



HEPATOLOJİDE BU HAFTA

Sayı:285

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, *Lancet* dergisinde yayımlanmış olup efimosfermin (FGF21 analogu) tedavisinin MASH tedavisindeki etkinliğini değerlendirmektedir.

İkinci makalemiz ise *Liver Transplantation* dergisinde yayımlanan ve kolorektal kanserlerin karaciğer metastazlarında karaciğer nakli sonuçlarını ele alan önemli bir çalışmaya odaklanmaktadır.

“Güncel Gelişmeler” bölümümüzde bu hafta, AASLD'nin yayımladığı güncel bir basın duyurusuna yer veriyoruz.

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 temenni ediyoruz.

Keyifli okumalar!

MAKALE ÖZETLERİ

Ayda Bir uygulanan bir FGF21 Analogu ile MASH'ta Anlamlı Histolojik Yanıt: Efimosfermin Alfa Faz 2 Çalışması

Lancet dergisinde geçen hafta içinde çevrim içi yayınlanan ‘Efimosfermin alfa (BOS-580) once per month in people with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with F2 or F3

fibrosis: results from a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

Metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit (MASH), ilerleyici fibrozis ve artmış karaciğer ilişkili mortalite riski ile seyreden, güncel tedavi seçeneklerinin halen sınırlı olduğu bir hastalık grubudur. Bu faz 2 randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma, uzun etkili bir FGF21 analogu olan efimosfermin alfanın biyopsi ile doğrulanmış F2–F3 fibrozisli MASH hastalarındaki etkinlik ve güvenliliğini değerlendirmiştir.

Çalışmaya 18–75 yaş arası, VKİ ≥ 27 kg/m² olan toplam 84 hasta dahil edilmiş; hastalar 24 hafta boyunca ayda bir kez subkutan efimosfermin alfa 300 mg veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. Primer sonlanım noktası güvenlilik ve tolere edilebilirlik olup, histolojik yanıtlar ve non-invaziv belirteçler eksploratuvar olarak analiz edilmiştir.

Yirmi dört haftalık tedavi sonunda efimosfermin alan hastalarda plaseboya kıyasla dikkat çekici histolojik ve biyokimyasal iyileşmeler izlenmiştir. Buna göre:

- **Fibroziste en az bir evre iyileşme (MASH kötüleşmeden)** efimosfermin grubunda **%45**, plasebo grubunda **%21** oranında saptanmıştır.
- **Fibrozis kötüleşmesi olmaksızın MASH rezolüsyonu**, efimosfermin alan hastalarda **%68**, plasebo grubunda ise **%29** olarak bulunmuştur.
- **Kompozit histolojik yanıt** (fibrozis iyileşmesi + MASH rezolüsyonu) efimosfermin grubunda daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel sınıra yakın bir fark göstermiştir.
- **Karaciğer yağlanması**, MRI-PDFF ile değerlendirildiğinde belirgin olarak azalmış; **$\geq$ %50 relatif yağ azalması %50 vs %6, yağ normalizasyonu ($\leq$ %5) %32 vs %3** oranında izlenmiştir.
- **Non-invaziv fibrozis belirteçleri** arasında yer alan **ELF skoru ve Pro-C3 düzeylerinde anlamlı düşüşler** saptanmıştır.
- **Metabolik parametrelerde**, HbA1c’de azalma, trigliseridlerde düşüş ve HDL kolesterolde artış gözlenmiştir.
- **Güvenlilik açısından**, yan etkilerin çoğu hafif–orta dereceli ve geçici gastrointestinal semptomlarla sınırlı kalmış; ciddi advers olay veya mortalite bildirilmemiştir.

Bu bulgular, efimosfermin alfanın ayda bir kez uygulanabilen uzun etkili bir ajan olarak, MASH ilişkili fibroziste kısa sürede anlamlı histolojik ve metabolik iyileşmeler sağlayabileceğini ve faz 3 çalışmalar için güçlü bir aday olduğunu göstermektedir. Çalışmanın kritik bulgularını gösteren şekil aşağıdadır. (1)

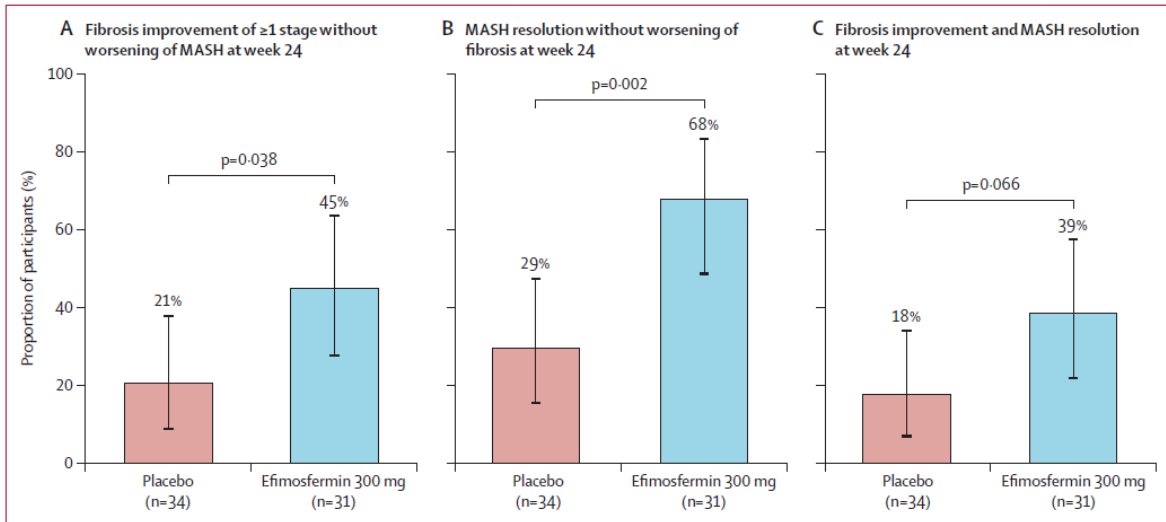


Figure 2: Proportion of participants reaching histology endpoints at week 24 (BAS population)

ABD’de Rezektabl Olmayan Kolorektal Karaciğer Metastazlarında Karaciğer Transplantasyonu: Güncel UNOS Deneyimi

Liver Transplantation dergisinde yayımlanan ‘*Optimizing liver transplant outcomes for colorectal liver metastases in the United States*’ isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

Rezektabl olmayan kolorektal karaciğer metastazları (uCRLM) için karaciğer transplantasyonu (KT), son yıllarda transplant onkolojisinin en tartışmalı ve hızla gelişen alanlarından biri haline gelmiştir. Norveç SECA çalışmaları ve TransMet randomize çalışması, iyi seçilmiş hastalarda KT’nin kemoterapiye kıyasla anlamlı sağkalım avantajı sağlayabileceğini göstermiştir. bu çalışma, ABD’de uCRLM için KT uygulamalarının güncel durumunu ve sonuçlarını UNOS verileri üzerinden kapsamlı biçimde değerlendirmektedir

Çalışmada Aralık 2017–Mart 2025 tarihleri arasında UNOS veri tabanında uCRLM tanısıyla listeye alınan **222 erişkin hasta** analiz edilmiş, bunların **158’i (%71)** 33 merkezde karaciğer transplantasyonu almıştır. Transplantların **%48,1’i canlı vericili (LDLT)**, **%51,9’u kadavradan (DDLT)** gerçekleştirilmiştir. Dikkat çekici olarak, kadavra greftlerinin önemli bir kısmı standart dışı koşullarda kullanılmıştır.

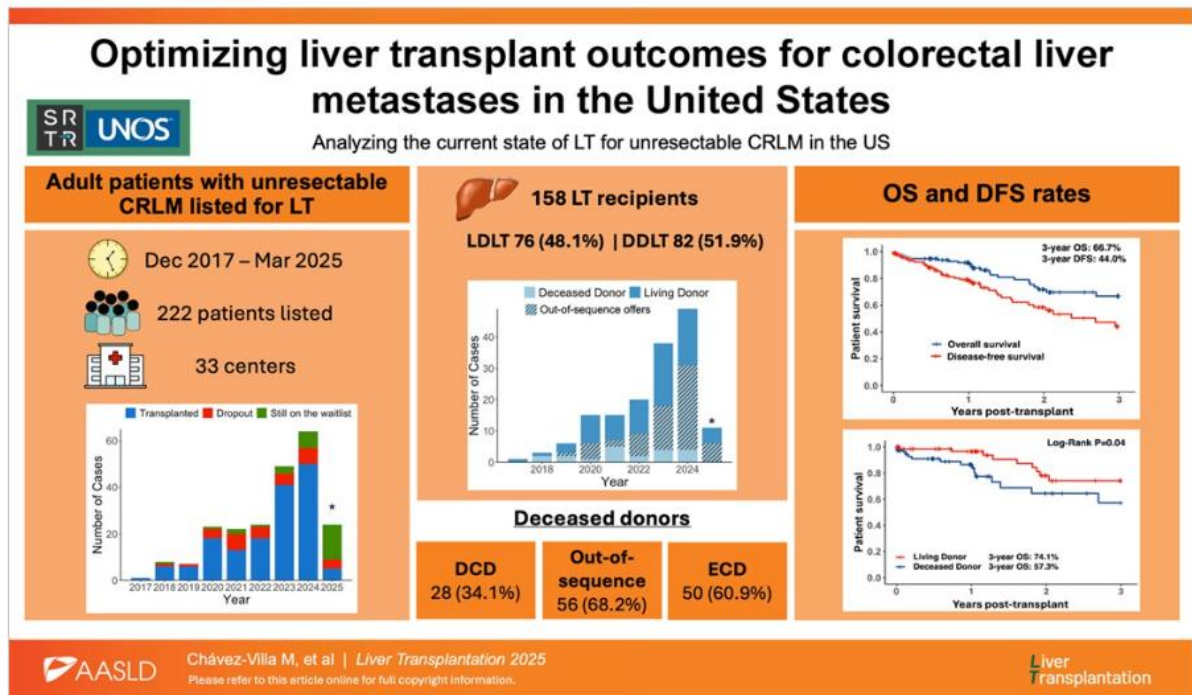
Yapılan analizlerde şu bulgular öne çıkmıştır:

- **Genel sağkalım:** Tüm kohortta **3 yıllık genel sağkalım (OS) %66,7**, **hastaliksız sağkalım (DFS) %44,0** olarak saptanmıştır.
- **Donör tipine göre sonuçlar:**
 - **LDLT sonrası 3 yıllık OS %74,1**,
 - **DDLT sonrası 3 yıllık OS %57,3** olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,04).
- **Kadavra greft özellikleri:**

- DDLT'lerin %68,2'si “out-of-sequence” tekliflerden,
- %60,9'u genişletilmiş kriterli donörlerden (ECD) sağlanmıştır.
- **Nüks:** Transplant sonrası **nüks oranı %18,9**, nükslerin çoğu karaciğer dışı (özellikle pulmoner) yerleşimlidir.
- **Bekleme süresi:** LDLT hastalarında bekleme süresi anlamlı olarak daha kısadır (**13 gün vs 51 gün**).

Yazarlar, ABD’de uCRLM için KT sonuçlarının giderek iyileştiğini ancak halen diğer KT endikasyonları için kabul edilen sağkalım eşiklerinin altında olduğunu vurgulamaktadır. Çalışma, **ulusal düzeyde standart onkolojik seçim kriterlerinin oluşturulması, greft kalitesinin iyileştirilmesi ve UNOS veri tabanına daha ayrıntılı onkolojik değişkenlerin eklenmesi** gerekliliğini güçlü biçimde ortaya koymaktadır.(2)

Çalışmanın grafik abstraktı aşağıdadır.



GÜNCEL GELİŞMELER

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), 5 Şubat 2026 tarihli duyurusunda, **World Health Organization (WHO)**’nun *non-communicable diseases (NCD)* tanımını genişletmeyi değerlendirme yönündeki girişimini memnuniyetle karşıladığını açıkladı. WHO’nun önerisi, karaciğer hastalıklarının da NCD kapsamına alınmasını içeriyor ve bu yaklaşımın Mayıs 2026’daki Dünya Sağlık Asamblesi’nde ele alınması planlanıyor.

AASLD’ye göre karaciğer hastalıkları—özellikle metabolik disfonksiyonla ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MASLD/MASH), alkol ilişkili karaciğer hastalığı ve viral hepatitler—

dünya genelinde önemli ölçüde önlenabilir morbidite ve mortaliteye yol açmasına rağmen, NCD politikalarında yeterince görünür değil. Karaciğer hastalıklarının NCD tanımı içine dahil edilmesi; ulusal sağlık stratejilerinde bu hastalıklara daha fazla öncelik verilmesini, epidemiyolojik izlemin güçlendirilmesini ve önleme-erken tanı-tedaviye erişimin iyileştirilmesini sağlayabilir.

AASLD, obezite, diyabet ve metabolik sendrom gibi klasik NCD risk faktörlerinin karaciğer hastalıklarıyla yakından ilişkili olduğuna dikkat çekerek, karaciğer sağlığının bütüncül NCD yaklaşımlarının ayrılmaz bir parçası olması gerektiğini vurguluyor. Kurum ayrıca WHO üye ülkelerini, NCD tanımının genişletilmesini desteklemeye ve karaciğer sağlığını ulusal NCD eylem planlarına entegre etmeye çağırıyor.

GENÇ HEPATOLOGLAR İÇİN HAFTANIN SORUSU

Belirgin bir tıbbi öyküsü olmayan 52 yaşında bir erkek, sigorta amacıyla yapılan rutin bir sağlık kontrolüne başvuruyor. Vücut kitle indeksi (VKİ) 26 kg/m², bel çevresi 95 cm. Hafta sonları toplam **10 kadeh kadar alkol** tüketiyor, hafta içinde ise nadiren alkol alıyor. Sigara kullanmıyor. Laboratuvar incelemelerinde hafif anormallikler mevcut: **ALT 36 U/L** (laboratuvar üst sınırı 45 U/L), **AST 41 U/L** (laboratuvar üst sınırı 45 U/L), bilirubin normal, albümin 4,9 g/L, trombosit sayısı **195 ×10⁹/L**.

Aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- A. Bu kişide **MetALD** vardır ve bir hepatoloji uzmanına yönlendirilmelidir.
- B. Transaminazların normal olması ve metabolik risk faktörlerinin hafif düzeyde olması nedeniyle ileri incelemeye gerek yoktur; yaşam tarzı önerileri yeterlidir.
- C. Transaminazlar yükselmiştir ve bir **karaciğer taraması** yapılmalıdır. **Karaciğer sertlik ölçümü (LSM)** veya diğer ikinci basamak fibrozis değerlendirmeleri gereklidir.
- D. **Binge drinking** mevcuttur ve kişi bir **alkol bağımlılığı birimine** yönlendirilmelidir.

Cevap: Önümüzdeki hafta açıklamalı olarak verilecektir.

GEÇEN HAFTAKİ SORUNUN CEVABI

*Antiviral tedavi almakta olan **Hepatit B**'ye bağlı dekompanse siroz* öyküsü bulunan **60 yaşında erkek hasta**, ateş nedeniyle hastaneye yatırılıyor ve **spontan bakteriyel peritonit (SBP)** saptanıyor.

*Değerlendirme kapsamında çekilen **batın BT**'de, çapı 4 cm olan, **LI-RADS** kriterlerine göre **hepatoselüler karsinom (HCC)** ile uyumlu tek bir karaciğer lezyonu* izleniyor. **Vasküler invazyon bulgusu yok** ve evreleme amaçlı yapılan tetkiklerde **ekstrahepatik yayılım saptanmıyor**. Hastanın **BKİ'si 18, AFP düzeyi 90 ng/mL**.

*Olgu tümör konseyinde tartışılıyor ve tümörün **Milan kriterleri içinde** olması nedeniyle **karaciğer nakli açısından değerlendirilmesi** gündeme geliyor.*

*Aşağıdakilerden hangisi **nakil sonrası mortalite ile en fazla ilişkili** bulunmuştur?*

A) BKİ 18 olması

B) 60 yaşında olması

C) Hepatoselüler karsinom varlığı

D) Hepatit B varlığı

*Nakil öncesi **frailty (kırılganlık)**, **sarkopeni** ve **malnütrisyon**, karaciğer nakli sonrası daha kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir. Özellikle **BKİ <18,5**, önemli bir öngördürücü faktör olarak tanımlanmıştır. Bu parametreler; **enfeksiyöz komplikasyonlar**, **yoğun bakım ve hastanede kalış süresinin uzaması**, **nakil sonrası sağkalımın azalması**, ayrıca **hemorajik komplikasyonlar ve inme** ile ilişkilendirilmiştir.*

*Enteral beslenme ve fizik tedavi gibi girişimlerin sarkopeni ve frailty üzerinde iyileştirici etkileri olduğu gösterilmiş olmakla birlikte, nakil sonrası klinik faydayı açıkça ortaya koyan çalışmalar sınırlıdır. Buna rağmen, bu destekleyici yaklaşımlar **tüm nakil adayları için önerilmektedir**.*

*Karaciğer nakli için **kesin bir yaş sınırı yoktur**; uygunluk değerlendirmesi **kronolojik yaştan ziyade fizyolojik yaş ve eşlik eden komorbiditelerin değerlendirilmesine** dayanır. Bu hastadaki **HCC tümörü Milan kriterleri içindedir** ve nakil sonrası sonuçları olumludur. **Hepatit B'nin antiviral tedavi ve nakil sonrası HBV immün globulini (HBIG) ile profilaksi**, nüks oranları oldukça düşüktür.*

KAYNAKLAR

1. Nouredin M, Kowdley KV, Odrilj T, Bain G, Zhao J, Jeglinski B, et al. Efimosfermin alfa (BOS-580) once per month in people with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with F2 or F3 fibrosis: results from a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet. 2026.
2. Chavez-Villa M, Sasaki K, Nakayama T, Byrne MM, Jimenez-Soto C, Ruffolo LI, et al. Optimizing liver transplant outcomes for colorectal liver metastases in the United States. Liver Transpl. 2025.