



Sayı:283

Hazırlayan: Dr. Onur Keskin

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin değerli üyeleri,

Yeni sayımızla yeniden karşınızdayız.

Bu hafta hepatoloji literatüründe öne çıkan iki dikkat çekici çalışmayı sizler için derledik. İlk makalemiz, *Gastroenterology* dergisinde yayımlanmış olup, **ultrasonografi ile serum biyobelirteçlerinin birlikte kullanımının**, yüksek riskli hastalarda **erken hepatoselüler karsinom taramasındaki etkinliğini** değerlendiren randomize kontrollü bir çalışmaya odaklanmaktadır.

İkinci makalemiz ise yine *Gastroenterology* dergisinde yayımlanan ve **ANTICIPATE-NASH modelinin**, metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığında (MASLD) **karaciğerle ilişkili olayların öngörülmesindeki başarısını**, geleneksel **histolojik fibrozis evrelemesi ile karşılaştırmalı olarak** inceleyen önemli bir çalışmayı ele almaktadır.

ANTICIPATE-NASH modeli; **karaciğer sertliği ölçümü (LSM)**, **trombosit sayısı** ve **vücut kitle indeksi (VKİ)** parametrelerini içeren, non-invaziv ve pratik bir risk tahmin aracıdır.

Modelin hesaplama formülüne ve çevrim içi hesaplayıcıya aşağıdaki bağlantıdan ulaşılabilir:

<https://www.bcn-liverhuvh.com/resources>

“Güncel Gelişmeler” bölümümüzde ise bu hafta, **Amerikan Karaciğer Çalışmaları Derneği'nin (AASLD)**, Amerika Birleşik Devletleri'nde yayımlanan **2025–2030 Beslenme Rehberinde** alkol tüketimine ilişkin kanıta dayalı önerilerin çıkarılmasına yönelik **resmî itiraz ve uyarılarını** sizlerle paylaşacağız.

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, hem günlük klinik pratiðinize katkı saðlamasını hem de bilimsel merakınızı canlı tutmasını diliyoruz.

Keyifli okumalar!

MAKALE ÖZETLERİ

Erken Evre HCC Tanısında Ultrason ve Serum Biyobelirteçleri

‘Gastroenterology’ dergisinde geçen hafta online yayımlanan, *‘Utility of Serum Biomarkers in Addition to Ultrasound for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in High-Risk Patients: A Randomized Controlled Trial’* isimli Kanada merkezli çalışmanın özeti aşağıdadır.

Hepatoselüler karsinom (HCC) için mevcut tarama stratejileri erken evre tanıda yetersiz kalabilmektedir. Bu randomize kontrollü çalışmanın amacı, yüksek riskli hastalarda **iki kez yıllık ultrasonografi (US)** taramasına **serum biyobelirteçlerinin** (alfa-fetoprotein [AFP], AFP-L3 ve des-gamma-karboksi protrombin [DCP]) eklenmesinin, erken evre HCC saptanmasını artırıp artırmadığını değerlendirmektir.

Sirozu olan veya REACH-B skoru ≥ 9 olan yüksek riskli kronik hepatit B hastaları çalışmaya dahil edildi. Toplam 1208 hasta 1:1 oranında iki kola randomize edildi: yalnızca US ile tarama (Grup A) veya US + biyobelirteçlerle tarama (Grup B). US’de şüpheli bulgu veya biyobelirteç eşiklerinin aşılması durumunda ileri görüntüleme yapıldı. Birincil sonlanım noktası erken evre (BCLC 0–A) HCC oranıydı.

- Çalışmaya alınan 1208 hastanın ortalama yaşı 58,4 yıl olup %71,8’i erkekti; hastaların %64’ünde HBV, %64,3’ünde siroz mevcuttu.
- Ortalama izlem süresinde toplam **62 HCC** olgusu saptandı.
- Erken evre HCC insidansı **100 hasta-yılında 1,2** olarak hesaplandı.
- **Erken evre HCC saptanma oranı, US + biyobelirteç kolu ile yalnızca US kolu arasında anlamlı farklılık göstermedi (HR 0,81; %95 GA 0,47–1,40; p=0,45).**
- Grup A’da 35, Grup B’de 27 HCC olgusu gelişti; her iki grupta da olguların büyük kısmı erken evredeydi.
- Biyobelirteçlerle tarama, erken evre HCC saptanmasını artırmadı; ancak bazı olgularda US negatifken biyobelirteç yüksekliği ile HCC tanısı konuldu.
- AFP-L3 tek başına, üç biyobelirtecin birlikte kullanımına benzer performans gösterdi.
- Çalışma, beklenenden düşük HCC insidansı nedeniyle istatistiksel olarak yetersiz güçte kaldı.

İki kez yıllık US taramasına AFP, AFP-L3 ve DCP eklenmesi, erken evre HCC saptanmasını anlamlı olarak artırmamıştır. Bununla birlikte, biyobelirteçlerin belirli hasta alt gruplarında veya farklı eşiklerle kullanımı gelecekteki çalışmalar için araştırılmaya değerdir (1)

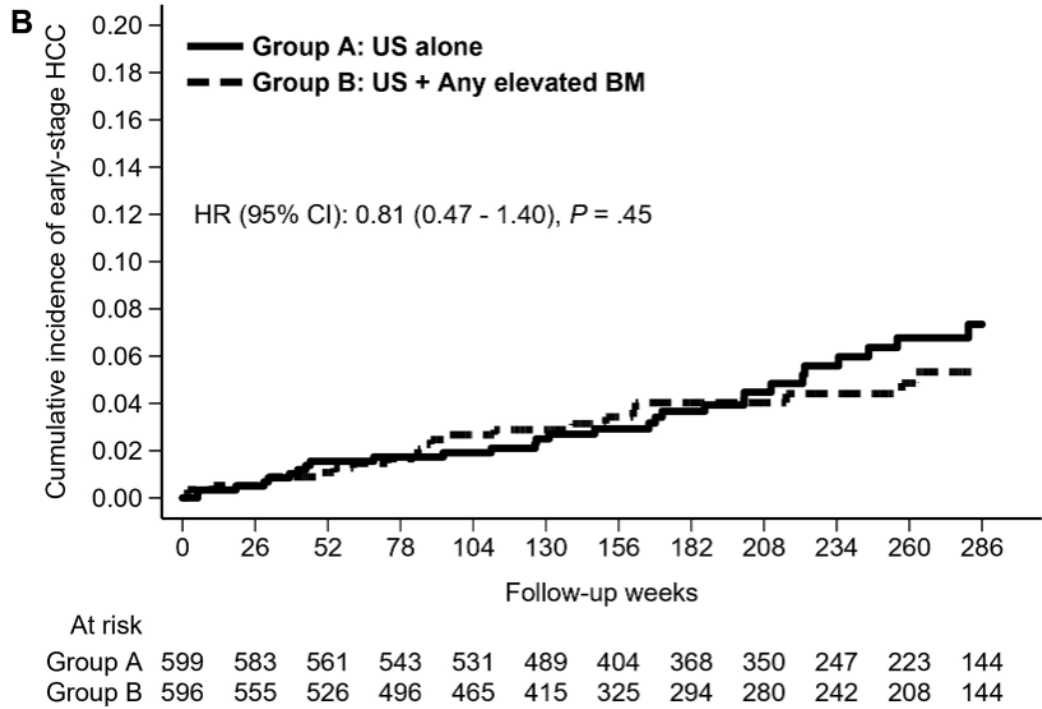


Figure 2. Cumulative incidence of early-stage HCC: (A) Overall. (B) By study group. HR, hazard ratio.

ANTICIPATE-NASH Modelleri, İleri MASLD’de Klinik Olay Riskini Histolojiden Daha İyi Öngörür

‘*Gastroenterology*’ dergisinde geçen ay yayımlanan ‘*The ANTICIPATE-NASH Models Stratify Better the Risk of Clinical Events Than Histology in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease Patients With Advanced Chronic Liver Disease*’ isimli ABD’de yapılan çalışmanın özeti aşağıdadır;

Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığında (MASLD) ileri fibrozisli hastalarda (F3–F4), klinik olay riskinin belirlenmesinde geleneksel olarak karaciğer biyopsisine dayalı histolojik evreleme kullanılmaktadır. Ancak histolojinin invaziv olması, örnekleme hataları ve bireysel risk öngörüsündeki yetersizlikleri önemli kısıtlılıklar oluşturmaktadır. ANTICIPATE-NASH modelleri, karaciğer sertliği ölçümü (LSM), trombosit sayısı ve vücut kitle indeksini (VKİ) içeren, non-invaziv ve valide edilmiş risk tahmin araçlarıdır. Bu çalışmada, ANTICIPATE-NASH modellerinin ileri MASLD hastalarında klinik olayları öngörmeye histolojiye üstün olup olmadığı değerlendirilmiştir.

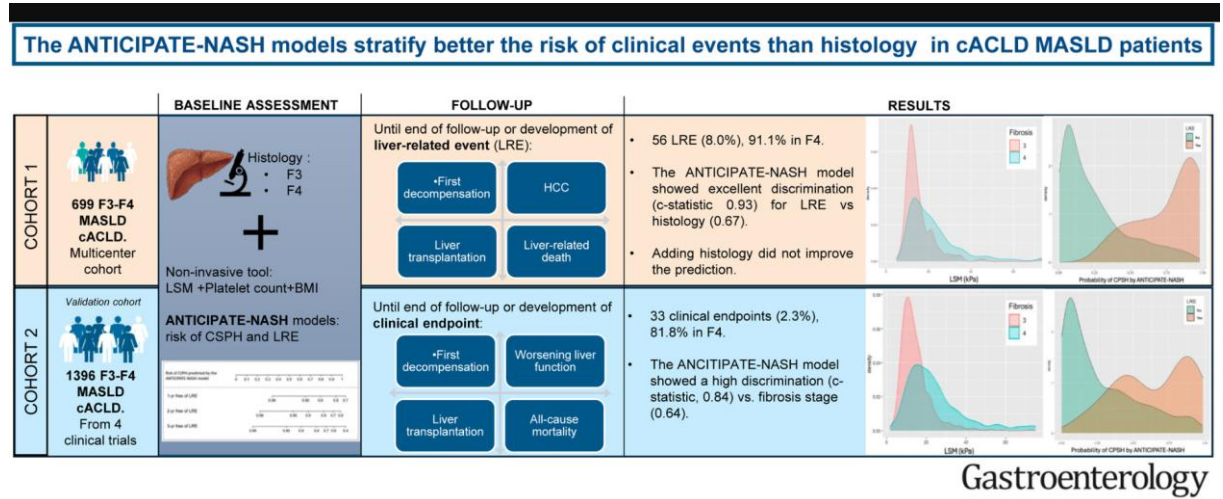
Çok merkezli retrospektif birinci kohortta biyopsi ile doğrulanmış 699 F3–F4 MASLD hastası incelenmiş, sonlanım noktası karaciğerle ilişkili olaylar (dekompansasyon, hepatoselüler karsinom, karaciğer nakli veya karaciğer ilişkili mortalite) olarak tanımlanmıştır. Bulgular, dört klinik çalışmadan elde edilen 1396 hastalık ikinci bir kohortta, düzenleyici (regülatör) kompozit sonlanım noktası kullanılarak doğrulanmıştır. ANTICIPATE-NASH modellerinin

ayrıt ediciliği histoloji ile karşılaştırılmış, ayrıca histolojik evrelemenin modele ek katkısı analiz edilmiştir.

Bulgular

- Birinci kohortta 56 karaciğerle ilişkili olay (%8,0) saptandı; olayların %91'i F4 hastalarda görüldü.
- ANTICIPATE-NASH modeli klinik olaylar için mükemmel ayrıt edicilik gösterdi (C-istatistiği 0,93); histolojinin ayrıt ediciliği anlamlı derecede düşüktü (C-istatistiği 0,67).
- Histolojik fibrozis evresinin (F3/F4) modele eklenmesi öngörü gücünü artırmadı.
- Model, F3 hastalar içinde yüksek riskli ve F4 hastalar içinde düşük riskli alt grupları başarıyla yeniden sınıflandırdı.
- Bulgular ikinci kohortta da doğrulandı (ANTICIPATE-NASH C-istatistiği 0,84; histoloji 0,64).

Sonuç olarak, ileri MASLD hastalarında ANTICIPATE-NASH modelleri klinik olay riskini histolojiden daha doğru biçimde öngörmektedir. Bu non-invaziv araçlar, günlük klinik pratikte risk değerlendirmesinde ve klinik çalışmalarda hasta seçimi ile risk zenginleştirilmesinde önemli avantajlar sağlayabilir.(2)



GÜNCEL GELİŞMELER

Amerikan Karaciğer Araştırmaları Derneği (AASLD), 7 Ocak 2026'da ABD Sağlık ve İnsan Hizmetleri Bakanlığı (HHS) ile Tarım Bakanlığı (USDA) tarafından yayımlanan 2025–2030 Amerikan Beslenme Rehberleri (Dietary Guidelines for Americans)'nde, alkol tüketimiyle ilgili kanıta dayalı net önerilerin çıkarılmasından derin endişe duyduğunu açıkladı. Bu yeni rehberler alkol için “daha az tüketin” gibi genel ifadeler içeriyor ancak **günlük içki limitlerini açıkça belirtmiyor ve kadınlar ile erkekler arasındaki biyolojik farkları hesaba katmıyor**. Önceki rehberler, bilimsel verilere dayanarak erkekler için günde iki, kadınlar için günde bir içki sınırını net şekilde tavsiye ediyordu.

AASLD Başkanı **Saul Karpen, MD, PhD**, alkolün **önlenebilir karaciğer hastalığı, kanser ve diğer ciddi sağlık sonuçları için önemli bir risk faktörü** olduğunu vurguladı ve bu kapsamda kanıta dayalı net rehberlerin gerekliliğini savundu. Rehberlerin alkol ile kanser arasındaki ilişkiyi ele almamasının ayrıca rahatsız edici olduğu belirtildi; 2025 ABD Cerrah Genelinin uyarısına göre alkol, ABD’de her yıl yaklaşık 100.000 kanser vakasına ve 20.000 kanser ölümüne katkıda bulunuyor.

GENÇ HEPATOLOGLAR İÇİN HAFTANIN SORUSU

Konjenital portosistemik şanti bulunan 23 yaşında erkek bir hastada, hepatobiliyer kontrast ajan kullanılarak yapılan MR görüntüleme, her biri farklı özellikler gösteren 3 adet karaciğer nodülü saptanmıştır:

- Biri **FNH (fokal nodüler hiperplazi) benzeri** özellikler göstermektedir,
- Biri **inflamatuvar tip hepatoselüler adenom** ile uyumludur,
- Diğer ise **hipointensite içeren, ayırıcı tanısı net olmayan bulgular** göstermektedir.

Bahsedilen lezyonlardan hangisi için biyopsi önerilir?

- A. FNH benzeri lezyon
- B. Adenom özellikleri gösteren nodül
- C. Bulguları net olmayan (eşik/şüpheli) nodül
- D. Nodüler olmayan arka plan karaciğer dokusu
- E. Yukarıdakilerin tümü

Cevap: Önümüzdeki hafta açıklamalı olarak verilecektir.

GEÇEN HAFTAKİ SORUNUN CEVABI

*59 yaşında erkek hasta, **HCV’ye bağlı siroz ve Milan kriterleri içinde hepatoselüler karsinom (HCC)** nedeniyle 9 ay önce karaciğer nakli olmuştur. Mevcut immünsüpresyonu*

sirolimus 3 mg/gün ve mikofenolat mofetil 2x1000 mg'dır. Eksplant incelemesi sonrası hastanın **RETREAT skoru 2** olarak hesaplanmıştır; bu skor **iki canlı tümör (en büyüğü 3 cm)** bulunması ve **mikrovasküler invazyon olmaması** nedeniyle oluşmuştur.

Bu hasta nakil sonrası dönemde nasıl yönetilmelidir?

- A) Nakilden 9 ay geçtiği için immünsüpresyonu kalsinörin inhibitörü içeren bir rejime şimdi değiştirmek
- B) Önümüzdeki iki yıl boyunca her 6 ayda bir abdominal ultrason ile HCC sürveyansı
- C) Nakil sonrası beş yıl boyunca atezolizumab + bevacizumab ile adjuvan sistemik tedavi
- D) **Önümüzdeki iki yıl boyunca her 6 ayda bir BT abdomen/pelvis ve serum alfa-fetoprotein (AFP) takibi**

Cevap: Milan kriterlerini (tek tümör <5 cm veya 2–3 tümörün her biri <3 cm) karşılayan HCC'li hastalarda karaciğer nakli sonuçları mükemmeldir ve malign olmayan endikasyonlarla nakil yapılan hastaların sonuçlarına benzerdir. Milan kriterlerini karşılamasına rağmen, **HCC nükslerinin büyük çoğunluğu nakil sonrası ilk iki yıl içinde** ortaya çıkar; bu nedenle erken tanı için hastaların uygun şekilde taranması kritik öneme sahiptir.

Risk hesaplayıcıları, nakil sonrası HCC sürveyansının zamanlamasını ve süresini belirlemede yardımcı olabilir. **RETREAT skoru**, HCC nüks riskini; en büyük tümörün çapı, canlı (viable) tümör sayısı, mikrovasküler invazyon varlığı ve nakil sırasındaki serum AFP düzeyine göre tahmin eden, iyi valide edilmiş bir araçtır. RETREAT skorları **0 (düşük risk)** ile **≥5 (yüksek risk; 5 yıllık nüks oranı neredeyse %80)** arasında değişir. Bizim hastamız **düşük–orta risk** grubunda yer almaktadır.

Sürveyans stratejileri merkezler arasında küçük farklılıklar gösterebilmekle birlikte, **RETREAT skoru 2 olan hastalar için ilk iki yıl boyunca 6 ayda bir AFP ile birlikte BT veya MR ile kesitsel görüntüleme (Yanıt D)** ve sonrasında **yıllık** sürveyans uygun bir yaklaşımdır. **Ultrasonografi (Yanıt B)**, nakil sonrası HCC sürveyansı için uygun değildir. **Atezolizumab + bevacizumab (Yanıt C)** ileri evre HCC'li hastalarda güncel birinci basamak kombine sistemik tedavi olmakla birlikte, **HCC nedeniyle karaciğer nakli yapılan hiçbir hasta için adjuvan sistemik tedavi önerilmemektedir.**

Kurumsal immünsüpresyon protokolleri değişkenlik göstermekle birlikte, **kalsinörin inhibitörleri** artmış HCC nüksü ile ilişkilendirilmiştir. **Sirolimus gibi mTOR inhibitörleri**, antineoplastik özelliklere sahiptir ve **SiLVER** adlı faz III randomize kontrollü çalışmada, mTOR inhibitörü temelli immünsüpresyonun **nakil sonrası 3–5. yıllar arasında nüksüz sağkalımı artırdığı** gösterilmiştir. Bu faydanın özellikle **Milan kriterleri içinde kalan** (bizim hastamız gibi) olgularda daha belirgin olduğu saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Hirode G, Zangneh HF, Cerocchi O, Khalili K, El-Karim LA, Kandel C, et al. Utility of Serum Biomarkers in Addition to Ultrasound for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in High-Risk Patients: A Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2026.
2. Aceituno L, Banares J, Pons M, Rivera-Esteban J, Sabiote C, Camma C, et al. The ANTICIPATE-NASH Models Stratify Better the Risk of Clinical Events Than Histology in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease Patients With Advanced Chronic Liver Disease. *Gastroenterology*. 2026;170(2):385-94.