



Sayı:289

Hazırlayan: Dr. Onur Keskin

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin değerli üyeleri,

Yeni sayımızla yeniden karşınızdayız.

Bu hafta hepatoloji literatüründe öne çıkan iki önemli çalışmayı sizler için derledik.

İlk makalemiz, *Gut* dergisinde yayımlanan ve ebeveyn obezitesinin erişkin çocuklarda **MASLD riski** üzerindeki etkisini araştıran dikkat çekici bir çalışmanın sonuçlarına odaklanmaktadır.

İkinci makalemiz ise *Clinical Gastroenterology and Hepatology* dergisinde yayımlanan ve Amerika Birleşik Devletleri'nde **kompanse ileri kronik karaciğer hastalığının (cACLD) prevalansını** inceleyen geniş çaplı bir çalışmanın bulgularını ele almaktadır.

“Güncel Gelişmeler” bölümümüzde bu hafta, **Alfa-1 antitripsin eksikliği (AATD)** tedavisine ilişkin güncel bir gelişmeye yer veriyoruz.

Her zamanki gibi **“Genç Hepatologlar İçin Haftanın Sorusu”** köşemizde yeni bir soru sizleri beklerken, geçen haftanın sorusunun açıklamalı yanıtını da bu sayımızda bulabilirsiniz.

Bu sayının günlük klinik pratiğinize katkı sağlamasını ve bilimsel merakınızı canlı tutmasını diliyoruz.

Keyifli okumalar!

MAKALE ÖZETLERİ

Ebeveyn Obezitesi ve Erişkin Çocuklarda MASLD Riski

Gut dergisinde geçtiğimiz günlerde çevrim içi yayımlanan ‘*Parental obesity and risk of metabolic dysfunction associated steatotic liver disease in adult offspring: UK birth cohort study*’ isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

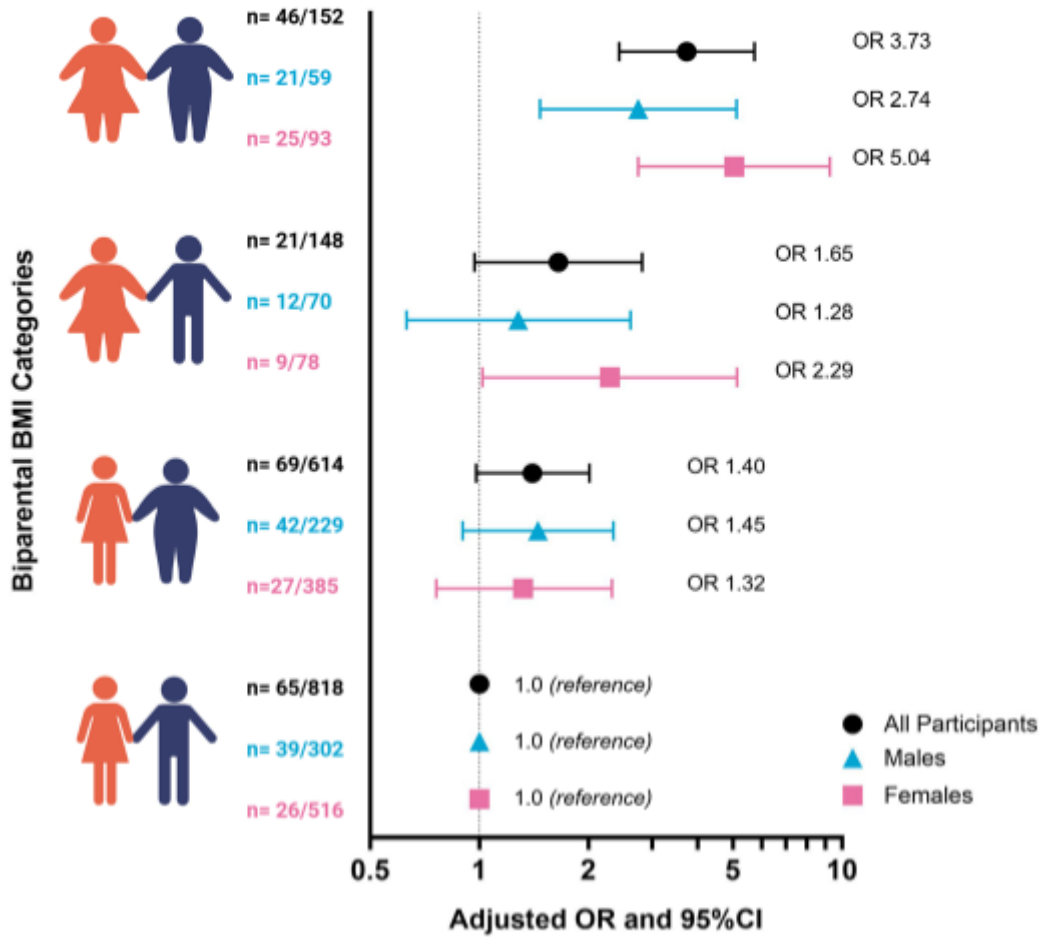
Bu prospektif doğum kohort çalışmasında, gebelik öncesi ebeveyn adipositesinin erişkin dönemde çocuklarda **metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD)** gelişme riski üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Analizler, Birleşik Krallık'ta yürütülen **Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)** kohortundan 24 yaşına kadar izlenen **1933 bireyi** kapsamaktadır. MASLD tanısı, transient elastografi ile saptanan hepatik steatoz ve en az bir kardiyometabolik risk faktörünün varlığına göre tanımlanmıştır. Çalışmada ebeveynlerin gebelik öncesi vücut kitle indeksleri ile erişkin dönemde çocuklarda MASLD gelişimi arasındaki ilişki ve çocukluk dönemindeki adipositenin bu ilişkideki aracılık rolü değerlendirilmiştir.

Çalışmanın başlıca bulguları şu şekilde özetlenebilir:

- 24 yaşındaki katılımcılarda **MASLD prevalansı %10.4** olarak saptanmıştır.
- **Maternal BMI'de her 1 kg/m² artış**, çocuklarda MASLD gelişme olasılığını **%10 artırmıştır** (OR 1.10; %95 GA 1.06–1.14).
- **Paternal BMI'de her 1 kg/m² artış**, MASLD riskini **%9 artırmıştır** (OR 1.09; %95 GA 1.04–1.13).
- Gebelik öncesinde **maternal fazla kilolu olma durumu** çocuklarda MASLD için **OR 1.79**, **maternal obezite** ise **OR 2.97** ile ilişkilidir.
- **Paternal fazla kilolu olma** (OR 1.53) ve **paternal obezite** (OR 1.71) de benzer şekilde artmış risk ile ilişkilidir.
- **Her iki ebeveynin de fazla kilolu veya obez olması**, çocuklarda MASLD gelişme olasılığını **3.73 kat artırmıştır** (OR 3.73; %95 GA 2.43–5.73).
- Nedensel aracılık analizlerinde, **çocukluk döneminde biriken aşırı BMI'nin (7–17 yaş)** ebeveyn obezitesi ile MASLD arasındaki ilişkinin **%67'sini açıkladığı** gösterilmiştir.
- Çocukluk BMI trajektörileri ise toplam etkinin yaklaşık **%9'unu** açıklamıştır.

Sonuç olarak, hem maternal hem de paternal gebelik öncesi obezite erişkin dönemde çocuklarda MASLD gelişimi ile bağımsız olarak ilişkilidir. Bu ilişki büyük ölçüde çocukluk döneminde biriken aşırı adiposite aracılığıyla ortaya çıkmaktadır. Bulgular, **MASLD riskinin yaşam boyu yaklaşım çerçevesinde, özellikle gebelik öncesi ebeveyn ağırlığı ve çocukluk dönemi obezitesinin önlenmesi yoluyla azaltılabileceğini** düşündürmektedir.(1)

Makalenin önemli bulgularını özetleyen görsel aşağıda gösterilmiştir.



ABD Genel Popülasyonunda Kompanse İleri Karaciğer Hastalığının Prevalansı

Clinical Gastroenterology and Hepatology dergisinde geçen ay yayımlanan ‘*Epidemiology of Compensated Advanced Chronic Liver Disease (cACLD) in the United States: Insights From the National Health and Nutrition Examination Survey, 2017-2020*’ isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

Bu çalışma, ABD genel popülasyonunda **kompanse ileri kronik karaciğer hastalığı (cACLD)** prevalansını ve ilişkili klinik özellikleri değerlendirmek amacıyla **NHANES 2017–2020 veritabanı** kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Analizde transient elastografi yapılan erişkin bireyler değerlendirilmiş ve **Baveno VII kriterlerine göre karaciğer sertliği ölçümü (LSM)** kullanılarak cACLD tanımlanmıştır.

Çalışmaya transient elastografi sonucu bulunan **8318 erişkin birey** dahil edilmiştir. Katılımcılar LSM değerlerine göre **cACLD (>15 kPa)**, **olası cACLD (10–15 kPa)** ve

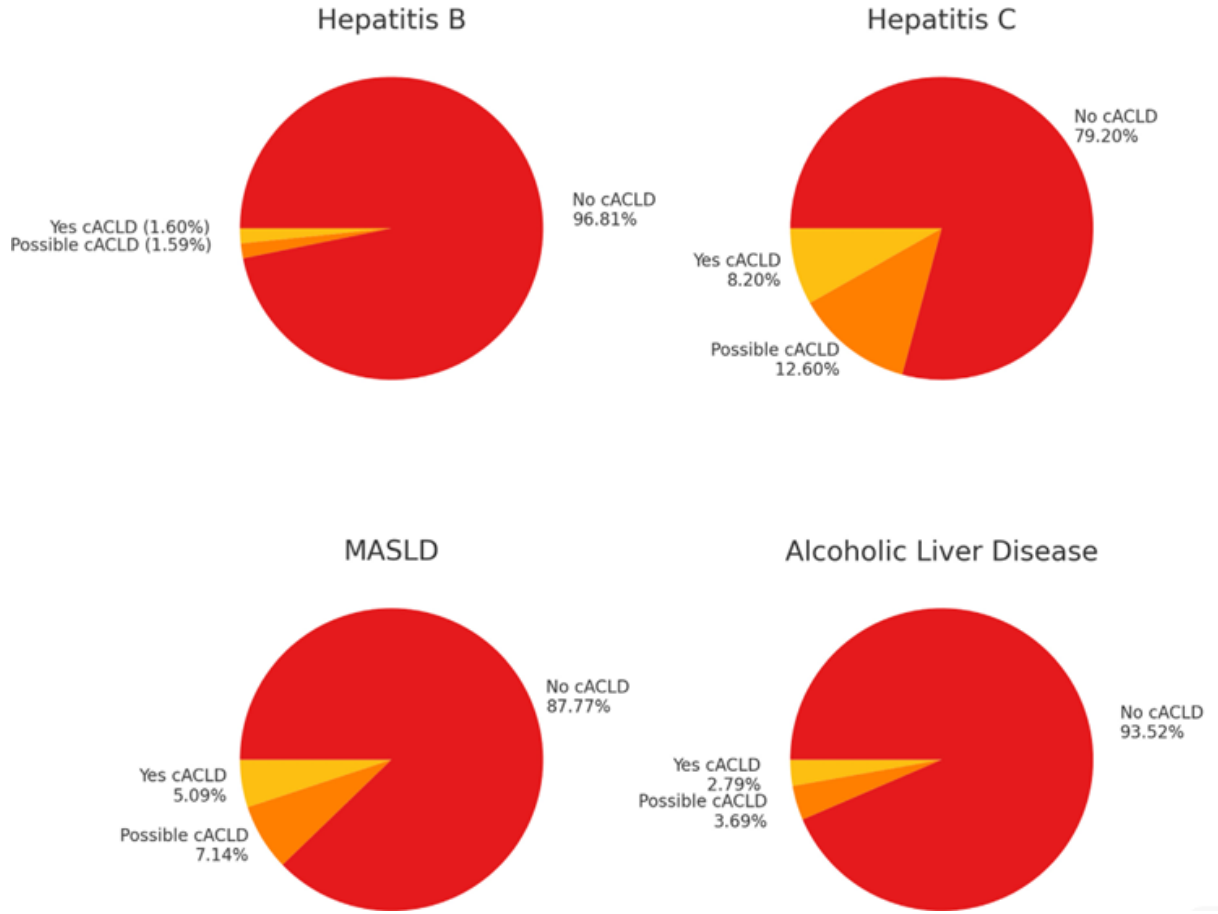
cACLD dışlanan (<10 kPa) olarak sınıflandırılmıştır. Analizler NHANES örneklem ağırlıkları kullanılarak ABD genel nüfusunu temsil edecek şekilde yapılmıştır.

Çalışmanın başlıca bulguları şunlardır:

- **ABD erişkin popülasyonunda cACLD prevalansı %2,4** (yaklaşık **5,5 milyon kişi**) olarak hesaplanmıştır.
- **Olası cACLD prevalansı %3,5** olup yaklaşık **8 milyon kişiyi** temsil etmektedir.
- cACLD grubunun **%65,9'u erkek** olup hastalar ortalama olarak daha ileri yaş grubundadır.
- cACLD hastalarında metabolik komorbiditeler belirgin olarak daha sıktır:
 - **Obezite:** %81,5
 - **Diyabet:** %40,8
 - **Hipertansiyon:** %67,1
- Hastaların **%85'inden fazlası karaciğer hastalığının farkında değildir**, bu durum erken tanı açısından önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır.
- cACLD etiyojileri incelendiğinde en sık neden:
 - **MASLD:** %61
 - **Aşırı alkol kullanımı:** %12
 - **Hepatit C:** %7,1
 - **Hepatit B:** %0,9
- Laboratuvar değerlendirmesinde cACLD grubunda **AST, ALT ve ALP düzeyleri daha yüksek, trombosit sayısı ve HDL düzeyleri daha düşük** bulunmuştur.
- Ayrıca cACLD veya olası cACLD hastalarının yaklaşık yarısının klinik olarak anlamlı portal hipertansiyon (CSPH) açısından riskli olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak bu çalışma, ABD'de cACLD'nin toplum temelli popülasyonda beklenenden daha yüksek bir prevalansa sahip olduğunu göstermektedir. Özellikle metabolik sendrom bileşenleri ile güçlü ilişkisi ve hastaların büyük bölümünün hastalıklarının farkında olmaması, erken tanı stratejilerinin ve noninvaziv tarama yöntemlerinin daha yaygın kullanılmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır.(2)

Prevalence of cACLD Across Different Liver Conditions



GÜNCEL GELİŞMELER

TSRA-196'ya FDA'dan Fast Track ve Orphan Drug Statüsü

Alfa-1 antitripsin eksikliği (AATD) tedavisi için geliştirilen **TSRA-196** adlı in vivo gen düzenleme tedavisi, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından **Fast Track** ve **Orphan Drug** statüsü aldı. TSRA-196, **SERPINA1** genindeki **patojenik mutasyonu hedefleyerek karaciğerde fonksiyonel alfa-1 antitripsin üretimini yeniden sağlamayı** amaçlayan yenilikçi bir gen düzenleme yaklaşımıdır. Program kapsamında **tek doz intravenöz uygulamanın güvenlik ve biyobelirteç etkilerini değerlendiren Faz 1/2 klinik çalışma** başlatılmıştır. Preklinik veriler, karaciğerde etkili gen düzenleme ve olumlu güvenlik bulgularını göstermektedir. Bu gelişme, AATD'de semptom kontrolüne yönelik mevcut tedavilerin ötesine geçerek **hastalığın genetik nedenini hedefleyen potansiyel hastalık modifiye edici bir yaklaşım** açısından önemli bir adım olarak değerlendirilmektedir.

GENÇ HEPATOLOGLAR İÇİN HAFTANIN SORUSU

45 yaşında bir erkek hasta, bariatrik cerrahi planlaması kapsamında değerlendirilmek üzere hepatoloji polikliniğine yönlendirilmiştir. Hastada karaciğer enzimlerinde yükselme mevcuttur (AST 78 U/L [Üst sınır: 50], ALT 91 U/L [Üst sınır: 50] ve GGT 186 U/L [Üst sınır: 60]); ALP normaldir. Serum bilirubin düzeyi (0.91 mg/dL), albümin (3.8 g/dL) ve INR (1) normaldir; trombosit sayısı 156 G/L'dir. Hasta 134 kg ağırlığında olup BMI değeri 41.35'tir. Tip 2 diyabet nedeniyle metformin ve arteriyel hipertansiyon için amlodipin kullanmaktadır. Hastanın alkol kullanım bozukluğu öyküsü yoktur ve iki yıldır tamamen alkol abstinansı mevcuttur; iki yıl önce yapılan karaciğer biyopsisinde **MASH'e bağlı siroz** tanısı konulmuştur. Ultrasonografide steatoz, nodüler karaciğer yüzeyi, portal ven trombozu olmaması, dalak boyutunun 13 cm olması ve portosistemik şant lehine bulgu olmaması izlenmiştir. Yakın zamanda yapılan özofagogastroduodenoskopide varis saptanmamıştır.

Aşağıdaki değerlendirme ve klinik karara ilişkin hangisi en uygundur?

A. Hasta kompanse ve karaciğer fonksiyonları korunmuş olduğundan (Child–Turcotte–Pugh A), ameliyat öncesinde ek bir değerlendirmeye gerek yoktur. Hepatoloji açısından hasta her tür bariatrik cerrahi için uygundur.

B. VOCAL-Penn skorunun hesaplanması dışında ek bir inceleme gerekli değildir. Klinik karar yalnızca tahmini risk hesaplamasına göre verilir.

C. VOCAL-Penn skorunun hesaplanmasına ek olarak, **klinik olarak anlamlı portal hipertansiyon olasılığını değerlendirmek için noninvaziv testler** çok yönlü risk değerlendirmesinin bir parçası olarak uygulanmalıdır. Klinik karar bu sonuçlara göre verilmelidir.

D. Ek değerlendirmeye gerek yoktur ve hasta ameliyat öncesi **transjuguler portosistemik şant (TIPS)** yerleştirilmesi açısından değerlendirilmelidir.

E. Bariatrik cerrahi genel olarak **kompanse ileri kronik karaciğer hastalığında kontrendike** olduğundan ek değerlendirmeye gerek yoktur

Cevap: Önümüzdeki hafta açıklamalı olarak verilecektir.

GEÇEN HAFTAKİ SORUNUN CEVABI

Üç yaşında bir erkek çocuk, ebeveynlerinin sağ tarafta abdominal bir kitle fark etmesi üzerine değerlendirilmek üzere yönlendirilmiştir. Hastanın tıbbi öyküsünde 35. gebelik haftasında

prematüre doğum ve o dönemde düşük doğum ağırlığı olduğu bilinmektedir. Bunun dışında büyüme ve gelişimi normal seyretmiş ve gelişim basamaklarını yaşına uygun şekilde tamamlamıştır.

Fizik muayenesinde sağ üst kadranda sert bir kitle saptanmakta olup, bunun dışında muayene bulguları doğaldır.

Abdominal ultrasonografide karaciğer sağ lobunda **3 cm boyutunda tek bir hiperekojen lezyon** izlenmiştir. Ardından yapılan **batın ve pelvis BT incelemesi**, sağ lobda **3 cm boyutunda hipoattenüe ve heterojen karakterde bir lezyonu** doğrulamıştır.

Toraks BT incelemesinde metastaz lehine bulgu saptanmamıştır.

Laboratuvar sonuçları şu şekildedir:

- AST: 31
- ALT: 29
- ALP: 115
- Total bilirubin: 0.9 mg/dL
- Trombosit: 450.000/mm³
- **AFP: 90.000 ng/mL**

Yönetimde bir sonraki en uygun adım hangisidir?

A) Tanıyı doğrulamak amacıyla perkütan biyopsi yapılması

B) Neoadjuvan kemoterapi ile birlikte cerrahi rezeksiyon açısından değerlendirilmek üzere yönlendirilmesi

C) Karaciğer nakli değerlendirmesi için yönlendirilmesi

D) Sistemik kemoterapi için yönlendirilmesi⁴

CEVAP: Bu öykü ve görüntüleme bulguları **hepatoblastoma** ile uyumludur. En iyi sağkalım sonuçları, **cerrahi rezeksiyon ile birlikte perioperatif (yani neoadjuvan) kemoterapi** uygulanmasıyla elde edilir. Eğer tümör **rezektabl değilse, karaciğer transplantasyonu** düşünülebilir.

A seçeneği yanlıştır, çünkü hepatoblastomalar **yüksek derecede vasküler tümörlerdir**; bu nedenle **perkütan iğne biyopsisi önerilmez**. Tanı için biyopsi gerekiyorsa **açık cerrahi biyopsi tercih edilir**.

ANA NOKTA:

Hepatoblastoma genellikle **3 yaşın altındaki çocuklarda**, çoğu zaman **asemptomatik sağ üst kadranda kitlesi** olarak ortaya çıkar. Erkeklerde ve **Kafkas kökenli çocuklarda** daha sık görülür. **AFP düzeyi genellikle 100.000–300.000** arasında olabilir. Lezyonlar yüksek derecede vasküler olduğu için **iğne biyopsisinden kaçınılmalıdır**.

KAYNAKLAR

1. Tica S, Luo C, Ren D, Zong X, Thompson MD, Stoll J, et al. Parental obesity and risk of metabolic dysfunction associated steatotic liver disease in adult offspring: UK birth cohort study. *Gut*. 2026.
2. Goyal RM, Doshi A, Rao S, Arora K, Maheshwari S, Gaglio P. Epidemiology of Compensated Advanced Chronic Liver Disease (cACLD) in the United States: Insights From the National Health and Nutrition Examination Survey, 2017-2020. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2026;24(3):754-62 e3.