



Sayı:269

Hazırlayan: Dr. Onur Keskin

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin sayın üyeleri;

Yeni sayımızla tekrar karşınızdayız!

Bu hafta hepatoloji alanında yayımlanan **iki güncel ve dikkat çekici makaleyi** sizler için özetledik.

İlk makalemiz, *The Lancet* dergisinde yayımlanan kapsamlı bir analizden geliyor. Bu geniş ölçekli çalışmada, **küresel kanser yükü** ayrıntılı biçimde incelenmiş; biz ise özellikle **karaciğer kanseriyle ilgili dikkat çekici bulgulara** odaklandık. Karaciğer kanserinin dünya genelindeki sıklığı, mortalite oranları ve bölgesel farklılıkları çarpıcı verilerle sunuluyor.

İkinci makalemiz ise *Hepatology* dergisinde yayımlanan ve **metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD)** üzerine odaklanan çok merkezli bir çalışmaya ait. Araştırma, **kilo değişiminin karaciğer sertliği ve karaciğerle ilişkili olayların gelişimi** üzerindeki etkisini değerlendirmiş. Bulgular, **kilo artışının hem fibroz progresyonu hem de olay sıklığıyla yakından ilişkili** olabileceğini ortaya koyuyor.

Bu iki çalışma, hem **küresel düzeyde hastalık yükünün** hem de **bireysel yaşam tarzı değişikliklerinin** hepatoloji pratiğindeki önemini bir kez daha hatırlatıyor.

“**Güncel Gelişmeler**” bölümümüzde hepatoloji alanındaki önemli ve belki de devrim niteliğindeki bir gelişmeyi özetleyeceğiz.

Ayrıca “**Genç Hepatologlar İçin Haftanın Sorusu**” köşemizde sizleri yeni bir soruyla buluşturuyoruz; geçtiğimiz haftanın sorusunun **açıklamalı yanıtını** da bu sayıda bulabilirsiniz.

Bültenimizin hem **günlük klinik uygulamalarınıza katkı sağlamasını** hem de **akademik merakınızı beslemesini** diliyoruz.

Keyifli okumalar!

MAKALE ÖZETLERİ

Küresel Karaciğer Kanseri Yüğü: Viral Azalırken Metabolik Nedenler Yükseliyor (GBD 2023)

'Lancet' dergisi son sayısında yayımlanmış olan 'The global, regional, and national burden of cancer, 1990–2023, with forecasts to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023' isimli çalışmanın karaciğer kanserine dair bulgularının özeti aşağıdadır.

2025 tarihli *The Lancet Global Burden of Disease (GBD) 2023* analizi, 1990–2023 yılları arasında karaciğer kanseri yükünü kapsamlı biçimde değerlendirmiştir. Çalışmaya göre 2023 yılında dünya genelinde **570.000 yeni karaciğer kanseri vakası** (95% UI: 500–639 bin) ve **508.000 ölüm** (451–571 bin) meydana gelmiştir. Bu değerler 1990 yılına göre sırasıyla **%110 ve %104 artışa** işaret etmektedir. Ancak yaşa göre standardize edilmiş insidans ve mortalite oranlarında sırasıyla yalnızca **%–3,4 ve %–7,6** değişim görülmüştür; bu durumun büyük ölçüde nüfus yaşlanması ve demografik büyümeden kaynaklandığı belirtilmiştir.

Alt nedenlere göre dağılım

- **Hepatit B'ye bağlı karaciğer kanseri:** 2023'te 216.000 yeni vaka ve 189.000 ölüm. 1990'a göre %70 civarında artış olmasına karşın mortalite oranı **%–20** azalmıştır.
- **Hepatit C'ye bağlı karaciğer kanseri:** 169.000 yeni vaka ve 155.000 ölüm; her iki göstergede de **%130** civarında artış saptanmıştır.
- **Alkole bağlı karaciğer kanseri:** 107.000 vaka ve 95.000 ölüm; yaklaşık **%150** oranında artış.
- **Non-alkolik steatohepatite (NASH) bağlı karaciğer kanseri:** 45.000 vaka ve 42.000 ölüm; 1990'a göre yaklaşık **%180 artışla** en hızlı yükselen alt grup olmuştur.
- **Hepatoblastoma:** 5.8 bin vaka, 3.5 bin ölüm; oranlarda belirgin değişim gözlenmemiştir.

Karaciğer kanseri, 2023'te yaklaşık **13.9 milyon DALY (disability-adjusted life years)** ile tüm kanserler arasında önde gelen mortalite nedenlerinden biri olmuştur. 1990–2023 arasında toplam DALY yükü **%76** artarken yaşa göre standardize DALY oranı **%–14** azalmıştır. HBV ve HCV'ye bağlı vakalarda azalma eğilimi sürerken, **NASH ve alkol ilişkili karaciğer kanserlerinde dramatik artış** dikkat çekmektedir.

GBD 2023 verileri, karaciğer kanserinin küresel ölçekte halen **en ölümcül kanserler arasında** olduğunu; bulaşıcı etiyolojilerdeki kontrol başarısına rağmen **metabolik ve alkol kaynaklı olguların hızla arttığını** göstermektedir. Bu bulgular, gelecek on yıllarda hepatoselüler karsinom yükünün odağının viral nedenlerden metabolik kökenlere kayacağını düşündürmektedir. (1)

	Incident cases, 2023, in thousands (95% UI)	Incident cases, percentage change 1990 to 2023 (95% UI)	Age-standardised incidence rate, 2023 (95% UI)	Age-standardised incidence rate, percentage change 1990 to 2023 (95% UI)	Deaths, 2023, in thousands (95% UI)	Deaths, percentage change 1990 to 2023 (95% UI)	Age-standardised death rate, 2023 (95% UI)	Age-standardised death rate, percentage change 1990 to 2023 (95% UI)	DALYs, 2023, in thousands (95% UI)	DALYs, percentage change 1990 to 2023 (95% UI)	Age-standardised DALY rate, 2023 (95% UI)	Age-standardised DALY rate, percentage change 1990 to 2023 (95% UI)
Liver cancer	570 (500 to 639)	109.9 (78.4 to 144.6)	6.3 (5.5 to 7.0)	-3.4 (-17.5 to 12.3)	508 (451 to 571)	104.4 (75.4 to 138.9)	5.6 (4.9 to 6.3)	-7.6 (-20.7 to 7.6)	13 900 (12 200 to 16 100)	76.5 (48.3 to 112.0)	154.8 (135.0 to 179.6)	-13.9 (-27.7 to 3.4)
Liver cancer due to hepatitis B, Level 4	216 (188 to 249)	75.3 (44.5 to 108.8)	2.4 (2.1 to 2.7)	-16.3 (-30.7 to -0.1)	189 (162 to 221)	69.6 (41.3 to 102.9)	2.1 (1.8 to 2.4)	-20.2 (-33.4 to -4.2)	6020 (5140 to 7140)	54.2 (27.2 to 88.6)	66.9 (57.1 to 79.5)	-23.3 (-36.4 to -6.2)
Liver cancer due to hepatitis C, Level 4	169 (141 to 202)	136.8 (101.9 to 175.1)	1.9 (1.6 to 2.2)	1.6 (-13.1 to 16.9)	155 (131 to 188)	130.7 (97.8 to 168.5)	1.7 (1.4 to 2.1)	-2.8 (-16.6 to 12.5)	3390 (2810 to 4160)	101.2 (69.6 to 136.7)	37.0 (30.8 to 45.4)	-10.9 (-24.6 to 4.2)
Liver cancer due to alcohol use, Level 4	107 (85.9 to 133)	159.2 (118.2 to 202.1)	1.2 (0.9 to 1.4)	14.1 (-4.0 to 32.7)	95.2 (76.4 to 118)	150.2 (112.7 to 192.9)	1.0 (0.8 to 1.3)	8.9 (-7.1 to 26.8)	2440 (1930 to 3080)	132.1 (95.1 to 175.5)	26.5 (20.9 to 33.4)	5.5 (-11.3 to 25.2)
Liver cancer due to non-alcoholic steatohepatitis, Level 4	44.9 (34.4 to 56)	183.8 (138.2 to 238.2)	0.5 (0.4 to 0.6)	26.5 (6.2 to 50.5)	41.7 (31.2 to 52.7)	179.2 (137.1 to 233.4)	0.5 (0.3 to 0.6)	21.9 (3.7 to 45.6)	1060 (810 to 1350)	147.9 (107.0 to 201.9)	11.6 (8.9 to 14.9)	16.5 (-2.1 to 42.1)
Hepatoblastoma, Level 4	5.78 (4.33 to 7.93)	-2.2 (-31.9 to 47.7)	0.1 (0.1 to 0.1)	-8.8 (-36.7 to 38.2)	3.53 (2.28 to 5.22)	-21.5 (-50.2 to 27.6)	0.1 (0.0 to 0.1)	-25.7 (-53.0 to 21.1)	310 (200 to 460)	-21.2 (-50.0 to 27.7)	4.8 (3.1 to 7.1)	-25.3 (-52.7 to 21.5)
Liver cancer due to other causes, Level 4	27.3 (21 to 33.8)	95.9 (61.7 to 132.2)	0.3 (0.2 to 0.4)	-6.5 (-21.9 to 11.3)	23.6 (18.3 to 29.5)	89.6 (62.2 to 123.2)	0.3 (0.2 to 0.3)	-11.5 (-23.4 to 4.5)	711 (554 to 886)	65.3 (38.8 to 101.8)	8.0 (6.2 to 9.9)	-16.3 (-29.6 to 1.9)
Gallbladder and biliary tract cancer	227 (197 to 263)	103.4 (82.3 to 128.3)	2.5 (2.2 to 2.9)	-15.4 (-24.1 to -5.2)	185 (161 to 218)	82.8 (63.1 to 103.2)	2.0 (1.8 to 2.4)	-25.2 (-33.2 to -17.1)	4040 (3480 to 4830)	68.7 (49.4 to 89.9)	44.0 (38.0 to 52.7)	-26.5 (-34.6 to -17.5)

MASLD’de Uzun Dönem Kilo Değişiminin Karaciğerle İlişkili Olaylar ve Karaciğer Sertliği Üzerine Etkisi

‘*Hepatology*’ dergisinde yayınlanan çok merkezli prospektif ‘*Association between longitudinal weight change and clinical outcome in individuals with MASLD*’ isimli çalışmanın özeti aşağıdadır;

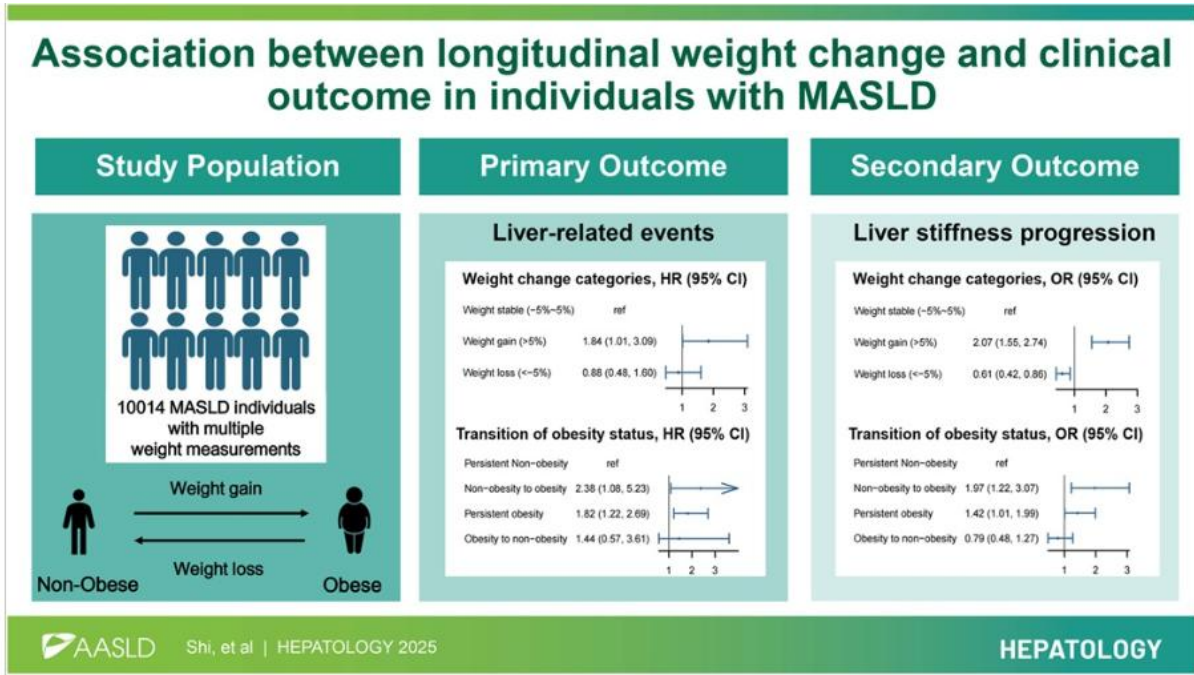
Bu çok merkezli, prospektif gözlemsel çalışmada, **metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığında (MASLD)** kilo değişiminin karaciğerle ilişkili olaylar (LRE) ve karaciğer sertliği üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Toplam **10.014 MASLD hastası**, en az iki kilo ölçümü bulunan erişkin bireylerden seçilmiştir. Ortalama 29,2 aylık izlemde, son kilo ölçümünden sonraki 12,4 aylık takipte **123 karaciğerle ilişkili olay** saptanmıştır. Hastalar kilo değişimine göre üç gruba ayrılmıştır: stabil ($\pm$ %5 değişim), kilo kaybı ($>$ %5 azalma) ve kilo artışı ($>$ %5 artış). Ayrıca obezite durumundaki değişim (obez kalma, obez olmayan kalma, obeziteye geçiş, obeziteden çıkış) de değerlendirilmiştir.

Bulgular:

- Kilo artışı $>$ %5 olan bireylerde karaciğerle ilişkili olay riski anlamlı şekilde yüksekti (aHR=1,84; %95 GA:1,01–3,09; P=0,020).
- Aynı grupta karaciğer sertliğinde progresyon riski de artmıştı (aOR=2,07; %95 GA:1,55–2,74; P<0,001).
- %5’in üzerinde kilo kaybı ise karaciğer sertliğinde iyileşme ile ilişkili bulundu.
- Sürekli obez olan veya obeziteye geçen bireylerde LRE riski daha yüksekti.

- Buna karşılık, obeziteden çıkan bireylerdeki LRE riski, sürekli obez olmayanlarla benzer düzeydeydi (aHR=1,44; %95 GA:0,57–3,61; P=0,435).

Sonuç olarak, MASLD’de kilo artışı hem **karaciğerle ilişkili olay riskini** hem de **karaciğer sertliği progresyonunu** artırırken, kilo kaybı bu olumsuz sonuçları azaltmakta ve obeziteden çıkış, klinik açıdan belirgin fayda sağlamaktadır. Çalışma, kilo kontrolünün MASLD yönetiminde yalnızca metabolik değil, aynı zamanda hepatik prognoz açısından da belirleyici olduğunu göstermektedir.(2)

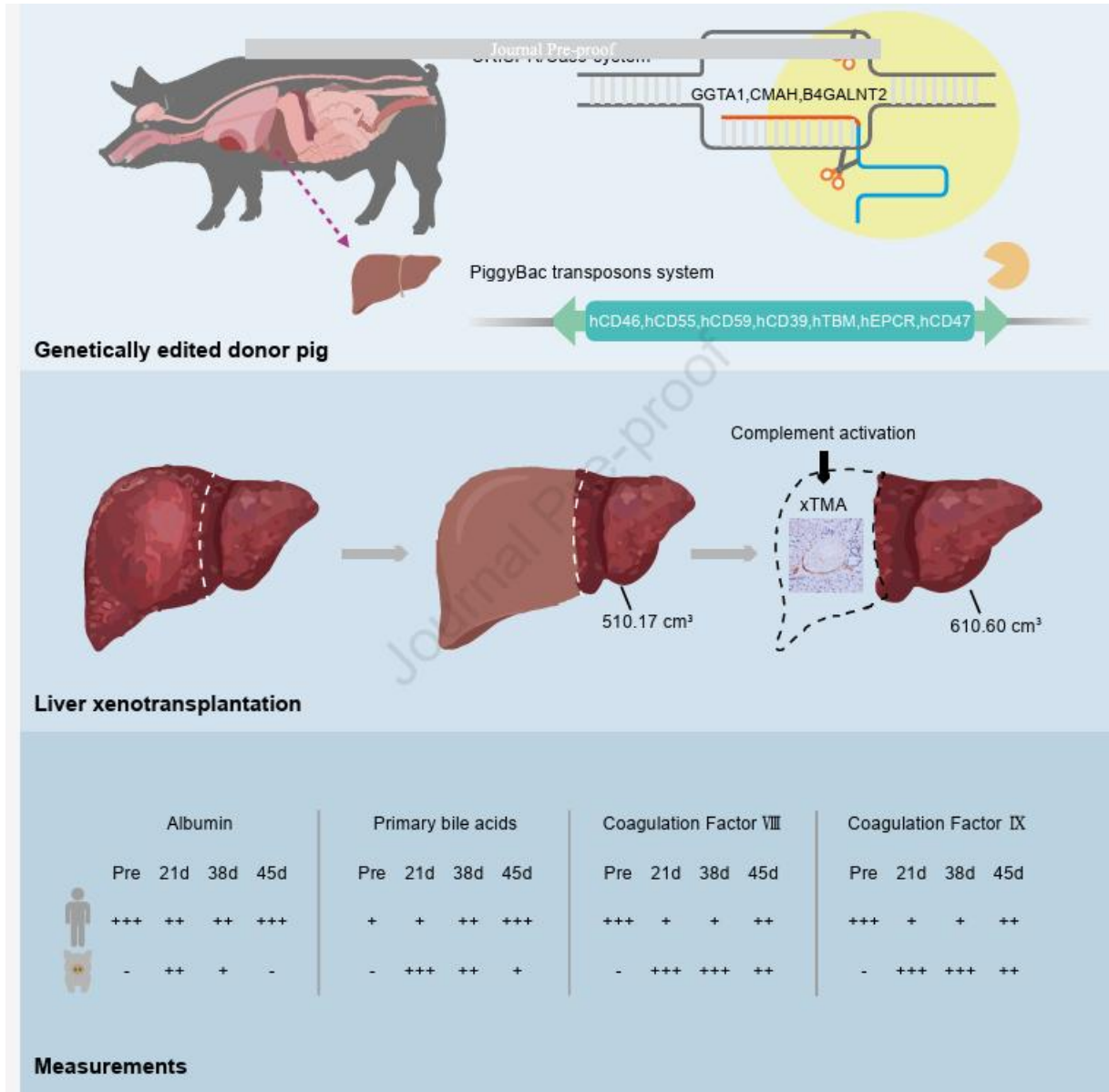


GÜNCEL GELİŞMELER

İnsana İlk Domuz Karaciğer Nakli: Hepatolojide Yeni Bir Dönüm Noktası

Journal of Hepatology dergisinde Ağustos ayında yayımlanan bir çalışma, **dünyanın ilk insan-domuz karaciğer naklini** ve hepatoloji açısından önemini ele almaktadır. Genetik olarak **10 gen düzenlenmiş domuz karaciğeri**, HBV ilişkili siroz ve sağ lobda büyük (15 cm) rüptüre HCC’si olan 71 yaşındaki bir hastaya sağ hepatektomi sonrası sağ hepatik fossaya auxiliary (tamamlayıcı, yardımcı) greft olarak nakledilmiştir. Greft 2 saat içinde fonksiyon göstermiş, **safra, albümin ve pıhtılaşma faktörleri** üretmiş; erken dönemde **rejeksiyon gelişmemiştir**. Ancak işlevsel kapasitesi sınırlı kalmış, **38. günde trombotik mikroanjiyopati** nedeniyle çıkarılmıştır. Donör domuzlar **patojenlerden arındırılmış** ve **PERV-A/B/C virüsleri** inaktive edilmiştir.

Yazarlar, bu girişimi **kanıt-kavram düzeyinde bir dönüm noktası** olarak tanımlamaktadır. Uzun dönem sağkalım ve hematolojik komplikasyonlar halen önemli engellerdir. Çalışma, gelecekte **akut karaciğer yetmezliği** veya **nakle köprü tedavisi** senaryolarında xenotransplantasyonun sınırlı ama umut verici bir seçenek olabileceğini göstermektedir.(3)



GENÇ HEPATOLOGLAR İÇİN HAFTANIN SORUSU

Kronik hepatit B virüs enfeksiyonuna bağlı **HBeAg negatif kompanze karaciğer sirozu** bulunan 48 yaşındaki erkek hasta, **tenofovir disoproksil (TDF)** tedavisi altında başarılı bir şekilde izlenmektedir (HBV-DNA saptanamaz düzeyde, aminotransferazlar >5 yıldır normal). TDF tedavisi altındaki son kan testinde **HBsAg kaybı** saptanmıştır.

Öneriniz nedir?

A. HBsAg kaybına rağmen, hastada siroz bulunduğu için **TDF uzun dönemde sürdürülmelidir**.

B. HBsAg kaybı doğrulandıktan sonra, anti-HBs serokonversiyonu olsa da olmasa da TDF kesilmelidir.

C. Kılavuzlar arasında görüş birliği bulunmadığından, A ve B her ikisi de makul seçeneklerdir.

Cevap: Önümüzdeki hafta açıklamalı olarak verilecektir.

GEÇEN HAFTAKİ SORUNUN CEVABI

75 yaşında, HCV ilişkili kompanse sirozu olan, geçmişinde sigara öyküsü bulunan, diyabeti iyi kontrol altında ve vücut kitle indeksi (VKİ) 28 kg/m² olan bir erkek hasta, **Haziran 2017’de doğrudan etkili antiviral (DAA)** tedavisiyle başarılı şekilde tedavi edilmiştir. Tedavi sonrasında transaminaz düzeyleri normal seyretmiştir (tedavi öncesi karaciğer sertliği: 21 kPa).

Hasta, her 6 ayda bir ultrasonografi (US) ile düzenli olarak izlenmiştir. **Aralık 2024’te yapılan son US’de, S5 segmentinde 29 mm’lik bir lezyon** saptanmıştır. Ardından yapılan **kontrastlı MR** incelemesi, **37 mm’lik tek bir “LI-RADS 5” nodülün** varlığını doğrulamıştır; lezyon subkapsüler yerleşimli olup **makrovasküler invazyon veya ekstrahepatik yayılım** saptanmamıştır.

Toraks BT’sinde akciğer metastazı bulgusu izlenmemiştir. Hasta asemptomatik olup **karaciğer fonksiyonları korunmuştur** (Child–Pugh A, MELD-Na 8, trombosit sayısı 115 × 10⁹/L, total bilirubin 1.5 mg/dL). **AFP düzeyi 106 ng/dL’dir. 2023 yılında yapılan son endoskopide** özofagus varislerine ait bulgu saptanmamıştır.

Bu hastada aşağıdakilerden hangisi konuyla ilgili rehberlere göre daha uygun bir yaklaşımdır?

A. Çok yönlü bir değerlendirme sonrasında, hasta cerrahi rezeksiyon ile tedavi edilebilir; ancak adjuvan tedavi önerilmemektedir.

B. Cerrahi rezeksiyondan kaçınılmalı, bunun yerine lokal-bölgesel tedavi, özellikle termal ablasyon (radyofrekans veya mikrodalga) yöntemi tercih edilmelidir. Nüks riski nedeniyle adjuvan tedavi önerilmelidir.

C. Hasta, kesin HCC tanısı için histolojik doğrulama yapıldıktan ve lokal-bölgesel tedaviyle tümör küçültülmesi veya evre düşürülmesi sağlandıktan sonra karaciğer rezeksiyonu için değerlendirilebilir. Adjuvan tedavi önerilmez.

D. Çok yönlü bir değerlendirme sonrasında, hasta minimal invaziv cerrahi yöntemlerin uygulanabildiği durumlarda cerrahi rezeksiyon ile tedavi edilebilir. Eğer yüksek nüks riski özellikleri saptanırsa adjuvan tedavi düşünülmelidir.

Cevap: Sirozlu hastalarda **hepatoselüler karsinom (HCC)** rezeksiyonuna karar verirken, karaciğer fonksiyonları, portal hipertansiyon varlığı, rezeksiyonun kapsamı, gelecekteki karaciğer artık hacminin (future liver remnant) yeterliliği, performans durumu ve komorbiditeler dahil olmak üzere **çok parametrelili bileşik bir değerlendirme** esas alınmalıdır. Bu yaklaşım, **perioperatif mortalitenin %3'ün altında ve morbiditenin %20'nin altında** tutulmasını amaçlar.

Karaciğer fonksiyonlarının korunduğu ve yeterli kalan karaciğer hacminin sağlanabileceği sirozlu hastalarda, **2 cm'den büyük tek HCC lezyonları için cerrahi rezeksiyon** önerilmektedir. Cerrahi riskin kabul edilebilir düzeyde öngörüldüğü durumlarda, **karaciğer rezeksiyonu (veya karaciğer nakli)**, kronik karaciğer hastalıklarında HCC tedavisinde küratif stratejinin bir parçası olarak değerlendirilmelidir.

Retrospektif seriler, **rezeksiyonun hem "Milan kriterlerini" karşılayan hem de karşılamayan hastalarda** lokorejyonel tedavilere kıyasla **daha üstün sağkalım sonuçları** sağladığını göstermektedir. Bu bulgu, toplam 5.986 hastayı içeren 18 yüksek kaliteli çalışmanın meta-analiziyle de desteklenmiştir.

Cerrahi teknik açısından EASL kılavuzu, uygun eğitimli merkezlerde, mümkün olduğunda **laparoskopik veya minimal invaziv yaklaşımların** tercih edilmesini önermektedir; özellikle uygun lokalizasyondaki ve küçük tümörlerde bu yöntemlerin uygulanabilirliği vurgulanmaktadır.

Adjuvan tedavi (rezeksiyon veya ablasyon sonrası mikroskopik artık hastalığı ortadan kaldırmayı, nüks oranını azaltmayı ve hastalıksız ile genel sağkalımı artırmayı hedefler) **HCC'de önerilmemektedir.**

Her ne kadar **immünoterapinin HCC tedavisindeki rolü artmakta** ve adjuvan kullanımını değerlendiren birçok klinik çalışma devam etmekte olsa da, **klinik uygulamayı destekleyen veri henüz bulunmamaktadır. (4)**

KAYNAKLAR

1. Collaborators GBDC. The global, regional, and national burden of cancer, 1990-2023, with forecasts to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. Lancet. 2025;406(10512):1565-86.
2. Shi Y, Zhou R, Kim SU, Yip TC, Tsochatzis E, Petta S, et al. Association between longitudinal weight change and clinical outcome in individuals with MASLD. Hepatology. 2025.
3. Zhang W, Xu Q, Xu K, Jiang R, Wang S, Zheng M, et al. Genetically engineered pig-to-human liver xenotransplantation. J Hepatol. 2025.
4. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2025;82(2):315-74.