



Sayı:264

Hazırlayan: Dr. Onur Keskin

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin sayın üyeleri;

Bu hafta hepatoloji literatüründe öne çıkan iki güncel çalışmayı sizlerle paylaşıyoruz.

İlk makalemiz, 'New England Journal of Medicine' dergisinde yayımlanan, obezite tedavisinde aylık uygulanan yeni bir molekülün etkinliğini değerlendiren faz 2 çalışmanın sonuçlarını inceliyor.

İkinci makalemiz ise *Gastroenterology* dergisinde geçen hafta yayınlandı. Portal hipertansiyonlu çocuk hastalarda gastroözofageal varislerin doğal seyrini ortaya koyan bu çalışma, klinik pratiğe önemli katkılar sağlıyor.

"Güncel Gelişmeler" bölümümüzde, hepatoloji alanındaki en son bilimsel ve endüstriyel gelişmeleri derledik. Ayrıca, "Genç Hepatologlar için Haftanın Sorusu" köşemizde sizleri yeni bir soru bekliyor; geçtiğimiz haftanın sorusuna ise detaylı ve açıklamalı yanıt sunuyoruz.

Bültenimizin hem günlük klinik kararlarınıza ışık tutmasını hem de akademik merakınızı beslemesini diliyoruz.

Keyifli okumalar!

MAKALE ÖZETLERİ

Maridebart Cafraglutide ile Aylık Tedavinin Obezite ve Diyabette Kilo Kaybına Etkisi

NEJM dergisinde geçen ay yayımlanan çok merkezli uluslararası faz 2, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü 'Once-Monthly Maridebart Cafraglutide for the Treatment of Obesity — A Phase 2 Trial' isimli çalışmanın özeti aşağıdadır;

Maridebart cafraglutide (MariTide), obezite tedavisi amacıyla geliştirilen, GLP-1 reseptör agonizmi ile GIP reseptör antagonizmini birleştiren uzun etkili bir moleküldür. Bu faz 2, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü çalışmada, obez bireyler (n=465) ve tip 2 diyabetli

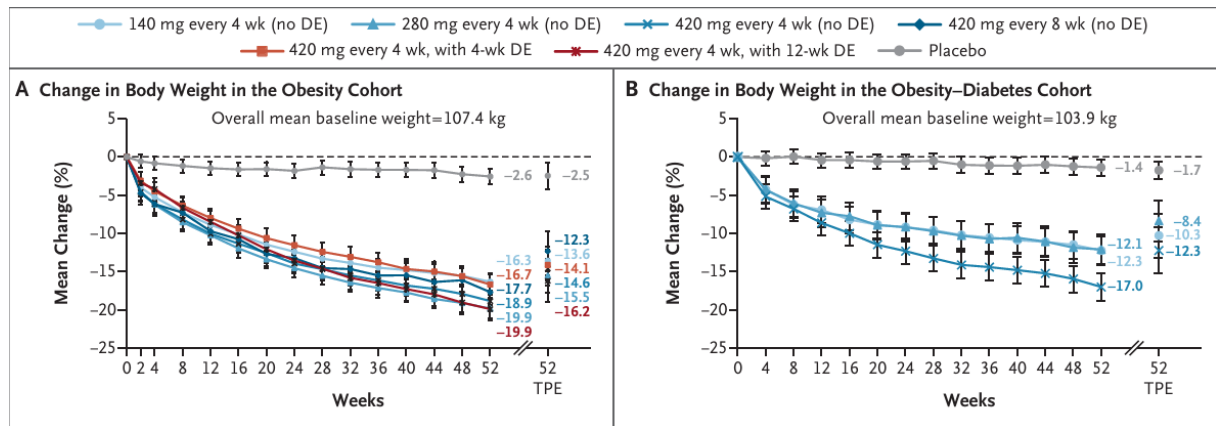
obez bireyler (n=127) iki kohort halinde 52 hafta boyunca farklı dozlarda maridebart cafraglutide veya plasebo almışlardır. Birincil sonlanım noktası, vücut ağırlığında başlangıca göre yüzde değişim olarak belirlenmiştir.

Bulgular

- **Kilo kaybı (Obezite kohortu):**
 - Maridebart cafraglutide alanlarda ortalama kilo kaybı %−12,3 ile %−16,2 arasında gerçekleşti.
 - Plasebo grubunda kilo kaybı yalnızca %−2,5 bulundu.
- **Kilo kaybı (Obezite + Tip 2 diyabet kohortu):**
 - Maridebart cafraglutide ile %−8,4 ila %−12,3 arasında kayıp saptandı.
 - Plasebo grubunda ise %−1,7'lik minimal bir kayıp görüldü.
- **Glikoz metabolizması:**
 - HbA1c düzeylerinde tedavi grubunda −1,2 ile −1,6 puan arasında düşüş sağlandı.
 - Plasebo grubunda HbA1c 0,1 puan arttı.
 - Açlık insülin ve glukoz değerlerinde anlamlı iyileşmeler izlendi.
- **Antropometrik ve kardiyometabolik parametreler:**
 - Bel çevresi, BMI, kan basıncı ve hs-CRP düzeylerinde plaseboya kıyasla belirgin azalmalar gözlemlendi.
 - DXA analizlerinde, yağ kütlelerinde %−26 ila %−36 oranında kayıp olurken, yağsız kütle kaybı daha sınırlı (%−8 ila %−12) kaldı.
- **Yan etkiler:**
 - En sık görülen advers olaylar gastrointestinal yakınmalar (bulantı, kusma) idi.
 - Doz ayarlama protokolleri ile bu yan etkilerin sıklığı azaldı.
 - Ciddi ya da beklenmedik güvenlik sinyali gözlenmedi.

Sonuç olarak ayda bir uygulanan maridebart cafraglutide, obezite ve tip 2 diyabetli obez bireylerde plaseboya göre belirgin kilo kaybı ve metabolik parametrelerde iyileşme sağlamıştır. İlacın etkinliği yüksek olup, güvenlik profili kabul edilebilir bulunmuştur.

Çalışmada grupların kilo kaybını özetleyen grafiği aşağıda bulabilirsiniz.(1)



Portal Hipertansiyonlu Çocuklarda Varislerin Doğal Seyri ve Kanama Riski

Gastroenterology dergisinde yayımlanan Fransa’da yürütülen ‘*The Natural History of Gastroesophageal Varices in Children With Portal Hypertension*’ isimli çalışmanın özeti aşağıdadır;

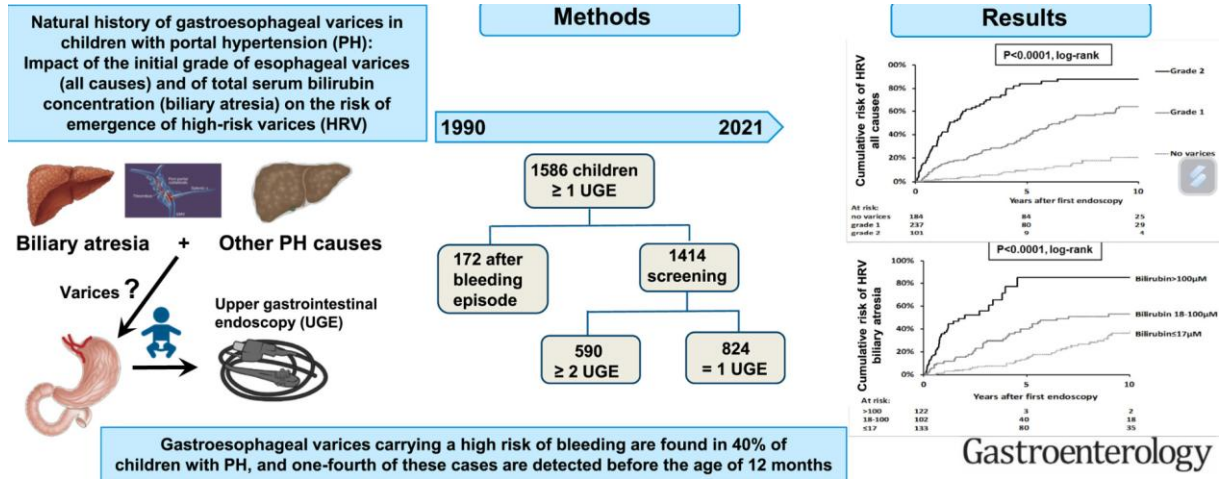
Portal hipertansiyonu olan çocuklarda gastroözofageal varislerin doğal seyri yeterince bilinmemektedir. 1990–2021 yılları arasında 1586 çocuk üzerinde yapılan bu geniş kohort çalışmasında en az bir endoskopi uygulanmış, 590 çocukta ise tekrarlayan endoskopiler yapılmıştır. Yüksek riskli varisler; üçüncü derece özofagus varisleri, kırmızı renk bulguları olan ikinci derece varisler veya tip 1 gastroözofageal varisler olarak tanımlanmıştır.

Bulgular:

- Ortalama 4 yıllık izlemde çocukların **%58’inde endoskopik görünüm kötüleşmiştir.**
- Başlangıçta yüksek riskli varisi olmayanlarda HRV gelişme olasılığı **5 yılda %36, 10 yılda %54** bulunmuştur.
- **Biliyer atrezili çocuklarda** daha küçük yaş ve yüksek serum bilirubin düzeyleri HRV riskini artırmıştır.
- Çalışma sonunda **639 çocukta HRV mevcut** olup, bunların **161’i 12 aydan küçüktür.** Bu grubun %62’sinde trombosit sayısı $\geq 150.000/\text{mm}^3$ olarak bulunmuştur.
- HRV saptanan çocuklarda spontan kanama riski **5 yılda %63, 10 yılda %75** olarak hesaplanmıştır.
- **Sirozu olup başlangıçta HRV bulunmayan** olgularda, **Baveno VI kriterleri ve dalak sertliği $\leq 30 \text{ kPa}$** ölçümleri, 3 yıl içinde HRV gelişim riskini düşük göstermiştir.

Sonuç olarak portal hipertansiyonlu çocuklarda endoskopik kötüleşme sıktır. Başlangıçta HRV bulunmayan olguların üçte birinde 5 yıl, yarısında ise 10 yıl içinde HRV gelişmesi beklenmektedir. Özellikle biliyer atrezili bebekler yüksek risk taşımakta olup, bu bulgular çocukluk çağında varis kanamasının primer profilaksisini gündeme getirmektedir.(2)

Çalışmanın grafik abstraktını aşağıda bulabilirsiniz;



GÜNCEL GELİŞMELER

- GSK, primer biliyer kolanjitli (PBC) hastalarda görülen kolestatik pruritus tedavisi için geliştirdiği **linerixibat** adlı IBAT inhibitörü için Avrupa İlaç Ajansı'na (EMA) ruhsat başvurusu yaptığını duyurdu. Başvuru, Mayıs 2025'te EASL'de sunulan **GLISTEN Faz III çalışması** verilerine dayanmaktadır. Çalışmada 238 hasta değerlendirilmiş, linerixibat plaseboya kıyasla **kaşıntı şiddeti ve uyku bozukluğunda hızlı, anlamlı ve kalıcı iyileşme** sağlamış; güvenlik profili önceki çalışmalara benzer bulunmuştur. Henüz dünyada hiçbir yerde onaylanmamış olan ilaç, FDA ve EMA tarafından **orphan ilaç statüsü** almış olup, PBC'de önemli bir karşılanmamış ihtiyacı gidermesi beklenmektedir

GENÇ HEPATOLOGLAR İÇİN HAFTANIN SORUSU

Aşağıdakilerden hangisi fibrolameller hepatoselüler karsinom ile ilgili doğru bir ifadedir?

- Genellikle 60 yaşın üzerindeki hastalarda görülür.
- Alfa-fetoprotein (AFP) düzeyi genellikle 100 ng/mL'nin üzerindedir.
- Hemen her zaman non-sirotik karaciğerde ortaya çıkar.

GEÇEN HAFTAKİ SORUNUN CEVABI

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

İlgili EASL rehberine göre, mevcut verilerle **Leipzig skoru 2** puan olarak hesaplanmakta olup, bu durum olası tanıyı desteklemektedir; ancak kesin ("yüksek olasılıklı") tanı için yeterli değildir. Karaciğer biyopsisi yararlı olabilmekle birlikte, çoğunlukla gerekli değildir ve yalnızca tanının kuşkulu olduğu olgularda endikedir. Kaiser-Fleischer halkasının varlığının ve tipik beyin lezyonlarının görüntüleme ile gösterilmesi, Leipzig skoruna göre tanıyı doğrulamaktadır. Genetik analiz yapılmalıdır, ancak bu aşamada değil; diğer tanısal incelemeler tanıyı destekledikten sonra uygulanması uygundur. (3)

Table 6. Diagnostic Leipzig score in Wilson's disease.

Score	-1	0	1	2	4
Kayser-Fleischer rings		Absent		Present	
Neuropsychiatric symptoms suggestive of Wilson's disease (or typical brain MRI)		Absent		Present	
Coombs-negative haemolytic anaemia + high serum copper		Absent	Present		
24-h urinary copper excretion (in the absence of acute hepatitis)		Normal	1-2x ULN	>2x ULN, or normal but >5x ULN during challenge with 2 x 0.5 g D-penicillamine	
Liver copper quantitative	Normal		<5x ULN (<250 µg/g)	>5x ULN (>250 µg/g)	
Rhodanine positive hepatocytes (only if quantitative copper measurement is not available)		Absent	Present		
Serum ceruloplasmin (nephelometric assay)		>0.2 g/L	0.1-0.2 g/L	<0.1 g/L	
Disease-causing mutations detected		None	1		2
Assessment of the Wilson's disease diagnostic score					
0-1: unlikely	2-3: probable			4 or more: highly likely	

ULN, upper limit of normal.

KAYNAKLAR

1. Jastreboff AM, Ryan DH, Bays HE, Ebeling PR, Mackowski MG, Philipose N, et al. Once-Monthly Maridebart Cafraglutide for the Treatment of Obesity - A Phase 2 Trial. N Engl J Med. 2025;393(9):843-57.
2. Ackermann O, Bernard O, Franchi-Abella S, Almes M, Tanase C, Jacquemin E, et al. The Natural History of Gastroesophageal Varices in Children With Portal Hypertension. Gastroenterology. 2025.
3. European Association for the Study of the L. EASL-ERN Clinical Practice Guidelines on Wilson's disease. J Hepatol. 2025.