



Sayı:259

Hazırlayan: Dr. Onur Keskin

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin sayın üyeleri;

Bu haftaki “Hepatolojide Bu Hafta” bültenimizde, iki makalenin özetine yer veriyoruz. İlk çalışmamız, **Gut** dergisinde yayımlanan geniş ölçekli bir Avrupa çalışması. Bu çalışmada, risk altındaki MASH hastalarını ve ileri evre fibrozisi olan MASH olgularını ayırt etmede potansiyel taşıyan bir biyomarker olan **thrombospondin**'in etkinliği araştırılmış. İkinci makalemiz ise, **Hepatology** dergisinde yayınlanan rezektabl olmayan hepatoselüler karsinom (HCC) vakalarında immün kontrol noktası inhibitörlerinin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendiren güncel bir çalışmaya odaklanıyor. Her hafta olduğu gibi, bu sayımızda da hepatoloji alanındaki güncel gelişmeleri sizlerle paylaşmaya devam ediyoruz. Ayrıca genç meslektaşlarımız için hazırladığımız “Genç Hepatologlar için Haftanın Sorusu” köşemizde bu haftanın yeni sorusunu sunuyor, geçtiğimiz haftanın sorusunun açıklamalı yanıtını da sizlerle paylaşıyoruz.

MAKALE ÖZETLERİ

İleri evre fibrozisi olan MASH – Risk altındaki MASH ayırımında trombospondin etkinliği

Gut dergisinde 30 Temmuz 2025 tarihinde online olarak yayınlanmış ‘*Thrombospondin-2 is a performant biomarker of at-risk MASH and advanced MASH fibrosis in a large multicentre European cohort*’ isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

Bu çalışmada, karaciğer transkriptom analizleriyle MASH ciddiyetiyle ilişkili olduğu belirlenen thrombospondin-2 (TSP2), insulin-like growth factor binding protein-7 (IGFBP7), growth differentiation factor 15 (GDF15) ve CD163'ün tanısal performansları değerlendirildi.

Bu çok merkezli retrospektif çalışmada, MASLD şüphesiyle karaciğer biyopsisi yapılan 469 hastada thrombospondin-2 (TSP2), IGFBP7, GDF15 ve CD163 biyobelirteçlerinin, risk altındaki MASH (NAS >4 ve fibroz evre 2–4) ve ileri evre fibrozisi (evre 3–4) saptamadaki tanısal performansları değerlendirildi. Katılımcıların %61'i erkekti; ortalama yaş 51.4 yıl, BMI 30.6 kg/m² olup %44'ünde tip 2

diyabet ve %54'ünde hipertansiyon vardı. Hastaların %31'inde ileri fibrozis, %46'sında ise risk altındaki MASH tespit edildi.

TSP2, her iki sonlanım açısından da en yüksek tanısal doğruluğa sahipti. İleri evre fibrozisi saptamada TSP2'nin AUROC değeri 0.812 (GA %95: 0.766–0.859) olup, hem diğer biyobelirteçlerden (AUROC 0.680–0.769 arası, $p < 0.001$) hem de VCTE (0.739), FIB-4 (0.726) ve Agile3 (0.755) gibi karşılaştırmalardan daha yüksekti. Risk altındaki MASH için de TSP2'nin AUROC değeri 0.812 (GA %95: 0.758–0.858) bulundu. TSP2'nin AST, yaş, trombosit, albumin ve GGT ile kombine edilmesi, tanısal doğruluğu daha da artırarak ileri fibrozis için AUROC 0.846, risk altındaki MASH için 0.845'e ulaştı.

Sonuç olarak, serum TSP2 düzeyi, MASLD hastalarında hem ileri fibrozisi hem de riskli MASH'i non-invaziv olarak saptamada güçlü bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır.(1)

Çalışmanın bulgularını özetleyen tabloyu aşağıda bulabilirsiniz

Table 3 Areas under the receiver operating characteristic curve (AUROC) for the tested biomarkers, alone or in combination, for the diagnosis of advanced fibrosis				
Biomarker	AUROC	SE	95% CI	Asymptotic sig.
TSP2 (ng/mL)	0.812	0.022	0.766 to 0.859	<0.001
TSP2/CB:AF score	0.843	0.019	0.805 to 0.880	<0.001
IGFBP7 (ng/mL)	0.680	0.028	0.614 to 0.738	<0.001
CD163 (ng/mL)	0.769	0.024	0.709 to 0.827	<0.001
GDF15 (ng/mL)	0.738	0.024	0.691 to 0.786	<0.001
TSP2_IGFBP7_clin_bio_variables	0.847	0.019	0.807 to 0.884	<0.001
TSP2_IGFBP7_CD163_clin_bio_variables	0.852	0.021	0.811 to 0.888	<0.001
CB:AF, clinical biological:advanced fibrosis; GDF15, growth differentiation factor; TSP2, thrombospondin-2.				

Rezeksiyona uygun olmayan HCC hastalarında immün kontrol noktası inhibitörlerinin etkinliği (HIMALAYA faz 3 sonuçları)

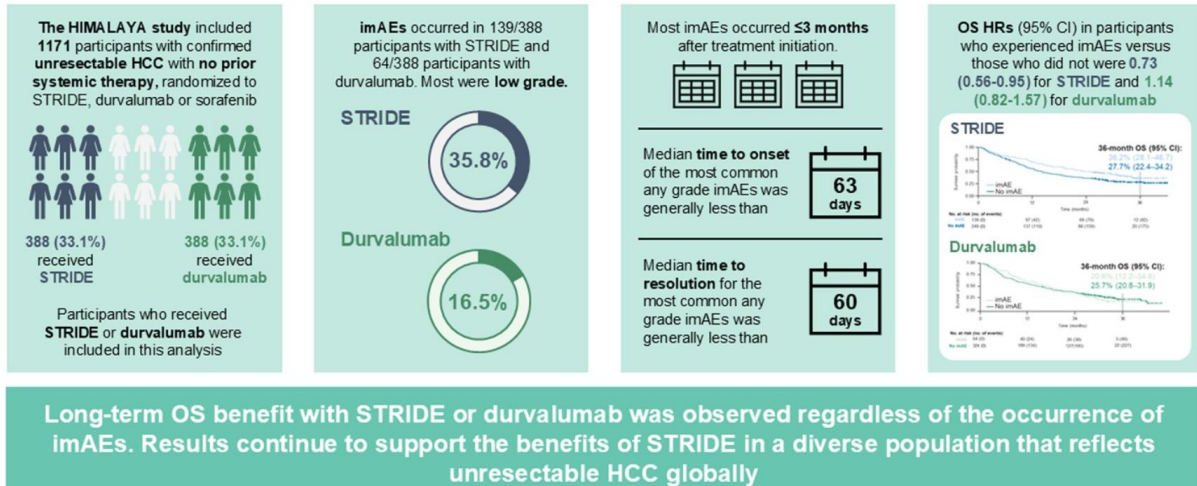
Hepatology dergisinde yayınlanan *'Immune-mediated adverse events and overall survival with tremelimumab plus durvalumab and durvalumab monotherapy in unresectable HCC: HIMALAYA phase III randomized clinical trial'* isimli makalenin özeti aşağıdadır;

HIMALAYA faz III çalışmasında, rezeksiyona uygun olmayan hepatoselüler karsinomlu hastalarda STRIDE rejimi (tek doz tremelimumab + düzenli durvalumab), sorafenibe kıyasla genel sağkalımı (OS) anlamlı şekilde artırmış, durvalumab ise sorafenibe karşı non-inferior bulunmuştur. Bu alt analizde, immün aracılı advers olaylar (imAE) ile OS arasındaki olası ilişki ve imAE'lerin zamanlaması değerlendirilmiştir. STRIDE kolunda hastaların %35.8'inde, durvalumab kolunda ise %16.5'inde imAE gelişmiştir; bu olayların büyük çoğunluğu düşük şiddetlidir. **STRIDE alan hastalarda imAE gelişenlerle gelişmeyenler karşılaştırıldığında OS için hazard oranı 0.73 (GA %95: 0.56–0.95) olarak bulunmuş ve sağkalım avantajı göstermiştir.** Durvalumab grubunda ise bu ilişki gözlenmemiştir (HR: 1.14, GA %95: 0.82–1.57). STRIDE grubunda 36. ayda OS oranı imAE gelişenlerde %36.2, gelişmeyenlerde %27.7 idi. En sık gözlenen imAE grubu endokrin olaylar olup (%16.5), imAE'lerin çoğu tedavi başlangıcından sonraki ilk 3 ay içinde ortaya çıkmıştır. Bu bulgular, STRIDE ile gözlenen immün yan etkilerin büyük oranda yönetilebilir olduğunu ve bu yan etkilerin görülmesinin uzun dönem sağkalımı olumsuz

etkilemediğini, hatta bazı olgularda daha iyi sağkalım ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Sonuçlar, STRIDE rejiminin global ölçekte rezeksiyona uygun olmayan HCC hastaları için etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğunu desteklemektedir.(2)

Çalışmayı özetleyen grafik abstraktı aşağıda bulabilirsiniz.

Immune-mediated adverse events and overall survival with tremelimumab plus durvalumab and durvalumab monotherapy in unresectable HCC: HIMALAYA phase III randomized clinical trial



GÜNCEL GELİŞMELER

- EvoLiver, Mursla Bio tarafından geliştirilen, yüksek riskli sirozlu hastalarda hepatoselüler karsinomu (HCC) erken evrede tespit etmeye yönelik **yenilikçi bir sıvı biyopsi bazlı kan testidir**. Test, karaciğere özgü hepatosit kaynaklı ekstrasellüler vezikülleri (h-EV'ler) kan örneklerinden izole ederek çalışır ve bu veziküllerden türetilen biomarker imzasını analiz eder. **FDA, yüksek riskli sirozlu hastalarında hepatoselüler karsinom taraması amacıyla geliştirilen EvoLiver adlı test için Breakthrough Device statüsü verdi. MEV01 çalışmasında erken evre HCC tespitinde %86 duyarlılık ve %88 özgüllük sağladı.**

GENÇ HEPATOLOGLAR İÇİN HAFTANIN SORUSU

Son 3 ay içerisinde, sirotik bir hasta tekrarlayan tens asit bulgularıyla üç kez hastaneye yatırılmıştır. Aşağıdaki ifadelerden hangisi ilgili EASL rehberine göre tedavi yanıtı refrakter asit için daha uygun bir tanımlamadır?

- A- En az 4 hafta boyunca uygulanan maksimal medikal tedaviye (günde 400 mg spironolakton ve 160 mg furosemid) yetersiz yanıt
- B- Maksimal medikal tedavi ile dört gün içerisinde ortalama <0.8 kg vücut ağırlığı kaybı sağlanması

Cevap: Haftaya açıklamalı olarak verilecektir

GEÇEN HAFTAKİ SORUNUN CEVABI

Hepatit B ve dekompanse siroz tanısı olan 58 yaşındaki bir erkek hasta, asit tedavisi sonrasında taburcu edildikten sonra kontrole gelmiştir. Hastanede diüretik tedavisi almış ve düşük sodyumlu diyet önerilmiştir. Kontrol muayenesinde beden kitle indeksi 21'dir. Palpe edilebilir asit veya alt ekstremitelerde ödem saptanmamıştır. Hepatik ensefalopati bulgusu yoktur. Eşi, hastanın oldukça zayıf olduğunu ifade etmektedir. Bu hasta için nasıl bir diyet önerisinde bulunulmalıdır? Günlük kalori ve protein alımı nasıl olmalıdır?

A- En az 30-35 kcal/kg kalori; 1.2-1.5 g/kg protein; gece atıştırması önerilir

B- En az 20-25 kcal/kg kalori ; 0.8-1.0 g/kg protein; gece atıştırması gastrointestinal olası yan etkiler nedeniyle önerilmez

EASL'in 2019 yılında yayımladığı "Kronik Karaciğer Hastalıklarında Nutrisyon" rehberinde, siroz hastalarının enerji ve protein gereksinimlerine ilişkin öneriler şu şekilde belirtilmiştir: (3)

Öneri	Açıklama
Obez olmayan bireylerde günlük enerji alımı, 35 kcal/kg gerçek vücut ağırlığı/gün'ün altına düşmemelidir.	Yetersiz enerji alımı, malnütrisyon gelişimine zemin hazırlar ve prognozu olumsuz etkiler.
Günlük protein alımı, 1.2–1.5 g/kg/gün'ün altına düşmemelidir.	Kas kitlesinin korunması ve sarkopeni gelişiminin önlenmesi için yeterli protein alımı gereklidir.
Gece geç saatlerde ağızdan besin takviyesi yapılması önerilir.	Uzun açlık süresine bağlı gece boyu gelişen katabolik süreçlerin önlenmesine katkı sağlar.
Malnütrisyonu olan ve oral yolla yeterli besin alımı sağlayamayan siroz hastalarında, tüple enteral beslenme uygulanmalıdır.	Oral destek yetersiz kaldığında, beslenme ihtiyaçlarının karşılanması ve kas kaybının önlenmesi için enteral yol tercih edilmelidir.
Siroz hastaları hipomobiliteden kaçınmalı ve fiziksel aktivitelerini kademeli olarak artırmalıdır.	Fiziksel aktivite sarkopeniyi önlemeye, fiziksel kapasiteyi ve yaşam kalitesini artırmaya yardımcı olur.

KAYNAKLAR

1. Ratziu V, Surabattula R, Bugianesi E, Schattenberg JMM, Myneni S, Rosso C, et al. Thrombospondin-2 is a performant biomarker of at-risk MASH and advanced MASH fibrosis in a large multicentre European cohort. *Gut*. 2025.
2. Lau G, Sangro B, Cheng AL, Kudo M, Kelley RK, Tak WY, et al. Immune-mediated adverse events and overall survival with tremelimumab plus durvalumab and durvalumab monotherapy in unresectable HCC: HIMALAYA phase III randomized clinical trial. *Hepatology*. 2025.
3. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2019;70(1):172-93.