



Sayı:280

Hazırlayan: Dr. Onur Keskin

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin sayın üyeleri;

Bu hafta hepatoloji literatüründe öne çıkan iki dikkat çekici çalışmayı sizler için derledik. İlk makalemiz, *Cell Discovery* dergisinde geçtiğimiz ay online olarak yayımlanan ve karaciğer sirozunda progenitör hücre temelli tedavi yaklaşımlarının sonuçlarını ele alan bir çalışmaya odaklanıyor. İnsanlarda yapılmış bir çalışma olması, bu araştırmanın klinik açıdan önemini daha da artırmaktadır.

İkinci makalemiz ise *Hepatology* dergisinde yayımlanmış olup, kardiyο-böbrek-metabolik sendrom ile karaciğer fibrozisi progresyonu ve karaciğerle ilişkili olayların gelişimi arasındaki ilişkiyi incelemektedir.

“Güncel Gelişmeler” bölümümüzde, yakın zamanda yayımlanan yeni bir **AASLD rehberini** sizlerle paylaşacağız.

Her zamanki gibi “**Genç Hepatologlar İçin Haftanın Sorusu**” köşemizde yeni bir soru sizleri beklerken, geçen haftanın sorusunun açıklamalı yanıtına da bu sayıda yer veriyoruz.

Bu sayının, hem günlük klinik pratiğinize katkı sağlamasını hem de bilimsel merakınızı canlı tutmasını diliyoruz.

Keyifli okumalar!

MAKALE ÖZETLERİ

Karaciğer Sirozunda Progenitör Hücre Temelli Tedavi

'Cell Discovery' dergisinde yayımlanan, 'Treatment of liver cirrhosis using hepatocyte-derived liver progenitor-like cells: a prospective, open-label, single-arm, safety trial' isimli Çin kaynaklı çalışmanın özeti aşağıdadır.

Bu çalışma, hepatositlerden kimyasal yeniden programlama yoluyla elde edilen **hepatosit-kökenli karaciğer progenitör benzeri hücrelerin (HepLPC)** siroz tedavisinde güvenlik ve uygulanabilirliğini değerlendiren, prospektif, açık etiketli, tek kollu ilk-insan çalışmasıdır. Karaciğer naklinin donör kısıtı ve yüksek riskleri nedeniyle, sirozda rejeneratif ve antifibrotik alternatif tedavilere duyulan ihtiyaç giderek artmaktadır. Çalışmada GMP koşullarında üretilen HepLPC'lerin biyolojik özellikleri, hayvan modellerindeki etkileri ve sınırlı sayıda siroz hastasında klinik güvenliği araştırılmıştır.

Temel bulgular:

- HepLPC'ler GMP koşullarında stabil şekilde çoğaltılabilmiş, genetik stabilitelerini korumuş ve düşük immünojenisite göstermiştir.
- Hücreler yüksek düzeyde **HGF ve MMP (özellikle MMP-1 ve MMP-3)** salgılayarak belirgin **parakrin antifibrotik ve rejeneratif etki** göstermiştir.
- Oluşturulan rat siroz modelinde HepLPC tedavisi, kollajen birikimini ve fibrozis skorlarını anlamlı biçimde azaltmıştır.
- Hücrelerin büyük kısmı bir hafta içinde elimine olmuş, uzun dönem engraftman saptanmamış; etkinliğin parakrin mekanizmalarla ilişkili olduğu gösterilmiştir.
- Klinik çalışmada 9 siroz hastasına immünsüpresyon kullanılmadan transhepatik arter yoluyla HepLPC infüzyonu uygulanmıştır.
- **Ciddi tedavi ilişkili advers olay izlenmemiş**, sitokin salınım sendromu veya tümör gelişimi saptanmamıştır.
- MELD ve Child-Pugh skorlarında genel olarak belirgin bir değişiklik olmamakla birlikte, bazı hastalarda **bilirubin, albümin, koagülasyon parametreleri, amonyak düzeyleri ve portal hipertansiyon bulgularında iyileşme** gözlenmiştir.
- Bir hastada transplantasyon listesinden çıkmayı sağlayacak düzeyde klinik düzelme bildirilmiştir.

Sonuç ve yorum:

Konuyla ilgili bu ilk insan çalışması, HepLPC tedavisinin siroz hastalarında **güvenli ve uygulanabilir** olduğunu göstermektedir. Hücrelerin kısa süreli dokuda kalmasına rağmen anlamlı biyokimyasal ve hemodinamik iyileşmeler sağlaması, sirozda **parakrin rejeneratif yaklaşımların** potansiyelini vurgulamaktadır. Çalışmanın küçük örneklemli, kontrolsüz tasarımı ve histolojik sonlanım noktalarının sınırlı olması önemli kısıtlılıklardır. Bununla birlikte elde edilen bulgular, özellikle dekompanze siroz ve akut-kronik karaciğer yetmezliğinde etkinliği değerlendirecek **randomize kontrollü çalışmalara güçlü bir gerekçe** oluşturmaktadır. (1)

Kardiyovasküler-Böbrek-Metabolik Sendromun MASLD’de Karaciğer Fibrozisi ve Klinik Sonlanımlar Üzerindeki Etkisi

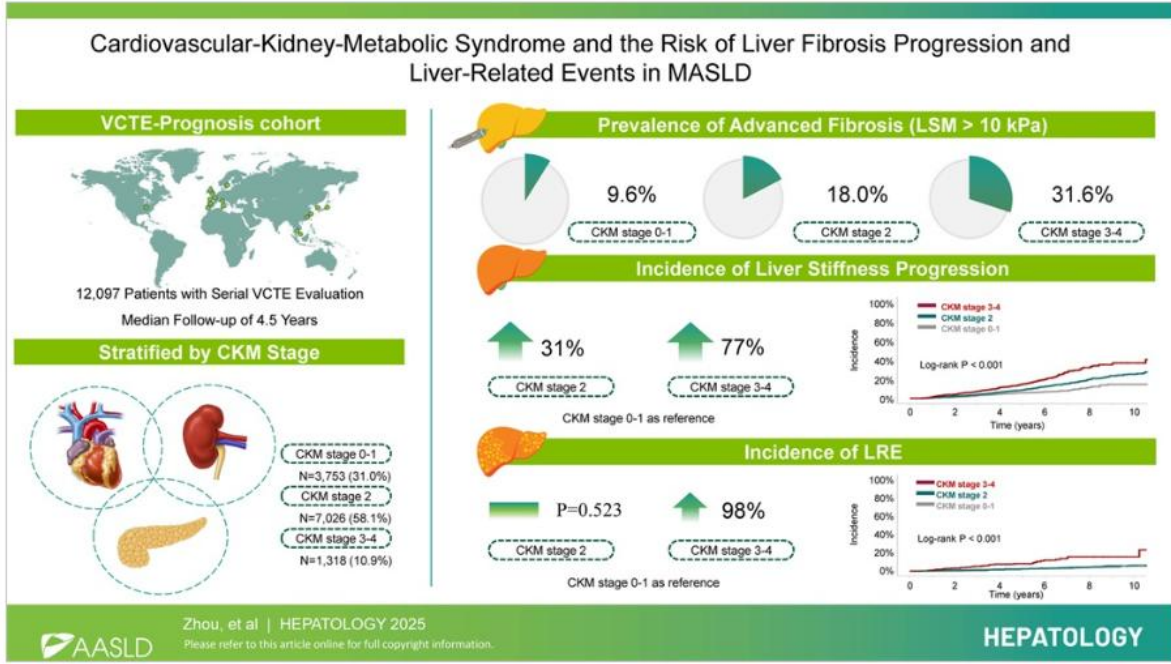
‘*Hepatology*’ dergisinde geçen ay online yayımlanan ‘Cardiovascular-Kidney-Metabolic syndrome and the risk of liver fibrosis progression and liver-related events in MASLD’ isimli çalışmanın özeti aşağıdadır;

Kardiyo-böbrek-metabolik (KBM) sendromu; kardiyovasküler, renal ve metabolik disfonksiyonları bütüncül bir çerçevede ele alan yeni bir kavramdır ve metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığında (MASLD) yeterince tanımlanmamıştır. Bu çalışmada, MASLD hastalarında KBM evreleri ile karaciğer fibrozisinin şiddeti, fibrozis progresyonu ve karaciğerle ilişkili olaylar (LRE) riski arasındaki ilişkiler araştırılmıştır. VCTE-Prognosis kohortundan MASLD tanılı hastalar KBM evrelerine göre sınıflandırılmıştır. Sonlanım noktaları; ileri karaciğer fibrozisi prevalansı ($LSM \geq 10$ kPa), karaciğer sertliğinde progresyon ($\geq 20\%$ artış ve Baveno kategori artışı) ve yeni gelişen LRE’ler olarak belirlenmiştir. İlişkiler çok değişkenli lojistik regresyon ve Cox orantısız risk modelleri ile değerlendirilmiştir.

Toplam 12.097 MASLD hastası analiz edilmiştir. Başlangıçta ileri fibrozis prevalansı KBM evreleri ilerledikçe artmıştır: KBM evre 0–1’de %9,6, evre 2’de %18,0 ve evre 3–4’te %31,6. KBM evre 2 ve evre 3–4, ileri fibrozis ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. Medyan 4,5 yıllık izlem süresinde hastaların %6,1’inde karaciğer sertliği progresyonu, %1,7’sinde ise LRE gelişmiştir. KBM evre 0–1 ile karşılaştırıldığında, karaciğer sertliği progresyon riski KBM evre 2 ve evre 3–4’te anlamlı olarak daha yüksektir. Buna karşın, LRE riski açısından anlamlı artış yalnızca KBM evre 3–4’te saptanmıştır.

Bu bulgular, KBM evrelerinin MASLD’de karaciğer fibrozisinin şiddeti ve progresyonu ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermektedir. KBM evre 2 fibrozis progresyon riskini artırırken belirgin bir LRE artışı ile ilişkili değildir; KBM evre 3–4 ise en yüksek karaciğerle ilişkili olay riski ile karakterizedir. (2)

Çalışmanın grafik abstraktını aşağıda bulabilirsiniz.



GÜNCEL GELİŞMELER

Geçen ay içinde AASLD'nin uzun süredir beklenen karaciğer nakil reberlerini yayınladı (AASLD AST Practice Guideline on adult liver transplantation: Diagnosis and post-transplant management of non-graft-related complications ve AASLD AST Practice Guideline on adult liver transplantation: Candidate evaluation)(3, 4)

GENÇ HEPATOLOGLAR İÇİN HAFTANIN SORUSU

Asemptomatik **45 yaşında bir erkek hasta, HBsAg pozitif** saptanması üzerine kliniğe başvuruyor. Ek tetkiklerde şu bulgular elde ediliyor: **ALT 35 IU/L, AST 22 IU/L, anti-HBc pozitif, IgM anti-HBc negatif, HBeAg negatif, anti-HBe pozitif, HBV DNA 4.250 IU/mL, anti-HDV negatif, anti-HIV negatif, anti-HCV negatif, üst batin ultrasonografisi normal, karaciğer sertliği 6,8 kPa.**

EASL 2025 Hepatit B kılavuzu önerilerine göre bu hastanın yönetimi aşağıdakilerden hangisidir?

- A. Hastaya bir **nükleoz(t)id analogu** ile tedavi başlanmalıdır.
- B. Hasta **her 12 ayda bir ALT ve HBV DNA** ile izlenmelidir.
- C. Hasta **her 12 ayda bir ALT, HBV DNA ve karaciğer sertliği ölçümü** ile izlenmelidir.
- D. **Karaciğer sertliği 7 kPa'yı aşarsa** tedavi başlanmalıdır.

Cevap: Önümüzdeki hafta açıklamalı olarak verilecektir.

GEÇEN HAFTAKİ SORUNUN CEVABI

48 yaşında bir kadın, anormal viral hepatit serolojileri nedeniyle romatoloğu tarafından kliniğinize 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: Bu **kronik inaktif hepatit B** hastası, **anti-CD20 ajanı rituksimab** ile tedaviye alınmak üzeredir. Serokonversiyon gelişmiş (yani **HBsAg negatif**) hastalarda reaktivasyon riski,

serokonversiyon gelişmemiş hastalara göre daha düşük olmakla birlikte, AASLD kılavuzları, kök hücre nakli veya anti-CD20 antikor tedavisi alan HBsAg(-) / anti-HBc(+) hastalarda antiviral profilaksi önermektedir.

Bu hastada böbrek fonksiyon bozukluğu bulunduğundan tenofovir disoproksil fumarat (TDF) kullanılmamalı ya da doz azaltılmalıdır (seçenek D). “Gerektiğinde tedavi” yaklaşımıyla yakın izlem (seçenek A), anti-CD20 dışındaki diğer immünsüpresif tedavileri alan hastalar için uygun olabilir. HCV enfeksiyonunu temizlemiş olan bu hastada HCV için profilaktik tedavi endikasyonu yoktur (seçenek B).

TEMEL MESAJ:

Kronik hepatit B hastaları, immünsüpresif tedavi sırasında HBV reaktivasyonu riski altındadır. Anti-CD20 tedaviler (örn. rituksimab) reaktivasyon açısından özellikle yüksek risk taşır ve AASLD, bu hastalarda antiviral profilaksi önermektedir.

KAYNAKLAR

1. He K, Zhu XJ, Shi YP, Huang WJ, Yang TH, Xi ZF, et al. Treatment of liver cirrhosis using hepatocyte-derived liver progenitor-like cells: a prospective, open-label, single-arm, safety trial. Cell Discov. 2025;11(1):88.
2. Zhou XD, Chen QF, Fan QY, Kim SU, Yip TC, Petta S, et al. Cardiovascular-Kidney-Metabolic syndrome and the risk of liver fibrosis progression and liver-related events in MASLD. Hepatology. 2025.
3. Dove L, Chadha RM, Lai JC, DiMartini A, Liapakis A, Parikh N, et al. AASLD AST Practice Guideline on adult liver transplantation: Candidate evaluation. Hepatology. 2025.
4. Sharma P, Izzy M, Ghabril MS, Serper M, Clark VC, Ison MG, et al. AASLD AST Practice Guideline on adult liver transplantation: Diagnosis and post-transplant management of non-graft-related complications. Liver Transpl. 2025.