



Sayı:271

Hazırlayan: Dr. Onur Keskin

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin sayın üyeleri;

Yeni sayımızla yeniden birlikteyiz!

Bu hafta hepatoloji literatürüne yön veren iki güncel ve dikkat çekici makaleyi sizler için derledik.

İlk çalışma **Hepatology** dergisinde yayımlandı ve karaciğer nakli adayı HSK hastalarında nakil öncesi kullanılan **immün kontrol noktası inhibitörlerinin (ICI)** “washout” süresi ile **posttransplant rejeksiyon riski** arasındaki ilişkiyi değerlendirdi.

İkinci makale ise **Journal of Hepatology**'de yayımlandı ve **fosfatidiletanol (PEth)** düzeylerinin MASLD/MetALD/ALD ayırımında ve **majör karaciğer olaylarını** öngörmede biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırdı.

“**Güncel Gelişmeler**” bölümümüzde, AGA tarafından yayımlanan **asit, volüm yüklenmesi ve hiponatremi yönetimine** ilişkin yeni klinik uygulama güncellemelerinin kısa özetini bulacaksınız.

Her sayıda olduğu gibi, “**Genç Hepatologlar İçin Haftanın Sorusu**” köşemizde bu hafta da yeni bir soru sizi bekliyor; geçtiğimiz haftanın sorusunun açıklamalı yanıtı da yine bu sayıda yer alıyor.

Bültenimizin hem günlük klinik kararlarınıza yol göstermesini hem de akademik ilginizi beslemesini diliyoruz.

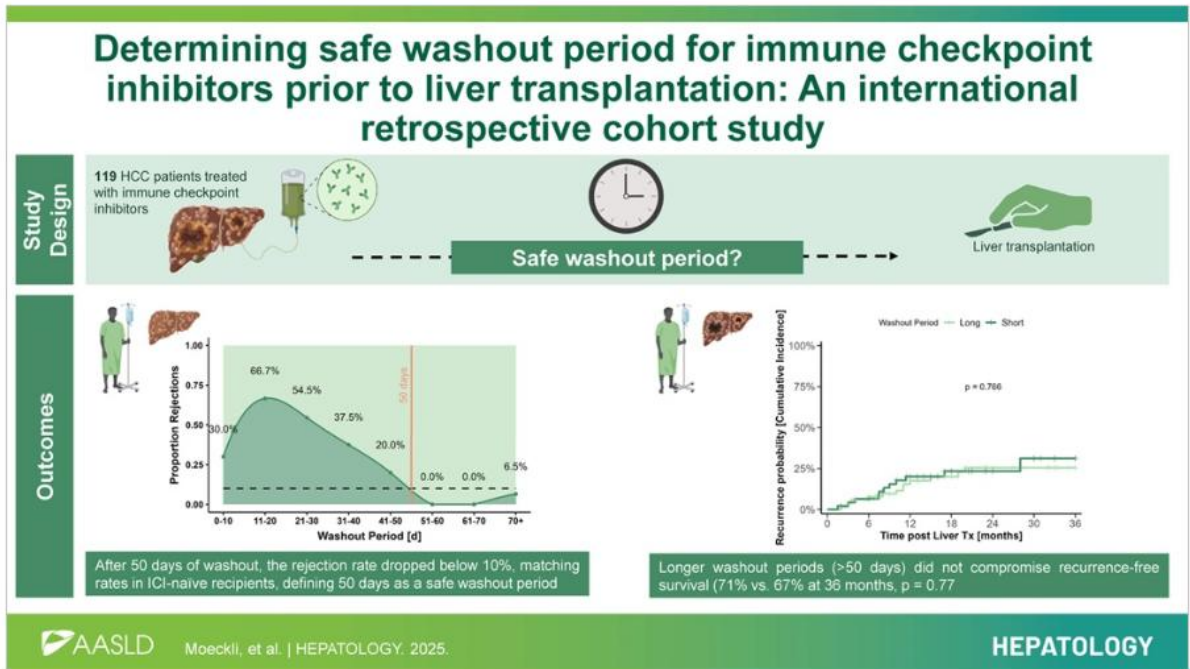
Keyifli okumalar!

MAKALE ÖZETLERİ

Karaciğer Nakli Öncesi İCI Kullanımı ve Washout Süresinin Rejeksiyon Riski ile İlişkisi

'Hepatology' dergisi son sayısında yayımlanmış olan 'Determining safe washout period for immune checkpoint inhibitors prior to liver transplantation: An international retrospective cohort study' isimli, çok merkezli çalışmanın özeti aşağıdadır.

Immune checkpoint inhibitörleri (ICI) karaciğer nakli adaylarında artan sıklıkla kullanılsa da posttransplant rejeksiyon riski konusunda belirsizlik sürmektedir. Bu uluslararası retrospektif kohortta, nakil öncesi ICI alan 119 ileri evre HCC hastasında rejeksiyon, greft kaybı ve rekürrens oranları, özellikle son ICI dozu ile nakil arasındaki "washout" süresine göre incelendi. **Toplam 24 hastada (%20,2) ortalanca 9. günde rejeksiyon gelişti; daha kısa washout süreleriyle rejeksiyon riski arasında doğrusal bir ilişki izlendi. Buna göre, 30 günden kısa washout süresi (OR 21,3) ile 30–50 gün aralığı (OR 9,48), ≥50 güne kıyasla belirgin olarak daha yüksek rejeksiyon riski ile ilişkiliydi.** Rejeksiyon gelişen hastaların %25'inde greft kaybı gözlemlendi. Donör veya greft ile ilişkili herhangi bir faktör rejeksiyonla ilişkili bulunmadı. Buna karşın washout süresinin uzaması, 36. aydaki rekürrenssiz sağkalım üzerinde anlamlı bir fark oluşturmadı (uzun vs kısa washout: %71 vs %67; p=0,71). Bulgular, ≥50 günlük washout süresinin rejeksiyon açısından güvenli olduğunu düşündürmekle birlikte, klinik pratiği yönlendirecek kesin öneriler için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.(1)



PEth düzeyleriyle MASLD/MetALD/ALD ayrımı ve karaciğer olay riski

'Journal of Hepatology' dergisinde yayımlanan İsveç / Stockholm County sağlık veritabanları kullanılarak yapılan 'Phosphatidylethanol levels distinguish steatotic liver

disease subgroups and are associated with risk of major liver outcomes' isimli çalışmanın özeti aşağıdadır;

Fosfatidiletanol (PEth), yakın dönem alkol tüketiminin spesifik bir biyobelirteci olup bu çalışmada PEth'in steatozlu karaciğer hastalığı (SLD) alt tiplerinin yeniden sınıflanmasındaki rolü ve majör karaciğer ilişkili olumsuz olayların (MALO) öngörüsü ile ilişkisi incelendi. Stockholm County veritabanından PEth ölçümü mevcut 46.406 birey dahil edildi ve MASLD, MetALD ve ALD alt grupları PEth kesim değerlerine göre yeniden tanımlandı. Başlangıçta MASLD olarak kodlanan 6.377 hastanın üçte birinde sınıflamada değişiklik gerektiği görüldü;

- %20'sinde PEth 0.05–0.30 $\mu\text{mol/L}$ olup MetALD ile uyumlu;

- %13'ünde >0.30 $\mu\text{mol/L}$ olup ALD ile uyumlu düzeyler mevcuttu.

Toplam 185.172 kişi-yılı izlemde 858 ilk MALO olayı kaydedildi; risk grupları arasında kademeli bir dağılım izlendi;

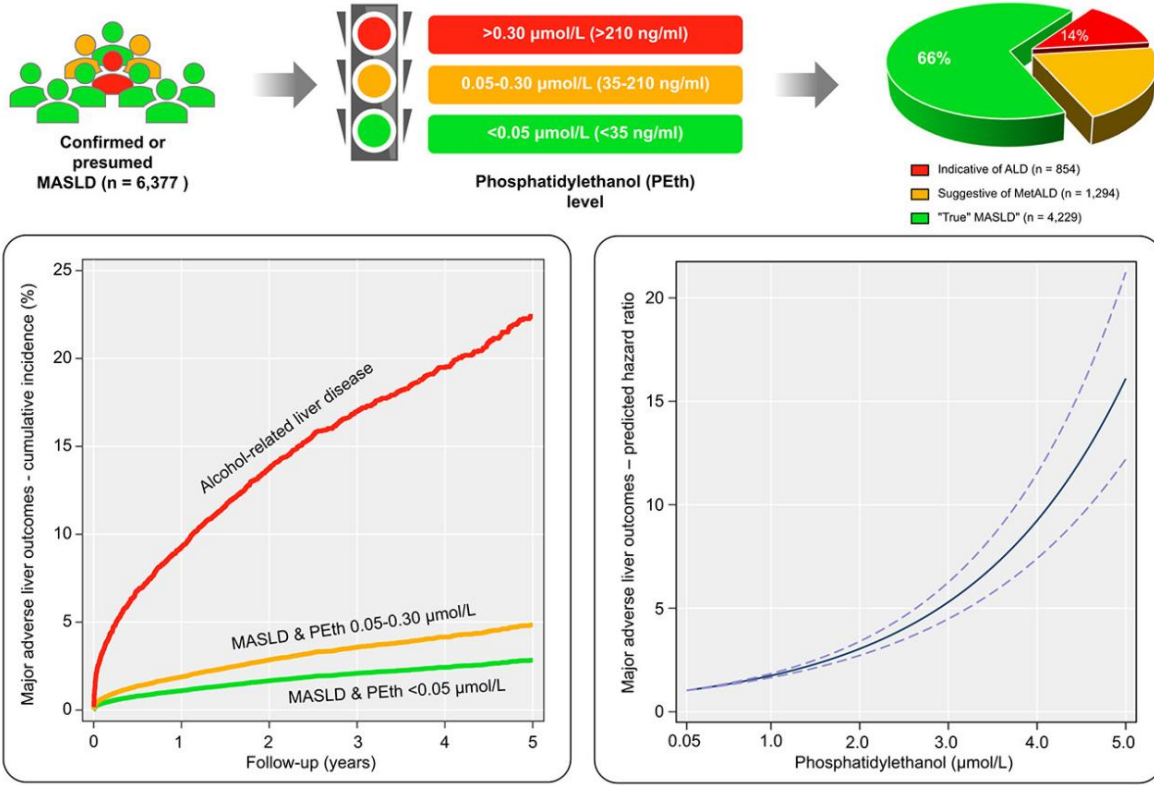
- MALO insidansı ALD > MetALD > MASLD sırası ile en yüksekte düşüğe doğru ilerledi.

Çok değişkenli Cox modellerinde, sirotik olmayan MASLD & PEth 0.05–0.30 $\mu\text{mol/L}$ grubunda referans MASLD & PEth <0.05 $\mu\text{mol/L}$ 'e göre anlamlı risk artışı saptandı → **aHR 1.75 (95% GA 1.12–2.74).**

ALD grubunda risk en yüksek düzeydeydi → **aHR 3.98 (95% GA 2.82–5.61).**

PEth düzeyindeki artış, siroz olmayan bireylerde olay riskiyle pozitif ilişkiliydi; **- her 0.10 $\mu\text{mol/L}$ artış için aHR 1.05 (95% GA 1.04–1.06).**

Buna karşın sirotik hastalarda PEth düzeyi ile MALO riski arasında anlamlı ilişki gözlenmedi. Bulgular, PEth düzeylerinin SLD alt tiplerinin ayırımına katkı sunduğunu ve siroz öncesi dönemde bileşik karaciğer sonuçlarının öngörüsü ile ilişkili olduğunu göstermektedir.(2)

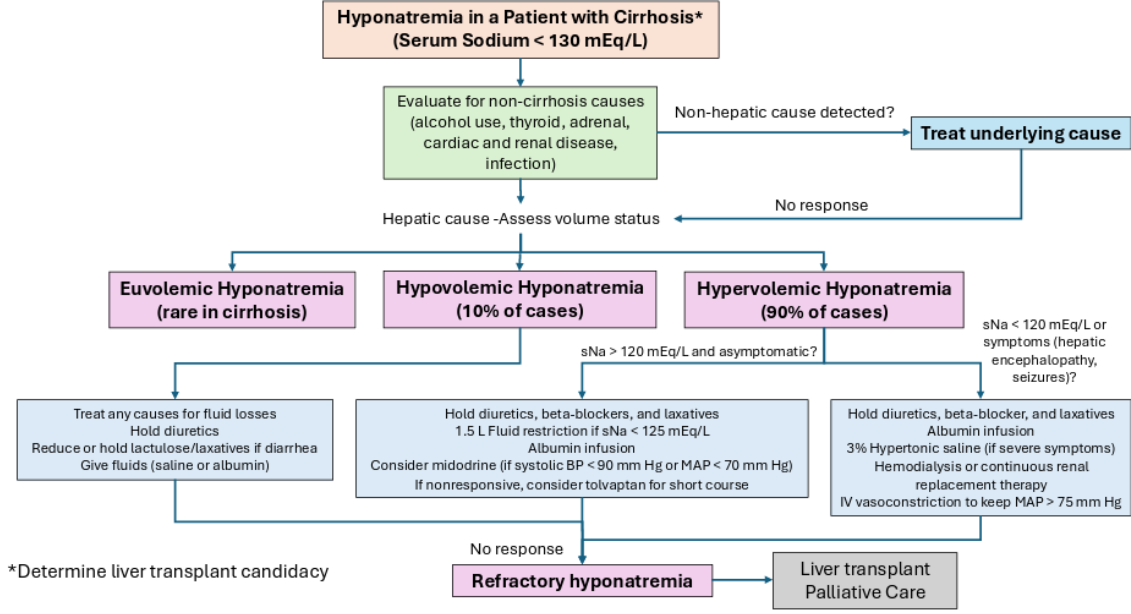


GÜNCEL GELİŞMELER

AGA (Amerikan Gastroenteroloji Derneği) 20 Ekim 2025'te siroz hastalarında asit, volüm yüklenmesi ve hiponatremi konusunda yeni bir güncelleme yayınladı. Buradaki kritik önerilerden bir kısmı aşağıdadır;

- Refrakter asit/hidrotoraks varlığında MELD skoru ne olursa olsun transplant değerlendirmesine yönlendirme vurgusu
- **Hepatik hidrotoraksın mortalite riskinin refrakter asitten daha yüksek olduğunun altı net şekilde çizilmiş** ve bu nedenle erken TIPS / transplant yaklaşımı daha agresif önerilmiş
- Refrakter hiponatremide vaptanların yeri “nadiren – kısa süreli – transplant köprüsü amaçlı” şeklinde daraltılmış
- Hepatik hidrotoraksta göğüs tüpü yerleştirmenin mortaliteyi artırdığı uyarısı belirgin şekilde yeniden ve sert tonda vurgulanmış.
- **Alfa-pump'in (alfapump) ABD'de onay aldığı ve refrakter asitte seçenek olarak yer bulduğu ilk CPU rehberlerinden biri olması dikkate değer**

Bu rehberde yer alan hiponatremi algoritmasını da sizinle paylaşmak istedik.(3)



GENÇ HEPATOLOGLAR İÇİN HAFTANIN SORUSU

Mesleksel bir maruziyet sonrası karaciğer hasarının paterni, ALT ve ALP değerlerinin üst limitin katları (ULN) şeklinde ifade edilerek **ALT/ALP oranının (R)** kullanıldığı Uluslararası Konsensus kriterlerine göre sınıflandırılır.

Aşağıdakilerden hangisi bu sınıflamaya göre **hepatoselüler paterni** tanımlar?

- A. Oran >2 ve <5
- B. Oran ≤2
- C. Oran ≥5
- D. Oran >1.5 ve <2

Cevap: Önümüzdeki hafta açıklamalı olarak verilecektir.

GEÇEN HAFTAKİ SORUNUN CEVABI

66 yaşındaki erkek bir hasta, alkol ilişkili karaciğer hastalığına bağlı dekompanse siroz (Child-Pugh C) ve **karaciğer nakli bekleme listesinde** bulunuyor; ayrıca segment VII'de 34 mm boyutunda bir hepatoselüler karsinom (HCC) odağı ve segment VI'da 10 mm'lik uydu nodülü mevcut. MELD skoru 29'dur.

Aşağıdaki beyin ölümü gerçekleşmiş donörlerden hangisi bu alıcı için potansiyel olarak uygun kabul edilebilir?

- A) Gleason skoru 8 olan prostat kanseri bulunan donör
B) Non-Hodgkin foliküler lenfoma öyküsü olup 1 yıldır remisyonda olan donör
C) **Sağ böbrekte 20 mm'lik renal hücreli karsinom bulunan donör**
D) Evre II medüller tiroit karsinomu olan donör

Cevap: EASL kılavuzlarına göre prostat kanseri, evre $\leq$ pT2 ve Gleason skoru 3+3 olduğunda kabul edilebilir risk grubunda değerlendirilebilir. Gleason skoru 8 olan bir donör ise malignite transmisyon riski daha yüksek olduğundan kabul edilemez.

Non-Hodgkin folliküler lenfoma öyküsü olan donörler, yalnızca **en az 10 yıl remisyonda olmaları halinde** kabul edilebilir. Bu olguda remisyon süresi kısa olduğundan donör kabul edilemez.

4 cm'den küçük böbrek tümörleri, malignite transmisyon riski çok düşük olan lezyonlardır ve bu nedenle bu donör karaciğer nakli için potansiyel olarak kabul edilebilir.

Medüller tiroid karsinomu, malignite transmisyonu açısından yüksek riskli bir tümör olarak kabul edilir ve EASL kılavuzlarına göre bu donör kabul edilemez.(4)

KAYNAKLAR

1. Moeckli B, Wassmer CH, El Hajji S, Kumar R, Rodrigues Ribeiro J, Tabrizian P, et al. Determining safe washout period for immune checkpoint inhibitors prior to liver transplantation: An international retrospective cohort study. *Hepatology*. 2025;82(5):1122-37.
2. Vaz J, Nasr P, Helander A, Shang Y, Wester A, Strandberg R, et al. Phosphatidylethanol levels distinguish steatotic liver disease subgroups and are associated with risk of major liver outcomes. *J Hepatol*. 2025;83(5):1011-22.
3. Orman ES, Fortune BE, John BV, Asrani SK. AGA Clinical Practice Update on the Management of Ascites, Volume Overload, and Hyponatremia in Cirrhosis: Expert Review. *Gastroenterology*. 2025.
4. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on liver transplantation. *J Hepatol*. 2024;81(6):1040-86.