



Sayı:281

Hazırlayan: Dr. Onur Keskin

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin değerli üyeleri,

Yeni sayımızla yeniden karşınızdayız.

Bu hafta hepatoloji literatüründe öne çıkan **iki dikkat çekici çalışmayı** sizler için derledik. İlk makalemiz, **Hepatology** dergisinde geçtiğimiz ay çevrim içi olarak yayımlanan ve **MASLD hastalarında karaciğerle ilişkili olayların öngörülmesinde karaciğer biyopsisi ile karaciğer sertliği ölçümlerinin etkinliğini** karşılaştıran bir çalışmadır.

İkinci makalemiz ise **JHEP Reports** dergisinde yayımlanmış olup, **kronik hepatit D hastalarında bulevirtide tedavisinin portal hipertansiyon üzerindeki etkilerini** incelemektedir.

“Güncel Gelişmeler” bölümümüzde bu hafta, **BCLC 2025 güncellemesinde öne çıkan yenilikleri** ele alıyoruz.

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

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

Keyifli okumalar!

MAKALE ÖZETLERİ

MASLD’de Karaciğer İlişkili Olayları Öngörmede Karaciğer Sertliği Ölçümü Histolojiye Eşdeğer mi?

‘Hepatology’ dergisinde yayımlanan, ‘*Head-to-head comparison between vibration-controlled transient elastography and histology in predicting liver-related events due to metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*’ isimli uluslararası çok merkezli çalışmanın özeti aşağıdadır.

Bu çok merkezli, geniş ölçekli kohort çalışmasında, metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığında (MASLD) vibrasyon kontrollü transient elastografi (VCTE) ile ölçülen karaciğer sertliğinin (LSM), karaciğer biyopsisi ile belirlenen fibrozis evresi ile karaciğerle ilişkili olayları (LRE) öngörmedeki prognostik performansı başa baş karşılaştırılmıştır. Çalışmaya hem VCTE hem de karaciğer biyopsisi yapılmış 3.532 MASLD hastası dahil edilmiştir. Primer sonlanım noktası hepatik dekompanasyon, karaciğer nakli veya karaciğer ilişkili mortaliteyi içeren LRE'lerdir; hepatoselüler karsinom (HCC) ve dekompanasyon sekonder sonanımlar olarak ayrıca değerlendirilmiştir.

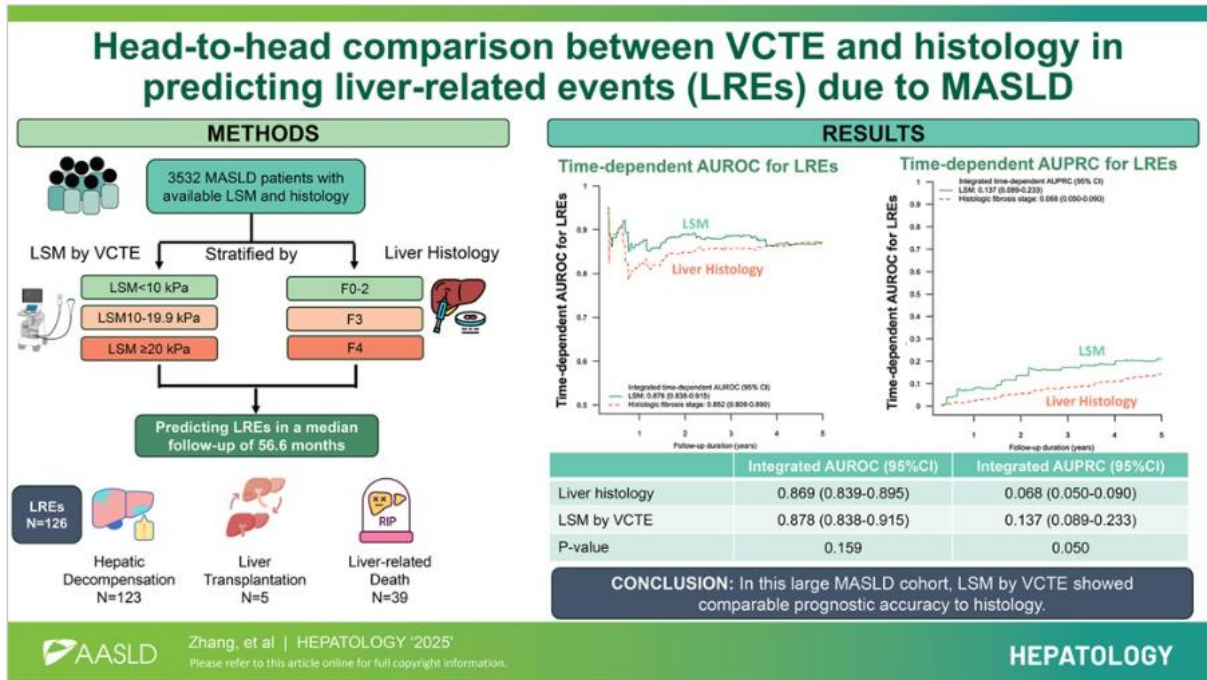
Bulgular

- Ortanca izlem süresi 56,6 ay olup, hastaların %3,6'sında LRE gelişmiştir; en sık olay hepatik dekompanasyondur.
- VCTE ile ölçülen LSM ve histolojik fibrozis evresi, LRE öngörüsünde benzer ayırt edici güce sahiptir (5 yıllık AUROC: LSM 0,870; histoloji 0,869).
- 10,10-19.9 arası ve >20 kPa eşik değerleri kullanıldığında, LSM'ye göre 5 yıllık LRE insidansı sırasıyla <%1, %3-4 ve %14'ün üzerine çıkmaktadır; bu dağılım histolojik F0-2, F3 ve F4 evreleriyle büyük ölçüde örtüşmektedir.
- Hem LSM hem de histoloji için negatif prediktif değerler yüksektir (%98-99), bu durum düşük riskli hastaların güvenle dışlanabileceğini göstermektedir.
- LSM $\geq$ 20 kPa için pozitif olasılık oranı histoloji F4 ile benzerdir ve belirgin şekilde artmış LRE riskini yansıtmaktadır.
- Zaman bağımlı analizler, duyarlılık analizleri ve bölgesel alt grup değerlendirmelerinde sonuçlar tutarlıdır.
- Kalibrasyon, net yeniden sınıflandırma indeksi ve Brier skorları açısından iki yöntem arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç

Bu büyük ve heterojen MASLD kohortunda, VCTE ile ölçülen karaciğer sertliği, karaciğer biyopsisiyle karşılaştırılabilir düzeyde LRE, hepatik dekompanasyon ve HCC öngörüsü sağlamaktadır. Bulgular, VCTE'nin invaziv olmayan, güvenli ve erişilebilir bir yöntem olarak klinik izlemde ve özellikle MASH klinik araştırmalarında biyopsiye alternatif bir sürrogat sonlanım noktası olarak kullanılabileceğini güçlü biçimde desteklemektedir.(1)

Çalışmanın grafik abstraktını aşağıda bulabilirsiniz.



Kronik Hepatit D’de Bulevirtide Yanıtı ve Portal Hipertansiyon

‘JHEP Reports’ dergisinde geçen ay yayımlanan ‘Treatment response to bulevirtide is linked to amelioration of portal hypertension in patients with chronic hepatitis D’ isimli çalışmanın özeti aşağıdadır;

Bu prospektif, gözlemsel ve çok merkezli çalışmada, kronik hepatit D (CHD) hastalarında bulevirtide (BLV) tedavisine yanıtın portal hipertansiyon (PH) üzerindeki etkisi, hepatik venöz basınç gradiyenti (HVPG) ölçümleri ile değerlendirilmiştir. Çalışmaya portal hipertansiyonu olan ve BLV tedavisi planlanan CHD hastaları dahil edilmiş; HVPG ölçümü tedavi öncesinde ve en az 12 aylık tedavi sonrasında tekrarlanmıştır. Tedavi yanıtı, faz III çalışmalarda kullanılan kriterlere göre virolojik yanıt (VR), biyokimyasal yanıt (BR) ve kombine yanıt (CR) olarak tanımlanmıştır.

Bulgular

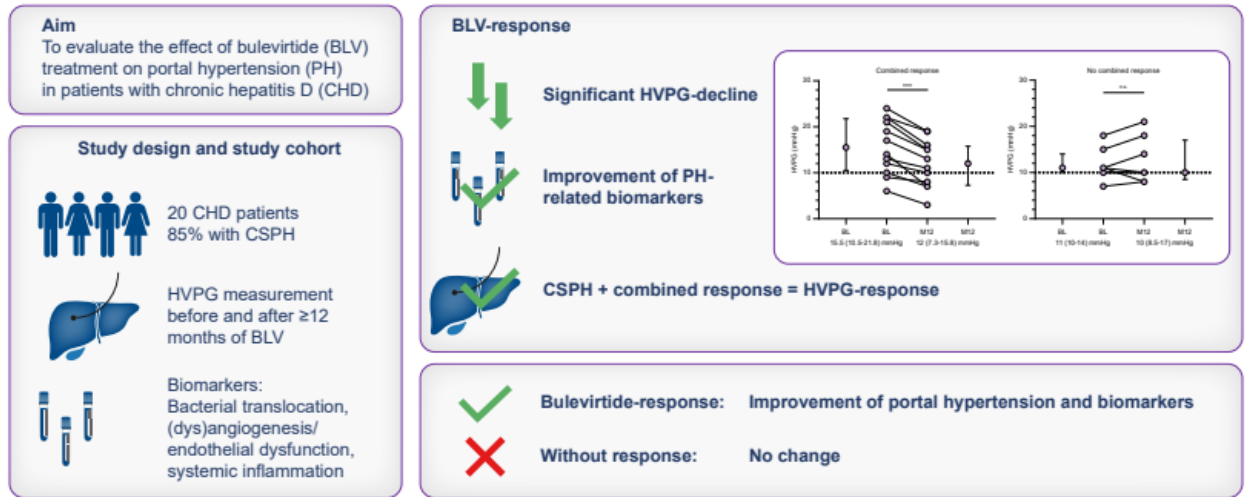
- Toplam 20 hastada eşleşmiş HVPG ölçümü analiz edilmiştir; hastaların %85’inde başlangıçta klinik olarak anlamlı portal hipertansiyon (CSPH) mevcuttur.
- Kombine yanıt (CR) elde edilen hastalarda HVPG’de anlamlı düşüş gözlenmiştir (medyan 15,5’ten 12 mmHg’ye; $p<0,001$); CR olmayanlarda anlamlı değişiklik saptanmamıştır.
- Virolojik (VR) ve biyokimyasal yanıt (BR) elde edilen gruplarda da HVPG anlamlı olarak azalırken, yanıt olmayan hastalarda HVPG değişmemiştir.
- CSPH olan hastalarda HVPG yanıtı, CR olanların tamamında (%100), VR ve BR olanların büyük çoğunluğunda görülmüş; yanıt olmayan hiçbir hastada HVPG yanıtı izlenmemiştir.
- CSPH, hastaların %18’inde tedavi sonrası tamamen gerilemiştir.

- Tedaviye yanıt verenlerde makrofaj aktivasyonu (sCD163) ve (dis)anjiyogenez/endotel disfonksiyonu (Ang-2) belirteçlerinde anlamlı düşüş saptanmış; yanıt olmayanlarda bu iyileşme gözlenmemiştir.
- Sistemik inflamasyon belirteçleri (IFN- γ , IL-1RA, sCD25/IL-2R α , CCL3/MIP-1 α , HGF) yalnızca yanıt veren gruplarda azalmıştır.
- Klinik izlemde, dekompanseasyon yalnızca tedavi yanıtı olmayan bir hastada gelişmiştir.

Sonuç

Bu çalışma, kronik hepatit D hastalarında bulevirtide tedavisine yanıtın, portal hipertansiyonda klinik olarak anlamlı HVPg düşüşü ve patofizyolojik belirteçlerde iyileşme ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bulgular, güncel on-treatment yanıt kriterlerinin klinik geçerliliğini desteklemekte ve BLV'nin CHD'de hastalık modifiye edici potansiyeline güçlü kanıt sunmaktadır.(2)

Çalışmanın grafik abstraktını aşağıda bulabilirsiniz.



GÜNCEL GELİŞMELER

BCLC Güncellemesi

Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) sistemi, hepatoselüler karsinom (HCC) için prognoz ve tedavi kararlarında en yaygın kullanılan çerçevedir. Geçen aylarda yayımlanan **2025 güncellemesi (2)**, HCC tedavisindeki hızlı gelişmeleri yansıtarak sistemi daha **esnek, kişiselleştirilmiş ve hasta odaklı** hale getirmeyi amaçlamaktadır.

Güncelleme en dikkat çekici yeniliği, **CUSE (Complexity, Uncertainty, Subjectivity, Emotion)** adlı kişiselleştirilmiş karar verme çerçevesinin tanıtılmasıdır. CUSE, yüksek düzey kanıtın bulunmadığı veya tedavi belirsizliğinin olduğu durumlarda, **multidisipliner ekip kararı ve hasta ile paylaşılan karar verme sürecini** ön plana çıkarmaktadır. Bu yaklaşım, BCLC'nin önceki "katı algoritmik" yapısına kıyasla daha insancıl ve klinik gerçekliğe yakın bir paradigma sunmaktadır; ancak özellikle yoğun merkezlerde ve kaynak kısıtlı ortamlarda uygulanabilirliği gelecekteki prospektif çalışmalarla değerlendirilmelidir.

Bir diğerk önemli yenilik, “**tedaviye bağılı tümör regresyonu**” kavramıdır. Bu yaklaşım, özellikle immünoterapi sonrası belirgin yanıt elde edilen hastalarda, **ileri evreden daha erken evrelere gerileme (upward stage migration)** ve hatta **küratif cerrahi** olasılığını gündeme getirmektedir. Bu konsept, atezolizumab + bevacizumab sonrası cerrahi uygulanan hastalarda olumlu sonuçlar bildiren TALENTOP çalışması ile desteklenmektedir.

2025 güncellemesi ayrıca **intermediate (BCLC-B)** ve **ileri evre (BCLC-C)** hastalık arasındaki sınırın giderek bulanıklaştığını vurgulamaktadır. Modern sistemik tedaviler sayesinde bu iki evre arasındaki sağkalım farkı daralmış; tümör yükü, vasküler invazyon paterni ve oligometastatik hastalık gibi alt grupların daha ayrıntılı sınıflandırılması gerekliliğı ortaya çıkmıştır.

Son olarak, **external beam radyoterapi (EBRT)** ilk kez BCLC tedavi algoritmasına resmi olarak dahil edilmiştir. Geniş çok uluslu hasta verileri, EBRT’nin erken evreden ileri evreye kadar farklı HCC gruplarında anlamlı sağkalım sonuçları sağlayabileceğini göstermektedir.

GENÇ HEPATOLOGLAR İÇİN HAFTANIN SORUSU

35 yaşında bir kadın, ağrısız sarılık ve yüksek karaciğer enzimleri nedeniyle üçüncü basamak bir merkeze yönlendiriliyor. Laboratuvar bulguları: **ALP 167 U/L (ULN: 130)**, **AST 876 U/L (ULN: 50)**, **ALT 687 U/L (ULN: 50)** ve **GGT 115 U/L (ULN: 60)**. Serum bilirubin düzeyi **9,5 mg/dL**, albümin ve INR normal, **trombosit sayısı 375 G/L**. Hasta haftada **2 kadeh alkol** tüketiyor, **fazla kilolu** (75 kg, **BKİ 26,8 kg/m²**) ve Hashimoto hastalığı nedeniyle **tiroid hormon replasman tedavisi** dışında başka bir ilaç kullanmıyor.

HCVAb/HCV-PCR, **HBsAg**, **anti-HBsAb** ve **anti-HBcAb** negatiftir. **IgG düzeyi 1,5 × ULN** olup, **ANA** ve **ASMA güçlü pozitif**, **AMA negatif** saptanmıştır. Ultrasonografide **steatoz** izlenmiş, **safra yollarında dilatasyon yoktur**. Karaciğer biyopsisinde **ağırlıklı portal lenfoplazmositer infiltrasyon**, **şiddetli interface hepatiti** ve **lobüler hepatit** görülmektedir.

Aşağıdaki olası başlangıç tedavi seçeneklerinden hangisi uygun değildir?

- A. **Prednizolon 50 mg/gün**, serum bilirubin **<6 mg/dL**’ye düştükten sonra **azatioprin 50 mg/gün** eklenmesi; 4. haftada azatioprinin **100 mg/güne** artırılması
- B. **Prednizolon 75 mg/gün**, serum bilirubin **<6 mg/dL**’ye düştükten sonra **azatioprin 50 mg/gün** eklenmesi; 4. haftada azatioprinin **150 mg/güne** artırılması
- C. **Prednizolon 50 mg/gün** ile birlikte **mikofenolat mofetil 500 mg günde iki kez**; 2. haftada mikofenolatın günlük dozunun **1500 mg**’a çıkarılması
- D. **Prednizolon 75 mg/gün** ile birlikte **mikofenolat mofetil 500 mg günde iki kez**; 2. haftada mikofenolatın **1000 mg günde iki kez**e çıkarılması
- E. **Budesonid 3 mg günde üç kez**

Cevap: Önümüzdeki hafta açıklamalı olarak verilecektir.

GEÇEN HAFTAKİ SORUNUN CEVABI

Aseptomatik 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.**

EASL 2025 HBV kılavuzuna göre, HBsAg-pozitif ve HBV DNA ≥ 2000 IU/mL olan ancak ileri karaciğer hastalığı bulunmayan (karaciğer sertliği ≤ 8 kPa) hastalarda;

- ALT yüksekliği (ULN üzerinde) ve/veya
- anlamlı fibrozis (karaciğer sertliği > 7 kPa) varlığında veya
- hepatoselüler karsinom açısından yüksek risk taşıyanlarda veya
- HBV'ye bağlı ekstrahepatik bulgular bulunanlarda veya
- immünsüpresif tedavi planlanan ya da immün sistemi baskılanmış hastalarda

antiviral tedavi önerilir.

Tedavi endikasyonu bulunmayan, HBsAg-pozitif ve HBV DNA ≥ 2000 IU/mL olan hastalar ise en az 3 yıl boyunca 6 ayda bir izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Zhang Y, Lee HW, Lin H, Tsochatzis E, Petta S, Bugianesi E, et al. Head-to-head comparison between vibration-controlled transient elastography and histology in predicting liver-related events due to metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Hepatology. 2025.
2. Reig M, Sanduzzi-Zamparelli M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fabrega J, Burrel M, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendations: The 2025 update. J Hepatol. 2025.
2. Sandmann L, et al. Treatment response to bulevirtide is linked to amelioration of portal hypertension in patients with chronic hepatitis D. JHEP Reports; 2026