



Sayı:307

Hazırlayan: Dr. Onur Keskin

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin değerli üyeleri,

Yeni sayımızla yeniden karşınızdayız.

Bu hafta ilk makalemizde, **Journal of Hepatology** dergisinde yayımlanan ve primer biliyer kolanjit (PBC) tedavisinde elafibranorun uzun dönem etkinlik ve güvenliliğini değerlendiren önemli bir çalışmayı ele alıyoruz. ELATIVE Faz III çalışmasının iki yıllık plasebo kontrollü sonuçları ve uzun dönem açık etiketli takip verileri, elafibranorun PBC tedavisindeki potansiyel rolüne ilişkin dikkat çekici bilgiler sunuyor.

İkinci makalemizde ise yine **Journal of Hepatology**'de yayımlanan geniş ölçekli, popülasyon bazlı bir kohort çalışmasına yer veriyoruz. Çalışma, alkol tüketimi ile kardiyometabolik risk faktörlerinin siroz gelişimindeki rollerini ve bu faktörlerin bir araya geldiğinde riski nasıl şekillendirdiğini ortaya koyuyor. Özellikle günlük klinik pratiğimizde sık karşılaştığımız metabolik risk faktörleri ile alkol tüketimi arasındaki etkileşime ilişkin bulgular dikkat çekici.

Güncel Gelişmeler bölümümüzde, primer sklerozan kolanjit (PSC) alanında umut vadeden tedavilerden biri olan **volixibat** ile ilgili önemli bir FDA gelişmesini aktarıyoruz. Volixibatın PSC için aldığı yeni düzenleyici statüler, henüz onaylanmış farmakolojik tedavisi bulunmayan bu hastalık açısından yakından izlenmeye değer bir gelişme.

Genç Hepatologlar İçin Haftanın Sorusu köşemizde ise AASLD'nin internet sitesinden seçtiğimiz yeni bir klinik soru sizleri bekliyor. Her zamanki gibi yalnızca doğru yanıt değil, klinik karar verme sürecinin önemli noktalarını da gözden geçirmeyi amaçlıyoruz. Ayrıca geçen haftanın sorusunun açıklamalı yanıtını da bu sayımızda bulabilirsiniz.

Hepatolojideki güncel gelişmeleri birlikte takip etmeye devam ediyoruz. Keyifli okumalar dileriz!

MAKALE ÖZETLERİ

PBC’de Elafibranor: ELATIVE Çalışmasının 3 Yıllık Sonuçları

Kowdley ve arkadaşlarının *Journal of Hepatology* dergisinde yayımlanan ‘*Elafibranor in primary biliary cholangitis: two-year placebo-controlled outcomes and long-term open-label data from the ELATIVE® phase III trial*’ isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

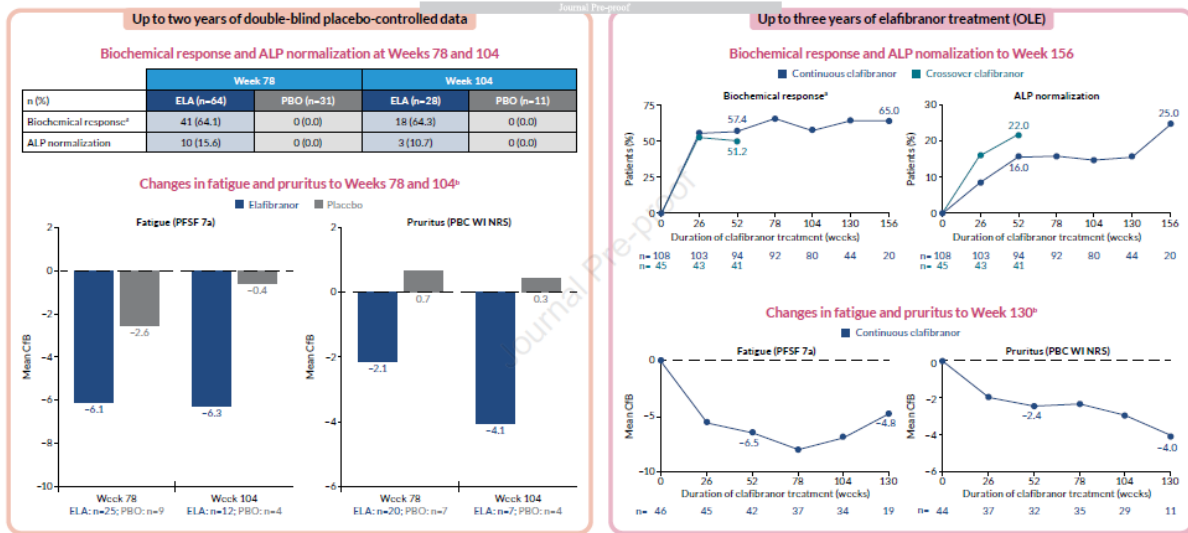
Bu çalışma, primer biliyer kolanjitte (PBC) ursodeoksikolik aside (UDCA) yetersiz yanıtı veya intoleransı olan hastalarda, PPAR- α/δ agonisti elafibranorun uzun dönem etkinlik ve güvenliliğini değerlendiren faz III ELATIVE çalışmasının iki yıllık plasebo kontrollü ve üç yıla uzanan açık etiketli uzatma (OLE) sonuçlarını sunmaktadır. Çalışmada 161 hasta 2:1 oranında elafibranor 80 mg/gün veya plaseboya randomize edilmiş; çift kör dönemi tamamlayan 138 hasta OLE’ye katılmıştır (sürekli elafibranor n=93, plasebodan elafibranora geçen n=45). Biyokimyasal yanıt; ALP <1,67×ULN, başlangıca göre $\geq$ %15 ALP azalması ve total bilirubin $\leq$ ULN olarak tanımlanmıştır.

Başlıca bulgular:

- Çift kör dönemde 104. haftada biyokimyasal yanıt elafibranor grubunda %64,3 iken plasebo grubunda hiçbir hastada yanıt elde edilmemiştir; ALP normalizasyon oranları sırasıyla %10,7 ve %0’dır.
- Elafibranor ile ALP’de başlangıca göre ortalama azalma 104. haftada %46,1’e ulaşırken, plasebo grubunda %23,5 artış gözlenmiştir.
- Sürekli elafibranor kullananlarda biyokimyasal yanıt 104. haftada %58,8, 156. haftada %65,0; ALP normalizasyonu ise sırasıyla %15,0 ve %25,0 bulunmuştur. Plasebodan elafibranora geçen hastalarda 52 haftalık tedavi sonrasında biyokimyasal yanıt %51,2, ALP normalizasyonu %22,0 olmuştur.
- Orta-şiddetli semptomları bulunan hastalarda yorgunluk ve pruritus açısından klinik olarak anlamlı olabilecek iyileşmeler uzun dönemde korunmuştur; sürekli tedavi grubunda 130. haftada PFSF-7a skoru -4,8, PBC-WI NRS ise -4,0 değişim göstermiştir.
- LSM ve ELF gibi non-invaziv fibrozis göstergeleri üç yıla kadar genel olarak stabil kalırken, PRO-C3 düzeylerinde azalma gözlenmiştir.

Elafibranorun güvenlilik profili uzun dönem izlemde çift kör dönemle uyumlu bulunmuş ve yeni bir güvenlilik sinyali saptanmamıştır. Sonuç olarak ELATIVE uzun dönem verileri, elafibranorun PBC’de **üç yıla kadar sürdürülebilir biyokimyasal yanıt ve ALP azalması sağladığını, fibrozis göstergelerini stabilize ettiğini ve yorgunluk ile pruritusta iyileşmeler oluşturduğunu** göstermektedir.(1)

Çalışmanın bulgularını özetleyen şekil aşağıdadır.



Siroz Riskinde Alkol ve Kardiyometabolik Faktörlerin Etkileşimi

Ronn ve arkadaşlarının *Journal of Hepatology* dergisinde yayımlanan ‘*Alcohol, Cardiometabolic Risk Factors, and Cirrhosis: Ten-Year Risk Estimates from a Population-based Danish Cohort*’ isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

Bu toplum temelli kohort çalışmasında, alkol tüketimi ile kardiyometabolik risk faktörlerinin siroz gelişimi üzerindeki bağımsız ve birleşik etkileri araştırılmıştır. Danimarka Ulusal Sağlık Araştırmalarına 2010–2017 yılları arasında katılan, başlangıçta sirozu olmayan 354.624 kişi değerlendirilmiş; medyan 9,7 yıllık takipte 3,3 milyon kişi-yılı boyunca 1.211 yeni siroz olgusu saptanmıştır. On yıllık mutlak siroz riski hesaplanmış; ayrıca düzeltilmiş Cox regresyonu ve popülasyona atfedilebilir fraksiyonlar (PAF) değerlendirilmiştir.

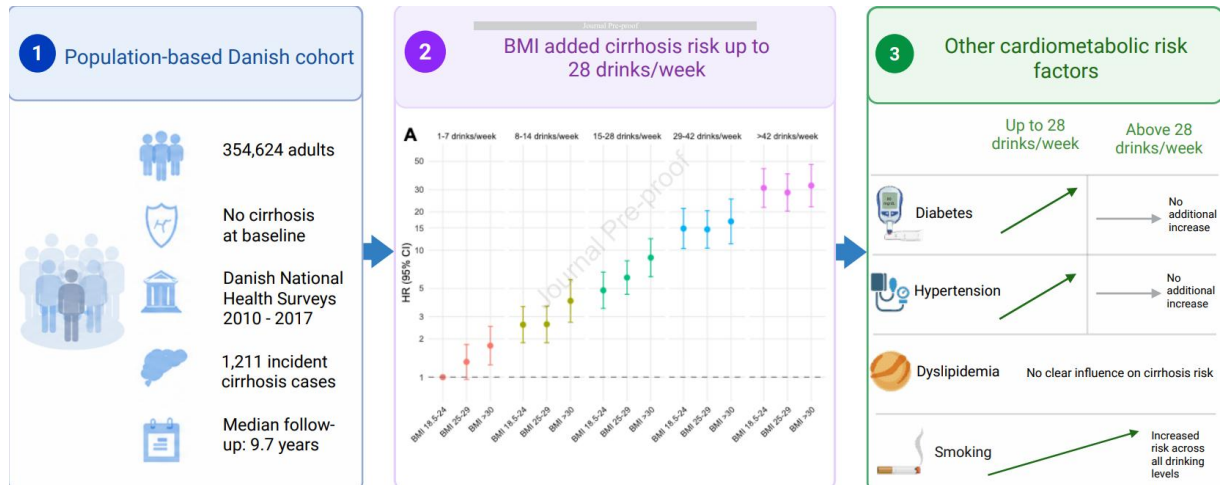
Başlıca bulgular:

- Alkol tüketimi siroz riskinin en güçlü belirleyicisiydi. Haftada 1–7 standart içki (**1 standart içki: 12 gram etanol**) tüketenlerde 10 yıllık mutlak risk %0,14 iken, 8–14 standart içkide %0,29, 15–28 standart içkide %0,68, 29–42 standart içkide %2,01 ve >42 standart içkide %4,64’e yükseldi. **Düzeltilmiş siroz riski >42 içki/hafta tüketenlerde 22,8 kat daha yüksekti.**
- Obezite (BMI ≥ 30 kg/m²), diyabet ve hipertansiyon, haftada 1–28 standart içki tüketenlerde siroz riskini artırırken, >28 standart içki tüketenlerde ek risk artışı istatistiksel olarak anlamlı değildi. **Obezite ile 15–28 içki/hafta arasında supra-additif etkileşim gözlemlendi.**
- Sigara kullanımı diğer kardiyometabolik faktörlerden farklı olarak tüm alkol tüketim düzeylerinde siroz riskini artırdı ve alkolle supra-additif etkileşim gösterdi. Dislipidemi ise genel olarak siroz riskiyle ilişkili değildi.

- Siroz olgularının PAF değeri alkol için %59,9, hipertansiyon için %29,3, sigara için %21,2, yüksek BMI için %13,8 ve diyabet için %9,0 olarak hesaplandı.

Sonuç olarak, **alkol tüketimi siroz gelişiminde baskın değiştirilebilir risk faktörüdür. Kardiyometabolik faktörlerin etkisi özellikle haftada ≤ 28 standart içki tüketenlerde belirginleşirken, daha yüksek tüketim düzeylerinde alkolün güçlü hepatotoksik etkisi diğer metabolik risklerin katkısını gölgede bırakmaktadır.** Sigaranın ise alkol miktarından bağımsız olarak ek risk oluşturması dikkat çekicidir. Bulgular, özellikle MetALD bağlamında, orta düzeyde alkol tüketenlerde metabolik risklerin kontrolünün; ağır alkol tüketenlerde ise öncelikle alkol tüketiminin azaltılmasının sirozdaki korunmada temel hedef olması gerektiğini desteklemektedir.(2)

Çalışmanın görsel abstraktı aşağıdadır



ilk spesifik tedavi olacak. Bununla birlikte FDA, VISTAS'ın olumlu sonuçlarına rağmen ruhsat başvurusu öncesinde ek bir faz III çalışma yapılmasını önerdi. Üretici firma ise VISTAS verilerine dayanarak 2027'nin ilk yarısında olası ruhsat başvurusu konusunda FDA ile görüşmelerini sürdürmeyi planlıyor.

GENÇ HEPATOLOGLAR İÇİN HAFTANIN SORUSU

71 yaşında erkek hasta; özgeçmişinde hipertansiyon (HT) ve alkol kullanım bozukluğu bulunmaktadır. Yaklaşık **5 kg kilo kaybı** ve **3 haftadır giderek artan karın şişliği** yakınmasıyla başvuruyor. Hasta 16 yaşından beri günlük olarak alkol tükettiğini, son 20 yıldır ise günde yaklaşık **yarım şişe şarap** içtiğini belirtiyor.

Parasentez yapılıyor ve asit sıvısı incelemeleri karaciğer hastalığına bağlı **portal hipertansiyon** ile uyumlu bulunuyor (SAAG: **1,4 g/dL**, total protein: **1,9 g/dL**). Asit sıvısında **PMN sayısı 107/mm³** ve kültürde üreme yok.

BT görüntülemeye, **karaciğer sol lobunun büyük bölümünü kaplayan 12,5 cm çapında infiltratif bir kitle**, sağ hepatik lobda ise küçük ve dağınık lezyonlar ile **intrahepatik safra yollarında dilatasyon** saptanıyor. Ayrıca gastrohepatik ve periportal lenf nodlarında büyüme mevcut. Lezyonda **arteriyel fazda hiperkontrastlanma veya venöz fazda washout izlenmiyor**.

Laboratuvar sonuçları:

- **AFP:** 8 ng/mL
- **CEA:** 3,4 ng/mL
- **CA 19-9:** 208 U/mL
- **Total bilirubin:** 3,1 mg/dL
- **Alkalen fosfataz:** 640 U/L
- **Lipaz:** 60 U/L

Aşağıdakilerden hangisi en olası tanıdır?

- A. Hepatoselüler karsinom (HCC)
- B. Kolanjiyokarsinom
- C. Metastatik pankreas kanseri
- D. Metastatik kolorektal kanser

Cevap: Önümüzdeki hafta açıklamalı olarak verilecektir.

GEÇEN HAFTAKİ SORUNUN CEVABI

Astım öyküsü bulunan 21 yaşındaki bir kadın, anormal karaciğer testleri nedeniyle aile hekiminin yönlendirmesiyle acil servise başvuruyor. Birkaç gündür devam eden halsizlik tarifliyor. Alkol kullanmadığını ve herhangi bir takviye almadığını belirtiyor. Hem hasta hem de ev arkadaşı parasetamol kullanmadığını ifade ediyor.

Başvuru sırasındaki laboratuvar sonuçları:

WBC: 14,4

Hemoglobin: 9,7 g/dL

Trombosit: 289.000/ μ L

INR: 2,1

AST: 203 U/L

ALT: 61 U/L

Alkalen fosfataz: 21 U/L

Total bilirubin: 7,7 mg/dL (direkt bilirubin: 2,3 mg/dL)

*Serum parasetamol düzeyi saptanabilir sınırın altındadır. Abdomen BT'de **hepatik steatoz** izlenmektedir.*

İzleyen 24 saat içinde hastanın klinik durumu kötüleşmiş ve uykuya eğilimli hâle gelmiştir.

İleri incelemelerde:

Hepatit A, B ve C serolojileri: Negatif

EBV ve CMV testleri: Negatif

Ferritin: 1.447 ng/mL

Serüloplazmin: 14 mg/dL (normal aralık: 20–50 mg/dL)

LDH: 1.995 U/L

Retikülosit oranı: %9,8

Haptoglobin: 7 mg/dL

Serum bakırı: 201 μ g/dL

Coombs testi: Negatif

Hasta yeniden değerlendirildiğinde asteriksis saptanıyor.

Aşağıdakilerden hangisi tedavide en uygun sonraki adımdır?

A. Yüksek doz kortikosteroid tedavisine başlamak

B. Gecikmeden D-penisilamin ile şelasyon tedavisine başlamak

C. Tanıyı doğrulamak için karaciğer biyopsisi yapmak

D. N-asetilsistein infüzyonuna başlamak

E. Hastayı acil karaciğer nakli açısından değerlendirmek üzere yönlendirmek

*Bu hastada **akut karaciğer yetmezliği** bulunmaktadır:*

1. **INR $\geq 1,5$**
2. **Yeni gelişen hepatik ensefalopati** (uykuya eğilim, asteriksiz)
3. **Önceden bilinen karaciğer hastalığı öyküsünün olmaması**

*Klinik tablo, **Wilson hastalığına (WH) bağlı akut karaciğer yetmezliğini** güçlü biçimde düşündürmektedir. Hastanın genç yaşta olması, **hemolitik anemi** bulguları (yüksek LDH ve retikülosit sayısı, düşük haptogloblin) ve belirgin bilirubin yüksekliğine karşın karaciğer enzimlerindeki artışın görece sınırlı olması bu tanıyı desteklemektedir. Ayrıca Wilson hastalığına bağlı akut karaciğer yetmezliğinde **alkalen fosfataz (ALP) düzeyinin karakteristik olarak oldukça düşük** olabileceği unutulmamalıdır.*

*En önemli sonraki adım, hastanın **acilen karaciğer nakli için değerlendirilmek üzere sevk edilmesidir**. Akut karaciğer yetmezliği ile seyreden Wilson hastalığı, karaciğer nakli yapılmadığında son derece yüksek mortaliteye sahiptir. Sağkalım açısından hastanın **acil nakil listesine alınması** kritik öneme sahiptir.*

***Kortikosteroid tedavisi uygun değildir**; Wilson hastalığında kanıtlanmış bir yararı bulunmamaktadır. **Şelasyon tedavisi** de bu durumda uygun bir seçenek değildir; kronik Wilson hastalığında etkili olmakla birlikte, akut karaciğer yetmezliği ile seyreden Wilson krizinde klinik sonuçları iyileştirdiği gösterilmemiştir.*

***Karaciğer biyopsisi gerekli değildir** ve hastanın karaciğer nakli yapılabilen bir merkeze acil sevkini geciktirmemelidir. Bu tabloda tanı, soruda verilen klinik ve laboratuvar bulgularına dayanarak konulabilir.*

*Son olarak, akut karaciğer yetmezliğinde destek tedavisi kapsamında **N-asetilsistein (NAC)** başlanabilir; ancak NAC, Wilson hastalığına bağlı akut karaciğer yetmezliğinin doğal seyrini değiştirmez.*

KAYNAKLAR

1. Kowdley KV, Bowlus CL, Levy C, Akarca U, Alvares-da-Silva MR, Andreone P, et al. Elafibranor in primary biliary cholangitis: two-year placebo-controlled outcomes and long-term open-label data from the ELATIVE(R) phase III trial. J Hepatol. 2026.
2. Hedelund Ronn J, Jepsen P, Mellinger J, Innes H, Holm Eliassen M, Illemann Christensen A, et al. Alcohol, Cardiometabolic Risk Factors, and Cirrhosis: Ten-Year Risk Estimates from a Population-based Danish Cohort. J Hepatol. 2026.