



Sayı:273

Hazırlayan: Dr. Onur Keskin

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin sayın üyeleri;

Yeni sayımızla yeniden karşınızdayız!

Bu hafta hepatoloji literatüründe öne çıkan **iki güncel ve dikkat çekici makaleyi** sizler için derledik.

İlk çalışmamız, *Journal of Hepatology* dergisinde **5 Kasım 2025'te online** yayımlandı. Hepatoloji camiasının uzun süredir yeni ve etkili tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyduğu **kronik delta hepatit** üzerine yapılan bu çalışmada, **REP 2139-Mg (REP)** adlı bir nükleik asit polimerinin etkinliği araştırılmış. Üstelik çalışmada **Türkiye'den iki merkezin yer alması** hepimiz için ayrı bir gurur kaynağı. Bu önemli katkıları için **Koç Üniversitesi'nden Prof. Dr. Cihan Yurdaydın ve Furkan Kayşin'i**, ayrıca **Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi'nden Dr. Olga Metin'i** içtenlikle tebrik ediyoruz.

İkinci makalemiz ise *Liver Transplantation* dergisinde yayımlandı ve **canlı verici varlığının pediatrik karaciğer nakli sonrası sağkalm üzerindeki etkisini** değerlendiriyor. Çalışma, çocuk hastalarda canlı vericili naklin yaşam süresini anlamlı biçimde artırdığını ortaya koyuyor.

Ayrıca “**Güncel Gelişmeler**” bölümümüzde, **PBC tedavisinde seladelpar** ile ilgili son gelişmeleri bulacaksınız.

Her zamanki gibi “**Genç Hepatologlar İçin Haftanın Sorusu**” köşemizde yeni bir soru sizi bekliyor; geçen haftanın sorusunun açıklamalı yanıtı da bu sayıda yer alıyor.

Bu sayının, hem **günlük klinik kararlarınıza ışık tutmasını** hem de **akademik merakınızı canlı tutmasını** diliyoruz.

Keyifli okumalar!

MAKALE ÖZETLERİ

Hepatit D ilişkili ileri evre karaciğer hastalığında REP 2139-Mg Tedavisinin Etkinliği ve Güvenliği

'Journal of Hepatology' dergisinde geçen hafta içi online yayımlanan, *'Safety and efficacy of REP 2139-Mg in patients with HDV-related advanced liver disease in an international compassionate access program'* isimli, çok merkezli çalışmanın özeti aşağıdadır.

REP 2139-Mg, hepatit B virüsünün (HBV) subviral partikül oluşumunu ve hepatit D virüsünün (HDV) replikasyonunu engelleyen bir nükleik asit polimeridir. Bu çalışma, ileri evre kronik karaciğer hastalığı (ACLD) olan HDV enfekte hastalarda yürütülen uluslararası "compassionate access" programının sonuçlarını raporlamaktadır (NCT05683548).

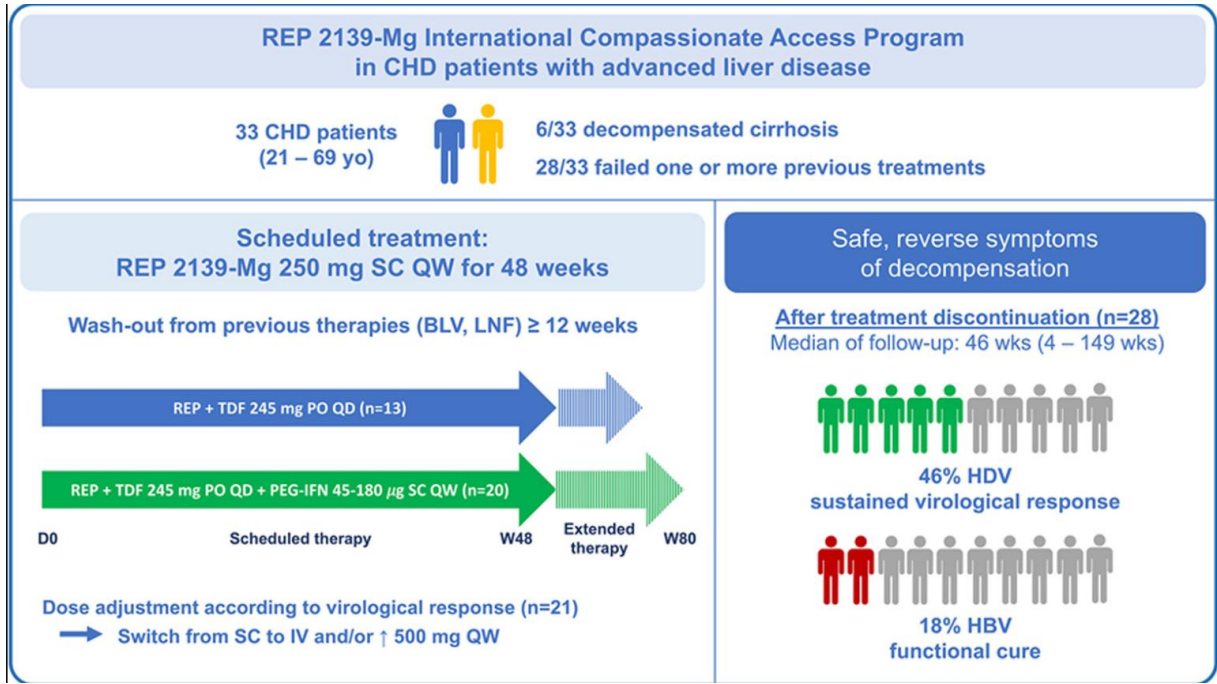
Toplam 33 hasta (21 erkek, yaş aralığı 21–69 yıl) haftada bir kez subkutan 250 mg REP 2139-Mg ve nükleotid analogu tedavisi almıştır; 20 hastada kontrendikasyon yoksa haftalık pegile interferon- α eklenmiştir. Hastaların %85'i daha önceki tedavilere yanıt vermemiştir; altı hastada dekompanse siroz mevcuttu. Suboptimal yanıt gözlenen olgularda doz artırımı (250–500 mg SC/IV) veya tedavi süresi uzatılmıştır.

Bulgular:

- Tedavi sonunda HDV-RNA düzeyinde $>2 \log_{10}$ azalma %70 (23/33) oranında, tamamen negatifleşme %58 (19/33) oranında saptandı.
- HBsAg kaybı %27 (9/33) hastada görüldü.
- Takipte (n = 28) HDV-RNA ve HBsAg negatifliği sırasıyla %46 ve %18 oranında kalıcıydı.
- ALT düzeyi hastaların %50'sinde normale döndü.
- PegIFN eklenen ve eklenmeyen hastalar arasında yanıt farkı gözlenmedi.
- Asitli 5 hastadan 2'sinde klinik düzelme (asit gerilemesi) izlendi.
- Üç hasta tedavi sırasında karaciğer nakli oldu; cerrahi komplikasyon gelişmedi.
- Bir olgunun karaciğer örneğinde HDV-RNA ve HDAg saptanmadı, intrahepatik cccDNA aktivitesi çok düşüktü.
- REP'e bağlı ciddi advers olay bildirilmedi.

Sonuç olarak, REP 2139-Mg ileri evre HDV ilişkili karaciğer hastalığında güvenli ve etkili bulunmuştur. PegIFN kombinasyonu olmadan da kalıcı virolojik yanıt ve HBV fonksiyonel kür elde edilebilmiştir. Dekompanse sirozlu hastalarda da klinik iyileşme gözlenmiş, ciddi yan etki bildirilmemiştir. Bu bulgular, REP 2139-Mg'nin bu zorlu hasta grubunda umut verici bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir.(1)

Çalışmanın grafik abstraktını aşağıda bulabilirsiniz.



Canlı verici varlığı pediatrik hasta sağkalımını artırıyor

‘Liver Transplantation’ dergisinde yayımlanan **Kanada merkezli** *‘Living-donor availability improves pediatric patient survival in a large North American center: An intention-to-treat analysis’* isimli çalışmanın özeti aşağıdadır;

Canlı vericili karaciğer nakli (LDLT), pediatrik hastalarda giderek daha fazla uygulanmakla birlikte, canlı vericinin varlığının nakil listesindeki sonuçlara etkisi yeterince incelenmemiştir. Bu çalışmada, Kanada’daki tek bir merkezde (The Hospital for Sick Children, Toronto) 2001–2023 yılları arasında karaciğer nakli listesine alınan 18 yaş altı 474 hastada, canlı verici adayının bulunmasının sağkalım üzerindeki etkisi **intention-to-treat (ITT)** yaklaşımıyla değerlendirildi.

Hastalar, canlı verici adayı olanlar (pLDLT, n=219; %46.2) ve olmayanlar (pDDLT, n=255; %53.8) olarak iki gruba ayrıldı. Birincil sonlanım noktası listeye alınma tarihinden itibaren genel sağkalım; ikincil sonlanım ise nakil olma ya da listeden çıkma (ölüm/deteriorasyon) olasılığıydı.

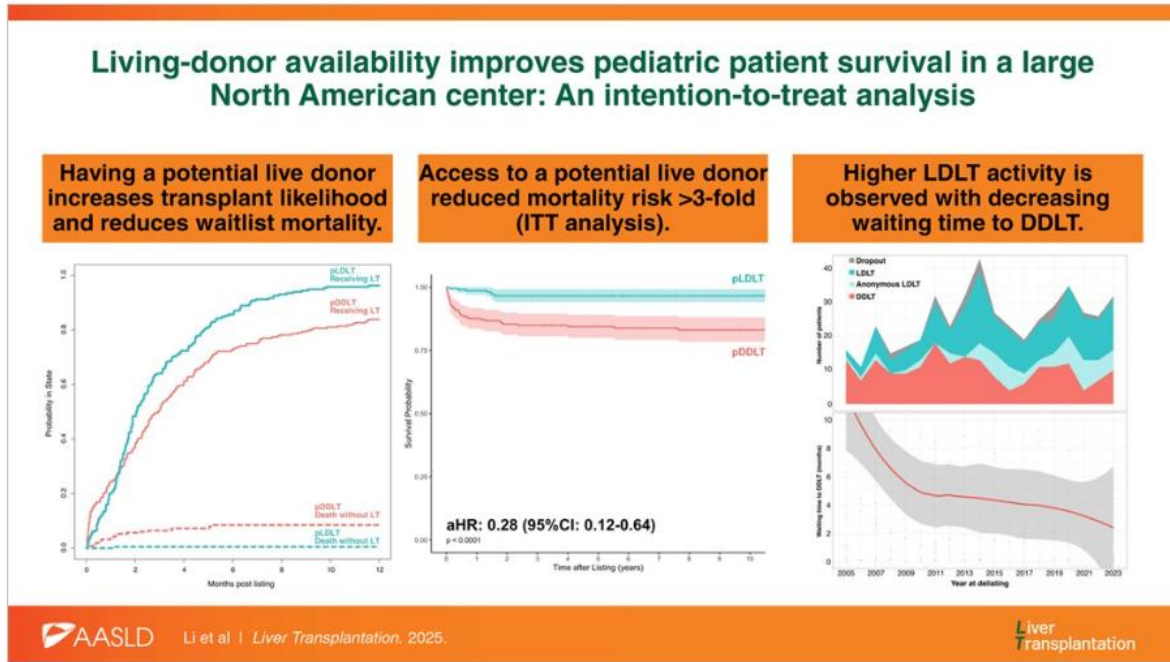
Bulgular:

- pLDLT grubunda nakil olasılığı anlamlı olarak yüksekti (düzeltilmiş HR: 1.38, %95 GA: 1.16–1.64).
- Ölüm riski pLDLT grubunda belirgin olarak düşüktü (aHR: 0.11, %95 GA: 0.01–0.82).
- Listeye alındıktan sonraki sağkalım oranları 1., 5. ve 10. yılda sırasıyla %98.6, %96.6 ve %96.6 iken; pDDLT grubunda %87.6, %84.4 ve %83.1 bulundu.

- Canlı verici adayına sahip olmak mortalite riskini %72 oranında azalttı (aHR: 0.28).
- Bekleme süresi yıllar içinde kısalırken, LDLT uygulama oranı arttı.
- Yüksek riskli (yaş <1 yıl, <5 kg veya akut karaciğer yetmezliği) alt grupta da LDLT varlığı sağkalımı belirgin şekilde artırdı (aHR: 0.22).

Sonuç olarak, pediatrik karaciğer nakli bekleyen hastalarda canlı verici adayının bulunması, nakil olasılığını artırmakta ve ölüm riskini anlamlı şekilde azaltmaktadır. LDLT'nin yalnızca nakil sonrası değil, listeleme aşamasından itibaren sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir. Çalışma, çocuklarda **canlı vericili naklin standart yaklaşım haline getirilmesi** gerektiğini güçlü biçimde desteklemektedir.(2)

Çalışmanın grafik abstraktını aşağıda bulabilirsiniz.



GÜNCEL GELİŞMELER

Gilead Sciences tarafından geliştirilen **seladelpar** (ticari adı **Livdelzi®**), **primer biliyer kolanjit (PBC)** tedavisinde umut verici sonuçlar göstermektedir. **FDA**, Ağustos 2024'te Livdelzi'yi, **ursodeoksikolik asit (UDCA)** tedavisine yetersiz yanıt veren veya tolere edemeyen erişkin PBC hastalarında **hızlandırılmış onay** kapsamında onayladı. Bu onay, karaciğer enzimlerinde düzelme ve kaşıntıdaki belirgin azalma gibi biyokimyasal ve semptomatik sonuçlanımlara dayanmaktadır.

Yeni veriler, Livdelzi'nin **alkalen fosfataz (ALP)** düzeylerinde anlamlı ve kalıcı düşüş sağladığını, hastaların çoğunda ALP'nin normalin 1.67 katının altına indiğini göstermektedir. Ayrıca **karaciğer sertliği ölçümlerinde** üç yıla kadar stabilite veya iyileşme saptanmış, özellikle ileri fibrozisli hastalarda bu etkinin belirgin olduğu bildirilmiştir. **Kaşıntı (pruritus)** semptomlarında da anlamlı iyileşme sağlanmıştır.

Güvenlilik açısından dört yıla kadar kullanımda yeni bir yan etki sinyali görülmemiş, tedaviye devam eden hastaların %93'ü izlemine sürdürmüştür. Ancak ilaç **dekompanse sirozu** olan hastalarda önerilmemektedir.

Endüstriyel açıdan, Livdelzi Gilead'ın kolestatik karaciğer hastalıkları alanında stratejik konumunu güçlendirmiştir. Şirket, Obeticholic Acid sonrasında PBC için etkili bir ikinci basamak ajan geliştirerek **nadir hastalık tedavileri pazarında** önemli bir yer edinmiştir. Devam eden faz IV çalışmalar, ilacın uzun dönem klinik faydasını ve hastalık ilerlemesini yavaşlatma potansiyelini araştırmaktadır. Olumlu sonuçlar alınması halinde, FDA'nın koşullu onayının **tam onaya** çevrilmesi ve **EMA onayı** beklenmektedir.

GENÇ HEPATOLOGLAR İÇİN HAFTANIN SORUSU

21 yaşında erkek bir hasta, arkadaşı tarafından yerde baygın halde ve etrafında çok sayıda boş parasetamol şişesiyle bulunmasının ardından acil servise **bilinç değişikliği** şikayetiyle getirildi.

Başvuru anında yapılan muayenede **hayati bulgular normal**, ancak **skleral ikter**, **abdominal distansiyon** ve **ağır derecede bilinç bozukluğu (Glasgow koma skoru 7/14)** saptandı. Hasta **entübe edilerek yoğun bakıma alındı**. Çekilen **kontrastsız beyin BT**'sinde akut patoloji saptanmadı.

İlk laboratuvar sonuçları şu şekildeydi:

Parametre	Değer
AST	1200
ALT	1100
Bilirubin	8.3
INR	6.8
Kreatinin	5.98
Sodyum	131
Amonyak	221
Parasetamol düzeyi	933
pH	7.11

Aşağıdakilerden hangisi bu hasta için **önerilmez**?

- A) N-asetilsistein infüzyonuna başlanması
- B) Plazmaferez değişim tedavisinin düşünülmesi
- C) Hastanın karaciğer nakli merkezine transfer edilmesi
- D) Koagülopatiyi plazma transfüzyonlarıyla düzeltmeye başlamak

Cevap: Önümüzdeki hafta açıklamalı olarak verilecektir.

GEÇEN HAFTAKİ SORUNUN CEVABI

Herediter hemokromatozis (HH) ile ilişkili sekonder durumlar arasında hangileri flebotomi ile düzelme olasılığı en düşük olandır?

A) Yorgunluk

B) Karpal tünel sendromu

C) Hipogonadizm

D) Hiperferritinemi

E) Hiperpigmentasyon

Cevap: *Vücutta demir fazlalığı durumunda demirin atılmasını sağlayan bir düzenleyici mekanizma bulunmamaktadır. Flebotomi, demiri uzaklaştırarak demir yükünü azaltan ve kalıtsal hemokromatozis (HH) tedavisinde temel yaklaşımlardan biridir. Düzenli flebotomi uygulamasıyla zaman içinde vücuttaki demir depoları normal düzeylere indirilebilir. Bu tedavi, siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) gelişiminin önlenmesi, birçok eklem semptomunun iyileşmesi ve HH ile ilişkili kalp hastalıklarının düzelmesi gibi birçok klinik belirti üzerinde olumlu etkiler sağlayabilir. Ancak testiküler atrofiye bağlı hipogonadizm ve kondrokalsinozise bağlı artropati, flebotomi sonrasında genellikle düzelme göstermez.*

KAYNAKLAR

1. Stern C, Loustaud-Ratti V, Yurdaydin C, Brancaccio G, Jachs M, Reiberger T, et al. Safety and efficacy of REP 2139-Mg in patients with HDV-related advanced liver disease in an international compassionate access program. J Hepatol. 2025.
2. Li Z, Jones O, Takamatsu F, Stunguris J, Magyar CTJ, Selzner N, et al. Living-donor availability improves pediatric patient survival in a large North American center: An intention-to-treat analysis. Liver Transpl. 2025;31(11):1337-48.