



Sayı:278

Hazırlayan: Dr. Onur Keskin

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin sayın üyeleri;

Yeni sayımızla yeniden karşınızdayız!

Bu hafta hepatoloji literatüründe öne çıkan iki dikkat çekici makaleyi sizler için derledik. İlk makalemiz, *Journal of Hepatology* dergisi Ocak 2026 sayısında yayımlanmış bir çalışma ve elafibranorun primer sklerozan kolanjitte güvenlik ve etkinliğini değerlendiren faz 2 çalışmanın sonuçlarını sunuyor.

İkinci makalemiz ise *Hepatology* dergisinde yayımlanmıştır ve ileri evre safra yolu kanserinde biyoloji temelli yaklaşımı değerlendiren prospektif çalışmanın sonuçlarına odaklanıyor.

“Güncel Gelişmeler” bölümümüzde, *Hepatology* dergisinin ‘Letter to the Editor’ yazıları konusunda aldığı bir karardan bahsedeceğiz.

Her zamanki gibi “Genç Hepatologlar İçin Haftanın Sorusu” köşemizde yeni bir soru sizi bekliyor; ayrıca geçen haftanın sorusunun açıklamalı yanıtını da bu sayıda paylaşıyoruz.

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

Keyifli okumalar!

MAKALE ÖZETLERİ

Elafibranorun Primer Sklerozan Kolanjitte Güvenlilik ve Etkinliği: ELMWOOD Faz II Çalışması

‘*Journal of Hepatology*’ dergisinde Ocak 2026 sayısında yayımlanan, ‘*Safety and efficacy of elafibranor in primary sclerosing cholangitis: The ELMWOOD phase II randomized-controlled trial*’ isimli çok merkezli faz II çalışmanın özeti aşağıdadır.

Primer sklerozan kolanjit (PSC), progresif kolestaz, fibrozis ve karaciğer yetmezliği ile seyreden, etkili farmakolojik tedavi seçeneği bulunmayan nadir bir kolestatik karaciğer hastalığıdır. ELMWOOD çalışması, çift PPAR- α/δ agonisti olan elafibranorun PSC hastalarındaki güvenlik ve biyokimyasal etkinliğini değerlendiren randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir faz II çalışmadır.

Çalışmaya, alkalen fosfataz (ALP) düzeyi $\geq 1,5 \times$ üst normal sınır olan 68 erişkin PSC hastası dahil edilmiştir. Hastalar 12 hafta süreyle plasebo, elafibranor 80 mg veya elafibranor 120 mg kollarına 1:1:1 oranında randomize edilmiştir. Birincil sonlanım noktası güvenlik; ikincil sonlanım noktaları ALP değişimi ve non-invaziv fibrozis belirteçleridir.

Bulgular:

- Elafibranor her iki dozda da iyi tolere edilmiş, tedaviye bağlı ciddi advers olay izlenmemiştir.
- Tedaviye bağlı advers olaylar ve tedavi kesilmesine yol açan olaylar plasebo ile benzer sıklıkta saptanmıştır.
- 12. haftada ALP düzeylerinde plaseboya kıyasla anlamlı azalma gözlenmiştir; bu etki 120 mg dozunda daha belirgindir.
- ALP'de $\geq 40\%$ azalma ve ALP normalizasyonu yalnızca elafibranor kollarında görülmüştür.
- AST, ALT ve GGT düzeylerinde özellikle 120 mg dozunda belirgin iyileşme saptanmıştır.
- ELF skoru, karaciğer sertliği ve pro-C3 gibi fibrozis belirteçlerinde plaseboya kıyasla stabilizasyon eğilimi izlenmiştir.
- Kaşıntı skorlarında (WI-NRS) özellikle elafibranor 120 mg grubunda klinik olarak anlamlı iyileşme gözlenmiştir.

Sonuç olarak, ELMWOOD çalışması elafibranorun PSC'de kısa dönemde güvenli olduğunu ve kolestaz ile ilişkili biyokimyasal parametrelerde anlamlı iyileşme sağladığını göstermektedir. Bu bulgular, elafibranorun PSC tedavisindeki potansiyel rolünün daha uzun süreli ve geniş ölçekli çalışmalarla değerlendirilmesini desteklemektedir.(1)

Çalışmanın grafik abstraktını aşağıda bulabilirsiniz.

Safety and efficacy of elafibranor in primary sclerosing cholangitis: The ELMWOOD phase II randomized-controlled trial

Aim

To evaluate the **safety and efficacy** of elafibranor in patients with PSC in ELMWOOD, a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial



68 adult patients with PSC*

23 received placebo
22 received elafibranor 80 mg
23 received elafibranor 120 mg

At baseline

54.4% were male

mean age of 46.3 years

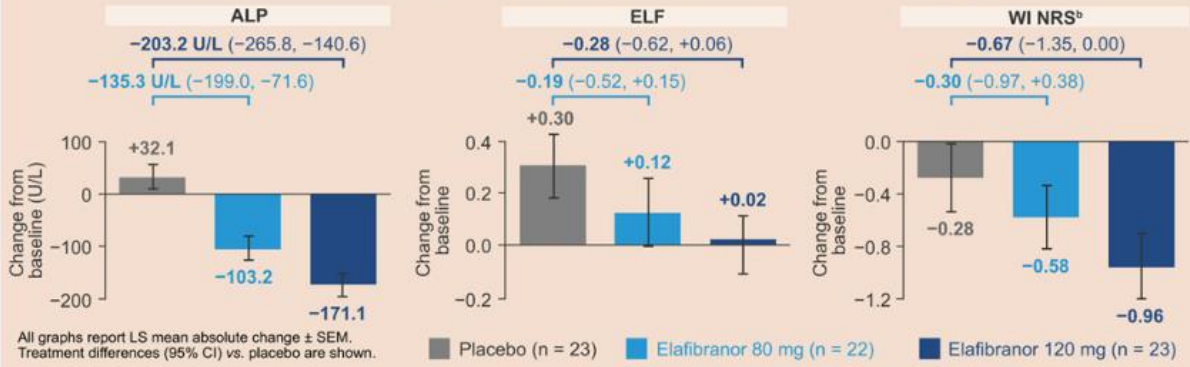
55.9% had concomitant IBD

48.5% had ELF >9.8

Elafibranor was well tolerated through 12 weeks

Event, n (%)	Placebo (n = 23)	Elafibranor 80 mg (n = 22)	Elafibranor 120 mg (n = 23)
Any TEAE	16 (69.6)	15 (68.2)	18 (78.3)
TEAE leading to treatment discontinuation	2 (8.7)	1 (4.5)	1 (4.3)
Any serious TEAE	1 (4.3)	0	0

At Week 12, there were improvements with elafibranor across various efficacy endpoints



Conclusions



Elafibranor demonstrated a favorable safety profile and biochemical efficacy in the 12-week double-blind period of ELMWOOD, with greater magnitudes of response observed with elafibranor 120 mg compared with elafibranor 80 mg



These promising findings support further investigation in larger and longer-term trials to better define the therapeutic potential of elafibranor as a treatment for patients with PSC

[a] Randomized 1:1:1 according to UDCA status; [b] Placebo n = 16; elafibranor 80 mg n = 18; elafibranor 120 mg n = 19. ALP, alkaline phosphatase; CI, confidence interval; ELF, enhanced liver fibrosis; IBD, inflammatory bowel disease; LS, least squares; PSC, primary sclerosing cholangitis; SEM, standard error of the mean; TEAE, treatment-emergent adverse event; UDCA, ursodeoxycholic acid; WI NRS, Worst-Itch Numeric Rating Scale.

Safra Yolu Kanserinde Biyoloji Temelli Yaklaşım

'Hepatology' dergisinde yayımlanan 'Biology-driven stratification of advanced biliary tract cancer treated with nab-paclitaxel plus gemcitabine-cisplatin' isimli çalışmanın özeti aşağıdadır;

İleri evre safra yolu kanserleri (BTC), belirgin biyolojik heterojenite göstermesi ve sınırlı tedavi seçenekleri nedeniyle kötü prognozlu malignitelerdir. Gemcitabin-sisplatin-nab-paklitaksel (Gem/Cis/nab-P) kombinasyonu faz II çalışmalarda umut verici sonuçlar göstermesine rağmen, faz III çalışmalarda genel sağkalım üstünlüğü ortaya koyamamıştır. Bu prospektif gözlemsel kohort çalışmada, Gem/Cis/nab-P ile tedavi edilen ileri evre BTC hastalarında tedavi etkinliği değerlendirilmiş ve **genomik ve transkriptomik veriler kullanılarak biyoloji temelli hasta alt grupları** tanımlanmıştır.

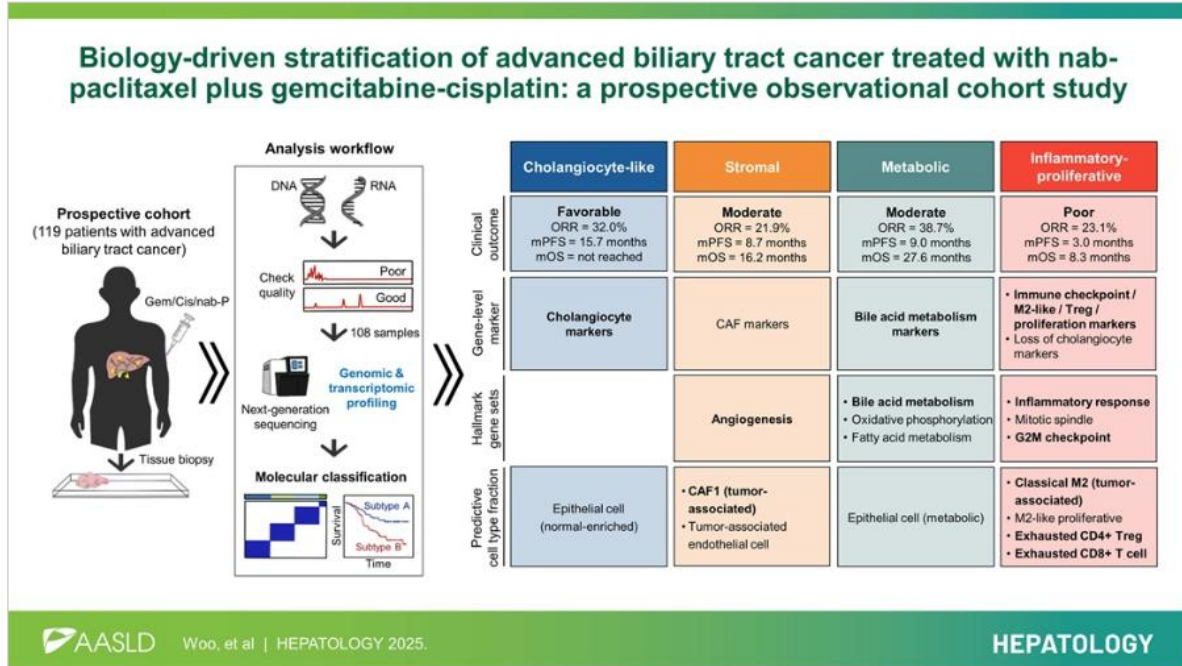
Çalışmaya Temmuz 2021–Aralık 2022 arasında Gem/Cis/nab-P alan 119 ileri evre BTC hastası dahil edilmiş, 108 hastada yüksek kaliteli tümör örnekleri ile çoklu-omik analizler gerçekleştirilmiştir. Medyan izlem süresi 23,7 ay olup, medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) 8,3 ay ve medyan genel sağkalım (OS) 19,8 ay olarak saptanmıştır. Tedaviye bağlı $\geq$ evre 3 advers olaylar %58,8 oranında görülmüş, ancak toksisiteler çoğunlukla doz azaltımı ile yönetilebilir bulunmuştur.

Bulgular (madde madde):

- Medyan PFS 8,3 ay, medyan OS 19,8 ay olup, sonuçlar tarihsel Gem/Cis verilerinden daha uzundur.
- Objektif yanıt oranı %30, hastalık kontrol oranı %85,5 olarak saptanmıştır.
- TP53 (%53,7), KRAS (%29,6) ve CDKN2A (%20,4) en sık genetik değişikliklerdir; **TP53 mutasyonu daha kötü PFS ve OS ile ilişkilidir.**
- Transkriptomik analiz ile dört moleküler alt tip tanımlanmıştır: **kolanjiyosit-benzeri, stromal, metabolik ve inflamatuvar-proliferatif.**
- Kolanjiyosit-benzeri alt tip en iyi sağkalım sonuçlarını gösterirken, inflamatuvar-proliferatif alt tip en kötü prognozla ilişkilidir.
- Moleküler alt tipler, anatomik yerleşimden bağımsız olarak sağkalımı öngörebilmiştir.

Sonuç olarak bu çalışma, Gem/Cis/nab-P tedavisinin ileri evre BTC’de klinik aktivite gösterdiğini ve **biyoloji temelli moleküler sınıflandırmanın**, anatomik sınıflamayı tamamlayarak daha hassas tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabileceğini ortaya koymaktadır.(2)

Çalışmanın grafik abstraktını aşağıda bulabilirsiniz.



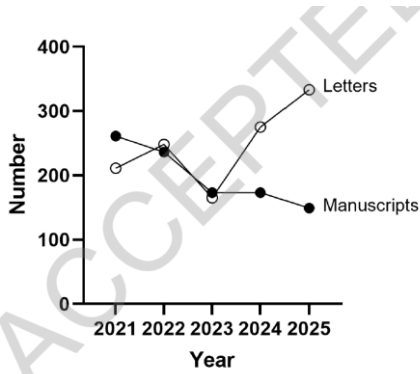
GÜNCEL GELİŞMELER

Bilimsel Yazışmada Bir Dönüşüm: LTE’lerin Sonu

Hepatology dergisi, 1981'den bu yana yayın sonrası bilimsel tartışmanın bir aracı olarak kullanılan **Letters to the Editor (LTE)** uygulamasını sonlandırma kararı almıştır. (3) Bu kararın temelinde, son yıllarda LTE içeriklerinde gözlenen belirgin nitelik kaybı yer almaktadır. Mektupların önemli bir bölümü tekrarlayan, yüzeysel eleştiriler içermekte; gerçekçi olmayan ek analiz talepleri veya hakem sürecinden geçmemiş veriler sunmakta ve yöntemsel netlik sağlamaya yönelik yapıcı katkı sunmamaktadır.

2022 sonrası dönemde üretken yapay zekâ araçlarının yaygınlaşmasıyla LTE başvurularında orantısız bir artış gözlenmiş; **özgün makale sayısı azalmasına rağmen mektup sayılarının artması** (Şekil 1), bu yayın türünün bilimsel üretimle olan doğal bağının koptuğunu göstermiştir. LTE'lerin editöryal ve idari yük oluşturmaları ve literatürde bilgi kirliliğine katkıda bulunmaları, bu kararın rasyonel zeminini güçlendirmiştir.

Bu adım, *Hepatology*'ye özgü bir düzenleme olmanın ötesinde, benzer sorunlarla karşı karşıya olan **diğer yüksek impaktlı dergiler için de emsal oluşturabilecek bir editöryal trendin** başlangıcı olarak değerlendirilebilir. Yayın sonrası tartışmanın geleceğinde, nicelikten ziyade gerçek bilimsel katkı sunan, yapılandırılmış ve denetlenebilir platformların öne çıkması beklenmektedir.



GENÇ HEPATOLOGLAR İÇİN HAFTANIN SORUSU

48 yaşında bir kadın, anormal viral hepatit serolojileri nedeniyle romatoloğu tarafından kliniğimize yönlendiriliyor.

Hastanın kronik böbrek hastalığı ve romatoid artrit öyküsü vardır. Siroz öyküsü yoktur ve daha önce viral hepatit tedavisi almadığını ifade etmektedir. Rituksimab tedavisi planlanmaktadır.

Romatolog tarafından tedavi öncesi istenen laboratuvar tetkikleri aşağıdaki gibidir:

- **Hepatit C antikor:** Pozitif
- **Hepatit C RNA:** 0 IU/mL
- **Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg):** Negatif
- **Hepatit B total core antikor (anti-HBc):** Pozitif
- **HBV DNA:** 0 IU/mL
- **Alanin aminotransferaz (ALT):** 13 U/L
- **Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR):** 35 mL/dk

Bu hastanın viral serolojilerinin yönetimi açısından aşağıdakilerden hangisi en uygun öneridir?

A) Rituksimab tedavisine başlanır. 3–6 ayda bir klinik muayene, HBV DNA düzeyi, ALT ve hepatit B yüzey antijeni serolojileri ile takip edilir. Eğer HBsAg saptanabilir hale gelirse, günde bir kez **tenofovir alafenamid 25 mg** ile antiviral tedaviye başlanır.

B) 12 haftalık **sofosbuvir/velpatasvir** tedavisi tamamlanana kadar rituksimab tedavisi ertelenir.

C) Rituksimab tedavisine başlanır. Hepatit C veya hepatit B açısından aktif enfeksiyon bulgusu olmadığı için hepatoloji takibine gerek yoktur.

D) Günde bir kez **tenofovir disoproksil fumarat 245 mg** başlanır ve rituksimab tedavisine geçilir. Tenofovir disoproksil fumarat, rituksimab tedavisi süresince ve tedavi bittikten sonra en az 12 ay boyunca devam edilir.

E) Günde bir kez **tenofovir alafenamid 25 mg** başlanır ve rituksimab tedavisine geçilir. Tenofovir alafenamid, rituksimab tedavisi süresince ve tedavi bittikten sonra en az 12 ay boyunca devam edilir.

Cevap: Önümüzdeki hafta açıklamalı olarak verilecektir.

GEÇEN HAFTAKİ SORUNUN CEVABI

*İlaçlara bağlı karaciğer hasarı (drug-induced liver injury, **DILI**), klinik çalışmaların başarısızlıkla sonuçlanmasının ve ilaçların piyasadan çekilmesinin önde gelen nedenlerinden biridir. Bu durum, hepatotoksisiteyi değerlendirebilecek ve ilaç güvenlilik testlerine yol gösterecek, ölçeklenebilir ve daha iyi prelinik sistemlere olan ihtiyacı ortaya koymaktadır.*

*Aşağıdaki ifadelerden hangisi konuyla ilgili daha **makul ve kabul edilebilirdir**?*

A. İnsanlaştırılmış karaciğere sahip kimerik fareler, insan farmakokinetiğini, ilaç etkileşimlerini ve in vivo güvenliğini öngörmedeki boşluğu potansiyel olarak kapatabilir.

B. İnsan primer hepatositleri, kültürde uzun süre boyunca hepatosite özgü fonksiyonlarını ve metabolik kapasitelerini korudukları için in vitro ilaç metabolizması ve toksisite testlerinde “altın standart” olarak kabul edilir.

C. “Liver-on-a-chip” modelleri, yüksek verimli tarama (high-throughput screening) çalışmaları için idealdir.

D. Zebra balığı, in vivo ortamda karaciğerin büyük ölçekli fenotipik çalışmalarına ve görüntülenmesine olanak tanır; ancak hepatik ilaç metabolizması dâhil olmak üzere memeli karaciğerinin fizyolojik süreçlerini taklit etmekte yetersizdir.

*Cevap: **A:** İnsan erişkin hepatositleriyle yeniden oluşturulmuş biyo-yapay karaciğerlere sahip kimerik modeller, insana özgü metabolitlerin oluşumunu sağlayarak ilaçlara bağlı karaciğer hasarının (DILI) özellikle immün sinyaller gibi belirli yönlerine dair yeni bilgiler sunabilir. Türler arası farklılıklar, bir ksenobiyotiğin farmakokinetiği ve toksisite profili dâhil olmak üzere verilerin insanlara ekstrapolasyonunu sıklıkla zorlaştırmaktadır.*

B: Primer insan karaciğer hücreleri, ilaç metabolize edebilme yetisi de dâhil olmak üzere in vivo insan hepatositlerinin fonksiyonlarını yansıtsa da; yüksek değişkenlik göstermeleri, sınırlı ve düzensiz temin edilebilmeleri, kısa yaşam süreleri ve kültürde instabil olmaları, DILI çalışmalarında yaygın kullanımlarını kısıtlamaktadır. İnsan karaciğer hücrelerine alternatif modeller olarak, insan karaciğerinden türetilmiş HepaRG hücre hattı veya insan pluripotent kök hücrelerinden elde edilen karaciğer organoidleri öne çıkmaktadır.

C: “Karaciğer-çip üzerinde” (liver-on-a-chip) modelleri, mikroakışkan bir sistemle birbirine bağlanmış çok hücreli yapılardan oluşmakta olup, mevcut statik in vitro DILI modellerinin temel kısıtlılıklarını aşmak amacıyla geliştirilmektedir. Ancak bu modeller, sahip oldukları yapısal ve teknik karmaşıklık nedeniyle yüksek verimli tarama (high-throughput screening) çalışmalarında 2 boyutlu ortak kültür modelleri kadar uygun değildir.

D: Zebra balıkları, geniş bir sitokrom P450 enzim repertuvarına sahip olmaları sayesinde ilaçları insanlara benzer metabolik yollarla metabolize edebilmektedir. Ayrıca zebra balığı larvalarının saydam yapısı, canlı ya da fiks edilmiş bütün organizmalarda karaciğerin görüntülenmesine olanak tanır; yüksek üreme kapasitesi ve otomasyona uygun süreçler sayesinde büyük ölçekli çalışmalara elverişlidir.

KAYNAKLAR

1. Levy C, Abouda GF, Bilir BM, Bonder A, Bowlus CL, Campos-Varela I, et al. Safety and efficacy of elafibranor in primary sclerosing cholangitis: The ELMWOOD phase II randomized-controlled trial. J Hepatol. 2026;84(1):74-85.
2. Woo S, Kang B, Lee SH, Kim JS, Kang H, Yang SJ, et al. Biology-driven stratification of advanced biliary tract cancer treated with nab-paclitaxel plus gemcitabine-cisplatin: A prospective observational cohort study. Hepatology. 2025.
3. Malhi H, Gores GJ. Discontinuing Letters to the Editor: Loss of utility and pertinence. Hepatology. 2025.