(31,3)	9(31)			30(29,7)	29(31,2)	

*Pearson Ki-Kare Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, Yates Düzeltmesi, n(%).

Her bir üst simge harfi (^{a,b}) 0,05 anlamlılık düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen alt grupları ifade etmektedir.

Takip sürecinde saptanan karaciğer ve diğer organ metastazları gruplar arasında anlamlı bir fark göstermemiştir ($p>0,05$; Tablo 5.21). En yüksek orta hepatosteatoz grubunda görülen karaciğer metastazının tüm gruplarda görülme sıklığı %10,7 ile %12,7 arasındadır. %25,6 ile %36,7 arasında değişen görülme sıklığına sahip olan diğer organ metastazları ise en düşük normal grupta en yüksek ise orta hepatosteatoz grubunda saptanmıştır.

Hepatosteatozu olan hastaların tedavi sürecinde karaciğer metastazı (%12,1) ve diğer organ metastazı (%34,4) görülme sıklıkları olmayan hastalara göre daha yüksek orandadır. Ancak analiz sonucuna göre, söz konusu farklılıklar istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$; Tablo 5.21).

Tablo 5.21. Hepatosteatoz Durumuna Göre Süreçte Metastazlar

Değişkenler	$n_1/n_2/n_3$	Hepatosteatoz Durumu			p^*	n_1/n_2	Hepatosteatoz Durumu		p^*
		Normal	Orta	İleri			Normal	Hepatosteatoz	
Karaciğer Metastazı	96/63/28				0,627	96/91			0,333
Yok		80(83,3)	48(76,2)	22(78,6)			80(83,3)	70(76,9)	
Var		11(11,5)	8(12,7)	3(10,7)			11(11,5)	11(12,1)	
		5(5,2)	7(11,1)	3(10,7)			5(5,2)	10(11)	
Bilinmiyor									
Diğer Organ Metastazı	117/90/35				0,193	117/125			0,088
Yok		81(69,2)	49(54,4)	21(60)			81(69,2)	70(56)	
Var		30(25,6)	33(36,7)	10(28,6)			30(25,6)	43(34,4)	
Önceki Metastaz		6(5,1)	8(8,9)	4(11,4)			6(5,1)	12(9,6)	

*Pearson Ki-Kare Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, $n(\%)$.

Hepatosteatoz gruplarına göre hastaların evre dağılımları detaylı ve standart gruplandırma halinde Tablo 5.22'de sunulmuştur. Analiz sonuçlarına göre, hepatosteatoz durumu ile evre sınıflandırmaları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Hepatosteatoz varlığına göre yapılan iki evre karşılaştırmasında ise istatistiki açıdan anlamlı farklılıklar saptanmıştır ($p<0,05$; Tablo 5.22). Bu anlamlı farklılıkların hangi evre alt gruplarında olduğunu anlamak amacıyla Post-Hoc Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Buna göre, detaylı evre sınıflamasında 4C evresinde yer alan hastaların hepatosteatoz grubunda anlamlı olarak daha fazla görüldüğü anlaşılmıştır. Standart evre sınıflamasında da yine Evre 4'te iki grup arasında anlamlı farklılık görülmüştür. Hepatosteatoz grubunda %36,8 oranında olan Evre 4 olma durumu, normal grupta anlamlı olarak daha düşük bir oran almıştır (%24,8).

Tablo 5.22. Hepatosteatoz Durumuna Göre Evre Bilgileri

Değişkenler (n=242)	Hepatosteatoz Durumu			p*	Hepatosteatoz Durumu		p*
	Normal (n=117)	Orta (n=90)	İleri (n=35)		Normal (n=117)	Hepatosteatoz (n=125)	
Evre				0,163			0,048
0	5(4,3)	2(2,2)	1(2,9)		5(4,3) ^a	3(2,4) ^a	
1	15(12,8)	4(4,4)	3(8,6)		15(12,8) ^a	7(5,6) ^a	
2A	18(15,4)	16(17,8)	8(22,9)		18(15,4) ^a	24(19,2) ^a	
2B	0(0)	2(2,2)	1(2,9)		0(0) ^a	3(2,4) ^a	
2C	2(1,7)	2(2,2)	1(2,9)		2(1,7) ^a	3(2,4) ^a	
3A	5(4,3)	2(2,2)	2(5,7)		5(4,3) ^a	4(3,2) ^a	
3B	30(25,6)	20(22,2)	8(22,9)		30(25,6) ^a	28(22,4) ^a	
3C	13(11,1)	6(6,7)	1(2,9)		13(11,1) ^a	7(5,6) ^a	
4A	18(15,4)	15(16,7)	5(14,3)		18(15,4) ^a	20(16) ^a	
4B	11(9,4)	16(17,8)	3(8,6)		11(9,4) ^a	19(15,2) ^a	
4C	0(0)	5(5,6)	2(5,7)		0(0) ^a	7(5,6) ^b	
Evre				0,134			0,041
0	5(4,3)	2(2,2)	1(2,9)		5(4,3) ^a	3(2,4) ^a	
1	15(12,8)	4(4,4)	3(8,6)		15(12,8) ^a	7(5,6) ^a	
2	20(17,1)	20(22,2)	10(28,6)		20(17,1) ^a	30(24) ^a	
3	48(41)	28(31,1)	11(31,4)		48(41) ^a	39(31,2) ^a	
4	29(24,8)	36(40)	10(28,6)		29(24,8) ^a	46(36,8) ^b	

*Pearson Ki-Kare Testi, Monte Carlo Exact Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, n(%).

Her bir üst simge harf (^{a,b}) 0,05 anlamlılık düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen alt grupları ifade etmektedir.

Hayatını kaybeden hastaların üçlü sınıflandırmada en fazla görüldüğü grup orta hepatosteatoz grubu olmuştur (%57,8). İleri hepatosteatoz grubunda %51,4 ve normal grupta %49,6 olan hayatını kaybetme sıklığı gruplar arasında istatistiki açıdan anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0,494$; Tablo 5.23).

İkili sınıflandırmada hayatını kaybeden hastaların oranı hepatosteatoz grubunda %56'dır. Normal grupta ise bu oran %49,6 olmuştur. Yapılan analiz

sonuçları, hepatosteatoz durumuna göre mortalite oranında herhangi bir anlamlı farklılık olmadığını ortaya koymuştur ($p=0,317$; Tablo 5.23).

Tablo 5.23. Hepatosteatoz Durumuna Göre Mortalite

Değişkenler (n=242)	Hepatosteatoz Durumu			p*	Hepatosteatoz Durumu		p*
	Normal (n=117)	Orta (n=90)	İleri (n=35)		Normal (n=117)	Hepatosteatoz (n=125)	
Mortalite				0,494			0,317
Exitus	58(49,6)	52(57,8)	18(51,4)		58(49,6)	70(56)	
Sağ	59(50,4)	38(42,2)	17(48,6)		59(50,4)	55(44)	

*Pearson Ki-Kare Test, $n(\%)$.

Normal ve ileri hepatosteatoz gruplarında orta hepatosteatoz grubuna göre daha yüksek ortanca değerler aldığı görülen sağkalım süresine ilişkin yapılan analiz, bu sürenin tüm gruplarda istatistiki açıdan benzer olduğunu göstermiştir ($p=0,426$; Tablo 5.24).

İkili karşılaştırmada ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da normal gruptaki hastaların ortalama sağkalım süresinin hepatosteatoz grubuna göre 12 ay daha uzun olduğu görülmüştür. ($p=0,145$; Tablo 5.24).

Tablo 5.24. Hepatosteatoz Durumuna Göre Sağkalım

Değişkenler (n=242)	Hepatosteatoz Durumu			p ^k	Hepatosteatoz Durumu		p ⁿ
	Normal (n=117)	Orta (n=90)	İleri (n=35)		Normal (n=117)	Hepatosteatoz (n=125)	
Sağkalım (Ay)	60(26-84)	43,5(18-84)	60(14-84)	0,426	60(26-84)	48(18-84)	0,145

^kKruskal-Wallis H Test, $Med(IQR)$

ⁿMann Whitney U test, $Med(IQR)$

DM ($p=0,329$), HT ($p=0,322$), hiperlipidemi ($p=0,897$) ve ASKVH ($p=0,924$) görülme sıklıkları gruplar arasında istatistiki açıdan benzerdir. DM, HT ve hiperlipidemi orta hepatosteatoz grubunda, ASKVH ise normal grupta, istatistiki açıdan anlamlı olmasa da diğer gruplara göre yüksek oranda görülmüştür.

İkili sınıflandırmada hepatosteatozu olan hastalarda DM (%25,6) ve hiperlipidemi (%25,6); normal hastalarda ise hipertansiyon (%44,4) ve ASKVH (%19,7) varlığı daha yüksek orandadır. Ancak bu farklılıklar yine istatistiki açıdan bir anlam ifade etmemektedir ($p>0,05$; Tablo 5.25).

Tablo 5.25. Hepatosteatoz Durumuna Göre Kronik Hastalıklar

Değişkenler (n=242)	Hepatosteatoz Durumu			p*	Hepatosteatoz Durumu		p*
	Normal (n=117)	Orta (n=90)	İleri (n=35)		Normal (n=117)	Hepatosteatoz (n=125)	
Diyabetes Mellitus				0,329			0,150
Var	21(17,9)	24(26,7)	8(22,9)		21(17,9)	32(25,6)	
Yok	96(82,1)	66(73,3)	27(77,1)		96(82,1)	93(74,4)	
Hipertansiyon				0,322			0,655
Var	52(44,4)	41(45,6)	11(31,4)		52(44,4)	52(41,6)	
Yok	65(55,6)	49(54,4)	24(68,6)		65(55,6)	73(58,4)	
Hiperlipidemi				0,897			0,764
Var	28(23,9)	24(26,7)	8(22,9)		28(23,9)	32(25,6)	
Yok	89(76,1)	66(73,3)	27(77,1)		89(76,1)	93(74,4)	
Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık				0,924			0,681
Var	23(19,7)	16(17,8)	6(17,1)		23(19,7)	22(17,6)	
Yok	94(80,3)	74(82,2)	29(82,9)		94(80,3)	103(82,4)	

*Pearson Ki-Kare Test, n(%).

Tüm analizlerde hastaların soygeçmiş özelliklerinin istatistiksel açıdan benzer olduğu görülmüştür (p=0,998; Tablo 5.26).

Tablo 5.26. Hepatosteatoz Durumuna Göre Soygeçmiş Bilgileri

Değişkenler (n=242)	Hepatosteatoz Durumu			p*	Hepatosteatoz Durumu		p*
	Normal (n=117)	Orta (n=90)	İleri (n=35)		Normal (n=117)	Hepatosteatoz (n=125)	
Soygeçmiş				0,998			0,952
Özellik Yok	62(53)	51(56,7)	20(57,1)		62(53)	71(56,8)	
1. Derece Kolon CA	7(6)	5(5,6)	2(5,7)		7(6)	7(5,6)	
2. Derece ve Üzeri Kolon CA	3(2,6)	2(2,2)	1(2,9)		3(2,6)	3(2,4)	
Bilinmiyor	45(38,5)	32(35,6)	12(34,3)		45(38,5)	44(35,2)	

*Pearson Ki-Kare Testi, Monte Carlo Exact Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, n(%).

Hastaların sigara kullanım durumları da tüm analizlerde benzer oranlar almıştır (p=0,505; Tablo 5.27).

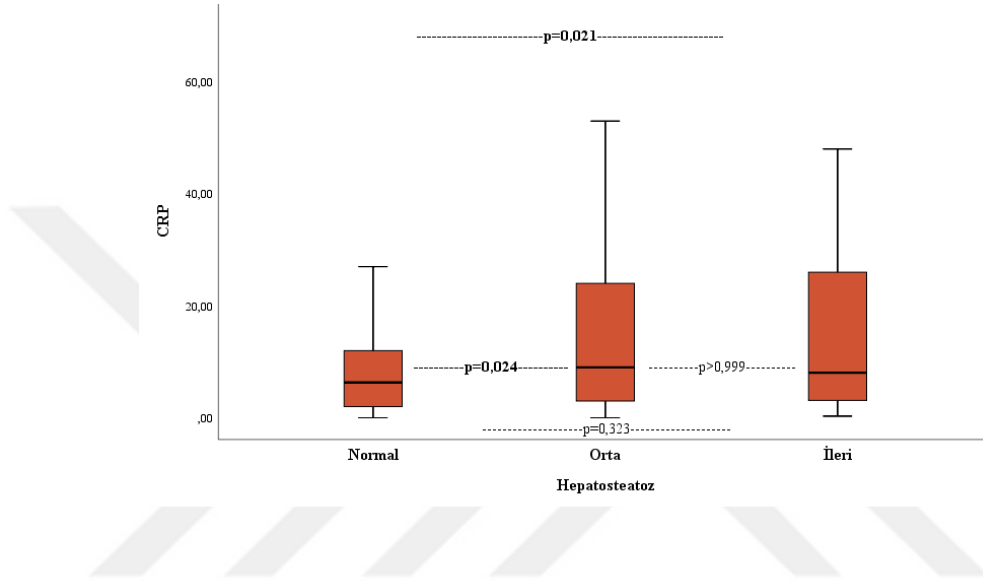
Tablo 5.27. Hepatosteatoz Durumuna Göre Sigara Kullanımı

Değişkenler (n=242)	Hepatosteatoz Durumu			p*	Hepatosteatoz Durumu		p*
	Normal (n=117)	Orta (n=90)	İleri (n=35)		Normal (n=117)	Hepatosteatoz (n=125)	
Sigara Kullanımı				0,505			0,444
Yok	57(48,7)	42(46,7)	15(42,9)		57(48,7)	57(45,6)	
Bilinmiyor	20(17,1)	23(25,6)	8(22,9)		20(17,1)	31(24,8)	
ExSmoker	16(13,7)	10(11,1)	4(11,4)		16(13,7)	14(11,2)	
1-10 P/Y	5(4,3)	7(7,8)	1(2,9)		5(4,3)	8(6,4)	
11-20 P/Y	3(2,6)	2(2,2)	3(8,6)		3(2,6)	5(4)	
>20 P/Y	16(13,7)	6(6,7)	4(11,4)		16(13,7)	10(8)	

*Pearson Ki-Kare Testi, Monte Carlo Exact Test, Fisher's Freeman Halton Exact Test, n(%).

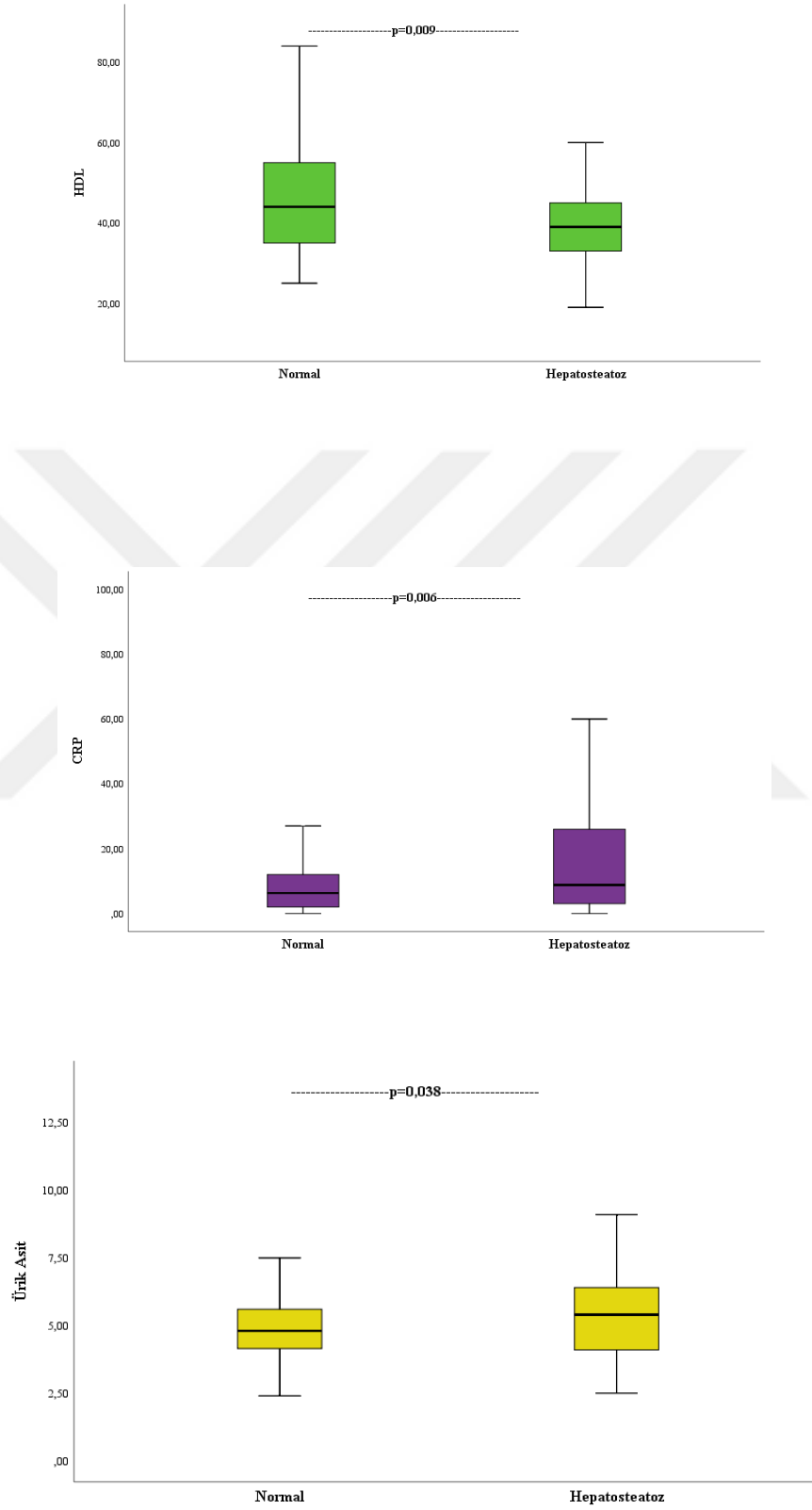
Tablo 5.28’de görülen analiz sonuçlarında, üçlü hepatosteatoz sınıflandırmasına göre anlamlı farklılığın görüldüğü tek laboratuvar parametresi CRP’dir ($p=0,021$). Post-Hoc Bonferroni düzeltmesine göre orta hepatosteatoz hastalarının CRP düzeyi, normal grupta yer alan hastalarda görülen CRP düzeyine göre anlamlı şekilde yüksektir (Şekil 5.3).

Şekil 5. 3. (Üçlü) Hepatosteatoz Durumuna Göre CRP



Hepatosteatozun varlığına göre yapılan karşılaştırmada ise HDL ($p=0,009$), CRP ($p=0,006$) ve ürik Asit ($p=0,038$) parametrelerinde iki grup arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. HDL, normal olan hastalarda; CRP ve ürik asit ise hepatosteatoz hastalarında daha yüksek değerler almıştır (Şekil 5.4).

Şekil 5. 4. (İkili) Hepatosteatoz Durumuna Göre HDL, CRP ve Ürik Asit



Tablo 5.28. Hepatosteatoz Durumuna Göre Laboratuvar Değerleri

Değişkenler	n ₁ /n ₂ /n ₃	Hepatosteatoz Durumu			p ^k	Pos-Hoc Analiz Sonuçları			n ₁ /n ₂	Hepatosteatoz Durumu		
		Normal	Orta	İleri		p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³		Normal	Orta-İleri	p
ALT	117/90/35	17(12-26)	15(11-21)	21(12-31)	0,109	-	-	-	117/125	17(12-26)	16(12-23)	0,361 ^u
ALT (√)	117/90/35	4,12(3,46-5)	3,87(3,32-4,58)	4,58(3,46-5,57)	0,102	-	-	-	117/125	4,12(3,46-5)	4(3,46-4,8)	0,372 ^u
AST	117/90/35	19(16-26)	19(15-26)	19(15-24)	0,917	-	-	-	117/125	19(16-26)	19(15-25)	0,682 ^u
GGT	113/88/32	25(16-45)	27,5(17-55,5)	34(23,5-66,5)	0,075	-	-	-	113/120	25(16-45)	31(18,5-59)	0,147 ^u
ALP	115/88/32	87(69-111)	86(70,5-109)	97(76,5-122)	0,380	-	-	-	115/120	87(69-111)	87(73-113,5)	0,554 ^u
Total Bilirubin	116/89/32	0,4(0,28-0,62)	0,43(0,32-0,59)	0,46(0,34-0,63)	0,464	-	-	-	116/121	0,4(0,28-0,62)	0,44(0,32-0,6)	0,401 ^u
Direkt Bilirubin	116/89/32	0,13(0,1-0,21)	0,14(0,1-0,2)	0,16(0,11-0,21)	0,506	-	-	-	116/121	0,13(0,1-0,21)	0,15(0,1-0,2)	0,659 ^u
Albumin	117/88/33	4,1(3,8-4,4)	4(3,65-4,3)	4,1(3,9-4,4)	0,407	-	-	-	117/121	4,1(3,8-4,4)	4,03(3,7-4,4)	0,603 ^u
Trombosit	117/90/35	308(246-395)	338,5(255-436)	304(243-420)	0,246	-	-	-	117/125	308(246-395)	327(254-431)	0,191 ^u
Trigliserit	38/28/8	129(94-193)	150,5(99-203,5)	161,5(105,5-311,5)	0,579	-	-	-	38/36	129(94-193)	154,5(100-207)	0,424 ^u
HDL	37/23/7	44(35-55)	40(33-46)	38(31-42)	0,079	-	-	-	37/30	47,43±14,49	38,92±10,55	0,009^l
LDL	38/28/8	112(81-136)	104,5(88,5-129)	120,5(91-151,5)	0,744	-	-	-	38/36	111,84±35,89	114,69±36,71	0,736 ^l
HbA1c	18/20/5	6,7(5,8-7,3)	6,65(5,95-9,65)	6,3(5,2-7,2)	0,469	-	-	-	18/25	6,7(5,8-7,3)	6,6(5,9-8,7)	0,739 ^u
CRP	117/90/34	6,3(2-12)	9(3-24)	8,05(3,1-26)	0,021	0,024	0,323	>0,999	117/124	6,3(2-12)	8,8(3,05-26)	0,006^u
Ürik Asit	99/71/27	4,8(4,1-5,6)	5,5(4-6,3)	5,2(4,1-7,2)	0,101	-	-	-	99/98	4,8(4,1-5,6)	5,4(4,1-6,4)	0,038^u
CEA	89/64/23	2(1,2-6,5)	3,2(1,36-14,5)	2(1,16-3,3)	0,132	-	-	-	89/87	2(1,2-6,5)	2,9(1,32-8,7)	0,214 ^u
CA 19-9	92/62/23	13(6,9-29,25)	16,9(8,7-60)	12(7-23)	0,142	-	-	-	92/85	13(6,9-29,25)	15,2(8,2-35)	0,281 ^u
FIB-4	115/90/35	0,95(0,72-1,42)	0,91(0,67-1,26)	0,88(0,62-1,27)	0,426	-	-	-	115/125	0,95(0,72-1,42)	0,9(0,64-1,26)	0,250 ^u

^kKruskal-Wallis H Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, *Med(IQR)*

Post-Hoc analiz sonuçlarının gösteriminde kullanılan rakamların karşılıkları şöyledir:

1: Normal

2: Orta

3: İleri

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

^lIndependent Samples T test, *Ort±SD*

Tablo 5.29’da tanı anında karaciğer metastazı varlığı ve evre sınıflandırmalarına göre mortalite oranında anlamlı bir farklılık olup olmadığına ilişkin yapılan analiz sonuçları yer almaktadır. Tüm parametrelerde mortalite oranlarının anlamlı şekilde farklılaştığı görülmüştür ($p<0,05$). Tanı anında karaciğer metastazı görülen hastalarda hayatını kaybetme oranı %96,8 iken, bu oran metastaz görülmeyen hastalarda %37,4’tür. Anlamlı farklılıkların saptandığı evre parametrelerinde anlamlılığın hangi alt kategorilerde olduğunu belirlemek amacıyla yapılan ileri analiz sonuçlarına göre detaylı evre sınıflandırmasında evre 0, evre 1, evre 2A, evre 3A ve evre 3B hastalarda hayatta kalan hastaların; evre 2C, evre 4A, evre 4B ve evre 4C hastalarda ise hayatını kaybeden hastaların oranlarının anlamlı olarak yüksek çıktığı görülmüştür. Standart evre sınıflamasında ise yalnızca Evre 4 hastalarda hayatını kaybeden hastaların oranlarının anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Diğer evrelerde ise hayatta kalan hastaların oranları anlamlı şekilde yüksektir.

Tablo 5.29. Tanıda Karaciğer Metastazı ve Evreye göre Mortalite

Değişkenler	n	Mortalite		p*
		Exitus (n=117)	Sağ (n=125)	
Karaciğer Metastazı				<0,001
Yok	179	67(37,4)	112(62,6)	
Var	63	61(96,8)	2(3,2)	
Evre				<0,001
0	8	1(12,5) ^a	7(87,5) ^b	
1	22	5(22,7) ^a	17(77,3) ^b	
2A	42	9(21,4) ^a	33(78,6) ^b	
2B	3	2(66,7) ^a	1(33,3) ^a	
2C	5	5(100) ^a	0(0) ^b	
3A	9	1(11,1) ^a	8(88,9) ^b	
3B	58	24(41,4) ^a	34(58,6) ^b	
3C	20	10(50) ^a	10(50) ^a	
4A	38	34(89,5) ^a	4(10,5) ^b	
4B	30	30(100) ^a	0(0) ^b	
4C	7	7(100) ^a	0(0) ^b	

Evre				<0,001
0	8	1(12,5) ^a	7(87,5) ^b	
1	22	5(22,7) ^a	17(77,3) ^b	
2	50	16(32) ^a	34(68) ^b	
3	87	35(40,2) ^a	52(59,8) ^b	
4	75	71(94,7) ^a	4(5,3) ^b	

*Pearson Ki-Kare Test, Yates Düzeltmesi, Fisher's Freeman Halton Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, Satır Yüzdesi, n(%).

Her bir üst simge harf (^{a,b}) 0,05 anlamlılık düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen alt grupları ifade etmektedir.

Tablo 5.30'da VKİ gruplarına göre hepatosteatoz şiddeti, karaciğer metastazı ve sağkalımda anlamlı bir farklılık olup olmadığına ilişkin analiz sonuçları görülmektedir. VKİ gruplarına göre anlamlı farklılığın görüldüğü tek parametre hepatosteatoz durumu olmuşken (p=0,024) tanı anında karaciğer metastazı (p=0,709) ve sağkalım (p=0,203) parametreleri VKİ gruplarında istatistiki açıdan benzer oran ve değerler almıştır. Hepatosteatoz durumunun hangi VKİ gruplarında anlamlı şekilde farklılaştığını anlamak amacıyla yapılan ileri analiz sonucunda, VKİ 18,5 ile 24,9 kg/m² arasında olan hastalarda hepatosteatoz açısından normal olma sıklığı (%56,1) VKİ 30 kg/m²'nin üzerindeki hastalara (%26,2) göre anlamlı şekilde yüksektir.

Tablo 5.30. VKİ Gruplarına Göre Hepatosteatoz Durumu, Tanıda Karaciğer Metastazı ve Sağkalım

Değişkenler (n=242)	VKİ Grupları				p
	<18,5 (n=7)	18,5-24,9 (n=82)	25-29,9 (n=86)	>30 (n=42)	
Hepatosteatoz Durumu					0,024*
Normal	5(71,4) ^{a,b}	46(56,1) ^b	42(48,8) ^{a,b}	11(26,2) ^a	
Orta	2(28,6) ^a	27(32,9) ^a	33(38,4) ^a	19(45,2) ^a	
İleri	0(0) ^a	9(11) ^a	11(12,8) ^a	12(28,6) ^a	
Karaciğer Metastazı					0,709*
Yok	2(28,6)	27(32,9)	23(26,7)	10(23,8)	
Var	5(71,4)	55(67,1)	63(73,3)	32(76,2)	

Sağkalım (Ay)	60(5-84)	37,5(15-84)	60(26-96)	60(30-72)	0,203 ^k
---------------	----------	-------------	-----------	-----------	--------------------

*Pearson Ki-Kare Testi, Monte Carlo Exact Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, *n*(%).

Her bir üst simge harfi (^{a,b}) 0,05 anlamlılık düzeyinde birbirinden önemli ölçüde farklılık göstermeyen alt grupları ifade etmektedir.

^kKruskal-Wallis H Test, *Med(IQR)*

Tanı anında karaciğer metastazı görülme ihtimalini etkileyebilecek risk faktörleri lojistik regresyon analiziyle incelenmiş ve bulgular Tablo 5.31 ile gösterilmiştir.

Tek değişkenli analiz hepatosteatoz ($p=0,014$), CEA düzeyi ($p<0,001$) ve CRP düzeyi ($p<0,001$) parametrelerinin tanı anında karaciğer metastazı varlığını öngörmede önemli risk faktörleri olduğunu göstermiştir. Buna göre tanı anı karaciğer metastazı riski hepatosteatoz olduğunda 2,108 kat; CEA düzeyi 1 birim arttığında 1,013 kat ve CRP düzeyi 1 birim arttığında 1,022 kat artmaktadır.

Tek değişkenli analizde anlamlı risk faktörleri olarak saptanan parametrelerin tamamı çok değişkenli analize sokulmuştur. Çok değişkenli analiz sonucunda tek değişkenli analizde anlamlı risk faktörü olarak saptanan hepatosteatoz parametresindeki anlamlılık kaybolmuştur ($p=0,355$). Ancak CEA ($p=0,003$) ve CRP düzeyi ($p=0,005$) risk faktörü olma özelliklerini korumuştur. Buradan hareketle, hepatosteatozun tek değişkenli analizde anlamlı bir risk faktörü olarak görülmesinin CEA ve CRP düzeylerinden etkilenmiş olabileceği ileri sürülebilir.

Tablo 5.31. Tanıda Karaciğer Metastazı Risk Faktörleri için Lojistik Regresyon Sonuçları

Değişkenler	Tek Değişkenli Analiz				Çok Değişkenli Analiz			
	p	OR	%95GA		p	OR	%95GA	p
Tümör Lokalizasyonu (Sağ Kolon)	0,268	1,49	0,73	3,06				
Hepatosteatoz	0,014	2,10	1,16	3,82	0,35	1,48	0,642	3,43
Yaş	0,992	1,00	0,97	1,02	5	4		1
CEA	<0,001	1,01	1,00	1,02	0,003	1,01	1,004	1,01
Ürik Asit	0,910	0,98	0,81	1,20		0		7
CRP	<0,001	1,02	1,01	1,03	0,005	1,02	1,006	1,03
		2	2	2		0		4

[†]Lojistik Regresyon Analizi.

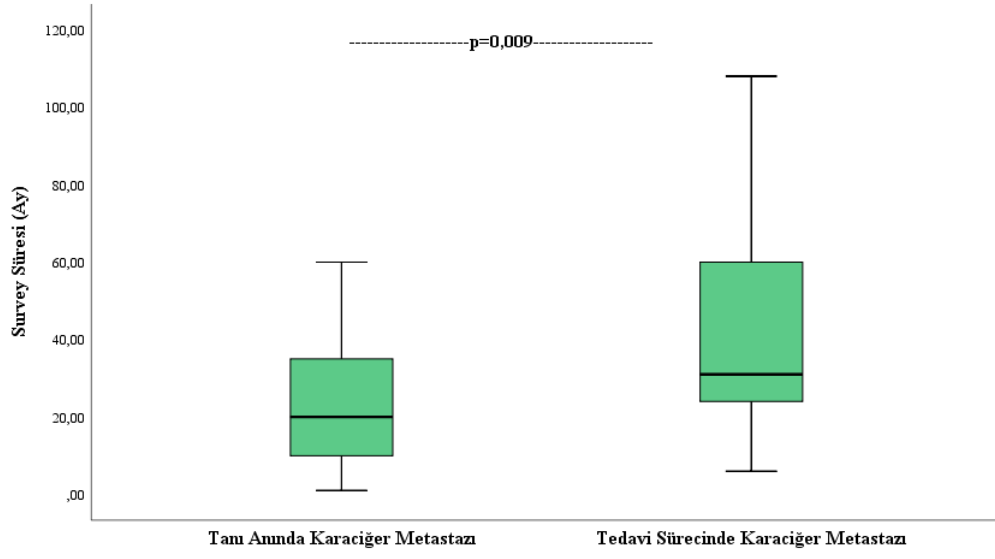
Son olarak karaciğer metastazının görülme zamanına göre sağkalımın anlamlı şekilde farklılaştığı saptanmıştır (p=0,009; Tablo 34). Takip sürecinde karaciğer metastazı saptanan hastaların sağkalım süreleri, tanı anında karaciğer metastazı belirlenen hastalara göre anlamlı şekilde yüksek görülmüştür (Grafik 5).

Tablo 5.32. Karaciğer Metastazı Görülme Zamanına Göre Sağkalım

Değişkenler	Karaciğer Metastazı Görülme Zamanı		p ^u
	Tanı Anı (n=63)	Tedavi Süreci (n=22)	
Sağkalım (Ay)	20(10-35)	31(24-60)	0,009

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

Şekil 5. 5. Karaciğer Metastazı Görülme Zamanına Göre Sağkalım



6. TARTIŞMA

MASLD; sedanter yaşam, beslenme alışkanlığımızın karbonhidrat ve işlenmiş yağ ağırlıklı olması, artan DM ve obezite prevalansı gibi birbirini etkileyen birçok faktör nedeniyle kronik karaciğer hastalığı için önemli risk faktörü olmuştur. Benzer faktörlerin kolorektal kanser gelişimi için de risk oluşturduğu bilinmektedir. KKK'lerin en sık metastaz yaptığı organ karaciğerdir ve hangi durumların karaciğer metastazı için risk faktörü olabileceği konusunda net bilgi yoktur.

Kanser taramalarının etkinliği sayesinde kolorektal kanserler daha erken safhalarda saptanabilmekte ve hastalara daha uzun/kaliteli bir yaşam sağlama hedefinde olumlu gelişmeler yaşanmaktadır.

Çalışmamızda KKK tanısı alan hastalarda MASLD varlığı ya da yokluğunun ve steatoz şiddetinin mortaliteyi nasıl etkilediği araştırılmış; ayrıca karaciğer metastazlarıyla ilişkisi incelenmiştir.

KKK tanısı alan 242 hastanın kontrastsız BT görüntüleri deneyimli bir radyolog tarafından değerlendirilmiştir. Hastalar hepatosteatoz açısından normal, orta derece hepatosteatoz ve ileri derece hepatosteatoz olarak sınıflandırılmıştır. Hepatosteatoz şiddetinin etkilerini belirlemek için parametreler üç grup arasında analiz edilmiştir. Hepatosteatozu olan ve olmayan hastaları karşılaştırmak amacıyla orta ve ileri hepatosteatoz gruplarındaki hastalar birleştirilerek normal ve herhangi bir derece hepatosteatozu olan hastalar iki grup hâlinde tekrar analiz edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda ortalama yaş 62,7 ve medyan yaş 63 olup KKK'in daha sık görüldüğü yaşlarla uyumludur. Hastaların %64,5'u kadındır ve erkek/kadın oranı 0,55'tir. Bu durum KKK'in normal epidemiyolojisinden farklıdır. Bunun sebebi çalışmaya dahil edilen hastaların geniş bir veri tabanından PET görüntülerine ulaşılabilenlerden seçilmiş olması olabilir.

WHO'nun intestinal kanser sınıflamasıyla uyumlu olarak çalışmamızda da en sık görülen tümör tipi adenokarsinomlardır(119). KKK popülasyon çalışmaları ile benzer şekilde çalışmamızda da tümörlerin yaklaşık %50'sinin yerleşim yeri

rektumdur ve rektum da dahil olmak üzere sol kolon tümörlerinin oranı daha fazladır(120).

On dokuzuncu yüzyılın başından beri yapılan çalışmalar obezitenin hepatosteatoz oluşumunda en etkili risk faktörü olduğunu göstermektedir. İlk defa 1849'da bir patolog olan Carl von Rokitansky tarafından yağlı karaciğer fazla gıda alımı ve visseral yağlanması olan çocuklarla ilişkilendirilmiştir(121). 1867'de Amerikalı bir klinisyen olan Austin Flint tarafından karaciğer yağlanmasının yaşla, yağlı beslenmeyle ve obeziteyle arttığı; tedavi olarak diyet, egzersiz ve alkolden kaçınmanın uygulanması gerektiği belirtilmiştir(121). Takip eden birçok çalışma obezitenin karaciğer yağlanması için risk faktörü olduğunu desteklerken 1979'da Michael Adler tarafından alkol kullanımı olmayan diyabetli ve obez bireylerde inflame, fibrozlu veya sirozlu karaciğer vakaları bildirilmiştir(122). Çalışmamız benzer şekilde hepatosteatozu olmayan hastaların VKİ değerlerinin, orta ve ileri hepatosteatozu olan hastalara göre anlamlı şekilde düşük olduğunu göstermiştir. VKİ $>30 \text{ kg/m}^2$, yani obez olan hastaların ileri hepatosteatoz grubunda olma sıklığı (%37,5), normal grupta olma sıklığına (%10,6) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazladır.

Çalışmamızda KRK lokalizasyonunun hepatosteatoz gruplarında farklılık göstermediği görülmüştür. Wong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise NAFLD ve NASH hastalarının genellikle sağ kolon kanserleri ile ilişkili olduğu ve ileri evre kanserli hastalarda daha fazla görüldüğü ortaya konulmuştur(123). Yine Wong'un çalışmasında NAFLD hastalarındaki kolon malign ve premalign lezyonları araştırıldığından tüm NAFLD hastalarında KRK'i olan hasta sayısı 37, NAFLD olmayan hasta sayısı ise 10'dur. Halbuki bizim çalışmamızda bu sayılar sırası ile 125 ve 117'dir. Wong'un NAFLD hastalarında çalışmamız ve literatürün aksine sağ kolon tümörünü baskın bulması hasta sayısının azlığı ile ilgili olabilir.

Çalışmamızda KRK lokalizasyonunun karaciğer metastazı ile ilişkisi bulunmamıştır. Fakat G. A. Colloca ve arkadaşları tarafından 2020'de karaciğerin senkron ve metakron metastaz risklerini araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada karaciğere senkron metastaz gelişme riski CEA yüksekliği durumunda sol taraflı kanserlerde sağ taraflı kanserlere göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır(104).

Ancak bu çalışmada hastaların karaciğer yağlanma durumu değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada senkron metastazlar tanı anından sonraki altı ayda gelişen metastazlar olarak kabul edilmiştir.

Kolon kanserinde acil operasyon ihtiyacı prognozu belirleyen önemli faktörlerden biridir. 2022 yılında yayımlanan bir meta-analiz KRK'lerde acil müdahale gerektiren vakaların TNM evrelemesinden bağımsız olarak uzun vadede elektif operasyon ihtiyacı gösteren vakalara göre daha kötü klinik sonuçlar gösterdiğini belirtmiştir (124). Çalışmamızda 242 hastadan toplam 12 tanesinin acil operasyon ihtiyacıyla başvurmuş ve bu vakaların karaciğerdeki hepatosteatoz durumuyla anlamlı ilişkisi olmadığı görülmüştür. Literatürde bu sonuçla ilgili bir çalışma bulunamamıştır. Buradan hareketle hepatosteatozun KRK kanserin klinik başvurusunda etkili olmadığı sonucuna varılabilir ancak bu bulgunun daha geniş hasta popülasyonu ile doğrulanması isabetli olacaktır.

Hepatosteatoz ile kolon polipleri ve kanserlerinin ilişkisi son yıllarda birçok çalışmada incelenmiştir. Bhatt ve arkadaşları tarafından 2014'te yapılan bir çalışmada o dönem NAFLD olarak adlandırılan vakalarda kolon polipleri görülme sıklığı değerlendirilmiş ve NAFLD hastalarında NAFLD olmayan hastalara kıyasla polip riskinin yaklaşık 2,5 kat, adenomatöz polip riskinin ise yaklaşık iki kat daha yüksek olduğu görülmüştür(125). 2020'de Blackett ve arkadaşları tarafından yayımlanan başka bir çalışmada kolorektal adenom gelişmesinde NAFLD'nin bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir ancak NAFLD neoplastik lezyonlarla ilişkili bulunmamıştır(126). Bu çalışma karaciğer biyopsisi ile yapılmış ve adenomlarla NAFLD şiddetinin (steatohepatit varlığı ya da yokluğu) ilişkisi olmadığını da ortaya koymuştur (126). 2022'de Lee ve arkadaşlarının MAFLD hastalarında KRK riskini araştırdığı bir kohort çalışması MAFLD varlığında KRK riskinin arttığını ve fibrozisli MAFLD hastalarında bu riskin daha yüksek olduğunu göstermiştir (127). Benzer şekilde Wong ve arkadaşlarının çalışmasında da basit steatozun değil, steatohepatitin hem KRK hem de ileri evre kanser için artmış bir risk teşkil ettiği görülmüştür (123).

Çalışmamızda ise kolon polipleri ile hepatosteatoz varlığı ya da şiddeti arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bunun sebebi hastaların sadece %13,2'sinde

önceden bilinen polip bilgisine ulaşılabilmesi olabilir ve bu sayının yetersiz olmasının sonuçlarımızı etkilemiş olması muhtemeldir.

Tedavide kemoterapi-radyoterapi uygulanması, ameliyat ya da bunların kombinasyonları açısından hasta grupları arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Ancak çalışma retrospektif olarak dizayn edildiği için hastaların aldığı tedaviler standardize edilememiş ve herhangi bir tedavi alan ya da almayan tüm hastaların verileri incelenmiştir. Bu durum prognozu ve sağkalımı etkileyecek faktörlerden birisi olabilir. Bu, çalışmanın geliştirilmesi gereken yönlerinden biridir.

Çalışmamızın ana amaçlarından biri hepatosteatozun KRK'de karaciğer metastazlarını nasıl etkilediğini incelemektir.

Karaciğer benzersiz ve zengin kanlanması sonucunda tümör hücreleriyle sık karşılaşan bir organdır. Çalışmalar organ içerisindeki kan dolaşımı ve karaciğer mikroçevresinin tümör hücrelerinin hayatta kalmasını ve çoğalmasını teşvik ettiğini göstermiştir ancak hepatosteatoz oluşumunun bu mikroçevreye etkisi ve metastazlara yatkınlık yaratıp yaratmadığı net değildir. Cai ve arkadaşları tarafından 2014'te retrospektif çalışmalardan yapılan bir meta-analiz kronik karaciğer hastalığı olan hastaların karaciğere KRK metastazı geliştirme riskini normal karaciğerli hastalara göre anlamlı derecede düşük bulmuştur ancak bu çalışmaya sadece MASLD değil tüm etiyolojilere bağlı kronik karaciğer hastaları dahil edilmiştir(108). Ulaşılan bu sonuç, viral hepatit hastalarının dahil edilmesi nedeniyle karaciğer içerisindeki immün sistem aktivasyonu ile tümör hücrelerinin apoptozunun indüklenmesi ve birtakım hayvan deneylerindeki tümör modelleriyle açıklanmaya çalışılmıştır ancak net bir sebep belirlenememiştir(108). Murono ve arkadaşları tarafından hepatosteatozun BT ile saptanarak değerlendirildiği çalışmada hepatosteatoz hastalarında karaciğere senkron KRK metastazının daha düşük olduğu görülmüştür fakat bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildir (109). Söz konusu çalışmada 541 normal karaciğerli KRK hastası 63 hepatosteatozlu KRK hastası ile karşılaştırılmış ve 63 hastadan iki tanesinde karaciğer metastazı izlenmiştir. Ayrıca bu çalışma da o dönem NAFLD olarak adlandırılan MASLD hastalarıyla değil kemo-radyoterapi, alkol tüketimi, virüs ve diğer nedenlere bağlı

hepatosteatoz hastalarında yapılmıştır(109). Bu çalışmada çıkan sonuç Cai ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi karaciğer içerisindeki immün sistemin aktivasyonu lehine yorumlanmış ve omega-3 yağ asitleri ile beslenen farelerde KRK'in karaciğere daha az metastaz yaptığını gösteren bir hayvan çalışması ile desteklenmeye çalışılmıştır. Ancak söz konusu hayvan çalışmasında omega-3 yağ asitleri ile beslenen hayvanlarda gösterilmiş hepatosteatoz yoktur(128). Ayrıca omega-3 yağ asitlerinin hepatosteatozdan koruyucu olarak etki gösterebileceği daha önce belirtilmiştir. Yazarlar istatistiksel olarak anlamlı olmayan bu bulgulardan yola çıkarak hepatosteatozun KRK'de karaciğer metastazından koruyucu etkisi olabileceğini önermiştir ancak bunun aksi çalışmamızda daha dengeli bir örneklem seçimi ve istatistiksel olarak anlamlı sonuçlarla gösterilmiştir.

Çalışmamız sadece MASLD'a bağlı hepatosteatoz hastalarında KRK'in karaciğer metastazı riskini inceleyen ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır ve önceki çalışmaların aksine tanı anında, yani senkron karaciğer metastazı görülme riski hepatosteatozu olan hastalarda normal karaciğerli hastalara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Hepatosteatozun karaciğere metastaz etkilerini incelemek için VanSaun ve arkadaşları tarafından 2009'da hayvanlar üzerinde dizayn edilmiş çalışmada bulgularımızla uyumlu şekilde yüksek yağlı diyetle hepatosteatozun indüklendiği ratlarda karaciğer metastazı riskinin 4,8 kat arttığı görülmüştür (111). Bu çalışmada yüksek yağlı diyetle geliştirilen hepatosteatoz modellerinde, steatozun erken evrelerinde bile displazik tümör odakları geliştiği gösterilmiştir. Bu da steatozun doğası gereği tümöral oluşumlara yatkınlık yarattığı hipotezini desteklemektedir. Ayrıca enjekte edilen KRK hücrelerinin karaciğerdeki tutunma alanlarına yönelik tanımlayıcı boyamalar yapılmış ve steatotik karaciğerlerde metastaz odaklarının çevresinde normal karaciğerlere göre daha çok sayıda infiltre edici nötrofil ve makrofaj gibi inflamatuvar hücreler gösterilmiştir(111). İnflamasyonun tümör hücrelerinin öncülü olabileceği, tümör büyümesi için de elverişli ortam sağladığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir(129). Steatohepatitin de inflamatuvar bir süreç olduğu çalışmalarla açığa çıkarılmıştır. Steatoz ya da steatohepatit tümör büyümesini teşvik edici bir dizi büyüme faktörü ve remodellingde rol alan metalloproteinazların salımını indükler(130). Bu inflamatuvar sitokinlerin ve remodelling için çalışan metalloproteinazların birçok

doku ve sistemde metastaza yatkınlık yarattığıyla ilgili kanıtlar mevcuttur (131,132). Bu bulgular doğası gereği inflamatuvar bir seyir izleyen hepatosteatozun tümör büyümesi ve metastatik tümör odaklarının gelişmesi için uygun ortam yarattığını desteklemektedir.

Ghiringhelli ve arkadaşları tarafından 2014'te yapılan bir çalışmada KRK'in senkron karaciğer metastazlarının metakron metastazlara göre daha kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (101). Bu çalışma 2020'de Colloca ve arkadaşlarının bulgularıyla da desteklenmiştir (104). Çalışmamız bu iki çalışmaya benzer şekilde tanıda karaciğer metastazı olan hastalarda sağkalım süresinin süreçte karaciğer metastazı gelişenlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde 11 ay daha kısa olduğunu göstermiştir. Karaciğer metastazı mortaliteyi arttıran bir durumdur. Çalışmamız ve literatür MASLD olanlarda KRK tanısı anında karaciğer metastazının daha sık olduğunu ve buna bağlı olarak yaşam süresinin daha kısa olabileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızda hepatosteatoz şiddeti BT görüntüleriyle orta ve ileri olarak ayrılmış ve hangi hasta grubunda karaciğere daha çok metastaz geliştiğini görmek için yapılan analizde orta hepatosteatoz grubunda karaciğer metastazları, normal ve ileri hepatosteatoz grubuna göre anlamlı şekilde daha sık görülmüştür. Bu yönüyle çalışmamız hepatosteatoz şiddeti ile metastaz etkisini karşılaştıran ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Orta şiddette hepatosteatoz grubunda metastazların daha sık görülmesi örneklem büyüklüğüne bağlı olabilir; ancak VanSaun'un farelerle yaptığı çalışmada displazik tümör odaklarının hepatosteatozun erken evrelerinde bile görülmesi hepatosteatoz evreleri arasında tümöral eğilimler açısından fark olup olmadığının incelenmesi gerektiği fikrini desteklemektedir. Bu konuda daha detaylı ve büyük çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Hao ve arkadaşlarının 2022'de yaptığı bir çalışmada karaciğer metastazları sol kolon tümörleri ile ilişkili bulunmuştur (103). Colloca ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı çalışmada ise senkron karaciğer metastazları ileri yaş, daha sık karaciğer tutulumu ve sağ kolon tümörleri ile ilişkili görülmüştür (104). Aynı çalışmada CEA düzeylerinin metastazları nasıl etkilediğini anlamak üzere yapılan regresyon analizinde senkron metastazlarda CEA yüksekliğinin sol taraflı

kanserlerde daha sık karaciğer metastazı yaptığı görülmüştür. Taniai ve arkadaşları tarafından inflamatuvar belirteçlerin KRK'in karaciğer metastazına etkisini incelemek için yapılan bir çalışmada CRP/lenfosit oranının uzun dönem kötü sonuçlarla ilişkili bir belirteç olabileceği gösterilmiştir (106). Bu çalışmalardan yola çıkılarak çalışmamızda MASLD'in karaciğer metastazlarında bağımsız bir risk faktörü olup olmadığını incelemek amacıyla tümörün lokalizasyonu, hepatosteatoz, serum CEA, CRP ve ürik asit seviyeleri arasında bir regresyon analizi yapılmıştır. Tek değişkenli analize göre hepatosteatoz, serum CEA ve CRP değerlerinin karaciğer metastazında bağımsız risk faktörü olabileceği görülse de çok değişkenli analizde hepatosteatozdaki anlamlılık durumu kaybolmuştur. Önceki çalışmalara benzer şekilde CEA seviyelerinin bağımsız risk faktörü olabileceği görülmüştür. Çalışmamız diğer çalışmalardan farklı olarak yüksek CRP seviyelerinin de karaciğer metastazı riskini öngörmede bir belirteç olarak kullanılabilme ihtimalini ortaya çıkarmıştır.

Çalışmamızda aynı zamanda tanı anında karaciğer dışı uzak organ metastazları da herhangi bir şiddette hepatosteatozu olan hastalarda hepatosteatozu olmayan hastalara göre anlamlı şekilde yüksek oranda görülmüştür. TNM'ye göre standart evrelemede evre 4 ve ayrıntılandırılmış evrelemede evre 4C'de tanı alma sıklığı hepatosteatozu olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Hepatosteatoz şiddetine göre yapılan analizde ise hastaların TNM evrelerinden bağımsız olarak diğer organ metastazlarının karaciğer metastazlarına benzer şekilde orta grup hepatosteatoz hastalarında, normal ve ileri hepatosteatoz hastalarına göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca hepatosteatozu olan hastaların tedavi sürecinde karaciğer ve diğer organ metastazı görülme sıklıkları da olmayan hastalara göre daha yüksek orandadır ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildir.

2018'de Kana Wu ve arkadaşları tarafından NAFLD ve KRK prognozunu araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada belirlenmiş prognostik göstergelerden bağımsız olarak hastalık öncesi NAFLD olan KRK hastalarının NAFLD olmayanlara kıyasla daha kötü bir prognoza sahip olduğu bulunmuştur(133). Çalışmamız bunu destekler şekilde hepatosteatoz hastalarının KRK açısından daha ileri evrelerde tanı aldığını göstermiştir. Ayrıca hepatosteatozu olan hastaların

olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da 12 ay daha kısa sağ kalım süresine sahip olduğu ve daha sık uzak organ metastazı geliştirdiği görülmüştür. Metastatik KRK hastalarının ortalama sağ kalım süresinin 32-40 ay olduğu çalışmamızın diğer bulgularıyla birlikte değerlendirildiğinde 12 aylık bu süre dikkat çekicidir (69). Hepatosteatoz şiddetine göre yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da normal ve ileri hepatosteatoz gruplarında sağkalım orta hepatosteatoz grubuna göre 12 ay daha uzun bulunmuştur. İleri evre hepatosteatozu olan daha büyük bir örneklem grubuyla bu bulgunun tekrar değerlendirilmesi sağlıklı olacaktır.

Bu bulgularla MASLD'nin KRK'de tanı anında daha ileri evrede olmakla, daha kötü prognozla ve daha kısa yaşam süresiyle ilgili olduğu çıkarılabilir. Tüm bu nedenlerden yola çıkılarak görüntülemelerle tesadüfen MASLD saptanan ve MASLD açısından risk faktörü taşıyıp skorlama sistemlerinde fibrozis riski yüksek çıkan hastalarda kolorektal kanser taramalarının daha erken başlatılması ve daha sıkı takip edilmesi gerektiği görülmektedir. Bu anlamda gelecekte MASLD hastalarının izlemi için düzenlenecek kılavuzlarda KRK taramaları ayrı bir başlık altında ele alınabilir ya da onkoloji derneklerinin tarama programlarında MASLD hastalarının yüksek riskleri vurgulanarak KRK taramalarına daha erken başlanması önerilebilir.

Metabolik sendromun tanı kriterleri arasında yer alan DM, hipertansiyon, hiperlipidemi, ASKVH parametreleri hepatosteatozu olan ve olmayan hastalarda anlamlı fark göstermemiştir. Benzer şekilde bu parametrelerde hepatosteatoz şiddetine göre de anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. VKİ ise hepatosteatozu olmayan hastalarda olanlara göre daha düşük ve ileri hepatosteatoz hastalarında obeziteyle uyumlu olma eğiliminde izlenmiştir. Bu bulgu önceki çalışmalarla paralel olarak obezite ve hepatosteatoz ilişkisini bir kez daha kanıtlamaktadır.

Hastaların laboratuvar analizlerinde serum CRP seviyelerinin hepatosteatozu olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Alt grup analizinde diğer bulgulara paralel şekilde CRP seviyelerinin orta hepatosteatoz grubunda normal gruba göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüş, ileri hepatosteatoz grubuyla anlamlı farklılık gözlenmemiştir. 2009'da

Oruç ve arkadaşları tarafından NAFLD hastalarında yapılan prospektif bir çalışmada bulgularımıza benzer şekilde serum CRP düzeylerinin NAFLD'de sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında arttığı bulunmuştur (134). 2013'te Li ve arkadaşları tarafından yüksek serum ürik asit seviyeleri metabolik sendromla ilişkilendirilmiştir (135). Çalışmamızda hepatosteatozu olan hastaların ürik asit seviyeleri olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek, HDL seviyeleri anlamlı şekilde düşük izlenmiştir. Hepatosteatoz şiddetine göre yapılan analizde ise serum ürik asit ve HDL seviyelerindeki anlamlılık kaybolmuştur. 2017'de Zheng ve arkadaşları tarafından yayımlanan bir çalışmada çalışmamıza benzer şekilde obezitesi olmayan NAFLD hastalarının diğer metabolik faktörlerden bağımsız olarak serum ürik asit seviyelerinin yüksek seyrettiği gösterilmiştir (136). 2014'te Corey ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma ise çalışmamızın desteklediği şekilde NASH hastalarında serum HDL seviyelerinin daha düşük izlendiğini göstermiştir(137). Daha yakın bir tarihte Xie ve arkadaşları tarafından yayımlanmış bir başka çalışma serum ürik asit-HDL oranının artmış NAFLD riski ve karaciğer steatozu şiddetiyle bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermiştir(138). Bulgularımız önceki çalışmaları destekler şekilde hepatosteatozun patogenezinde rol oynayan sistemik inflamasyonu desteklemektedir. Hepatosteatoz şiddetine göre anlamlılığın kaybolmasının sebebi örneklem kümesinde HDL ve ürik asit verilerine ulaşamamış hastalar olabilir. Bu nedenle söz konusu olan iki belirteç için daha ayrıntılı ve geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda birtakım kısıtlılıklar vardır. Hastaların hepatosteatoz durumları BT ölçümü gibi objektif bir yöntemle saptanmış olsa da veri setinde MASLD açısından tüm kardiyometabolik kriterlere ulaşamamıştır. Hepatosteatozu bulunan 125 hastanın 101 tanesinde en az bir kardiyometabolik kriterin varlığıyla MASLD tanısı konmuştur ancak 24 tanesinde MASLD tanısını koydurabilecek diğer verilere ulaşılmamıştır. Buna rağmen söz konusu olan 24 hastada hepatosteatoz etiyolojisini açıklayacak başka etken olmadığı doğrulanmıştır.

Tüm hastaların lipid profilleri, HbA1c ya da açlık glukozu seviyeleri, VKİ ya da bel çevresi veya tansiyon ölçümlerine dayalı verilerle saptanacak bir hasta havuzunda bulguların doğrulanması önemli olabilir.

Çalışmamızda karaciğer metastazları tanı anında (senkron) ve süreçteki metastazlar (metakron) olarak ayrılmıştır ancak senkron-metastaz tanımı konusunda otörler arasında fikir birliği yoktur. Ueno ve arkadaşları tarafından metakron metastaz birincil cerrahiden 12 ay sonraki metastaz olarak tanımlanmıştır(139). Quireze ve arkadaşları ve Mekenkamp ve arkadaşları tarafından ise metakron metastazlar KRK tanısından 6 ay sonraki metastaz olarak kabul edilmiştir(140,141). Çalışmamızda senkron metastazlar tanı anı, metakron metastazlar ise tanıdan sonraki herhangi bir zaman diliminde görülen metastaz olarak kabul edilmiştir. Ayrıca çalışmamızda saptanmış olan karaciğer metastazlarının metastazektomi durumu incelenmemiştir. Metastazektomi şansı, yapılabilmisse bu işlemin sağkalıma etkisini değerlendirmek bulguları kuvvetlendirebilir.

Tüm bu verilerin ele alındığı daha büyük bir hasta popülasyonu ile tedavi durumları standardize edilerek yapılacak çalışmalar MASLD'ın KRK'deki yeri ve prognozdaki rolü hakkında daha sağlam bilgiler sağlayabilecektir.

7. SONUÇ

Çalışmamız, MASLD varlığının KKK tanısı anında daha sık karaciğer metastazı ve daha kötü prognozla ilgili olduğunu ortaya koymuştur. KKK’de tanı anında karaciğer metastazı saptanan hastalarımızda sağkalımın anlamlı olarak daha az olduğu görülmüştür. MASLD’lı KKK hastalarına 4. evrede tanı konulması anlamlı olarak daha fazladır.



8. ÖZET

Giriş ve amaç: MASLD karaciğerde anormal yağ birikimi ile karakterize, obezite, diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi metabolik sorunlarla ilişkili kronik bir karaciğer hastalığıdır. Değişen yaşam koşulları ve beslenme alışkanlıkları MASLD sıklığını arttırmıştır. KRK dünyada en sık görülen üçüncü, kanserler arasında ölüme en sık sebep olan ikinci kanser türüdür. Çalışmamızda kurumumuzda KRK tanısı alan hastalarda MASLD varlığı veya yokluğunun ve varsa şiddetinin prognoza ve karaciğer metastazlarına etkisi araştırılarak MASLD hastalarında erken tanı ve taramaların önemine dikkat çekmek amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Retrospektif olarak merkezimizde 2014-2019 yılları arasında KRK tanısı alan 242 hasta seçildi. Bu hastaların PET-BT'deki kontrastsız BT görüntülerinden hepatosteatoz varlığı ve derecesi değerlendirildi. Hastaların cinsiyet, yaş, VKİ, kronik hastalıkları, sigara ve soygeçmiş bilgileri, önceden bilinen polip varlığı, tanı evre bilgileri, tanı anında ve takip sürecindeki metastaz durumları, laboratuvar testleri ve FIB-4 skorları incelendi. Hepatosteatoz varlığı ve yokluğunun ve varsa şiddetinin sağkalım süresi, metastazlar ve laboratuvar bulgularıyla ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşları $62,37 \pm 11,6$ olup %64,5'i kadındır. 117 hastada hepatosteatoz yokken (%48,3) 90'ı orta derece, 35'i ileri derece olmak üzere 125 hastada (%51,7) hepatosteatoz vardır. Hepatosteatoz olmayan hastaların VKİ değerleri, orta ve ileri hepatosteatoz hastalarına göre anlamlı şekilde düşüktür ($p < 0,002$). Üçlü karşılaştırmada VKİ değeri 30'un üzerinde olan hastaların ileri hepatosteatoz grubunda görülme sıklığı (%37,5), normal grupta görülme sıklığına (%10,6) göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksektir. İkili karşılaştırmada VKİ 30'un üzerinde olan hastaların oranı hepatosteatoz grubunda (%27,4), normal gruba (%10,6) göre anlamlı şekilde yüksektir. Üçlü karşılaştırmada tanı anında karaciğer metastazı ($p = 0,013$) ve diğer organ metastazı ($p = 0,027$) görülme sıklıkları hepatosteatoz gruplarında anlamlı farklılıklar göstermiştir. İkili sınıflamada tanı anında karaciğer metastazı ve diğer organ metastazı saptanma sıklıkları hepatosteatoz hastalarında normal hastalara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Hepatosteatoz varlığına göre

yapılan karşılaştırmada detaylı evre sınıflamasında 4C evresinde yer alan hastalar hepatosteatoz grubunda anlamlı olarak daha fazla görülmüştür ($p<0,05$). Hepatosteatoz grubunda %36,8 oranında olan Evre 4 olma durumu, normal grupta anlamlı olarak daha düşüktür (%24,8). Orta hepatosteatoz hastalarının CRP düzeyi, normal grupta yer alan hastalarda görülen CRP düzeyine göre anlamlı şekilde yüksektir ($p=0,021$). HDL, normal olan hastalarda ($p=0,009$); CRP ($p=0,006$) ve ürik asit ($p=0,038$) ise hepatosteatoz hastalarında daha yüksek değerler almıştır.

Hastaların tedavi kronik hastalıkları, tedavi biçimleri, polip durumları, sigara ve soygeçmiş öyküleri, FIB-4 skorları ve diğer laboratuvar değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Sonuç: Çalışmamız MASLD hastalarında KRK metastazlarını araştıran ilk çalışmadır ve KRK hastalarında MASLD varlığının daha sık karaciğer metastazıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. MASLD'lı KRK hastalarına 4. evrede tanı konulması MASLD olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha fazladır. KRK'de tanı anında karaciğer metastazı saptanan hastalarda sağkalımın anlamlı olarak daha az olduğu görülmüştür. MASLD varlığı KRK'de daha sık karaciğer metastazları ve daha kötü prognozla ilişkilidir.

Anahtar kelimeler: MASLD, kolorektal kanser, karaciğer metastazı, sağkalım

THE EFFECT OF LIVER STEATOSIS DETECTED BY COMPUTED TOMOGRAPHY (CT) ON PROGNOSIS AND LIVER METASTASES IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

9. ABSTRACT

Introduction and Objective: MASLD is a chronic liver disease characterized by abnormal fat accumulation in the liver and is associated with metabolic issues such as obesity, diabetes mellitus, hypertension, and hyperlipidemia. Changing lifestyle conditions and dietary habits have increased the prevalence of MASLD. CRC is the third most common cancer worldwide and the second leading cause of cancer-related deaths. In our study, we aimed to investigate the impact of the presence or absence of MASLD, as well as its severity if present, on prognosis and liver metastases in patients diagnosed with CRC in our institution, highlighting the importance of early diagnosis and screenings in MASLD patients.

Materials and Methods: A total of 242 patients diagnosed with CRC between 2014 and 2019 at our center were retrospectively selected. The presence and degree of hepatosteatorosis were assessed using non-contrast CT images from PET-CT scans of these patients. Gender, age, BMI, chronic diseases, smoking status, family history, history of known polyps, stage at diagnosis, metastasis status at diagnosis and during follow-up, laboratory tests, and FIB-4 scores were analyzed. The relationship between the presence or absence of hepatosteatorosis, as well as its severity if present, with survival time, metastases, and laboratory findings was investigated.

Results: The mean age of the patients included in the study was 62.37 ± 11.6 years, with 64.5% being female. While 117 patients (48.3%) did not have hepatosteatorosis, 125 patients (51.7%) had hepatosteatorosis, of which 90 were moderate and 35 were severe. The BMI values of patients without hepatosteatorosis were significantly lower than those with moderate and severe hepatosteatorosis ($p < 0.002$). In a three-group comparison, the prevalence of BMI over 30 was

significantly higher in the severe hepatosteatosis group (37.5%) compared to the normal group (10.6%). In a two-group comparison, the proportion of patients with a BMI over 30 was significantly higher in the hepatosteatosis group (27.4%) than in the normal group (10.6%). In the three-group comparison, the frequency of liver metastasis ($p=0.013$) and metastasis to other organs ($p=0.027$) at the time of diagnosis showed significant differences among the hepatosteatosis groups. In the two-group classification, the frequency of liver metastasis and metastasis to other organs at diagnosis was significantly higher in patients with hepatosteatosis than in normal patients ($p<0.05$). In a detailed staging comparison based on the presence of hepatosteatosis, patients classified as stage 4C were significantly more common in the hepatosteatosis group ($p<0.05$). The rate of stage 4 disease in the hepatosteatosis group was 36.8%, significantly higher than in the normal group (24.8%). The CRP levels of patients with moderate hepatosteatosis were significantly higher than those in the normal group ($p=0.021$). HDL levels were higher in normal patients ($p=0.009$), whereas CRP ($p=0.006$) and uric acid ($p=0.038$) levels were higher in hepatosteatosis patients. No significant relationship was found between patients' chronic diseases, treatment methods, polyp status, smoking and family history, FIB-4 scores, and other laboratory values.

Conclusion: Our study is the first to investigate CRC metastases in MASLD patients and has shown that the presence of MASLD in CRC patients is more frequently associated with liver metastasis. A significantly higher proportion of CRC patients with MASLD were diagnosed at stage 4 compared to those without MASLD. Patients with liver metastasis at the time of CRC diagnosis had significantly lower survival rates. The presence of MASLD is associated with more frequent liver metastases and a worse prognosis in CRC.

Keywords: MASLD, colorectal cancer, liver metastasis, survival

10. KAYNAKÇA

1. Israelsen M, Francque S, Tsochatzis EA, Krag A. Steatotic liver disease. *The Lancet*. 2024 Nov;404(10464):1761–78.
2. Mantovani A, Lonardo A, Stefan N, Targher G. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and extrahepatic gastrointestinal cancers. *Metabolism*. 2024 Nov;160:156014.
3. Alrushaid N, Khan FA, Al-Suhaimi E, Elaissari A. Progress and Perspectives in Colon Cancer Pathology, Diagnosis, and Treatments. *Diseases*. 2023 Oct 24;11(4):148.
4. <https://www.kanser.org/saglik/toplum/kanser-turleri-alt-kategori/erken-tani-ve-tarama>. 2025.
5. <https://tgd.org.tr/sindirim-sistemini-hastaliklari/>. 2025.
6. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, Flowers CR, Guerra CE, LaMonte SJ, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2018 Jul 30;68(4):250–81.
7. Shaukat A, Kahi CJ, Burke CA, Rabeneck L, Sauer BG, Rex DK. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. *American Journal of Gastroenterology*. 2021 Mar;116(3):458–79.
8. Fabregas JC, Ramnaraign B, George TJ. Clinical Updates for Colon Cancer Care in 2022. *Clin Colorectal Cancer*. 2022 Sep;21(3):198–203.
9. Thomas JA, Kendall BJ, Dalais C, Macdonald GA, Thrift AP. Hepatocellular and extrahepatic cancers in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2022 Sep;173:250–62.

10. Haas JT, Francque S, Staels B. Pathophysiology and Mechanisms of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annu Rev Physiol.* 2016 Feb 10;78(1):181–205.
11. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020 Jul;73(1):202–9.
12. Rinella ME, Lazarus J V., Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol.* 2023 Dec;79(6):1542–56.
13. Güncel Gastroenteroloji Dergisi • 2023;25(3): 133-144.
14. Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, Nartey YA, Pose E, Kamath PS. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol.* 2023 Aug;79(2):516–37.
15. Manne V, Handa P, Kowdley K V. Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* 2018 Feb;22(1):23–37.
16. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF- α or adiponectin? *Hepatology.* 2004 Jul;40(1):46–54.
17. Yadav A, Kataria MA, Saini V, Yadav A. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clinica Chimica Acta.* 2013 Feb;417:80–4.
18. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Clinical Investigation.* 2005 May 2;115(5):1343–51.
19. Marra F, Lotersztajn S. Pathophysiology of NASH: Perspectives for a Targeted Treatment. *Curr Pharm Des.* 2013 Jul 1;19(29):5250–69.

20. Koo SH. Nonalcoholic fatty liver disease: molecular mechanisms for the hepatic steatosis. *Clin Mol Hepatol*. 2013;19(3):210.
21. Stienstra R, Saudale F, Duval C, Keshtkar S, Groener JEM, van Rooijen N, et al. Kupffer Cells Promote Hepatic Steatosis Via Interleukin-1 β -Dependent Suppression of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α Activity. *Hepatology*. 2010 Feb;51(2):511–22.
22. Eslam M, George J. Genetic and epigenetic mechanisms of NASH. *Hepatol Int*. 2016 May 18;10(3):394–406.
23. Lee Y, Hirose H, Ohneda M, Johnson JH, McGarry JD, Unger RH. Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte-beta-cell relationships. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1994 Nov 8;91(23):10878–82.
24. Marra F, Tacke F. Roles for Chemokines in Liver Disease. *Gastroenterology*. 2014 Sep;147(3):577-594.e1.
25. Rivera CA, Adegboyega P, van Rooijen N, Tagalicud A, Allman M, Wallace M. Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2007 Oct;47(4):571–9.
26. Loomba R, Seguritan V, Li W, Long T, Klitgord N, Bhatt A, et al. Gut Microbiome-Based Metagenomic Signature for Non-invasive Detection of Advanced Fibrosis in Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cell Metab*. 2017 May;25(5):1054-1062.e5.
27. Maliken BD, Nelson JE, Klintworth HM, Beauchamp M, Yeh MM, Kowdley K V. Hepatic reticuloendothelial system cell iron deposition is associated with increased apoptosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2013 May;57(5):1806–13.
28. Nelson JE, Wilson L, Brunt EM, Yeh MM, Kleiner DE, Unalp-Arida A, et al. Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and

- histological severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2011 Feb;53(2):448–57.
29. Chen L, Xiong S, She H, Lin SW, Wang J, Tsukamoto H. Iron Causes Interactions of TAK1, p21ras, and Phosphatidylinositol 3-Kinase in Caveolae to Activate IκB Kinase in Hepatic Macrophages. *Journal of Biological Chemistry*. 2007 Feb;282(8):5582–8.
 30. Jarvis H, Craig D, Barker R, Spiers G, Stow D, Anstee QM, et al. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS Med*. 2020 Apr 30;17(4):e1003100.
 31. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Jan 29;67(1):328–57.
 32. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023 May;77(5):1797–835.
 33. OBEZİTE OBEZİTE TANI ve TEDAVİ TANI ve TEDAVİ KILAVUZU KILAVUZU [Internet]. 2024. Available from: www.temd.org.tr
 34. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *The Lancet*. 2021 Oct;398(10308):1359–76.
 35. Angulo P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *New England Journal of Medicine*. 2002 Apr 18;346(16):1221–31.
 36. Lindvig KP, Hansen TL, Madsen BS, Kjaergaard M, Møller L, Detlefsen S, et al. Diagnostic accuracy of routine liver function tests to identify patients with significant and advanced alcohol-related liver fibrosis. *Scand J Gastroenterol*. 2021 Sep 2;56(9):1088–95.

37. Armandi A, Sanavia T, Younes R, Caviglia GP, Rosso C, Govaere O, et al. Serum ferritin levels can predict long-term outcomes in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Gut*. 2024 May;73(5):825–34.
38. Miele L, Zocco MA, Pizzolante F, De Matthaeis N, Ainora ME, Liguori A, et al. Use of imaging techniques for non-invasive assessment in the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2020 Nov;112:154355.
39. Lin SC, Heba E, Wolfson T, Ang B, Gamst A, Han A, et al. Noninvasive Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Quantification of Liver Fat Using a New Quantitative Ultrasound Technique. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015 Jul;13(7):1337-1345.e6.
40. Park SH, Kim PN, Kim KW, Lee SW, Yoon SE, Park SW, et al. Macrovesicular Hepatic Steatosis in Living Liver Donors: Use of CT for Quantitative and Qualitative Assessment. *Radiology*. 2006 Apr;239(1):105–12.
41. Kwok R, Tse Y -K., Wong GL -H., Ha Y, Lee AU, Ngu MC, et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease – the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Feb 5;39(3):254–69.
42. Liu H, Fu J, Hong R, Liu L, Li F. Acoustic Radiation Force Impulse Elastography for the Non-Invasive Evaluation of Hepatic Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Systematic Review & Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Jul 1;10(7):e0127782.
43. Labyed Y, Milkowski A. Novel Method for <sc>Ultrasound-Derived</sc> Fat Fraction Using an Integrated Phantom. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2020 Dec 11;39(12):2427–38.

44. Huang YL, Cheng J, Wang Y, Xu XL, Wang SW, Wei L, et al. Hepatic steatosis using ultrasound-derived fat fraction: First technical and clinical evaluation. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2024 Feb 22;86(1–2):51–61.
45. Lai M, Afdhal NH. Liver Fibrosis Determination. *Gastroenterol Clin North Am.* 2019 Jun;48(2):281–9.
46. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2010 Sep 1;59(9):1265–9.
47. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis Progression in Nonalcoholic Fatty Liver vs Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Paired-Biopsy Studies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2015 Apr;13(4):643-654.e9.
48. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, Kanwal F, Duan Z, Temple S, et al. Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans Is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2016 Jan;14(1):124-131.e1.
49. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes†‡. *Hepatology.* 2006 Oct;44(4):865–73.
50. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2017 May 31;65(5):1557–65.
51. Millwood IY, Im PK, Bennett D, Hariri P, Yang L, Du H, et al. Alcohol intake and cause-specific mortality: conventional and genetic evidence in a prospective cohort study of 512 000 adults in China. *Lancet Public Health.* 2023 Dec;8(12):e956–67.

52. Marti-Aguado D, Calleja JL, Vilar-Gomez E, Iruzubieta P, Rodríguez-Duque JC, Del Barrio M, et al. Low-to-moderate alcohol consumption is associated with increased fibrosis in individuals with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *J Hepatol.* 2024 Dec;81(6):930–40.
53. Israelsen M, Torp N, Johansen S, Hansen CD, Hansen ED, Thorhauge K, et al. Validation of the new nomenclature of steatotic liver disease in patients with a history of excessive alcohol intake: an analysis of data from a prospective cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024 Mar;9(3):218–28.
54. Sahlman P, Nissinen M, Puukka P, Jula A, Salomaa V, Männistö S, et al. Genetic and lifestyle risk factors for advanced liver disease among men and women. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Feb 28;35(2):291–8.
55. Israelsen M, Juel HB, Detlefsen S, Madsen BS, Rasmussen DN, Larsen TR, et al. Metabolic and Genetic Risk Factors Are the Strongest Predictors of Severity of Alcohol-Related Liver Fibrosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2022 Aug;20(8):1784-1794.e9.
56. Pais R, Cariou B, Noureddin M, Francque S, Schattenberg JM, Abdelmalek MF, et al. A proposal from the liver forum for the management of comorbidities in non-alcoholic steatohepatitis therapeutic trials. *J Hepatol.* 2023 Sep;79(3):829–41.
57. Trépo E, Valenti L. Update on NAFLD genetics: From new variants to the clinic. *J Hepatol.* 2020 Jun;72(6):1196–209.
58. Tacke F, Horn P, Wai-Sun Wong V, Ratziu V, Bugianesi E, Francque S, et al. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol.* 2024 Sep;81(3):492–542.
59. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through

- Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(2):367-378.e5.
60. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley K V., McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*. 2010 May 6;362(18):1675–85.
 61. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *The Lancet*. 2010 Dec;376(9756):1916–22.
 62. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology*. 2004 May;126(5):1287–92.
 63. Ayada I, van Kleef LA, Zhang H, Liu K, Li P, Abozaid YJ, et al. Dissecting the multifaceted impact of statin use on fatty liver disease: a multidimensional study. *EBioMedicine*. 2023 Jan;87:104392.
 64. El-Serag HB, Johnson ML, Hachem C, Morgana RO. Statins Are Associated With a Reduced Risk of Hepatocellular Carcinoma in a Large Cohort of Patients With Diabetes. *Gastroenterology*. 2009 May;136(5):1601–8.
 65. Newsome PN, Ambery P. Incretins (GLP-1 receptor agonists and dual/triple agonists) and the liver. *J Hepatol*. 2023 Dec;79(6):1557–65.
 66. Brown E, Heerspink HJL, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications. *The Lancet*. 2021 Jul;398(10296):262–76.
 67. Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA, Kim WR, Roberts RO, Therneau TM, et al. Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis

- significantly improves survival of patients with diabetes. *Hepatology*. 2014 Dec 31;60(6):2008–16.
68. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May 4;71(3):209–49.
 69. Eng C, Yoshino T, Ruíz-García E, Mostafa N, Cann CG, O'Brian B, et al. Colorectal cancer. *The Lancet*. 2024 Jul;404(10449):294–310.
 70. Screening for Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2008 Nov 4;149(9):627.
 71. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024 May 4;74(3):229–63.
 72. Sullivan BA, Noujaim M, Roper J. Cause, Epidemiology, and Histology of Polyps and Pathways to Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2022 Apr;32(2):177–94.
 73. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>. 2025.
 74. Torzilli G, McCormack L, Pawlik T. Parenchyma-sparing liver resections. *International Journal of Surgery*. 2020 Oct;82:192–7.
 75. Jones RP, Poston GJ. Resection of Liver Metastases in Colorectal Cancer in the Era of Expanding Systemic Therapy. *Annu Rev Med*. 2017 Jan 14;68(1):183–96.
 76. Adam R, De Gramont A, Figueras J, Guthrie A, Kokudo N, Kunstlinger F, et al. The Oncosurgery Approach to Managing Liver Metastases from Colorectal Cancer: A Multidisciplinary International Consensus. *Oncologist*. 2012 Oct 1;17(10):1225–39.

77. Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev*. 2015 Nov;41(9):729–41.
78. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Gastroenterology Review*. 2019;14(2):89–103.
79. Vilkoite I, Tolmanis I, Abu Meri H, Polaka I, Mezmale L, Lejnieks A. Age-Based Comparative Analysis of Colorectal Cancer Colonoscopy Screening Findings. *Medicina (B Aires)*. 2023 Nov 16;59(11):2017.
80. Dworakowska D, Grossman AB. Colonic Cancer and Acromegaly. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Jun 21;10.
81. Lagergren J, Ye W, Ekblom A. Intestinal cancer after cholecystectomy: Is bile involved in carcinogenesis? *Gastroenterology*. 2001 Sep;121(3):542–7.
82. Yamada A, Komaki Y, Komaki F, Micic D, Zullo S, Sakuraba A. Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2018 Jun;19(6):758–67.
83. Gillesen S, Templeton A, Marra G, Kuo YF, Valtorta E, Shahinian VB. Risk of colorectal cancer in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2010 Dec 1;102(23):1760–70.
84. Lewandowska A, Rudzki G, Lewandowski T, Strykowska-Góra A, Rudzki S. Risk Factors for the Diagnosis of Colorectal Cancer. *Cancer Control*. 2022 Nov 9;29.
85. Gram IT, Park SY, Wilkens LR, Haiman CA, Le Marchand L. Smoking-Related Risks of Colorectal Cancer by Anatomical Subsite and Sex. *Am J Epidemiol*. 2020 Jun 1;189(6):543–53.
86. Ordóñez-Mena JM, Walter V, Schöttker B, Jenab M, O'Doherty MG, Kee F, et al. Impact of prediagnostic smoking and smoking cessation on

- colorectal cancer prognosis: a meta-analysis of individual patient data from cohorts within the CHANCES consortium. *Annals of Oncology*. 2018 Feb;29(2):472–83.
87. Zhou X, Wang L, Xiao J, Sun J, Yu L, Zhang H, et al. Alcohol consumption, <scp>DNA</scp> methylation and colorectal cancer risk: Results from pooled cohort studies and Mendelian randomization analysis. *Int J Cancer*. 2022 Jul 31;151(1):83–94.
 88. Karahalios A, Simpson JA, Baglietto L, MacInnis RJ, Hodge AM, Giles GG, et al. Change in weight and waist circumference and risk of colorectal cancer: results from the Melbourne Collaborative Cohort Study. *BMC Cancer*. 2016 Dec 25;16(1):157.
 89. Song M, Chan AT. Environmental Factors, Gut Microbiota, and Colorectal Cancer Prevention. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019 Jan;17(2):275–89.
 90. Pang Y, Kartsonaki C, Guo Y, Chen Y, Yang L, Bian Z, et al. Diabetes, plasma glucose and incidence of colorectal cancer in Chinese adults: a prospective study of 0.5 million people. *J Epidemiol Community Health* (1978). 2018 Oct;72(10):919–25.
 91. Murphy N, Song M, Papadimitriou N, Carreras-Torres R, Langenberg C, Martin RM, et al. Associations Between Glycemic Traits and Colorectal Cancer: A Mendelian Randomization Analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2022 May 9;114(5):740–52.
 92. Han F, Wu G, Zhang S, Zhang J, Zhao Y, Xu J. The association of Metabolic Syndrome and its Components with the Incidence and Survival of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Biol Sci*. 2021;17(2):487–97.
 93. Joseph Loscalzo & Anthony S. Fauci (scumbag) & Dennis L. Kasper & Stephen Hauser& Dan Longo & J. Larry Jameson. *Harrison’s Principles of Internal Medicine* 21st Edition ed2022. p. 636-4.

94. https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-staging-of-colorectal-cancer?search=colorectal%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#H109741268. 2025.
95. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, et al. Screening for Colorectal Cancer. *JAMA*. 2021 May 18;325(19):1965.
96. Weiser MR. *AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer*. *Ann Surg Oncol*. 2018 Jun 3;25(6):1454–5.
97. Clark AM, Ma B, Taylor DL, Griffith L, Wells A. Liver metastases: Microenvironments and ex-vivo models. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2016 Sep;241(15):1639–52.
98. Biasco G, Derenzini E, Grazi GL, Ercolani G, Ravaioli M, Pantaleo MA, et al. Treatment of hepatic metastases from colorectal cancer: Many doubts, some certainties. *Cancer Treat Rev*. 2006 May;32(3):214–28.
99. Chow FCL, Chok KSH. Colorectal liver metastases: An update on multidisciplinary approach. *World J Hepatol*. 2019 Feb 27;11(2):150–72.
100. Engstrand J, Strömberg C, Nilsson H, Freedman J, Jonas E. Synchronous and metachronous liver metastases in patients with colorectal cancer—towards a clinically relevant definition. *World J Surg Oncol*. 2019 Dec 26;17(1):228.
101. Ghiringhelli F, Hennequin A, Drouillard A, Lepage C, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and prognosis of synchronous and metachronous colon cancer metastases: A French population-based study. *Digestive and Liver Disease*. 2014 Sep;46(9):854–8.
102. van der Geest LGM, Lam-Boer J, Koopman M, Verhoef C, Elferink MAG, de Wilt JHW. Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases. *Clin Exp Metastasis*. 2015 Jun 22;32(5):457–65.

103. Hao M, Wang K, Ding Y, Li H, Liu Y, Ding L. Which patients are prone to suffer liver metastasis? A review of risk factors of metachronous liver metastasis of colorectal cancer. *Eur J Med Res*. 2022 Jul 25;27(1):130.
104. Colloca GA, Venturino A, Guarneri D. Different variables predict the outcome of patients with synchronous versus metachronous metastases of colorectal cancer. *Clinical and Translational Oncology*. 2020 Aug 8;22(8):1399–406.
105. Turri G, Barresi V, Valdegamberi A, Gecchele G, Conti C, Ammendola S, et al. Clinical Significance of Preoperative Inflammatory Markers in Prediction of Prognosis in Node-Negative Colon Cancer: Correlation between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Poorly Differentiated Clusters. *Biomedicines*. 2021 Jan 19;9(1):94.
106. Tanai T, Haruki K, Hamura R, Fujiwara Y, Furukawa K, Gocho T, et al. The Prognostic Significance of C-reactive Protein-To-Lymphocyte Ratio in Colorectal Liver Metastases. *Journal of Surgical Research*. 2021 Feb;258:414–21.
107. Lee JW, Stone ML, Porrett PM, Thomas SK, Komar CA, Li JH, et al. Hepatocytes direct the formation of a pro-metastatic niche in the liver. *Nature*. 2019 Mar 14;567(7747):249–52.
108. Cai B, Liao K, Song X qing, Wei W yuan, Zhuang Y, Zhang S. Patients with Chronically Diseased Livers Have Lower Incidence of Colorectal Liver Metastases: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014 Sep 29;9(9):e108618.
109. Muro K, Kitayama J, Tsuno NH, Nozawa H, Kawai K, Sunami E, et al. Hepatic steatosis is associated with lower incidence of liver metastasis from colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2013 Aug 8;28(8):1065–72.
110. Molla NW, Hassanain MM, Fadel Z, Boucher LM, Madkhali A, Altahan RM, et al. Effect of Non-Alcoholic Liver Disease on Recurrence Rate and Liver Regeneration after Liver Resection for Colorectal Liver Metastases. *Current Oncology*. 2017 Jun 1;24(3):233–43.

111. VanSaun MN, Lee IK, Washington MK, Matrisian L, Gorden DL. High Fat Diet Induced Hepatic Steatosis Establishes a Permissive Microenvironment for Colorectal Metastases and Promotes Primary Dysplasia in a Murine Model. *Am J Pathol*. 2009 Jul;175(1):355–64.
112. Vogel JD, Eskicioglu C, Weiser MR, Feingold DL, Steele SR. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2017 Oct;60(10):999–1017.
113. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018 Mar 29;378(13):1177–88.
114. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, Ehemann C, Zauberg AG, Anderson RN, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer*. 2010 Feb 7;116(3):544–73.
115. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017 Apr;66(4):683–91.
116. https://www.uptodate.com/contents/pathology-and-prognostic-determinants-of-colorectal-cancer?search=kolorektal%20kanser%20prognozu&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#H11. 2025.
117. <https://www.who.int/classifications/classification-of-diseases>.
118. Kodama Y, Ng CS, Wu TT, Ayers GD, Curley SA, Abdalla EK, et al. Comparison of CT Methods for Determining the Fat Content of the Liver. *American Journal of Roentgenology*. 2007 May;188(5):1307–12.

119. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020 Jan 13;76(2):182–8.
120. Ponz de Leon M, Marino M, Benatti P, Rossi G, Menigatti M, Pedroni M, et al. Trend of incidence, subsite distribution and staging of colorectal neoplasms in the 15-year experience of a specialised cancer registry. *Annals of Oncology*. 2004 Jun;15(6):940–6.
121. Ayonrinde OT. Historical narrative from fatty liver in the nineteenth century to contemporary NAFLD – Reconciling the present with the past. *JHEP Reports*. 2021 Jun;3(3):100261.
122. Adler M, Schaffner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med*. 1979 Nov;67(5):811–6.
123. Wong VWS, Wong GLH, Tsang SWC, Fan T, Chu WCW, Woo J, et al. High prevalence of colorectal neoplasm in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2011 Jun 1;60(6):829–36.
124. Golder AM, McMillan DC, Horgan PG, Roxburgh CSD. Determinants of emergency presentation in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2022 Mar 14;12(1):4366.
125. Bhatt BD, Lukose T, Siegel AB, Brown RS, Verna EC. Increased risk of colorectal polyps in patients with non-alcoholic fatty liver disease undergoing liver transplant evaluation. *J Gastrointest Oncol*. 2015 Oct;6(5):459–68.
126. Blackett JW, Verna EC, Lebwohl B. Increased Prevalence of Colorectal Adenomas in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-Sectional Study. *Digestive Diseases*. 2020;38(3):222–30.
127. Lee H, Lee HW, Kim SU, Chang Kim H. Metabolic Dysfunction–Associated Fatty Liver Disease Increases Colon Cancer Risk: A Nationwide Cohort Study. *Clin Transl Gastroenterol*. 2022 Jan;13(1):e00435.

128. Gutt CN, Brinkmann L, Mehrabi A, Fonouni H, Müller-Stich BP, Vetter G, et al. Dietary omega-3-polyunsaturated fatty acids prevent the development of metastases of colon carcinoma in rat liver. *Eur J Nutr.* 2007 Aug 25;46(5):279–85.
129. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002 Dec;420(6917):860–7.
130. Yu Q, Stamenkovic I. Cell surface-localized matrix metalloproteinase-9 proteolytically activates TGF-beta and promotes tumor invasion and angiogenesis. *Genes Dev.* 2000 Jan 15;14(2):163–76.
131. Germano G, Allavena P, Mantovani A. Cytokines as a key component of cancer-related inflammation. *Cytokine.* 2008 Sep;43(3):374–9.
132. Fingleton B. Matrix metalloproteinases: roles in cancer and metastasis. *Frontiers in Bioscience.* 2006;11(1):479.
133. Wu K, Zhai MZ, Weltzien EK, Cespedes Feliciano EM, Meyerhardt JA, Giovannucci E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and colorectal cancer survival. *Cancer Causes & Control.* 2019 Feb 15;30(2):165–8.
134. Oruc N, Ozutemiz O, Yuce G, Akarca US, Ersoz G, Gunsar F, et al. Serum procalcitonin and CRP levels in non-alcoholic fatty liver disease: a case control study. *BMC Gastroenterol.* 2009 Dec 17;9(1):16.
135. Li C, Hsieh MC, Chang SJ. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol.* 2013 Mar;25(2):210–6.
136. Zheng X, Gong L, Luo R, Chen H, Peng B, Ren W, et al. Serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in non-obesity Chinese adults. *Lipids Health Dis.* 2017 Dec 16;16(1):202.
137. Corey KE, Misdraji J, Gelrud L, Zheng H, Chung RT, Krauss RM. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with an atherogenic lipoprotein subfraction profile. *Lipids Health Dis.* 2014 Dec 21;13(1):100.

138. Xie Y, Huang K, Zhang X, Wu Z, Wu Y, Chu J, et al. Association of serum uric acid-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio with non-alcoholic fatty liver disease in American adults: a population-based analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2023 May 15;10.
139. Ueno H, Mochizuki H, Hatsuse K, Hase K, Yamamoto T. Indicators for Treatment Strategies of Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg*. 2000 Jan;231(1):59.
140. QUIREZE JUNIOR C, BRASIL AMS, MORAIS LK, CAMPION ER Le, TAVEIRA EJF, RASSI MC. METACHRONOUS COLORECTAL LIVER METASTASES HAS BETTER PROGNOSIS - IS IT TRUE? *Arq Gastroenterol*. 2018 Sep;55(3):258–63.
141. Mekenkamp LJM, Koopman M, Teerenstra S, van Krieken JHJM, Mol L, Nagtegaal ID, et al. Clinicopathological features and outcome in advanced colorectal cancer patients with synchronous vs metachronous metastases. *Br J Cancer*. 2010 Jul 15;103(2):159–64.

11. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

