



Sayı:299

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 makalemizde, kısa süre önce Gut dergisinde çevrimiçi yayımlanan ve sirozlu hastalarda kronik böbrek hastalığının küresel yükünü değerlendiren çalışmayı ele alıyoruz. Çalışmanın yazarları arasında yer alan Prof. Dr. Ramazan İdilman, Prof. Dr. Dinç Dinçer, Doç. Dr. Coşkun Özer Demirtaş ve Doç. Dr. Sezgin Barutçu hocalarımızı bu önemli çalışmaya katkılarından dolayı tebrik ediyoruz.

İkinci makalemizde ise Journal of Hepatology dergisinde yayımlanan, hepatoselüler karsinomda rezeksiyon sonrası ilk bir yıl içinde gelişen çok erken nüksün öngörülmesinde manyetik rezonans görüntülemenin rolünü değerlendiren uluslararası çalışmanın sonuçlarını sizlerle paylaşıyoruz.

“Güncel Gelişmeler” bölümümüzde hepatoloji alanındaki güncel ve dikkat çekici bir gelişmeye yer verirken, “Genç Hepatologlar İçin Haftanın Sorusu” köşemizde yeni bir soru sizleri bekliyor. Ayrıca geçen haftanın sorusunun açıklamalı yanıtını da bu sayımızda bulabilirsiniz.

Bu sayının günlük klinik pratiğinize katkı sağlamasını, güncel literatürü takip etmenize yardımcı olmasını ve bilimsel merakınızı canlı tutmasını diliyoruz.

Keyifli okumalar!

MAKALE ÖZETLERİ

Sirozda Kronik Böbrek Hastalığı: Küresel Perspektif

Gut dergisinde geçtiğimiz günlerde çevrim içi yayımlanan ‘*Chronic kidney disease in cirrhosis: a study of inpatients from a global perspective*’ isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

Bu çok merkezli, prospektif küresel kohort çalışmasında, siroz nedeniyle elektif olmayan şekilde hastaneye yatırılan hastalarda kronik böbrek hastalığının (KBH) prevalansı, klinik özellikleri ve prognostik etkileri değerlendirilmiştir. Chronic Liver Disease Evolution and Registry for Events and Decompensation (CLEARED) konsorsiyumu kapsamında 35 ülkedeki 127 merkezden toplam 7040 siroz hastası incelenmiştir. KBH, en az üç ay süreyle glomerüler filtrasyon hızının $<60 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$ olması şeklinde tanımlanmıştır. Hastalar KBH varlığına göre karşılaştırılmış ve ayrıca Dünya Bankası gelir gruplarına göre analiz edilmiştir.

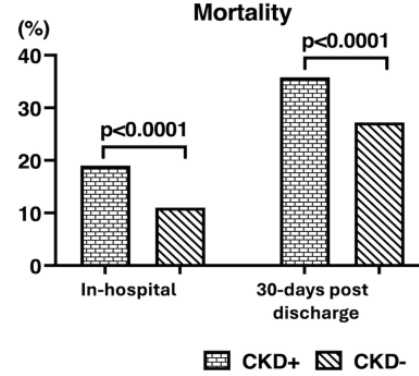
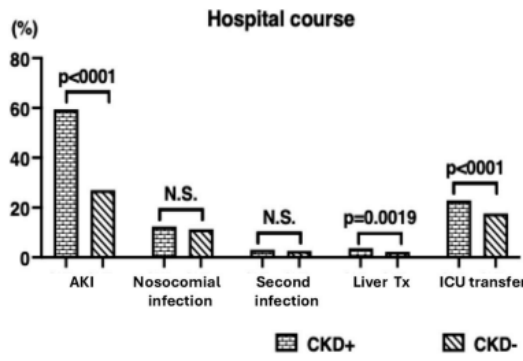
Çalışmada küresel KBH prevalansı %18,17 olarak saptanmıştır. KBH bulunan hastalar daha ileri yaşta olup metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD), diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi sıklığı açısından belirgin olarak daha yüksek oranlara sahipti. Ayrıca bu hastalarda siroz komplikasyonlarının daha yaygın olduğu gösterilmiştir.

Temel bulgular şu şekilde özetlenebilir:

- KBH prevalansı yüksek gelirli ülkelerde en yüksek düzeyde bulunmuş ve bu durum metabolik sendrom bileşenlerinin daha sık görülmesi ile paralellik göstermiştir.
- KBH'li hastalarda önceden asit öyküsü (%76,5), hepatik ensefalopati ve akut böbrek hasarı (ABH) öyküsü anlamlı olarak daha sık saptanmıştır.
- Hastane yatışı sırasında en sık komplikasyon ABH gelişimi olup, KBH'li hastalarda bu oran %59,4 iken KBH olmayanlarda %27 olarak bulunmuştur.
- KBH üzerine eklenen ABH varlığında böbrek fonksiyonlarında düzelme oranı daha düşük, diyaliz gereksinimi ise daha yüksek bulunmuştur.
- KBH'li hastalarda yoğun bakım ihtiyacı, yeniden hastaneye yatış oranı ve kaynak kullanımı daha fazla gerçekleşmiştir.
- Hastane içi mortalite (%19'a karşı %11) ve taburculuk sonrası 30 günlük mortalite KBH varlığında anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Sonuç olarak, KBH sirozlu hastalarda sık görülen ve prognozu belirgin şekilde kötüleştiren bir komorbiditedir. Özellikle metabolik risk faktörlerinin kontrolü, yaşam tarzı düzenlemeleri ve asitin etkin yönetimi, KBH gelişiminin ve buna bağlı olumsuz klinik sonuçların azaltılmasında önemli stratejiler olarak görünmektedir. (1)

Çalışmanın önemli bulguları aşağıdadır



MRG ile HCC'de Çok Erken Nüksün Öngörülmesi

Journal of Hepatology dergisinde geçen hafta çevrim içi yayımlanan 'MRI-based prediction of very early recurrence within 1 year after resection of HCC: An international cohort study' isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

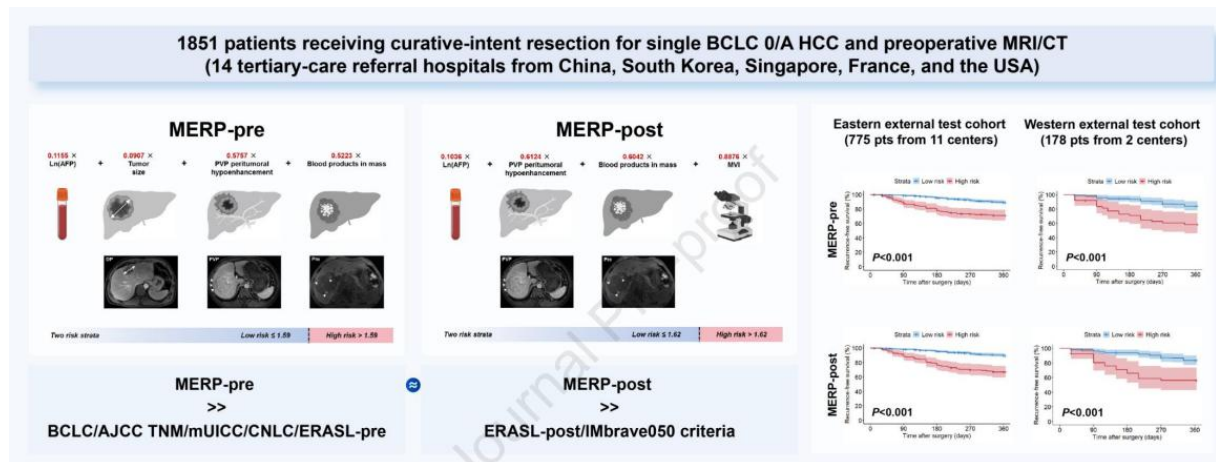
Bu uluslararası, çok merkezli retrospektif çalışmada, tek odaklı BCLC 0/A evre hepatoselüler karsinom (HCC) nedeniyle küratif amaçlı rezeksiyon uygulanan hastalarda ilk 1 yıl içinde gelişen çok erken nüksün (very early recurrence, VER) preoperatif MRG bulguları kullanılarak öngörülmesi amaçlanmıştır. Çin, Güney Kore, Singapur, Fransa ve ABD'deki 14 merkezden toplam 1851 hasta değerlendirilmiş; geliştirme kohortunda oluşturulan modeller bağımsız Doğu ve Batı kohortlarında doğrulanmıştır. Araştırmacılar, yalnızca preoperatif değişkenleri içeren MERP-pre ve postoperatif patolojik verileri de içeren MERP-post modellerini geliştirmiş, ayrıca bu görüntüleme fenotiplerinin biyolojik temellerini genomik ve transkriptomik analizlerle incelemiştir.

Çalışmanın temel bulguları şu şekilde özetlenebilir:

- Nüks gelişen hastaların %44,9'unda rekürrens ilk 1 yıl içinde ortaya çıkmış ve bu grup, daha geç nüks edenlere göre belirgin olarak daha kötü rekürrens sonrası sağkalıma sahip bulunmuştur.
- MERP-pre modeli dört değişkenden oluşmuştur: AFP düzeyi, tümör çapı, portal venöz fazda peritümöral hipoenhansman ve kitle içeriğinin özellikleri.
- MERP-post modelinde tümör çapının yerini mikrovasküler invazyon (MVI) almıştır.

- Her iki model de BCLC 2025, AJCC TNM, mUICC, CNLC, ERASL ve IMbrave050 kriterleri dahil mevcut prognostik sistemlerden daha yüksek ayırt edici performans göstermiştir (C-indeksi 0,685–0,790).
 - MERP modelleri tüm doğrulama kohortlarında hastaları düşük ve yüksek riskli gruplara ayırmış; 1 yıllık rekürrensiz sağkalım oranları arasında anlamlı farklar göstermiştir (tüm analizlerde $p < 0,001$).
 - MERP-pre, patolojik MVI bilgisinin ötesinde ek prognostik katkı sağlamış ve risk sınıflandırmasını anlamlı şekilde iyileştirmiştir.
 - Düşük riskli tümörler genomik analizlerde non-proliferatif moleküler alt tipler, artmış lipid metabolizması ve immünolojik olarak daha aktif bir tümör mikroçevresi ile ilişkili bulunmuştur; yüksek riskli tümörlerde ise proliferasyon ve hücre döngüsüyle ilişkili yollar baskın olarak saptanmıştır.
- Sonuç olarak, rutin klinik uygulamada elde edilen MRG bulgularını kullanan MERP modelleri, erken evre ve rezeksiyona uygun HCC hastalarında ilk yıl içindeki çok erken nüks riskini güvenilir şekilde öngörebilmektedir. Bu yaklaşım, adjuvan tedavi adaylarının belirlenmesi, takip stratejilerinin kişiselleştirilmesi ve biyolojik olarak agresif tümörlerin erken tanımlanması açısından önemli klinik değer taşımaktadır. (2)

Çalışmanın grafik abstraktı aşağıdadır



GÜNCEL GELİŞMELER

EASL 2026 sonrasında uzmanlar, hepatolojide kaydedilen önemli ilerlemelere rağmen halen karşılanmamış büyük ihtiyaçlar bulunduğunu vurguladı. Özellikle Mazen Nouredin, Naim Alkhouri, Tarik Asselah ve Meena Bansal, MASH sirozunun etkin tedavisinin ve fibrozisin

geri döndürülmesinin önümüzdeki dönemin en önemli hedefleri olduğunu belirtti. Uzmanlar ayrıca yüksek riskli bireylerin erken dönemde tanımlanması, tarama programlarının yaygınlaştırılması ve ileri evre karaciğer hastalığının önlenmesine yönelik stratejilerin geliştirilmesi gerektiğine dikkat çekti. Hepatit C tedavisinde elde edilen başarıların benzerinin metabolik karaciğer hastalıklarında da mümkün olabileceği ifade edilirken, kombinasyon tedavileri ve fibrozis regresyonunu hedefleyen yeni ajanların hepatolojinin geleceğini şekillendireceği öngörülüyor. (<https://www.ajmc.com/view/from-easl-2026-what-hepatology-still-needs-to-solve?>)

GENÇ HEPATOLOGLAR İÇİN HAFTANIN SORUSU

47 yaşında, hiperlipidemisi olan bir kadın hasta, tesadüfen saptanan yüksek karaciğer enzimleri nedeniyle acil servise yönlendiriliyor (ALT 1200 U/L, AST 1135 U/L, ALP 527 U/L, total bilirubin 0,9 mg/dL). Hasta bitkisel ürün veya alkol kullanmadığını belirtiyor. Birkaç ay önce başlanmış olan **atorvastatin** dışında ilaç kullanmıyor. Tam abdominal ultrasonografide herhangi bir anormallik saptanmıyor.

Geniş kapsamlı bir inceleme yapılıyor. Laboratuvar sonuçları şu şekilde:

- INR: 0,9
- Hepatit A IgG: pozitif
- Hepatit B yüzey antikoru (anti-HBs): pozitif
- EBV IgG: pozitif
- IgG düzeyi: 2240 mg/dL
- Antimitokondriyal antikor (AMA): pozitif

MRG/MRCP incelemesi normal bulunuyor.

Aşağıdaki karaciğer biyopsisi bulgularından hangisi, hemen steroid başlanmasını, birkaç hafta sonra azatiyoprin eklenmesini ve ALP yüksekliği devam ederse ileride ursodeoksikolik asit (UDCA) verilmesini destekler?

- A. Submasif nekroz ve hepatoselüler kollaps ile birlikte interface hepatit**
- B. Orta derecede duktopeni ve soğan zarı (onion-skin) tarzında fibrozis**
- C. Birkaç adet florid safra kanalı lezyonu ve arada bir görülen granülom**
- D. Belirgin eozinofilik infiltrasyon ve duktüler proliferasyon**
- E. Bir florid safra kanalı lezyonu, arada bir granülom ve interface hepati**

Cevap: Önümüzdeki hafta açıklamalı olarak verilecektir.

GEÇEN HAFTAKİ SORUNUN CEVABI

39 yaşında kadın hasta, bilirubin, alkalen fosfataz ve safra asidi yüksekliği ile birlikte tekrarlayan pruritus öyküsü ile başvuruyor. Üç yıl önceki gebeliği sırasında da pruritusunda artış ve kolestatik karaciğer enzim yüksekliği gelişmiş. Yapılan incelemelerde otoimmün kolestatik hastalık dışlanmış ve MRCP'de safra yollarında anormallik saptanmamış. Bu tip karaciğer hasarı ile ilişkili ilaç veya reçetesiz ürün kullanım öyküsü bulunmuyor. Genetik inceleme sonucunda missense mutasyon (p.D482G) taşıyan PFIC tip 2 tanısı doğrulanmıştır.

Bu mutasyon ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

A. Missense mutasyonlar (p.D482G ve p.E297G), daha hafif hastalık fenotipi ve daha uzun doğal karaciğer sağkalımı ile ilişkilidir.

B. Bu genetik varyant klinik olarak anlamlı değildir ve hastalık manifestasyonunu etkilemez.

C. Tahmini protein truncating mutasyonlara (PPTM) yol açan mutasyonlar, yavaş klinik seyir ve uzun doğal karaciğer sağkalımı ile ilişkilidir.

D. Safra asitlerinin enterohepatik dolaşımının cerrahi veya farmakolojik olarak kesilmesinin etkisi, genotipik alt tiplerden bağımsızdır.

E. Enterohepatik dolaşımın farmakolojik olarak kesilmesi, BSEP eksikliği olan hastalarda pruritus yönetiminde cerrahi yaklaşımlardan belirgin şekilde daha etkilidir.

A. Doğru. p.D482G ve p.E297G gibi **missense mutasyonlar**, kalan BSEP fonksiyonunun korunması nedeniyle daha hafif bir klinik fenotip ve doğal karaciğerle daha uzun sağkalım ile ilişkilidir.

B. Yanlış. Genotip klinik açıdan önemlidir; hastalığın şiddetini, prognozunu, tedaviye yanıtını ve hepatoselüler karsinom (HCC) riskini etkiler.

C. Yanlış. Protein kesici mutasyonlar (**protein-truncating mutations, PPTM**) daha ağır bir hastalık seyri, doğal karaciğerle daha kısa sağkalım ve erken yaşta HCC gelişim riski ile ilişkilidir; yavaş seyirli değildir.

D. Yanlış. Enterohepatik dolaşımın kesilmesine verilen yanıt genotipe bağlıdır. Missense mutasyonlarda yanıt daha iyi iken, PPTM'lerde yanıt genellikle zayıftır.

E. Yanlış. Enterohepatik dolaşımın farmakolojik olarak kesilmesinin cerrahi yöntemlerden üstün olduğuna dair net bir kanıt yoktur. Her iki yaklaşım da kullanılmaktadır ve bu konuda yeni veriler ortaya çıkmaya devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Wong F, Adebayo D, George J, Idilman R, Hayes PC, Alvares-da-Silva MR, et al. Chronic kidney disease in cirrhosis: a study of inpatients from a global perspective. Gut. 2026.
2. Wei H et al. MRI-based prediction of very early recurrence within 1 year after resection of HCC: An international cohort study. J Hepatology. June 2026