



HEPATOLOJİDE BU HAFTA

Sayı:300

Hazırlayan: Dr. Onur Keskin

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin değerli üyeleri,

Yeni sayımızla yeniden karşınızdayız.

Bu hafta, **Hepatolojide Bu Hafta** bültenimizin **300. sayısına** ulaşmanın mutluluğunu ve gururunu yaşıyoruz. Bu yolculuk boyunca emeği geçen tüm editörlerimize, yazarlarımıza ve katkı sunan herkese içten teşekkür ediyoruz. Ayrıca, bültenimizin sürdürülebilirliğine verdikleri değerli destek için **Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD)** yönetimlerine şükranlarımızı sunuyoruz. Hepatoloji alanındaki güncel bilimsel gelişmeleri sizlerle buluşturmaya aynı heyecan, titizlik ve sorumluluk anlayışıyla devam edeceğiz.

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

İlk makalemizde, **Journal of Hepatology** dergisinde yayımlanan ve tip 2 diyabetli hastalarda HbA1c düzeyinin zaman içindeki seyri ile karaciğer ilişkili olayların gelişimi arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmayı ele alıyoruz.

İkinci makalemizde ise **Gut** dergisinde yayımlanan, kronik delta hepatitinin doğal seyrini değerlendiren geniş kapsamlı uluslararası konsorsiyum çalışmasının önemli sonuçlarını sizlerle paylaşıyoruz.

Güncel Gelişmeler bölümümüzde hepatoloji alanındaki dikkat çekici güncel 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.

300 sayıdır bizleri takip eden, görüş ve önerileriyle bültenimize katkı sağlayan tüm meslektaşlarımıza teşekkür ediyor; bu sayının günlük klinik pratiğinize katkı sağlamasını, güncel literatürü takip etmenize yardımcı olmasını ve bilimsel merakınızı canlı tutmasını diliyoruz.

Keyifli okumalar!

MAKALE ÖZETLERİ

Tip-2 DM hastalarında HbA1c Seyri ve Karaciğer İlişkili Olaylar

Journal of Hepatology dergisinde geçtiğimiz günlerde çevrim içi yayınlanan '*HbA1c trajectories and the risk of liver-related events in patients with type 2 diabetes mellitus*' isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

Tip 2 diabetes mellitus (T2DM), metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD) ve buna bağlı karaciğer komplikasyonları için önemli bir risk faktörüdür. Ancak glisemik kontrolün zaman içindeki dinamik değişiminin karaciğer ilişkili olaylar (liver-related events, LRE) üzerindeki etkisi yeterince aydınlatılmamıştır. Bu çalışmada, yeni tanı T2DM hastalarında HbA1c'nin zaman ağırlıklı ortalaması, hedef HbA1c düzeyine ulaşma süresi, HbA1c değişkenliği ve HbA1c seyir paternlerinin LRE gelişimi ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Hong Kong CDARS veri tabanından 294.096 yeni tanı T2DM hastası dahil edilmiş, ilk beş yıllık HbA1c ölçümleri kullanılarak zaman serisi kümeleme yöntemiyle glisemik seyir paternleri belirlenmiş ve elde edilen sonuçlar UK Biobank kohortunda dış doğrulama ile test edilmiştir. Primer sonlanım noktası hepatik dekompanseasyon, hepatoselüler karsinom, karaciğer transplantasyonu ve karaciğer ilişkili mortaliteden oluşan birleşik LRE sonlanımıdır. Analizlerde karaciğer dışı ölümler rekabet eden risk olarak değerlendirilmiştir.

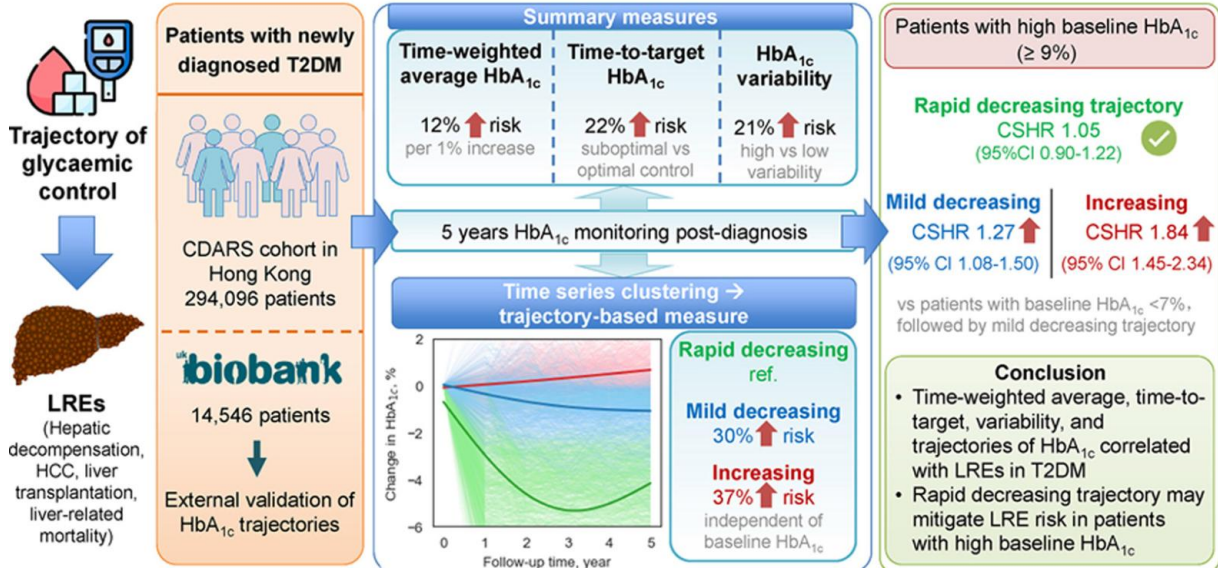
- Toplam **294.096** yeni tanı T2DM hastası değerlendirilmiş, medyan **7,4 yıllık** takipte **3.438 (%1,2)** hastada karaciğer ilişkili olay gelişmiştir.
- Zaman ağırlıklı ortalama HbA1c'deki her **%1 artış**, LRE riskini **%12 artırmıştır** (aCSHR 1,12; %95 GA 1,08–1,16).
- HbA1c'nin **%7'nin altında** kaldığı her ek yıl, LRE riskinde **%5 azalma** sağlamıştır (aCSHR 0,95; %95 GA 0,93–0,96).
- Yüksek HbA1c değişkenliği, düşük değişkenliğe göre **%21 daha yüksek** LRE riski ile ilişkilendirilmiştir (aCSHR 1,21).
- Üç farklı HbA1c seyir paterni tanımlanmıştır: **hızlı azalan, yavaş azalan ve artan**. Yavaş azalan (aCSHR 1,30) ve artan (aCSHR 1,37) paternler, hızlı azalan patern ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha yüksek LRE riski taşımıştır.
- Başlangıç HbA1c düzeyi **≥%9** olan hastalarda hızlı HbA1c düşüşü gösteren seyir paterni, düşük başlangıç HbA1c düzeyine sahip hastalarla benzer karaciğer riski göstermiştir. Buna karşılık hafif azalan ve artan paternler sırasıyla **%27 ve %84** daha yüksek LRE riski ile ilişkili bulunmuştur.
- HbA1c seyir paternleri UK Biobank kohortunda doğrulanmış ve bulguların farklı popülasyonlarda da tekrarlanabilir olduğu gösterilmiştir.

Çalışma, uzun dönemde karaciğer ilişkili olay gelişiminin yalnızca ortalama HbA1c düzeyiyle değil, HbA1c değişkenliği ve glisemik kontrolün zaman içerisindeki seyriyle de yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Özellikle başlangıç HbA1c düzeyi yüksek olan hastalarda HbA1c'nin hızlı düşüş gösterdiği seyir paterninin, karaciğer ilişkili olay riskini anlamlı ölçüde

azalttığı, buna karşın HbA1c'nin yavaş azalması veya zamanla artış göstermesinin yüksek risk ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bulgular, T2DM yönetiminde yalnızca hedef HbA1c değerine ulaşmanın değil, bu hedefe erken ve sürdürülebilir şekilde ulaşılmasının da karaciğer prognozu açısından önemli olduğunu ortaya koymaktadır.(1)

Çalışmanın grafik abstraktı aşağıdadır.

HbA_{1c} trajectories and the risk of liver-related events in patients with type 2 diabetes mellitus



Kronik Delta Hepatitinde Uzun Dönem Sonuçlar

Gut dergisinde geçen hafta çevrim içi yayımlanan 'Course and clinical outcomes of chronic hepatitis delta: a longitudinal analysis of 565 patients from the D-SOLVE and HDV-1000 consortia' isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

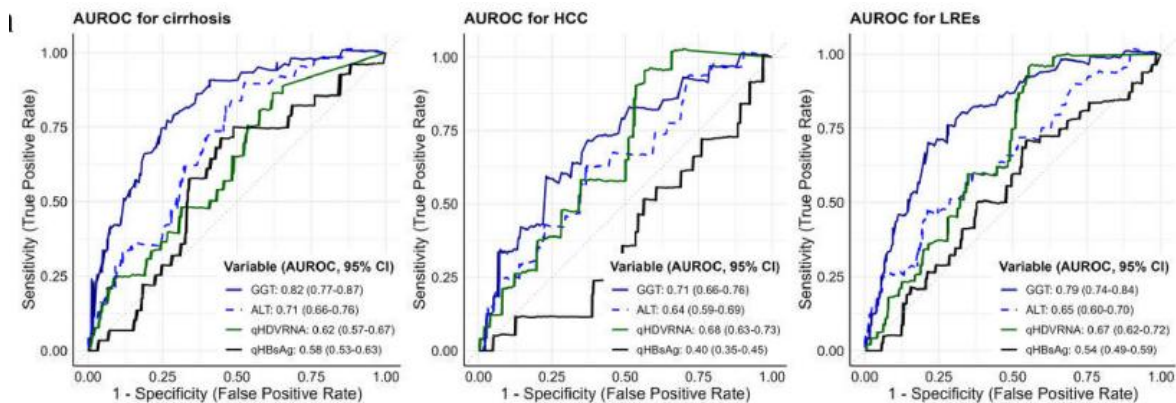
Kronik delta hepatiti (KDH), kronik viral hepatitlerin en agresif formlarından biri olup siroz, hepatoselüler karsinom (HCC) ve karaciğer ilişkili mortalite açısından yüksek risk taşımaktadır. Bununla birlikte, güncel tedavi döneminde hastalık seyrini belirleyen prognostik faktörler ve uzun dönem klinik sonuçlara ilişkin veriler sınırlıdır. Bu çok merkezli retrospektif çalışmada, Avrupa'daki altı referans merkezini kapsayan D-SOLVE ve HDV-1000 konsorsiyumlarından en az üç yıl takip edilen 565 kronik delta hepatitli hasta değerlendirilmiştir. Hastaların demografik, biyokimyasal ve virolojik özellikleri analiz edilmiş, siroz gelişimi ve karaciğer ilişkili olaylar (hepatik dekompanasyon, HCC ve karaciğer nakli) için risk faktörleri Cox regresyon analizi ile araştırılmıştır. Ortalama yaşı 45 yıl olan kohortun yaklaşık %40'ında başlangıçta siroz, %78'inde saptanabilir HDV RNA

mevcuttu. Yaklaşık 55 aylık takip süresince interferon ve özellikle bulevirtid kullanımının artmasıyla birlikte ALT, GGT ve saptanabilir HDV RNA oranlarında iyileşme gözlenmesine rağmen, hastaların bir kısmında klinik progresyon devam etti. Çalışma, ileri yaş, başlangıçta siroz varlığı, yüksek GGT düzeyi ve devam eden HDV replikasyonunun karaciğer ilişkili olayların en güçlü belirleyicileri olduğunu göstermiştir. Özellikle HDV RNA düzeyinin **1000 IU/mL (3 log₁₀ IU/mL)** ve üzerinde olması, karaciğer ilişkili olay riskinde belirgin artış ile ilişkili bulunurken, kantitatif HBsAg düzeylerinin hastalık progresyonu ile anlamlı ilişki göstermediği saptanmıştır.

- Toplam **565** kronik delta hepatitli hasta, medyan **55 aylık** takip süresince değerlendirilmiştir.
- Başlangıçta hastaların **%39,8'inde siroz**, **%77,8'inde saptanabilir HDV RNA** bulunmuştur.
- Beş yıllık kümülatif **siroz gelişme riski %13,6**, **HCC riski %5,3** ve **karaciğer ilişkili olay (LRE) riski %10,8** olarak hesaplanmıştır.
- Bağımsız olarak **ileri yaş** (aHR 1,03), **yüksek GGT** (aHR 4,38), **saptanabilir HDV RNA** (aHR 10,32) ve **başlangıçta siroz varlığı** (aHR 2,23), karaciğer ilişkili olay gelişimi ile ilişkili bulunmuştur.
- **HDV RNA ≥ 1000 IU/mL (3 log₁₀ IU/mL)** düzeyinden itibaren LRE riski belirgin şekilde artarken, **HBsAg düzeyleri** ile hastalık progresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
- **Yüksek GGT**, yalnızca siroz progresyonu değil, HCC ve tüm karaciğer ilişkili olayların öngörülmesinde ALT'den daha güçlü prognostik performans göstermiştir.
- Takip süresince interferon ve bulevirtid kullanımındaki artış ile biyokimyasal düzelme ve HDV RNA pozitifliğinde azalma gözlenmesine rağmen, kalıcı HDV viremisine sahip hastalarda kötü klinik sonuç riski devam etmiştir.

Bulgular, kronik delta hepatitinde yalnızca HDV RNA pozitifliğinin değil, viral yük düzeyinin de prognostik önem taşıdığını ve GGT'nin uzun dönem prognozu öngörmeye pratik bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuçlar, antiviral tedavi kararlarının ve hasta izleminin bireyselleştirilmesinde önemli klinik katkılar sağlayabilir.(2)

Çalışmanın önemli bulgularını içeren bir şekil aşağıdadır



GÜNCEL GELİŞMELER

2025 Journal Citation Reports açıklandı

Clarivate tarafından açıklanan 2025 Journal Citation Reports sonuçlarında hepatoloji ve gastroenteroloji alanının önde gelen dergileri dikkat çekici performans sergiledi. **Journal of Hepatology**, **40.1** etki faktörü ile tarihindeki en yüksek değere ulaşarak liderliğini pekiştirirken, **The Lancet Gastroenterology & Hepatology (38.6)** ve **Gastroenterology (29.7)** üst sıralardaki yerlerini korudu. **Gut** ise **26.2** etki faktörü ile güçlü konumunu sürdürdü.

Bültenimizde de yararlandığımız bazı dergilerin güncel impakt faktörleri aşağıdadır;

Dergi	2025 Impact Factor
Journal of Hepatology	40.1
The Lancet Gastroenterology & Hepatology	38.6
Gastroenterology	29.7
Gut	26.2
Hepatology	18.0
Clinical Gastroenterology and Hepatology	16.2
JHEP Reports	8.7
Hepatology Communications	6.7

GENÇ HEPATOLOGLAR İÇİN HAFTANIN SORUSU

Tip 2 diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi öyküsü bulunan 46 yaşındaki bir erkek hasta, ultrasonda saptanan **hepatik steatoz** nedeniyle değerlendirilmek üzere yönlendiriliyor.

Herhangi bir yakınması yok.

Hafta sonları (**Cumartesi ve Pazar akşamları**) **5-6 bira** ve ayrıca **iki gin-tonik** tüketiyor. Son alkol alımı **4 gün önce** olmuş.

Alkolü bırakmak istediğini ancak kendi başına bırakmaya çalıştığında **şiddetli alkol isteği (craving)** yaşadığını belirtiyor.

- **VKİ:** 36,5 kg/m²

- **Trombosit:** Normal
- **ALT:** 58 U/L
- **AST:** 102 U/L
- **ALP:** 67 U/L
- **Total bilirubin:** 0,7 mg/dL
- **GGT:** 93 U/L
- **HbA1c:** %6,8
- **FIB-4 skoru:** 1,67

Kronik karaciğer hastalıklarına yönelik incelemeler normaldir.

Ultrasonografide **hepatomegali** ve **hepatik steatoz** dışında önemli bir bulgu saptanmamıştır.

Aşağıdaki ilaçlardan hangisi bu hastanın uzun dönem klinik sonuçlarını iyileştirmede en etkili seçenektir ve hemen başlanabilir?

- A. Naltrekson
- B. Disülfiram
- C. Resmetirom
- D. Budesonid
- E. Prednizolon

Cevap: Önümüzdeki hafta açıklamalı olarak verilecektir.

GEÇEN HAFTAKİ SORUNUN CEVABI

*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 hepatit**

Cevap: E. Florid duktal lezyon, ara sıra görülen granülom ve interface hepatit

Soruda, AST, ALT ve ALP düzeylerinin baskın olarak yüksek olduğu bir hasta tanımlanmaktadır. Hastada AMA (antimitokondriyal antikor) pozitifliği ve IgG yüksekliği mevcuttur. Tedavi planında başlangıçta immünsüpresif tedavinin yoğun şekilde uygulanması, ardından uzun dönem **azatiyoprin** ile idame edilmesi önerilmektedir. Bu yaklaşım **otoimmün hepatit (AIH)** tedavisini düşündürmektedir.

Bunun yanında **AMA pozitifliği** ve **ursodeoksikolik asit (UDCA)** tedavisinin planlanması, hastada aynı zamanda **primer biliyer kolanjit (PBC)** bulunduğunu da göstermektedir. Dolayısıyla bu tablo **AIH-PBC overlap (örtüşme) sendromu** ile uyumludur.

E seçeneğinde yer alan histopatolojik bulgular:

- **Florid duktal lezyon** ve **granülomlar** → **PBC'nin tipik özellikleri**
- **Interface hepatit** → **AIH'nin karakteristik bulgusu**

Bu nedenle E seçeneği, **AIH-PBC overlap sendromunu** doğrulayan patolojik bulguları göstermekte olup, soruda belirtilen tedavi yaklaşımını gerektirir.

Diğer seçenekler ise şu hastalıkları düşündürmektedir:

- **A:** Interface hepatit, submasif nekroz ve hepatoselüler kollaps → **Saf otoimmün hepatit (AIH)**
- **B:** Duktopeni ve "onion-skin" fibrozis → **Primer sklerozan kolanjit (PSC)**
- **C:** Yalnızca **PBC** ile uyumlu histolojik bulgular
- **D:** İlaç ilişkili karaciğer hasarı (**DILI**) ile uyumlu bulgular

AIH-PBC overlap için Paris Kriterleri

Paris Kriterleri, AIH-PBC overlap sendromunu tanımlamak amacıyla kullanılmaktadır. Ancak tüm overlap olgularını yakalayamayabilir.

PBC için aşağıdaki üç kriterden en az ikisi:

- **ALP $\geq$ normal üst sınırın 2 katı veya GGT $\geq$ normal üst sınırın 5 katı**
- **Histolojide florid duktal lezyon**
- **AMA pozitifliği**

VE

AIH için aşağıdaki üç kriterden en az ikisi:

- **ALT $\geq$ normal üst sınırın 5 katı**
- **IgG $\geq$ normal üst sınırın 2 katı veya düz kas antikoru (SMA) pozitifliği**
- **Karaciğer biyopsisinde interface hepatit bulunması(3)**

KAYNAKLAR

1. Peng N, Song SJ, Wang MY, Che-To Lai J, Lai-Hung Wong G, Wai-Sun Wong V, et al. HbA(1c) trajectories and the risk of liver-related events in patients with type 2 diabetes mellitus. J Hepatol. 2026.
2. Kamal H, Degasperis E, Radu M, Sambarino D, Wranke A, Carey I, et al. Course and clinical outcomes of chronic hepatitis delta: a longitudinal analysis of 565 patients from the D-SOLVE and HDV-1000 consortia. Gut. 2026.
3. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2020;72(2):671-722.