



**Sayı:262**

**Hazırlayan: Dr. Onur Keskin**

**Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin sayın üyeleri;**

**Hepatolojide Bu Hafta** bültenimizin yeni sayısıyla karşınızdayız. Bu hafta, hepatoloji alanında yayımlanan iki güncel ve dikkat çekici makalenin özetlerini sizlerle paylaşıyoruz.

İlk makalemiz, *Journal of Hepatology* dergisinde basıma kabul edilen ve 23 Ağustos 2025 tarihinde çevrimiçi olarak yayımlanan bir çalışma. Araştırma, **hipertansiyonun metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD)** üzerindeki etkilerini; özellikle **mortalite** ve **karaciğer fibrozis progresyonu** açısından değerlendiriyor. Çalışmada Türkiye'den bir merkezin de yer alması bizleri ayrıca mutlu etti. Değerli hocamız **Prof. Dr. Yusuf Yılmaz**'ı tebrik ederiz.

İkinci makalemiz ise geçtiğimiz hafta *The Lancet* dergisinde yayımlandı. Bu araştırma, **FGF21 analoğu efruxifermin'in, metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatit (MASH)** ve eşlik eden **fibrozisin** tedavisindeki etkinlik ve güvenliğini değerlendiren çok merkezli **HARMONY faz 2b çalışmasının** 96 haftalık sonuçlarını içeriyor.

Bu haftaki "Güncel Gelişmeler" başlığımızda ne yazık ki sizlerle üzücü bir haberi paylaşacağız.

Genç meslektaşlarımız için hazırladığımız **"Genç Hepatologlar için Haftanın Sorusu"** köşemizde yeni bir soru sizleri bekliyor. Geçtiğimiz haftanın sorusuna ise açıklamalı bir yanıt sunuyoruz.

Bültenimizin, klinik pratiğinize yön verirken aynı zamanda akademik ilgi alanlarınıza da katkı sağlayacağına inanıyoruz. İyi okumalar dileriz.

## **MAKALE ÖZETLERİ**

**Hipertansiyon MASLD hastalarında mortalite ve fibrozis riskini artırır mı?**

Journal of Hepatology dergisinde geçen hafta online yayınlanan '*Effect of Hypertension on Long-term Adverse Clinical Outcomes and Liver Fibrosis Progression in MASLD*' isimli prospektif, çok merkezli ve uluslararası çalışmanın makale özeti aşağıdadır;

Hipertansiyon, metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığında (MASLD) sık görülmesine rağmen uzun dönem klinik sonuçlar ve fibrozis progresyonuna etkisi tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bu çok merkezli prospektif çalışmada üç farklı kohort kullanılarak hipertansiyonun klinik seyir ve karaciğer histopatolojisi üzerindeki rolü incelenmiştir.

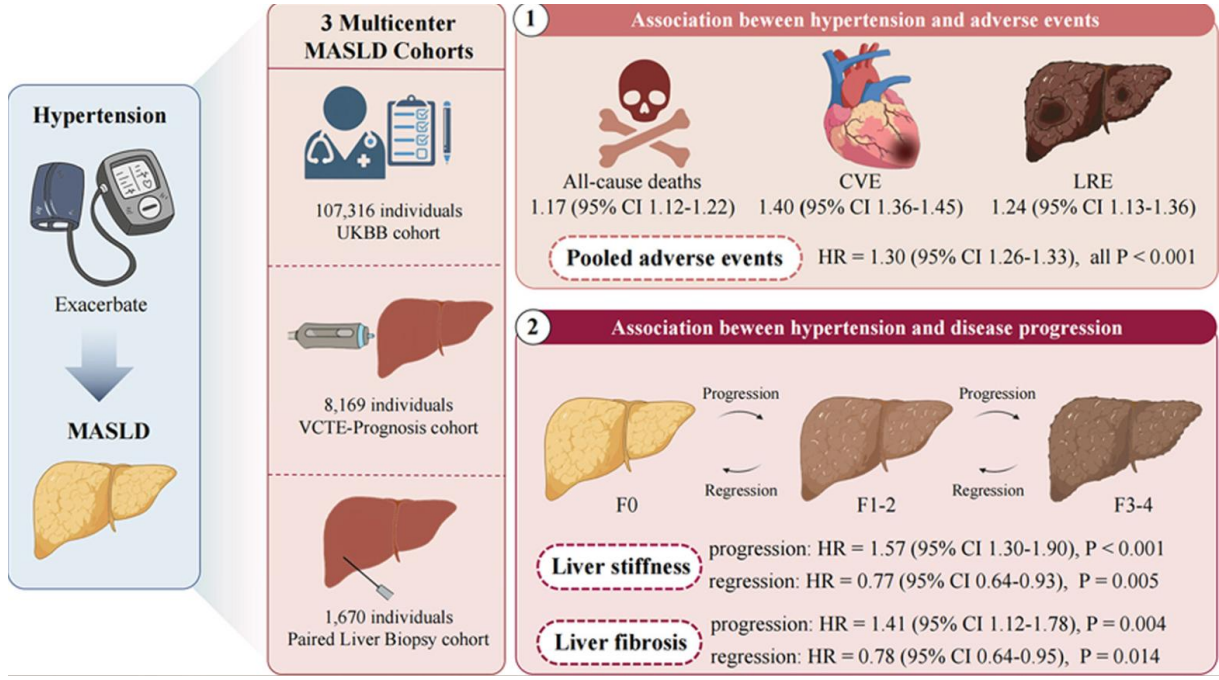
Buna göre;

- **UK Biobank kohortu (n=107.316, 15 yıl takip):** Hipertansiyon, tüm nedenlere bağlı mortalite, kardiyovasküler olaylar ve karaciğer ilişkili olay riskini anlamlı olarak artırdı (aHR: 1.30; %95 GA: 1.26–1.33; p<0.001).
- **VCTE-Prognosis kohortu (n=8.169, 2,9 yıl takip):** Hipertansiyon, karaciğer sertliği progresyonu riskini artırdı (aHR: 1.57; %95 GA: 1.30–1.90; p<0.001) ve regresyon olasılığını azalttı (aHR: 0.77; %95 GA: 0.64–0.93; p=0.005).
- **Paired Liver Biopsy kohortu (n=1.670, 2 yıl takip):** Hipertansiyon, histolojik fibrozis progresyonu riskini yükseltti (aHR: 1.41; %95 GA: 1.12–1.78; p=0.004) ve regresyon ihtimalini azalttı (aHR: 0.78; %95 GA: 0.64–0.95; p=0.014).
- **Kaplan-Meier analizleri:** Hipertansiyonu olanlarda mortalite, kardiyovasküler olaylar ve karaciğer ilişkili olayların kümülatif insidansı anlamlı derecede daha yüksekti (tüm p<0.001).

Alt grup ve duyarlılık analizleri bu sonuçları doğrulamış, hipertansiyonun hem ileri fibrozisi olan hem de olmayan MASLD hastalarında bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.

Sonuç olarak hipertansiyon, MASLD'de olumsuz klinik sonuçlar ve fibrozis progresyonu için güçlü ve modifiye edilebilir bir risk faktörüdür. Bu nedenle kan basıncı kontrolü, MASLD yönetiminde sadece kardiyovasküler koruma açısından değil, karaciğer sağlığının korunması için de temel bir hedef olarak değerlendirilmelidir.(1)

Çalışmanın grafik abstraktını aşağıda bulabilirsiniz.



## MASH Hastalarında Efruxifermin Kullanımının 96 Haftalık Etkinlik ve Güvenlik Sonuçları

Lancet dergisinde 16 Ağustos 2025 tarihinde yayınlanan ‘Safety and efficacy of once-weekly efruxifermin versus placebo in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (HARMONY): 96-week results from a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial’ isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

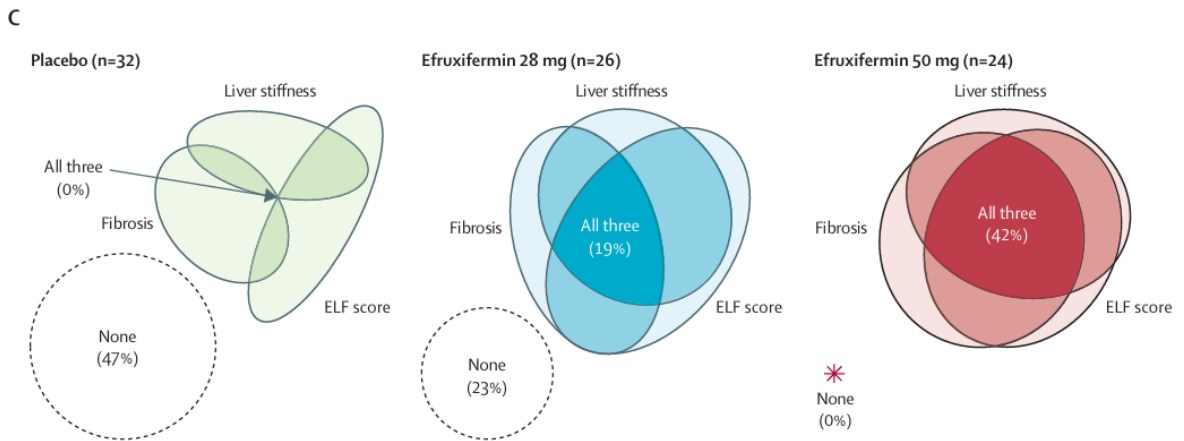
HARMONY çalışması, metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatit (MASH) ve eşlik eden fibrozis tedavisinde FGF21 analogu efruxifermin’in etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz 2b bir denemedir. Histolojik olarak F2 veya F3 evresinde fibrozisi doğrulanmış 128 hasta, haftalık subkutan uygulanan 28 mg veya 50 mg efruxifermin ya da plasebo almak üzere üç gruba randomize edilmiştir. Birincil sonlanım noktası olarak 96. haftada fibroziste en az bir evre iyileşme hedeflenmiş; ikincil sonlanım noktaları arasında MASH çözünürlüğü, karaciğer yağlanması ve metabolik belirteçlerdeki değişiklikler yer almıştır. Çalışma sonuçları, efruxifermin’in histolojik ve metabolik açılardan çok yönlü fayda sağladığını ortaya koymuştur.

- Plasebo grubunda **fibroziste  $\geq 1$  evre iyileşme oranı** %19 iken, bu oran 28 mg efruxifermin grubunda %30’a, 50 mg grubunda ise **%49’a** ulaşmıştır ( $p=0.0030$ ).
- Histopatolojik alt analizde, 50 mg efruxifermin uygulanan hastaların **%75’inde fibroziste anlamlı iyileşme** saptanmıştır ( $p<0.0001$ ).
- MASH çözünürlüğü** oranı plasebo grubunda %12 iken, 28 mg grubunda %47, 50 mg grubunda ise **%76** olarak belirlenmiştir ( $p<0.0001$ ).
- Her iki efruxifermin grubunda da fibrozis progresyonu anlamlı şekilde baskılanmıştır.

- Karaciğer yağ oranında kayda değer azalma gözlenmiş; bu durum non-invaziv görüntüleme yöntemleriyle de desteklenmiştir.
- ALT, AST ve GGT düzeylerinde belirgin düşüşler elde edilmiştir.
- İnsülin direnci (HOMA-IR) ve trigliserid düzeylerinde anlamlı metabolik iyileşmeler kaydedilmiştir.
- En sık bildirilen advers olaylar hafif ila orta şiddette gastrointestinal semptomlar (örneğin, ishal, bulantı) olmuştur.
- Ciddi karaciğer hasarı, ölüm ya da tedavinin kesilmesini gerektiren advers etkiler raporlanmamıştır.

Elde edilen bulgular, efruxifermin'in yalnızca karaciğer histolojisinde değil, aynı zamanda sistemik metabolik disfonksiyon üzerinde de anlamlı düzeltilmeler sağladığını göstermektedir. MASH hastalarında eş zamanlı fibrozis gerilemesi ve metabolik iyileşme elde edilmesi, bu ilacın çift yönlü terapötik etkisini ortaya koymakta ve ileri faz çalışmalara geçiş için güçlü bir dayanak sunmaktadır. (2)

Çalışmanın bulguları aşağıdaki şekilde özetlenebilir



## GÜNCEL GELİŞMELER

Bu hafta ne yazık ki sizinle kötü bir haberi paylaşacağız. Geçen hafta hayata veda eden Prof. Dr. Michael Manns'tan bahsetmek istiyoruz;



**Prof. Dr. Michael P. Manns (1951–2025)**

Prof. Dr. Michael P. Manns (1951–2025), 15 Ağustos 2025'te 73 yaşında vefat eden, hepatoloji ve gastroenterolojinin küresel ölçekte en saygın isimlerinden biriydi. 1991'de Hannover Tıp Fakültesi'nde Gastroenteroloji ve Hepatoloji Kliniği'nin direktörü olmuş ve bu kliniği Almanya'nın en önde gelen merkezlerinden biri haline getirmiştir. Bilimsel çalışmaları otoimmün hepatit, primer sklerozan kolanjit ve viral hepatitler üzerine yoğunlaşmış; otoimmün hepatitte LKM-1 otoantijenini tanımlayan çalışmalarıyla tanınmıştır. Viral hepatit alanında PEG-IFN ve ribavirin kombinasyonu ile HCV tedavisini şekillendiren çalışmanın ilk yazarı olmuş, hepatit B, C ve D'de uluslararası standartların gelişimine öncülük etmiştir. Prof. Dr. Cihan Yurdaydın ve Heiner Wedemeyer ile birlikte Hepatitis Delta International Network'ü kurarak hepatit D araştırmalarını dünya çapında yönlendirmiştir.

Manns, aynı zamanda Hep-Net ağının ve Alman Karaciğer Vakfı'nın kurucularından olup binlerce hastayı kapsayan klinik kayıt sistemlerinin oluşmasını sağlamıştır. Yetiştirdiği çok sayıda akademisyen sayesinde "Manns Okulu" Almanya'da ve dünyada kalıcı bir bilimsel miras bırakmıştır. Vizyonerliği, mentörlüğü ve insani yaklaşımı ile yalnızca hepatoloji camiasında değil, tüm tıp dünyasında unutulmaz bir iz bırakmıştır.

Dr. Manns'ı hem bir meslektaşı hem de yakın bir dostu olarak tanıyan, birlikte birçok önemli çalışmaya imza atmış olan **Prof. Dr. Cihan Yurdaydın**, kendisi hakkında şu sözleri paylaştı:

"Kendisi, otoimmün hepatit, viral hepatit ve karaciğer transplantasyonu alanlarında dünyanın önde gelen araştırmacılarından biriydi. *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)* kongresinde 'state-of-the-art lecture' sunumu yapan ilk Avrupalı bilim insanlarından biri olması da bu saygınlığın bir göstergesidir. 1990'lı yılların sonu ile 2000'li yılların başında, delta hepatit üzerine yürütmeyi planladığım projeden ve olası araştırma konularından kendisine bahsettim. Dr. Manns, bu alanın kendisi için yeni olduğunu ancak büyük bir ilgiyle değerlendirmek istediğini söyledi. Bu karşılıklı ilgi ve heyecanla, **HIDIT-1 çalışmasının** temelleri atıldı. Dr. Manns'ın Ankara Üniversitesi ile kurduğu bilimsel iş birliğinin etkisi, yalnızca ülkemizde değil, tüm dünyada hissedildi. HIDIT-1 çalışması, **delta hepatitte PEGIFN tedavisinin etkinliğini** ortaya koydu ve sonuçları *New England Journal of Medicine* (NEJM) gibi prestijli bir dergide yayımlandı. Bu yayının NEJM'de yer alabilmesi Dr. Manns'ın büyük katkılarıyla gerçekleşti. Çalışmanın yayımlanmasının ardından Brezilya'da delta hepatitte PEGIFN tedavisi geri ödeme kapsamına alındı; bu sayede Amazon bölgesindeki binlerce hasta ilaca ulaşabildi. Türkiye'de de benzer bir süreç yaşandı ve bu bilimsel kanıta dayanarak tedavi geri ödeme sistemine dahil edildi. Dr. Manns'ın insanlığa katkılarının yalnızca küçük bir örneği budur; ama etkisi büyük ve kalıcıdır."

## GENÇ HEPATOLOGLAR İÇİN HAFTANIN SORUSU

64 yaşında bir kadın, transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) yerleştirilmesi amacıyla değerlendirmeye alınmaktadır. Portal basınç ölçümleri yapılmıştır. Serbest hepatik venöz basınç 6 mm Hg, wedged hepatik venöz basınç ise 13 mm Hg olarak saptanmıştır. Bu basınç ölçümleri, portal hipertansiyonun aşağıdaki etiyolojilerinden hangisini en iyi şekilde açıklar?

- A. Portal ven trombozu
- B. Konstriktif perikardit
- C. Alkol ilişkili siroz

Cevap: Bir sonraki sayıda açıklamalı olarak verilecektir

## GEÇEN HAFTAKİ SORUNUN CEVABI

41 yaşında bir öğretmen, epigastrik bölgede ağrı şikâyeti ile başvuruyor. Ağrı 1 yıldır mevcut. Abdominal ağrı için sayısal derecelendirme ölçeği (NRS 0-10) kullanıldığında skor 6-8 arasında olup, besin alımıyla ilişkisi bulunmamaktadır. Serum karaciğer testleri normaldir, yalnızca alkalen fosfataz hafif yüksek bulunmuştur. Fizik muayenede belirgin hepatomegali saptanmıştır. Ultrason ve ardından yapılan BT taraması, sol karaciğer lobunda (segment 2 ve 3) çapları 3 ile 7 cm arasında değişen çok sayıda benign kist ve sağ lobda yalnızca 1 cm boyutunda tek bir kist göstermiştir.

Bu hasta için uygun tedavi nedir?

- A- İlaçlarla ağrı palyasyonu
- B- Sol hepatektomi**
- C- Sol lobdaki dominant kistlerin aspirasyon skleroterapisi

Cevap: 2022'de yayınlanan EASL kistik karaciğer hastalıkları rehberine göre (3);

Semptomatik polikistik karaciğer hastalığı (PLD) olan ve kistlerin esas olarak bir lobda veya iyi tanımlanmış segmentlerde lokalize olduğu olgularda, **parsiyel karaciğer rezeksiyonu** bir tedavi seçeneği olabilir. Ancak cerrahi rezeksiyon, özellikle **vasküler anormallikler** ve **biliyer dilatasyon** varlığında ciddi morbidite riski taşıyabileceğinden, bu yöntem yalnızca **karaciğer naklinin endike olmadığı**, ancak PLD'ye bağlı ciddi semptomları bulunan hastalarla sınırlı olarak uygulanmaktadır.

## KAYNAKLAR

- 1- Zhou et al. *Effect of Hypertension on Long-term Adverse Clinical Outcomes and Liver Fibrosis Progression in MASLD*. J Hepatol 2025, Aug 23
- 2- Nouredin M et al, Safety and efficacy of once-weekly efruxifermin versus placebo in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (HARMONY): 96-week results from a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial, Lancet 2025

- 3- EASL Clinical Practice Guidelines on management of Cystic Liver Diseases. J Hepatol. 2022 Jun 7:S0168-8278(22)00347-6