



Sayı:263

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 makalenin özetlerini sizlerle paylaşıyoruz.

İlk makalemiz, *Journal of Hepatology*’ dergisinde yayınlanmış alkol ilişkili karaciğer hastalıklarında sağlıklı beslenme ve fizik aktivitenin mortalite üzerine etkilerini inceleyen geniş bir kohort çalışma.

İkinci makalemiz ise geçtiğimiz hafta '*Liver Transplantation*' dergisinde yayımlandı. Bu araştırma, hepatit B ilişkili karaciğer nakli yapılan olgularda **HepB-CpG ile aşılamanın etkinliği** araştırılmıştır. HepB-CpG’den bahsedecek olursak (ticari adıyla *Heplisav-B®*, *Dynavax*) klasik rekombinant hepatit B aşısından farklı olarak **immün adjuvanlı** bir aşıdır. İçinde **Toll-like reseptör 9 (TLR-9) agonisti CpG 1018** adjuvanı bulunmakta olup, bu molekül immün yanıtı güçlendirmektedir. Geleneksel aşılarla karşılaştırıldığında **daha güçlü ve daha kalıcı anti-HBs yanıtı** oluşturabildiği gösterilmiştir. Bu etkinlik hem immün kompetan kişilerde hem de immünsüprese bireylerde (örneğin nakil hastaları, HIV pozitifler, böbrek yetmezliği olanlar) gözlenmiştir. Çalışmada bu aşıyı kullanarak kronik hepatit B ilişkili karaciğer nakilli hastalarda nükleoz(t)ide analog tedavileri kesilebilir mi sorusuna cevap aranmaktadır.

Bu haftaki "Güncel Gelişmeler" başlığımızda hepatoloji alanında son dönemdeki bazı gelişmelerden bahsedeceğiz

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

Sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivitenin alkol ilişkili karaciğer mortalitesine cinsiyet-temelli etkileri

Journal of Hepatology dergisinde geçen hafta online yayınlanan ‘*Healthy eating and physical activity significantly lower sex-specific alcohol-attributable liver mortality in the United States*’ isimli Amerika Birleşik Devletlerinde yürütülen prospektif, çok merkezli, gözlemsel **kohort çalışma** makale özeti aşağıdadır;

Bu büyük ölçekli prospektif kohort çalışması, **sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivitenin** ABD’de alkol kaynaklı karaciğer mortalitesine etkisini incelemiştir. Çalışmaya NHANES verilerinden seçilen **60.334 erişkin** dahil edilmiş, ortalama **12,2 yıl** takip yapılmıştır. Katılımcıların alkol tüketim miktarları ve binge içme alışkanlıkları, diyet kalitesi (Healthy Eating Index, HEI) ve fiziksel aktivite düzeyleri değerlendirilmiştir. Sağlıklı diyet; sebze, meyve, tam tahıl, deniz ürünleri, bitkisel protein ve doymamış yağ açısından zengin; katı yağ, şeker ve alkol açısından düşük içeriğiyle tanımlanmıştır. Takip süresinde **252 karaciğer ilişkili ölüm** saptanmıştır. Çalışma bulgularına göre;

- **Alkol kullanımı ve mortalite:** Günlük alkol alımı ve binge içme, karaciğer mortalitesiyle bağımsız olarak ilişkili bulundu.

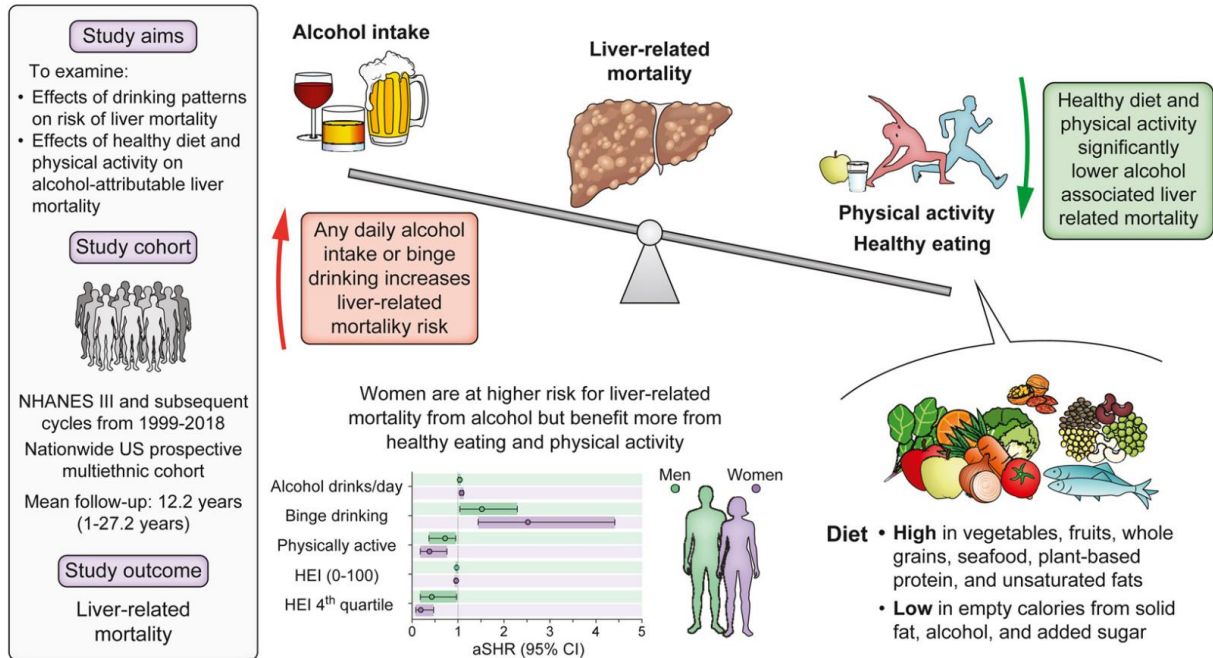
Günlük ortalama alkol alımı → Erkeklerde **aSHR: 1.04 (GA %95: 1.01–1.06)**, kadınlarda **aSHR: 1.08 (GA %95: 1.04–1.12)**.

Binge içme → Erkeklerde **aSHR: 1.52 (GA %95: 1.04–2.29)**, kadınlarda **aSHR: 2.52 (GA %95: 1.44–4.41)**.

- **Cinsiyet farkı:** Kadınlarda alkol ilişkili mortalite riski erkeklerden daha yüksek saptandı.
- **Sağlıklı diyetin etkisi:** Healthy Eating Index (HEI) yüksek olan bireylerde, tüm içici gruplarda karaciğer mortalitesi anlamlı olarak azaldı (ör. binge içicilerde **aSHR: 0.16, GA %95: 0.06–0.46**).
- **Fiziksel aktivite:** Fiziksel olarak aktif katılımcılar, non-heavy içicilerde (aSHR: 0.52, %95 GA 0.28–0.94), heavy içicilerde (aSHR: 0.64, %95 GA 0.35–0.99) ve binge içicilerde (aSHR: 0.31, %95 GA 0.10–0.88) daha düşük karaciğer mortalite riski göstermiştir
- **Yaşam tarzı kombinasyonu:** Sağlıklı beslenme ile fiziksel aktivitenin birlikte varlığı, en güçlü koruyucu etkiyi sağladı.
- **Kadınlarda daha belirgin fayda:** Hem diyet hem de aktiviteye bağlı sağkalım avantajları kadınlarda erkeklerden daha güçlüydü.
- **Sosyoekonomik eşitsizlik:** Düşük gelir ve eğitim seviyesine sahip bireyler, hem riskli alkol kullanımı hem de sağlıksız yaşam tarzı nedeniyle daha yüksek mortaliteye maruz kaldılar.

Sonuç olarak, herhangi bir alkol tüketimi karaciğer mortalitesini artırırken, **sağlıklı yaşam tarzı faktörleri** (yüksek kaliteli diyet ve düzenli fiziksel aktivite) bu riski anlamlı ölçüde azaltmaktadır. Bu faydalar özellikle kadınlarda daha belirgindir. Bulgular, halk sağlığı stratejilerinde alkol kontrolünün yanı sıra beslenme ve aktiviteye odaklanmanın önemini vurgulamaktadır. (1)

Çalışmanın grafik abstraktını aşağıda bulabilirsiniz.



HepB-CpG aşılması sonrası karaciğer nakli alıcılarında nükleoz(t)id analogu tedavisi güvenle kesilebilir mi?

Liver Transplantation dergisinde Ağustos ayı içinde online yayınlanan ‘*HepB-CpG vaccination: An alternate strategy to life long antiviral therapy in patients transplanted for chronic Hepatitis B*’ isimli ABD’de yürütülmüş prospektif açık etiketli çalışmanın özeti aşağıdadır;

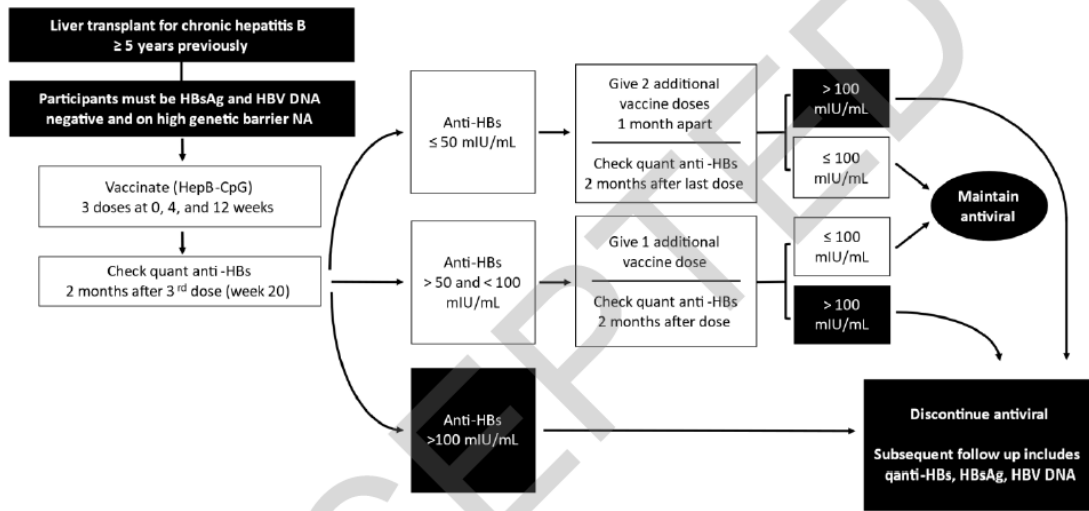
Bu çalışmada kronik hepatit B nedeniyle karaciğer nakli yapılan ve uzun süredir nükleoz(t)id analogu (NA) profilaksisi altında olan 20 hasta değerlendirildi. Çoğu 60 yaşın üzerinde olup karaciğer nakli üzerinden ortalama 10 yıldan fazla süre geçmişti. HepB-CpG aşısı ile yeterli anti-HBs (>100 mIU/mL) yanıtı elde edilenlerde NA tedavisi kesildi. Bulgular özetle şöyledir:

- Grup 1’de (önceden aşılanmış, 5 hasta) 4 hastada NA tedavisi kesildi; 1 hastada pgRNA pozitifliğini takiben geçici rekürrens gelişti. Bir hasta aşıya hiç yanıt vermedi ve tüm örneklerde pgRNA/HBsAg pozitif bulundu.

- Grup 2’de (standart protokolle aşılanan, 15 hasta) 11 hastada (%73) anti-HBs >100 mIU/mL gelişti ve NA kesildi. Bu hastaların 9’u üç dozla yanıt verdi, 2’sinde ek rapel gerekti.
- Grup 2’de 2 hasta parsiyel yanıtı olup NA kalıcı olarak kesildi; 4 hasta ise hiç yanıt vermedi.
- NA’dan çekilen 15 hastanın 14’ü (%93) medyan 12–41 aylık izlemde rekürrensiz kaldı. Grup 1’de rekürrens gelişen hastada HBV DNA 1620 IU’ya kadar yükseldi, hafif ALT artışı görüldü; yeniden NA başlanıp rapel sonrası kontrol sağlandı.
- Grup 2’de bir hastada NA kesildikten 3 ay sonra asemptomatik, kendini sınırlayan viremi izlendi; bu durum anti-HBs düzeyinde belirgin artışla sonlandı.
- Ultrasensitif pgRNA ve HBsAg testleri, standart yöntemlerle saptanmadan aylar önce viral transkripsiyonun varlığını gösterebildi.
- Tekrarlayan rapel dozları güvenli bulundu, ciddi advers etki gelişmedi; hafif ve geçici ALT yükselmeleri dışında sorun yaşanmadı.

Sonuç olarak, **HepB-CpG aşısı sonrası yeterli antikör yanıtı gelişen karaciğer nakli alıcılarında NA tedavisinin kesilmesi çoğunlukla güvenli ve sürdürülebilir görünmektedir. Periyodik rapeller uzun dönem korunmayı sağlamakta, ultrasensitif biyobelirteçler ise erken nüks veya başarısız aşılama yanıtını öngörmede yararlı olabilmektedir.** (2)

Aşağıda standardize grubun aşılama protokolünü inceleyebilirsiniz.



GÜNCEL GELİŞMELER

- FDA’nın İlaç Değerlendirme ve Araştırma Merkezi (CDER), sirozu olmayan ve orta-ileri fibrozisi bulunan MASH hastalarında **titreşim kontrollü transient elastografi (VCTE) ile karaciğer sertliği ölçümünü**, klinik çalışmalar için “**makul derecede muhtemel bir vekil sonlanım noktası (reasonably likely surrogate endpoint,**

RLSE)” olarak nitelendirilmek üzere kabul etmiştir. Bu biyobelirteç, non-invaziv olması, fibrozis şiddetiyle korelasyon göstermesi ve klinik sonuçları öngörmesi nedeniyle, karaciğer biyopsisinin yerini alabilecek önemli bir araç olarak değerlendirilmektedir. CDER Hepatoloji Bölüm Direktörü Dr. Frank Anania, bu gelişmenin MASH araştırmalarında tekrarlayan biyopsilere duyulan ihtiyacı azaltabileceğini, hasta alımını kolaylaştıracağını ve klinik çalışmaların hızlanmasını sağlayacağını vurgulamıştır. Bu kabul, FDA’nın **İlaç Geliştirme Aracı nitelendirme sürecinin ilk adımı** olup, sonraki aşamalarda veri ve doğrulama gerekliliklerinin belirlenmesi planlanmaktadır.

- **Yeni kılavuz yayınlandı**→ *Liver Transplantation* dergisinde 22 Ağustos 2025 tarihinde “online ahead of print” olarak yayımlanan bu kılavuz (**AASLD-AST Practice Guideline on Adult Liver Transplantation: Diagnosis and Management of Graft-Related Complications**), yetişkin karaciğer nakli alıcılarında graft ile ilişkili komplikasyonların tanısı ve yönetimi konularında kanıta dayalı bir çerçeve sunuyor.

GENÇ HEPATOLOGLAR İÇİN HAFTANIN SORUSU

26 yaşında bir kadın uzun süredir devam eden belirsiz yorgunluk ve sağ üst kadranda rahatsızlık yakınmalarıyla başvuruyor. Vücut ağırlığı normal olan hastanın rutin laboratuvar testlerinde transaminazlar ve GGT hafif yüksek bulunuyor. Ultrasonografide, zayıf olmasına rağmen karaciğerde grade 2 steatoz saptanıyor. İleri tetkiklerde serum seruloplazmin düzeyinin düşük (5 mg/dL) ve 24 saatlik idrar bakır atılımının artmış (300 mikrogram) olduğu belirleniyor.

İlgili EASL rehberi dikkate alındığında hangisi doğrudur?

- A. Bu bulgulara dayanarak **Wilson hastalığı tanısı** konulabilir.
- B. Kesin tanının konulabilmesi için **karaciğer biyopsisi ile kuru doku bakır düzeyinin ölçülmesi** gerekecektir.
- C. Kesin tanıya yönelik ileri değerlendirme için **oftalmolojik muayene ve beyin MRG** incelemesi gereklidir
- D. Kesin tanının desteklenmesi için **oftalmolojik muayene, beyin MRG incelemesi ve eş zamanlı olarak ATP7B genetik testi** yapılması gereklidir.

Cevap: Bir sonraki sayıda açıklamalı olarak verilecektir

GEÇEN HAFTAKİ SORUNUN CEVABI

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: Ölçümler, serbest hepatik venöz basıncın normal, wedged basıncın ise yüksek olduğunu ve hepatik venöz basınç gradiyentinin (HVPG) 7 mmHg (wedged hepatik basınç ile serbest hepatik venöz basınç arasındaki fark) olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, alkolik siroz gibi sinüzoidal nedenlere bağlı portal hipertansiyon ile uyumludur.

Portal ven trombozu prehepatik portal hipertansiyona, sarkoidoz ve şistozomiyazis ise presinüzoidal portal hipertansiyona yol açar. Bu durumlarda ölçümler, normal serbest hepatik venöz basınç ve normal HVPG göstermelidir.

Konstriktif perikardit posthepatik portal hipertansiyona yol açar ve bu durumda hem serbest hem de wedged hepatik basınç yükselir, ancak HVPG normal kalır.

KAYNAKLAR

1. Vilar-Gomez, Eduardo et al. Healthy eating and physical activity significantly lower sex-specific alcohol-attributable liver mortality in the United States. Journal of Hepatology, Article in Press; Aug 26,2025
2. Garrido-Trevino, Luis et al. HepB-CpG vaccination: An alternate strategy to life long antiviral therapy in patients transplanted for chronic Hepatitis B. Liver Transplantation; Article in press; Aug 2025