



Sayı:293

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 makalemiz, Hepatology dergisinde yayımlanan ve kronik hepatit B'de adefovir ön ilacı olan pradefovirin etkinlik ve güvenilirliğini değerlendiren önemli bir çalışmaya odaklanmaktadır.

İkinci makalemizde ise yine Hepatology dergisinde yayımlanan, solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda hepatit E enfeksiyonunun uzun dönem sonuçlarını ele alan dikkat çekici bir çalışmanın bulgularını paylaşıyoruz.

“Güncel Gelişmeler” bölümümüzde bu hafta, MASH klinik çalışmalarında kullanılmak üzere FDA tarafından kabul edilen yapay zekâ tabanlı bir değerlendirme aracını inceliyoruz.

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

Bu sayının günlük klinik pratiğinize katkı sağlamasını ve bilimsel merakınızı canlı tutmasını diliyoruz.

Keyifli okumalar!

MAKALE ÖZETLERİ

Pradefovir, Kronik Hepatit B’de TDF’ye Non-inferior ve Daha Güvenli Bir Alternatif mi?

Hepatology dergisinde geçtiğimiz günlerde çevrim içi yayınlanan ‘*A randomized, double-blind, phase 3, non-inferiority trial of pradefovir mesylate versus tenofovir disoproxil fumarate in Chinese patients with chronic hepatitis B*’ isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

Bu çok merkezli, randomize, çift kör, faz 3 non-inferiority çalışmada, karaciğer hedefli yeni bir prodrug olan pradefovir mesilatın kronik hepatit B (KHB) tedavisinde etkinlik ve güvenilirliği, tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ile karşılaştırılmıştır. Çin’de 58 merkezde yürütülen çalışmada 908 hasta tedavi almış, hastalar 2:1 oranında pradefovir (45 mg/gün) veya TDF (300 mg/gün) kollarına randomize edilmiştir. Primer sonlanım noktası, 48. haftada HBV DNA <29 IU/mL oranı olarak belirlenmiştir.

Çalışmanın bulguları pradefovirin antiviral etkinliğinin TDF’ye karşı non-inferior olduğunu göstermektedir:

- 48. haftada virolojik baskılanma (HBV DNA <29 IU/mL) HBeAg-pozitif hastalarda %59.5 vs %61.3, HBeAg-negatif hastalarda %92.6 vs %90.0 olup non-inferiority kriteri sağlanmıştır.
- 96. haftada antiviral etkinlik her iki grupta benzer şekilde sürdürülmüştür (HBeAg-pozitif %76.3 vs %78.7; HBeAg-negatif %97.9 vs %97.3).
- HBsAg düzeyinde ≥ 1 log₁₀ azalma özellikle HBeAg-pozitif hastalarda 96. haftada pradefovir lehine daha yüksek bulunmuştur (%39.3 vs %29.9; p=0.02).
- ALT normalizasyon oranları her iki tedavi kolunda yüksek ve benzer seyretmiştir (yaklaşık %85–90).
- HBeAg kaybı ve serokonversiyon oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

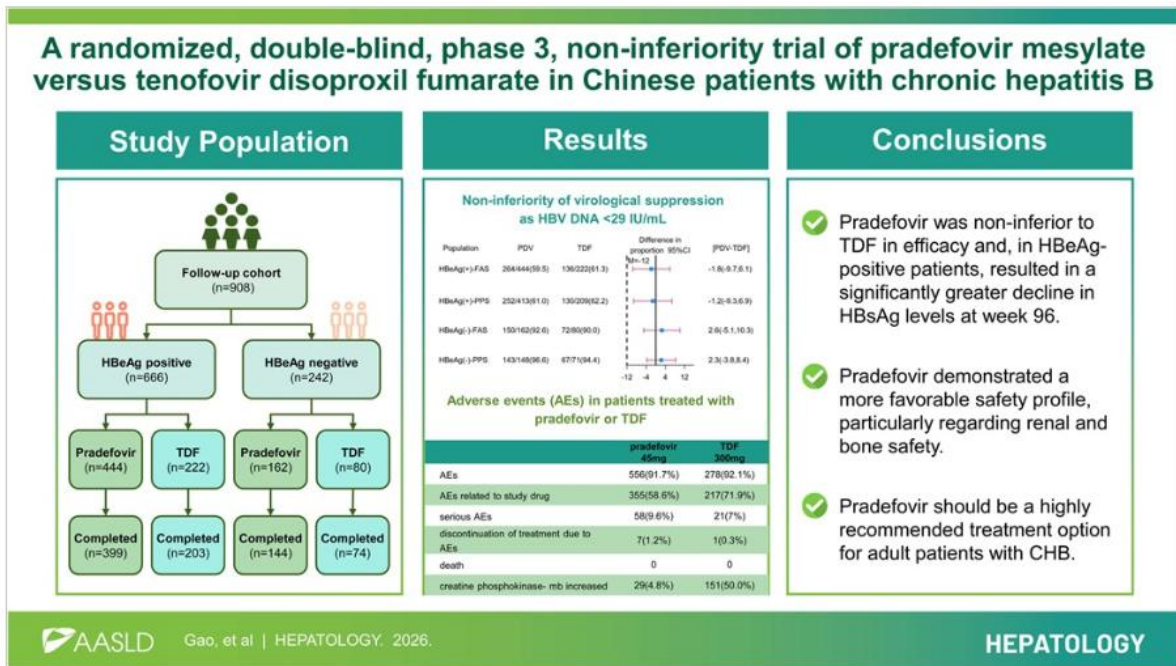
Güvenlilik açısından her iki tedavi de iyi tolere edilmiştir; ancak pradefovir daha avantajlı bir profil sergilemiştir:

- İlaça bağlı advers olaylar pradefovir grubunda daha düşük bulunmuştur (%58.6 vs %71.9).
- Kemik mineral yoğunluğundaki azalma pradefovir ile anlamlı olarak daha sınırlıdır.

- Renal fonksiyon üzerine etkiler benzer olmakla birlikte, özellikle ileri yaş grubunda pradefovır lehine eğilim gözlenmiştir.
- CK-MB yüksekliği TDF grubunda belirgin olarak daha sık izlenmiştir (%50.0 vs %4.8).

Sonuç olarak pradefovır, TDF ile karşılaştırıldığında benzer antiviral etkinlik sağlamakta, ancak özellikle kemik ve potansiyel renal güvenlik açısından daha avantajlı bir profil sunmaktadır. HBsAg düşüşü üzerindeki olası üstün etkisi, fonksiyonel kür hedefi açısından dikkat çekici olup, bu bulgunun ileri çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir. (1)

Çalışmanın grafik abstraktını aşağıda bulabilirsiniz.



Solid Organ Transplantasyonu Hastalarında HEV: Kronikleşme Riski ve Ribavirin Yanıtı

Hepatology dergisinde yayımlanan ‘*Two decades of hepatitis E in solid organ transplantation: A retrospective monocentric analysis*’ isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

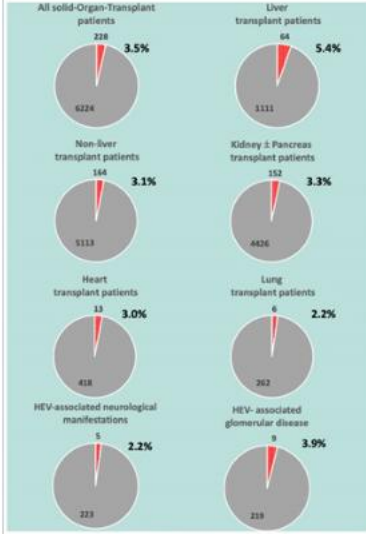
Son yıllarda solid organ transplantasyonu (SOT) alıcılarında hepatit E virüsü (HEV) enfeksiyonuna ilişkin farkındalık, kronikleşme ve buna bağlı komplikasyonların tanımlanmasıyla artmıştır. Bu çalışmada, geniş bir SOT kohortunda HEV enfeksiyonunun uzun dönem sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu retrospektif çalışmada 2001–2024 yılları arasında izlenen 6452 SOT hastası analiz edilmiş, karaciğer enzim yüksekliği saptanan olgularda sistematik olarak HEV taraması yapılmış, ayrıca 2016 yılından itibaren transplantasyon sonrası 3. ve 12. aylarda rutin tarama uygulanmıştır. Çalışmada HEV enfeksiyonunun insidansı, doğal seyri, tedavi yanıtı ve ekstrahepatik bulguları değerlendirilmiştir.

Elde edilen bulgular şu şekilde özetlenebilir:

- HEV enfeksiyonu 228 hastada (%3.53) saptanmış olup, insidans karaciğer transplantlı hastalarda diğer organ transplantlarına kıyasla anlamlı derecede daha yüksektir.
- HEV tanısından 3 ay sonra hastaların %65.1’inde kronik hepatit gelişirken, %34.9’unda spontan viral klirens izlenmiştir.
- Takrolimus kullanımı kronikleşme ile bağımsız olarak ilişkili bulunurken, mikofenolik asit kullanımı koruyucu etki göstermiştir.
- Ribavirin temel antiviral tedavi olup, tedavinin serum ve dışkıda HEV RNA tamamen negatifleşene kadar uzatılması durumunda %91.5 oranında kalıcı virolojik yanıt sağlanmıştır.
- Az sayıda hastada birden fazla tedavi kürü gerekmiş veya tedavi başarısız olmuş; bazı olgularda siroz gelişimi veya viremi altında ölüm gözlenmiştir.
- Üç hasta dekompanse HEV ilişkili siroz nedeniyle kaybedilmiştir.
- HEV ile ilişkili nörolojik bulgular (%2.2) ve glomerüler hastalıklar (%3.9) saptanmış olup, bu bulgular çoğunlukla viral klirens ile gerilemiştir.

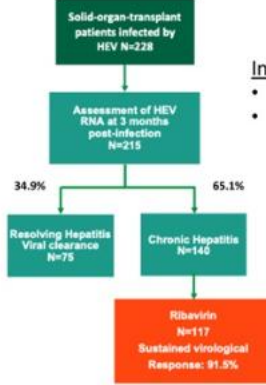
Sonuç olarak, HEV enfeksiyonu SOT alıcılarında sık görülmekte olup, kronikleşme ve ekstrahepatik komplikasyonlar açısından önemli risk taşımaktadır. Ribavirin tedavisi temel yaklaşım olmaya devam etmekte, tedavi süresinin bireyselleştirilmesi klinik sonuçları iyileştirmektedir. Karaciğer enzim yüksekliği olan SOT hastalarında HEV taraması yapılması klinik açıdan zorunludur. (2)

Two Decades of Hepatitis E in Solid Organ Transplantation



* 6452 solid-organ transplant patients

* Screening for HEV RNA in the serum in case of increased LFTs (2001-2024) and systematically at 3 and 12 months posttransplant (2016-2024)



Independent predictive factor for chronic hepatitis

- Tacrolimus (vs. CsA) OR 5.38, IC95% 1.53-22.3, P=0.01
- Mycophenolic acid: OR 0.37, IC95% 0.16-0.80, P=0.01

Three patients died from decompensate HEV-related cirrhosis



Kamar, et al | HEPATOLOGY '2026'

Please refer to this article online for full copyright information.

HEPATOLOGY

GÜNCEL GELİŞMELER

MASH Klinik Araştırmalarında Yapay Zekâ Dönemi: FDA'dan İlk Onay

ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit (MASH) klinik çalışmalarında kullanılmak üzere ilk yapay zekâ (AI) tabanlı aracı onaylamıştır. PathAI tarafından geliştirilen AIM-MASH sistemi, karaciğer biyopsilerini analiz ederek steatoz, inflamasyon ve fibrozis gibi histolojik parametrelerin daha hızlı ve standardize biçimde değerlendirilmesini sağlamaktadır. Geleneksel biyopsi değerlendirmelerinde gözlemciler arası değişkenlik önemli bir sorun iken, bu sistem daha tekrarlanabilir ve tutarlı sonuçlar sunmaktadır.

FDA tarafından “drug development tool” olarak yetkilendirilmesi, AIM-MASH’in klinik çalışmalarda hasta seçimi ve sonlanım noktalarının değerlendirilmesinde kullanılabileceğini göstermektedir. Ayrıca Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından da kabul görmesi, uluslararası düzeyde standardizasyon açısından önemli bir adımdır.

Bu gelişmenin, MASH klinik araştırmalarını hızlandırarak maliyetleri azaltması ve yeni tedavilerin daha hızlı klinik pratiğe geçmesini sağlaması beklenmektedir. Klinik açıdan bu

onay, hepatolojide araştırma metodolojisinin yapay zekâ ile dönüşmeye başladığını göstermektedir.

GENÇ HEPATOLOGLAR İÇİN HAFTANIN SORUSU

Aşağıdaki genlerden hangisinin ekspresyonu ekstrahepatik safra yollarının gelişiminden sorumludur?

- A. SOX17
- B. Wnt/ β -katenin
- C. HNF1B
- D. FOXA2
- E. HNF6

Cevap: Önümüzdeki hafta açıklamalı olarak verilecektir.

GEÇEN HAFTAKİ SORUNUN CEVABI

Aşağıdaki ifadelerden hangisi hepatoblastlar için doğrudur?

- A. Sadece hepatositlere dönüşebilirler*
- B. Sayıları yaş ilerledikçe artar*
- C. Fetal karaciğer parankimi boyunca yaygın olarak bulunurlar***
- D. Erişkinlerde Luschka kanallarında bulunurlar*
- E. Kupffer hücrelerinden köken alırlar*

Cevap: Hepatoblastlar, hepatik kök hücrelerden köken alan ve hem hepatositlere hem de kolanjiyositlere farklılaşabilen dipotent hücrelerdir. Fetal karaciğerde parankim boyunca yaygın olarak bulunurken, erişkinlerde yalnızca Hering kanalı düzeyinde yer alırlar. Sayıları

genellikle yaşıla birlikte azalır ve herhangi bir parankimal hasar durumunda artıp azalacak şekilde değışkenlik gösterir.

KAYNAKLAR

1. G. Yanhang, W. Xinrui, W. Zhongfeng, K. Fei, Y. Lvfang, L. Weidong, et al. A randomized, double-blind, phase 3, non-inferiority trial of pradefovır mesylate versus tenofovır disoproxil fumarate in chinese patients with chronic hepatitis B. Hepatology 2026
2. N. Kamar, F. Abravanel, O. Marion, C. Couat, L. Esposito, A. L. Hebral, et al. Two decades of hepatitis E in solid organ transplantation: A retrospective monocentric analysis. Hepatology 2026