



Sayı:301

Hazırlayan: Dr. Onur Keskin

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin değerli üyeleri,

Yeni sayımızla yeniden karşınızdayız.

Bu hafta hepatoloji literatüründe öne çıkan iki önemli çalışmayı sizler için derledik.

İlk makalemizde, *Hepatology* dergisinde yayımlanan ve MASH ilişkili siroz hastalarında galektin-3 inhibitörü **belapectin**'in özofagus varisi gelişimini önlemedeki etkinliğini değerlendiren çalışmayı ele alıyoruz.

İkinci makalemizde ise *Gut* dergisinde yayımlanan, GLP-1 reseptör agonistleri ve DPP-4 inhibitörlerinin hepatoselüler karsinomda cerrahi rezeksiyon sonrası sağkalım ve tümör nüksü üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmanın dikkat çekici sonuçlarını sizlerle paylaşıyoruz.

"Güncel Gelişmeler" bölümümüzde hepatoloji alanındaki dikkat çekici güncel bir gelişmeye yer verirken, "Genç Hepatologlar İçin Haftanın Sorusu" köşemizde yine yeni bir soru sizleri bekliyor. Ayrıca geçen haftanın sorusunun açıklamalı yanıtını da bu sayımızda bulabilirsiniz.

Keyifli okumalar dileriz!

MAKALE ÖZETLERİ

Belapectin ile Varis Riskinde Azalma

Hepatology dergisinde geçtiğimiz günlerde çevrim içi yayınlanan '*Efficacy and safety of belapectin for the prevention of esophageal varices in patients with MASH cirrhosis: The randomized, placebo-controlled NAVIGATE trial*' isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

Bu çalışma, metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit (MASH) sirozu, klinik anlamlı portal hipertansiyonu bulunan ancak başlangıç endoskopisinde özofagus varisi saptanmayan hastalarda belapectinin özofagus varislerinin gelişimini önlemedeki etkinlik ve güvenliliğini

değerlendiren çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü Faz 2b NAVIGATE çalışmasının sonuçlarını sunmaktadır. Toplam 357 hasta, tip 2 diyabet varlığına göre sınıflandırılarak 18 ay boyunca intravenöz belapectin 2 mg/kg, belapectin 4 mg/kg veya plasebo kollarına randomize edilmiş, 291 hasta tedaviyi tamamlamıştır. Birincil sonlanım noktası, tam analiz popülasyonunda (FAS) 18. ayda endoskopi ile yeni özofagus varisi gelişimi veya yeni varis, ara klinik olay ya da tedavi bırakılmasını içeren birleşik sonlanım noktası olarak belirlenmiştir. Ayrıca, önceden planlanmış analizlerde hem başlangıç hem de 18. ay endoskopisi bulunan hastalar ile protokole uygun (per-protocol) popülasyon ayrıca değerlendirilmiştir.

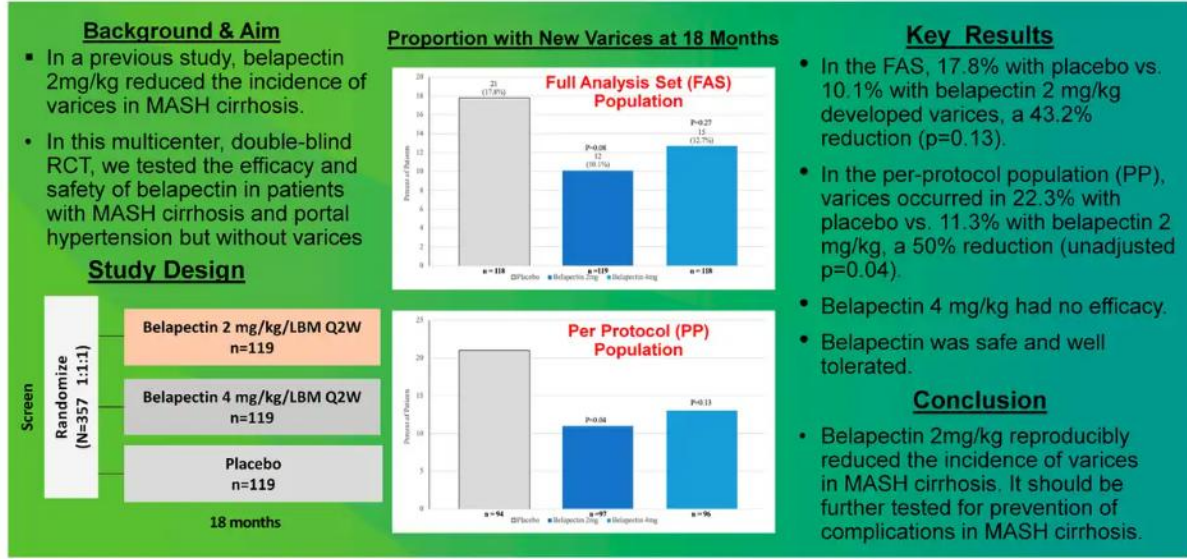
Çalışmanın temel bulguları şu şekilde özetlenebilir:

- Tam analiz popülasyonunda yeni özofagus varisi gelişimi plasebo grubunda %17,8 iken, belapectin 2 mg/kg grubunda %10,1 olarak saptanmış ve relatif riskte %43,2 azalma izlenmesine rağmen bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0,13$).
- Protokole uygun analizde yeni varis gelişimi plasebo grubunda %22,3, belapectin 2 mg/kg grubunda ise %11,3 bulunmuş ve yaklaşık %50 oranında anlamlı risk azalması gösterilmiştir ($p=0,04$).
- Belapectin 4 mg/kg dozu, yeni özofagus varisi gelişimini azaltmada plaseboya üstünlük göstermemiştir.
- Birleşik birincil sonlanım noktası açısından ne 2 mg/kg ne de 4 mg/kg belapectin kollarında plaseboya göre anlamlı farklılık saptanmamıştır.
- Belapectin her iki dozda da iyi tolere edilmiş, tedaviye bağlı önemli güvenlik sinyali veya beklenmeyen advers olay gözlenmemiştir.

Sonuç olarak NAVIGATE çalışması, MASH sirozu ve portal hipertansiyonu olan, ancak başlangıçta özofagus varisi bulunmayan hastalarda belapectin 2 mg/kg tedavisinin özellikle protokole uygun analizde yeni özofagus varisi gelişimini anlamlı düzeyde azaltabileceğini göstermiştir. Buna karşın, tam analiz popülasyonunda birincil sonlanım noktası istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış ve birleşik sonlanım noktalarında plaseboya üstünlük gösterilememiştir. Elde edilen bulgular, belapectinin erken portal hipertansiyon evresinde hastalık modifiye edici bir yaklaşım olabileceğini düşündürmekle birlikte, bu etkinliğin doğrulanması için daha geniş Faz 3 çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır. (1)

Çalışmanın grafik abstraktı aşağıdadır.

Efficacy and safety of belapectin for the prevention of esophageal varices in patients with MASH cirrhosis: The randomized, placebo-controlled NAVIGATE trial



Chalasani N, et al | HEPATOLOGY 2026
Please refer to this article online for full copyright information.

HEPATOLOGY

HCC Rezeksiyonu Sonrası GLP-1RA mı, DPP-4 İnhibitörü mü?

Gut dergisinde geçen hafta çevrim içi yayımlanan ‘*Glucagon-like peptide-1 receptor agonists versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors after liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with type 2 diabetes: a target trial emulation study*’ isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

Metabolik disfonksiyon ve tip 2 diyabet, hepatoselüler karsinom (HCC) gelişimi ve prognozunu etkileyen önemli faktörler arasında yer almaktadır. Küratif amaçlı karaciğer rezeksiyonuna rağmen HCC’de nüks oranları yüksek seyretmekte olup, postoperatif dönemde kullanılan antidiyabetik tedavilerin onkolojik sonuçlar üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir. Bu çok merkezli hedef çalışma tip 2 diyabetli HCC hastalarında rezeksiyon sonrası başlanan glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1RA) ile dipeptidil peptidaz-4 inhibitörlerinin (DPP-4i) rekürrensiz sağkalım ve genel sağkalım üzerindeki etkilerini karşılaştırmayı amaçlamıştır.

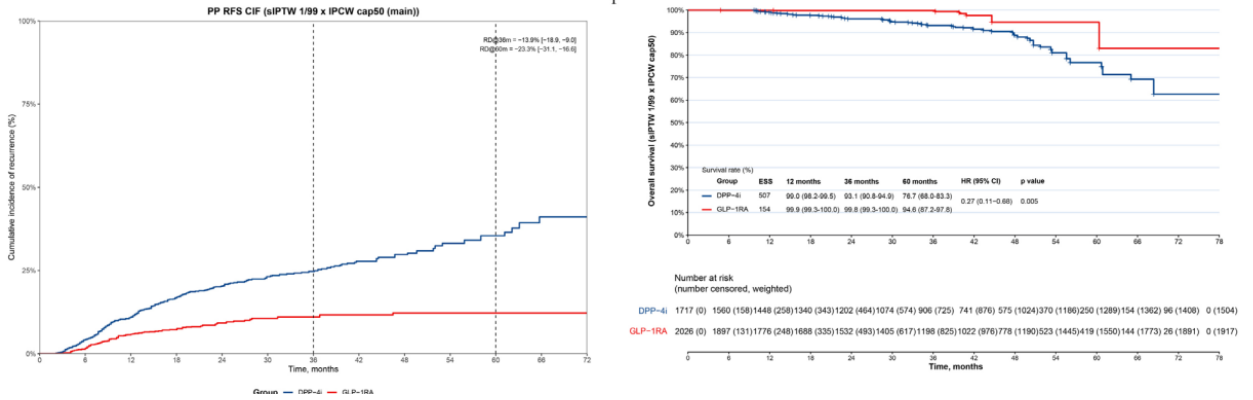
Çin’de 36 merkezden elde edilen elektronik sağlık kayıtları kullanılarak 2014–2023 yılları arasında R0 rezeksiyon uygulanan, histolojik olarak doğrulanmış HCC ve tip 2 diyabet tanılı hastalar değerlendirilmiştir. Ameliyattan sonraki ilk 90 gün içinde GLP-1RA veya DPP-4 inhibitörü tedavisine başlayan hastalar çalışmaya dahil edilmiş, birincil analiz niyet edilen tedavi (intention-to-treat) yaklaşımıyla gerçekleştirilmiştir. Primer sonlanım noktası rekürrensiz sağkalım, sekonder sonlanım noktası ise genel sağkalım olarak belirlenmiştir.

Çalışmanın temel bulguları şu şekilde özetlenebilir:

- Toplam **42.855** rezeksiyon yapılan HCC hastası arasından kriterleri karşılayan **1.249** hasta analize dahil edildi; bunların **526'sı GLP-1RA**, **723'ü DPP-4 inhibitörü** kullanıcısıydı.
- **Medyan takip süresi 50,8 ay** olarak gerçekleşti.
- GLP-1RA tedavisi, DPP-4 inhibitörlerine kıyasla **rekürrenssiz sağkalımı anlamlı olarak uzattı** (HR: **0,80**; %95 GA: 0,67–0,96; **p=0,016**).
- **Genel sağkalım GLP-1RA grubunda belirgin olarak daha yüksekti** (HR: **0,58**; %95 GA: 0,47–0,71; **p<0,001**).
- Tedaviye uyumun dikkate alındığı protokole uygun analizlerde de sonuçlar benzer yönde bulundu.

Sonuç olarak, küratif rezeksiyon sonrası tip 2 diyabetli HCC hastalarında GLP-1RA tedavisinin DPP-4 inhibitörlerine kıyasla nüks riskini azaltabileceğini ve genel sağkalımı uzatabileceğini göstermektedir. Bulgular, GLP-1RA'ların glisemik kontrolün ötesinde HCC prognozunu olumlu etkileyebileceğine işaret etmekle birlikte, bu gözlemsel verilerin randomize prospektif çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.(2)

Çalışmanın kritik bulgularını gösteren şekli aşağıda bulabilirsiniz



GÜNCEL GELİŞMELER

AASLD, North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition ve American Society of Transplantation iş birliğiyle, çocuk karaciğer nakline yönelik iki yeni klinik uygulama kılavuzu yayımladı. Güncellenen kılavuzlar, çocuk karaciğer nakli sürecinin tamamını kapsayacak şekilde **nakil adayı değerlendirilmesi** ile **nakil sonrası uzun dönem izlemi** için kanıta dayalı öneriler sunmaktadır. Aday değerlendirme kılavuzu, çocuklarda uygun nakil zamanlamasının belirlenmesi ve hasta seçiminin standartlaştırılmasını hedeflerken; nakil sonrası yönetim kılavuzu immünsüpresyonun optimize edilmesi, enfeksiyon profilaksisi, aşılama, beslenme ve büyüme-gelişiminin desteklenmesi ile çocuk

hastaların erişkin bakımına geçiş sürecine ilişkin güncel öneriler içermektedir. AASLD, bu iki tamamlayıcı kılavuzun çocuk karaciğer nakli uygulamalarında standardizasyonu artıracağını, uzun dönem greft ve hasta sağkalımını iyileştireceğini ve çocuklara sunulan bakım kalitesini daha da geliştireceğini vurgulamaktadır.(3)

GENÇ HEPATOLOGLAR İÇİN HAFTANIN SORUSU

56 yaşında kadın hasta, Faktör V Leiden mutasyonu ve buna bağlı gelişen kronik Budd-Chiari sendromuna (BCS) sekonder siroz tanısıyla rutin kontrol için başvuruyor. Hastalığı asit ve kanamamış özofagus varisleri ile komplike olmuş. Tedavisinde warfarin (hedef INR: 2–3), furosemid 40 mg/gün, spironolakton 100 mg/gün ve karvedilol 12,5 mg/gün kullanıyor.

Mevcut tedavi altında kilosunun stabil olduğunu, karın şişliğinde artış, bacak ödemi, sarılık veya gastrointestinal kanama bulgusu olmadığını ifade ediyor.

Kontrol sırasında yapılan hepatoselüler karsinom (HCC) taramasında:

- AFP: 12 ng/mL (yeni yükselmiş)
- Ultrasonografi: Sağ karaciğer lobunda yeni gelişmiş 3 cm'lik lezyon

Bunun üzerine çekilen kontrastlı çok fazlı BT'de:

- Sirotik karaciğer morfolojisi,
- Az miktarda asit,
- Segment 7'de 3 cm'lik lezyon,
- Arteriyel faz hiperenhansmanı mevcut,
- Washout yok,
- Kapsül görünümü yok.

Hastanın:

- MELD 3.0 skoru: 17
- Child-Turcotte-Pugh (CTP): B (8 puan)

Bu hasta için en uygun bir sonraki yaklaşım hangisidir?

- A. Cerrahi rezeksiyon
- B. Karaciğer nakli değerlendirmesi
- C. BT eşliğinde biyopsi
- D. 6 ay sonra AFP ve kontrastlı BT/MRG ile tekrar tarama

Cevap: Önümüzdeki hafta açıklamalı olarak verilecektir.

GEÇEN HAFTAKİ SORUNUN CEVABI

Tip 2 diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi öyküsü bulunan 46 yaşındaki bir erkek hasta, ultrasonda saptanan hepatik steatoz nedeniyle değerlendirilmek üzere yönlendiriliyor.

Herhangi bir yakınması yok.

Hafta sonları (Cumartesi ve Pazar akşamları) 5-6 bira ve ayrıca iki gin-tonik tüketiyor. Son alkol alımı 4 gün önce olmuş.

Alkolü bırakmak istediğini ancak kendi başına bırakmaya çalıştığında şiddetli alkol isteği (craving) yaşadığını belirtiyor.

- VKİ: 36,5 kg/m²
- Trombosit: Normal
- ALT: 58 U/L
- AST: 102 U/L
- ALP: 67 U/L
- Total bilirubin: 0,7 mg/dL
- GGT: 93 U/L
- HbA1c: %6,8
- FIB-4 skoru: 1,67

Kronik karaciğer hastalıklarına yönelik incelemeler normaldir.

Ultrasonografide hepatomegali ve hepatik steatoz dışında önemli bir bulgu saptanmamıştır.

Aşağıdaki ilaçlardan hangisi bu hastanın uzun dönem klinik sonuçlarını iyileştirmede en etkili seçenektir ve hemen başlanabilir?

A. Naltrekson

B. Disülfiram

C. Resmetirom

D. Budesonid

E. Prednizolon

*Sorunun klinik senaryosu, bu hastada **alkol kullanım bozukluğu (AUD)** bulunduğunu düşündürmektedir; AUDIT-C skoru 5'in belirgin üzerindedir. Naltrekson, karaciğer hastalığı olan bireylerde alkol kullanım bozukluğunun tedavisinde güvenli ve etkili bir seçenektir ve bu*

hasta için uzun dönem klinik sonuçları iyileştirme olasılığı en yüksek tedavidir. Geçmişte naltreksonun karaciğer hastalarında kullanımına ilişkin güvenlik endişeleri bulunmakla birlikte, daha güncel veriler bu kaygıların büyük ölçüde giderildiğini göstermektedir.

Hastada metabolik risk faktörleri bulunduğundan metabolik disfonksiyonla ilişkili alkolik karaciğer hastalığı (Met-ALD) söz konusu olabilir. Ancak resmetirom tedavisine başlamadan önce vibrasyon kontrollü transient elastografi (VCTE) veya MR elastografi ile fibrozis evresi değerlendirilmelidir. Bunun nedeni, resmetiromun yalnızca MASH tanısı bulunan ve F2 veya F3 evre fibrozise sahip hastalarda onaylanmış olmasıdır.

Disülfiram, karaciğer hastalığı olan bireylerde önerilmemektedir. Budesonid, alkol ilişkili karaciğer hastalığında değil, otoimmün hepatit tedavisinde kullanılabilir. Prednizolon ise akut alkol ilişkili hepatitte kısa dönem sonuçları iyileştirebilse de uzun dönem sağkalımı artırdığı gösterilmemiştir ve bu endikasyondaki kullanımı halen tartışmalıdır. Ayrıca soru kökünde hastada akut alkol ilişkili hepatit bulunduğunu düşündürecek herhangi bir bulgu yer almamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Chalasani N, Vuppalanchi R, Noureddin M, Shiffman ML, Lawitz E, Mena E, et al. Efficacy and safety of belapectin for the prevention of esophageal varices in patients with MASH cirrhosis: The randomized, placebo-controlled NAVIGATE trial. *Hepatology*. 2026.
2. Xiang YJ, Liu ZH, Feng JK, Qin YY, Yu HM, Cheng YQ, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors after liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with type 2 diabetes: a target trial emulation study. *Gut*. 2026.
3. Martinez M, Adeyemi A, Chu J, Costandi A, Foca MD, Griesemer AD, et al. AASLD AST NASPGHAN Practice Guideline on pediatric liver transplantation: Candidate evaluation. *Hepatology*. 2026.