



Sayı:311

Hazırlayan: Dr. Onur Keskin

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin değerli üyeleri,

Yeni sayımızla yeniden karşınızdayız.

Bu hafta ilk makalemizde, **Journal of Hepatology** dergisinde yayımlanan ve sirozlu çocuklarda **sol ventrikül kitle indeksinin (LVMI) prognostik değerini** araştıran bir çalışmayı ele alıyoruz. Karaciğer nakli için listeye alınan 386 çocuğun değerlendirildiği çalışmada, sol ventrikül hipertrofisinin sirozlu hastalarda yaklaşık **7 kat daha sık** görüldüğü ortaya konuyor. Özellikle LVMI yüksekliğinin nakil bekleme listesinde dekompanseasyon, nakil sonrası ciddi komplikasyonlar ve mortaliteyle bağımsız ilişkisi dikkat çekiyor. LVMI'nin PELD-Cr/MELD skorlarına eklenmesinin risk sınıflandırmasını iyileştirebileceği vurgulanıyor.

İkinci makalemizde ise yine **Journal of Hepatology** dergisinde yayımlanan ve **MASH ile ilişkili genetik risk varyantlarının resmetirom tedavisine yanıt üzerindeki etkisini** değerlendiren bir çalışmaya yer veriyoruz. Faz III MAESTRO-NASH çalışmasından 738 hastanın analiz edildiği çalışmada, **PNPLA3, HSD17B13, TM6SF2 ve diğer genetik risk varyantlarının** resmetiromun etkinliğini anlamlı ölçüde değiştirmediği gösteriliyor. MASH rezolüsyonu, fibroziste iyileşme ve hepatik yağlanmadaki azalmanın genetik riskten bağımsız olması, **resmetiromun farklı genetik profillere sahip hastalarda benzer etkinlik gösterebildiğini** ortaya koyuyor.

Güncel Gelişmeler bölümümüzde, AASLD karaciğer biyopsisi hakkındaki güncel önerilerinden bahsedeceğiz

Genç Hepatologlar İçin Haftanın Sorusu köşemizde ise yeni bir soru sizleri bekliyor. Ayrıca geçen haftanın sorusunun açıklamalı yanıtını da bu sayımızda bulabilirsiniz.

Hepatolojideki güncel gelişmeleri birlikte takip etmeye devam ediyoruz.

Keyifli okumalar dileriz!

MAKALE ÖZETLERİ

Pediyatrik Sirozda Sol Ventrikül Kitle İndeksinin Prognostik Değeri

Journal of Hepatology dergisinde geçen hafta yayımlanan ‘*Abnormal left ventricular mass as a prognostic marker for outcomes in infants and children with cirrhosis*’ isimli Bashir DA ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmanın zeti aşağıdadır.

Sirotik kardiyomiyopati, çocuklarda yeterince tanımlanmamış olmakla birlikte karaciğer nakli öncesi ve sonrası komplikasyonlarla ilişkili önemli bir klinik durumdur. Bu retrospektif kohort çalışmasında, 2011–2021 yılları arasında karaciğer nakli için listeye alınan 386 ocuk değerlendirilmiş; histopatolojik olarak siroz tanısı doğrulan 226 hasta, sirozu bulunmayan 160 çocukla karşılaştırılmıştır. Ekokardiyografik, hemodinamik ve histopatolojik bulgular incelenerek sol ventrikül kitle indeksinin (LVMI) prognostik değeri araştırılmıştır.

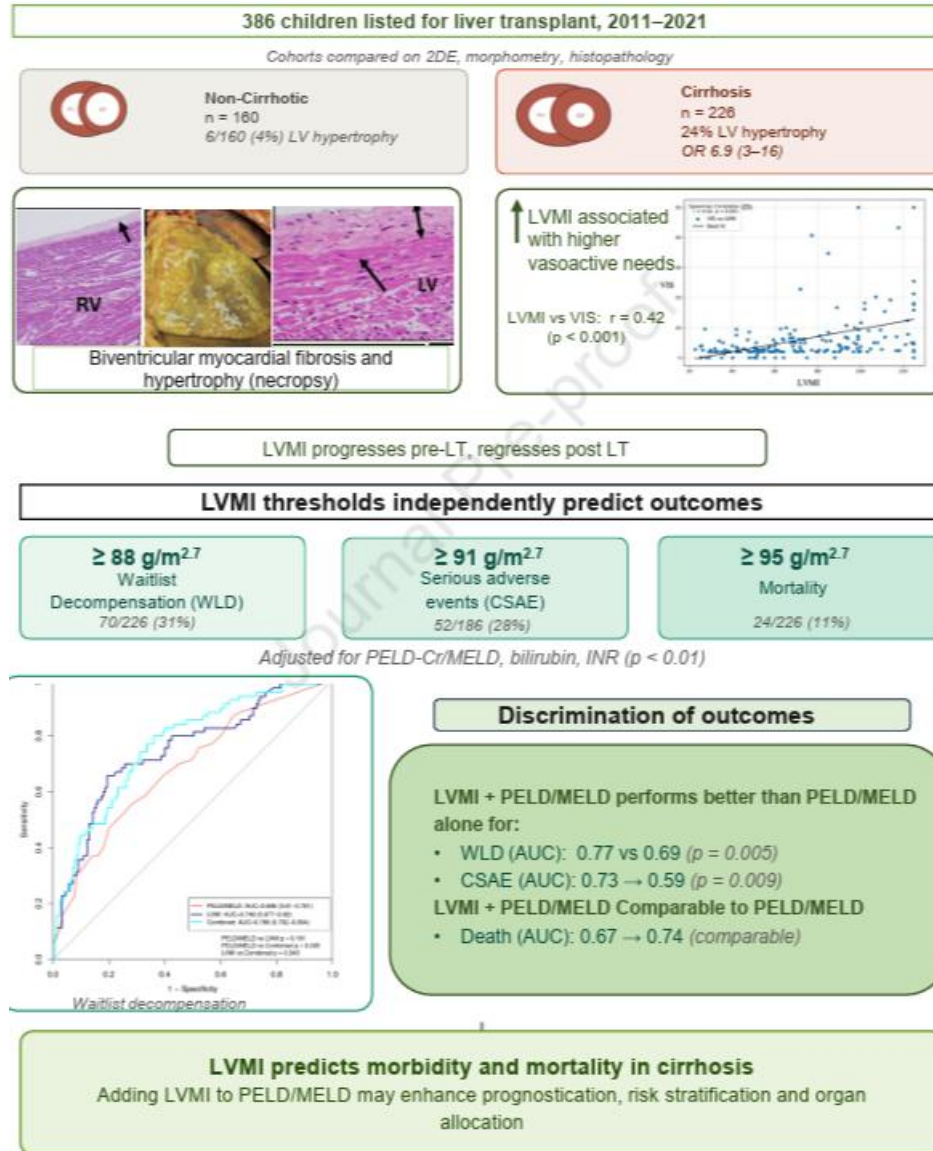
Başlıca bulgular:

- Sol ventrikül hipertrofisi sirozlu çocukların %24’ünde (54/226), sirozu olmayanların ise %4’ünde (6/160) saptanmıştır (OR: 6,9; %95 GA: 3–16; $p<0,0001$).
- Histopatolojik incelemede biventriküler miyokardiyal fibrozis sıklığı sirozlu çocuklarda belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur (%84’e karşı %30; $p=0,002$).
- Sirozlu hastaların %31’inde (70/226) nakil bekleme listesinde dekompanasyon, nakil yapılan 186 hastanın %28’inde ciddi advers olay gelişmiş; toplam mortalite %11 (24/226) olmuştur.
- LVMI ≥ 88 g/m^{2.7} bekleme listesinde dekompanasyon (düzeltilmiş OR: 4,3), ≥ 91 g/m^{2.7} nakil sonrası ciddi advers olaylar (OR: 3,3) ve ≥ 95 g/m^{2.7} mortalite (OR: 6,9) ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur.
- LVMI ile perioperatif vazoaktif-inotrop gereksinimi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,42$; $p<0,0001$).
- LVMI’nin PELD-Cr/MELD skorlarına eklenmesi, bekleme listesinde dekompanasyonu öngörmede AUC değerini 0,69’dan 0,77’ye ($p=0,005$), nakil sonrası ciddi advers olayları öngörmede ise yaklaşık 0,59’dan 0,73’e yükseltmiştir.
- Seri ekokardiyografilerde LVMI’nin sirozlu çocukların %69’unda nakil öncesinde arttığı, nakil sonrasında ise anlamlı gerileme gösterdiği belirlenmiştir.

Sonuç olarak, LVMI pediatrik sirozda kardiyak yeniden yapılanmayı yansıtan, kolay uygulanabilir ve güçlü prognostik değere sahip bir ekokardiyografik parametredir. PELD-

Cr/MELD skorlarına eklenmesi, nakil öncesi risk sınıflandırmasını ve organ dağıtım kararlarını iyileştirebilir. Bununla birlikte, bulguların prospektif çok merkezli çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.(1)

Çalışmanın görsel abstraktı aşağıdadır.



MASH'ta Genetik Riskin Resmetirom Tedavi Yanıtına Etkisi

Journal of Hepatology dergisinde yayımlanan Chalasani NP ve arkadaşları tarafından yapılan 'Effects of MASH risk genotypes on resmetirom efficacy in patients with MASH and fibrosis' isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

Resmetirom, sirotik olmayan metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatit (MASH) ve karaciğer fibrozisinin tedavisinde etkinliği gösterilmiş selektif tiroid hormon reseptörü- β agonistidir. Bu çalışmada, MASH gelişimi ve progresyonuyla ilişkili genetik varyantların resmetirom tedavisine yanıt üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

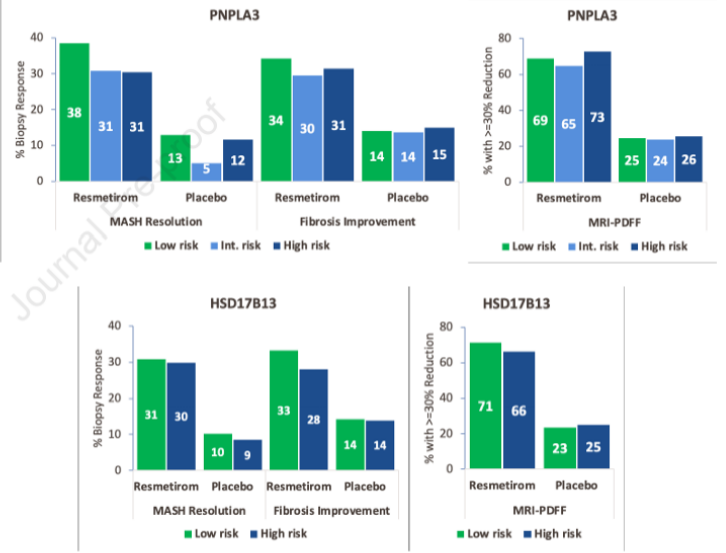
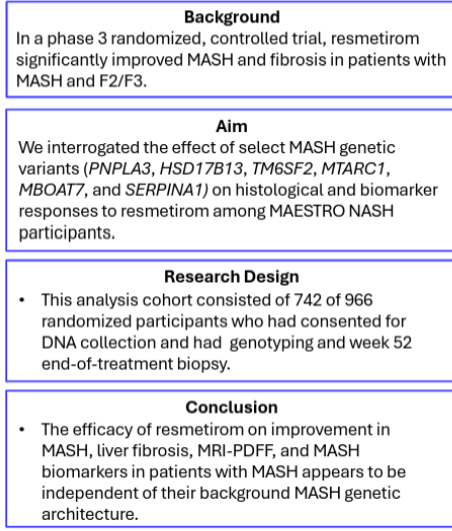
Faz III, randomize, çift kör, plasebo kontrollü MAESTRO-NASH çalışmasının önceden planlanmış ve post-hoc analizlerinde, başlangıçta ve 52. haftada karaciğer biyopsisi bulunan, genetik değerlendirmesi tamamlanmış 738 hasta incelenmiştir. PNPLA3, HSD17B13, TM6SF2, MTARC1 ve MBOAT7 genotipleri ile kombine genetik risk skorunun histolojik ve biyokimyasal tedavi yanıtları üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir.

Başlıca bulgular:

- PNPLA3 yüksek risk genotipine sahip hastalarda tip 2 diyabet (%60'a karşı %73,2), hipertansiyon (%70,3'e karşı %84) ve dislipidemi (%63,6'ya karşı %76,2) sıklığı düşük risk grubuna göre daha az bulunmuştur.
- Resmetirom tedavisiyle 52. haftada MASH rezolüsyonu, fibroziste iyileşme ve MRI-PDFF'de $\geq$ %30 azalma oranları farklı genetik risk gruplarında benzer bulunmuştur.
- PNPLA3 düşük, orta ve yüksek risk gruplarında MASH rezolüsyonu sırasıyla %38, %31 ve %31; fibroziste iyileşme ise %34, %30 ve %31 olarak gerçekleşmiştir.
- Aynı gruplarda MRI-PDFF'de $\geq$ %30 azalma oranları sırasıyla %69, %65 ve %73 olarak saptanmıştır.
- HSD17B13 düşük ve yüksek risk gruplarında MASH rezolüsyonu sırasıyla %31 ve %30, fibroziste iyileşme %33 ve %28 olmuştur.
- Genetik risk skorunun yanı sıra cinsiyet, etnik köken ve metabolik risk faktörleri de resmetiromun histolojik tedavi yanıtını anlamlı şekilde değiştirmemiştir.
- ALT, AST ve karaciğer sertliğindeki iyileşmeler de incelenen genetik varyantlardan bağımsız bulunmuştur.

Sonuç olarak, resmetiromun MASH rezolüsyonu, fibrozis ve hepatik steatoz üzerindeki olumlu etkileri, yaygın MASH risk genotiplerinden bağımsız görünmektedir. Bulgular, tedavi seçiminde mevcut genetik risk varyantlarının belirleyici olmayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, nadir genotiplerdeki sınırlı hasta sayısı ve klinik sonuçların değerlendirilmemiş olması nedeniyle uzun dönemli doğrulayıcı çalışmalara ihtiyaç vardır.(2)

Çalışmanın görsel abstraktı aşağıdadır



GÜNCEL GELİŞMELER

AASLD'den Karaciğer Biyopsisine İlişkin Güncel Öneriler

Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (AASLD), 2009 yılından bu yana karaciğer biyopsisine ilişkin ilk kapsamlı güncellemesini Expert Practice Opinion (EXPO) belgesiyle yayımladı. Yeni öneriler, biyopsinin günümüzdeki rolünü ve uygulama tekniklerini yeniden değerlendiriyor.

Karaciğer biyopsisi; açıklanamayan karaciğer testi anormalliklerinde, noninvaziv testlerin uyumsuz veya belirsiz olduğu durumlarda ve histolojik değerlendirmenin tedavi kararlarını etkileyebileceği hastalarda öneriliyor. Endoskopik ultrasonografi eşliğinde karaciğer biyopsisi (EUS-LB), perkütan ve transjuguler yöntemlere alternatif olarak ilk kez önerilere dahil ediliyor.

Önemli bir değişiklik olarak, biyopsi öncesinde kesin INR veya trombosit eşik değerleri tanımlanmıyor; kanama riski yüksek hastalarda bireyselleştirilmiş değerlendirme ve transjuguler yaklaşım vurgulanıyor. Ayrıca biyopsi sonrasında rutin sağ yan pozisyonunda yatırmanın bilimsel kanıtlarla desteklenmediği belirtiliyor.

Örnek yeterliliği açısından 1,5 cm'den uzun biyopsi materyali ve 11'den fazla portal alanın değerlendirilmesi öneriliyor. Güncelleme, biyopsi kararlarının klinik gereklilik, hasta özellikleri ve yerel uzmanlık doğrultusunda verilmesinin önemini vurguluyor.(3)

GENÇ HEPATOLOGLAR İÇİN HAFTANIN SORUSU

Riedel lobu ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

- A. Karaciğerin sol lobundan köken alan aksesuar bir lobdur.
- B. Erkeklerde daha sık görülür.
- C. Genellikle karaciğer enzimlerinde yükselme ile ilişkilidir.
- D. Görüntüleme yöntemlerinde sıklıkla bir kitle ile karıştırılır.
- E. Malignite riskinde artış ile ilişkilidir.

Cevap: Önümüzdeki hafta açıklamalı olarak verilecektir.

GEÇEN HAFTAKİ SORUNUN CEVABI

*Alkole bağlı sirozu olan, MELD skoru 16 olan 54 yaşındaki erkek hastaya, **split greft** kullanılarak kadavradan karaciğer transplantasyonu uygulanıyor. Cerrahi herhangi bir komplikasyon olmadan tamamlanıyor.*

*Postoperatif 6. günde hastanın abdominal dreninden gelen **berrak, saman sarısı renkli** sıvının **miktarında giderek artış** gözleniyor. Laboratuvar sonuçları:*

- INR: 2,3
- Total bilirubin: 8,9 mg/dL
- AST: 49 U/L
- ALT: 65 U/L
- Trombosit: $84 \times 10^3/\mu L$
- ALP: 450 U/L

***Doppler ultrasonografide hepatic vasküler yapıların açık olduğu ve safra yollarında dilatasyon bulunmadığı** görülüyor.*

Aşağıdakilerden hangisi en olası tanıdır?

- A. Akut hücresel rejeksiyon
- B. Hepatik arter trombozu
- C. Biliyer anastomoz darlığı
- D. Küçük greft sendromu (small-for-size syndrome)**

Cevap: D

Doğru cevap D seçeneği, “small-for-size sendromu”dur. Bu sendrom, nakledilen karaciğer greftinin hacminin alıcının metabolik gereksinimlerini karşılamak için yetersiz olması durumunda ortaya çıkar. Özellikle, greft ağırlığının alıcı vücut ağırlığına oranının (graft-to-recipient weight ratio, GRWR) %0,8’in altında olması, small-for-size sendromu gelişimi açısından risk oluşturur.

Bu hastanın nispeten düşük MELD skoru göz önüne alındığında, karaciğer nakli bekleme listesinde üst sıralara yükselmesi pek olası olmadığından, bölünmüş karaciğer grefti (split-liver graft) almış olması muhtemeldir. Bununla birlikte, split karaciğer transplantasyonunun başarısı için greft boyutunun alıcıya uygun olması büyük önem taşır.

Ameliyat sonrası dönemde greft hacmine oranla aşırı portal kan akımı, artmış kayma stresine (shear stress), sinüzoidal hasara, ilerleyici kolestaza ve portal hipertansiyona yol açar.

Akut hücresel rejeksiyon daha düşük bir olasılıktır; çünkü genellikle hepatoselüler paternin baskın olduğu karaciğer enzim yüksekliği ile kendini gösterir ve çoğunlukla nakil sonrası daha geç dönemde ortaya çıkar.

Hepatik arter trombozu da olası değildir; çünkü ultrasonografide hepatik damarların açık (patent) olduğu gösterilmiştir.

Son olarak, safra yolu anastomoz darlığı da doğru yanıt değildir. Görüntülemelerde safra yollarında dilatasyon bulunmamaktadır. Ayrıca bu komplikasyonlar genellikle erken postoperatif dönemden ziyade transplantasyondan haftalar veya aylar sonra ortaya çıkar.

KAYNAKLAR

1. Bashir DA, Thadani S, Nack T, Gebara N, Gorgis N, Virk M, et al. Abnormal left ventricular mass as a prognostic marker for outcomes in infants and children with cirrhosis. J Hepatol. 2026.
2. Chalasani NP, Taub R, Mogg R, Labriola D, Camacho RC, Zhang H, et al. Effects of MASH risk genotypes on resmetirom efficacy in patients with MASH and fibrosis. J Hepatol. 2026.
3. Verna EC, Adler DG, Kappus MR, Rand EB, Tapper EB, Rockey DC. AASLD EXPO: Liver biopsy. Hepatology. 2026.