



Sayı:296

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, geçtiğimiz hafta *Journal of Hepatology* dergisinde çevrimiçi olarak yayımlanan kronik delta hepatit tedavisinde bir siRNA ajanı olan JNJ-73763989 (JNJ-3989)'nin etkinliği değerlendiren faz çalışmasına odaklanmaktadır.

İkinci makalemiz ise *Hepatology* dergisinde yayımlanan ABD'de tip 2 diyabet, prediyabet, fazla kilolu veya obez bireylerde uygulanan kişiselleştirilmiş beslenme odaklı uzaktan bakım modelinin karaciğer ilişkili olaylar üzerindeki etkisini araştıran çalışmayı ele almaktadır.

“Güncel Gelişmeler” bölümümüzde, bepirovirsen hakkındaki bir gelişmeye yer vermekteyiz

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

Kronik delta hepatitte HBsAg Hedefli siRNA tedavisi: REEF-D Verileri

Journal of Hepatology dergisinde geçtiğimiz günlerde çevrim içi yayınlanan ‘siRNA JNJ-73763989 decreases HBsAg and HDV RNA in NA-treated hepatitis D patients but may cause ALT flares’ isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

HDV, viral partikül oluşumu için HBsAg varlığına ihtiyaç duyar. siRNA ajanı olan JNJ-73763989 (JNJ-3989), tüm HBV transkriptlerini hedefleyerek kronik hepatit B hastalarında HBsAg düzeylerini azaltmaktadır. Bu çalışmada, JNJ-3989 ile sağlanan HBsAg azalmasının kronik hepatit D (KHD) hastalarında HDV RNA ve ALT düzeylerinde düşüşe yol açıp açmadığı değerlendirilmiştir.

REEF-D çalışması, 2 kısımlı, faz 2, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır ve birinci bölümde 22 erişkin KHD hastası dahil edilmiştir. Katılımcılar 4:1 oranında randomize edilmiştir: aktif kolda yer alan hastalar (n=17) 144 hafta boyunca JNJ-3989 (4 haftada bir 100 mg subkutan) + NA tedavisi alırken, gecikmeli tedavi kolundaki hastalar (n=5) ilk 52 hafta plasebo + NA, ardından 96 hafta boyunca JNJ-3989 + NA tedavisi almıştır. Tedavi sonrası 48 haftalık izlem süresince NA tedavisine devam edilmiştir. Primer sonlanım noktası, Tedavi Haftası 48'de (TW48) başlangıca göre $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL HDV RNA azalması (veya <LLOQ) ile birlikte ALT normalizasyonunun sağlanması olarak belirlenmiştir.

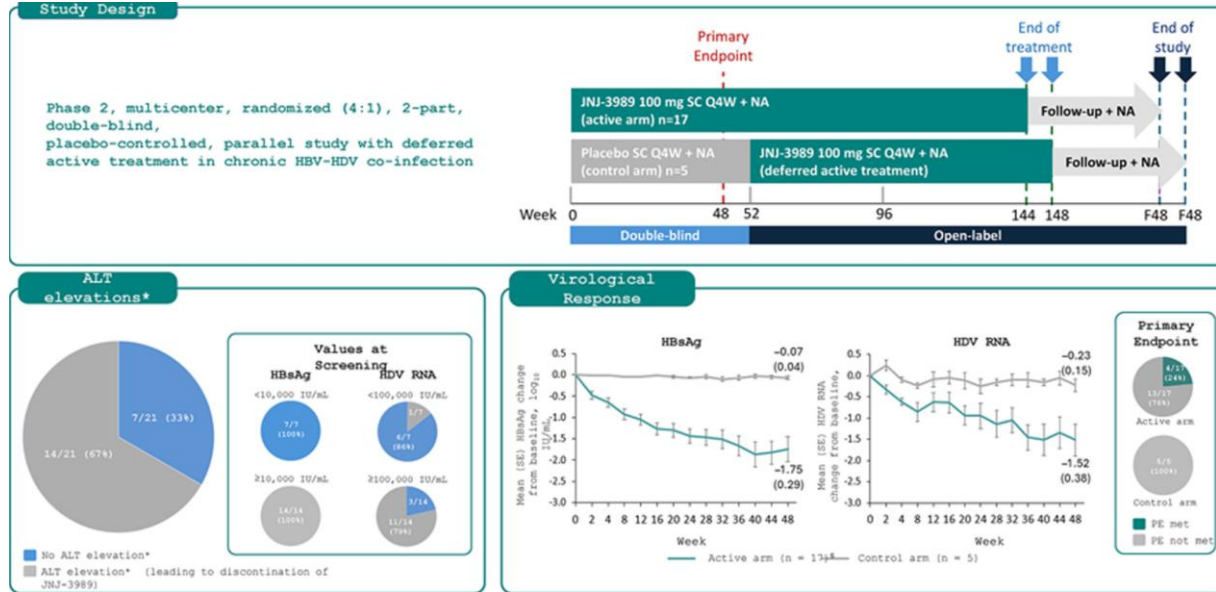
Primer sonlanım noktası aktif tedavi kolunda 17 hastanın 4'ünde (%24) sağlanırken, kontrol kolunda hiçbir hastada gözlenmemiştir. Bulgular şu şekilde özetlenebilir:

- Tedavinin kesilmesine yol açan ALT yükselmeleri aktif tedavi kolundaki 17 hastanın 12'sinde (%71) gelişmiştir.
- TW48'de halen JNJ-3989 tedavisi altında bulunan hastalarda (n=9), başlangıca göre ortalama (SE) HBsAg azalması aktif kolda 1.75 (0.29) $\log_{10}$ IU/mL iken kontrol kolunda 0.07 (0.04) $\log_{10}$ IU/mL olarak saptanmıştır.
- Aynı hasta grubunda HDV RNA azalması aktif kolda 1.52 (0.38) $\log_{10}$ IU/mL, kontrol kolunda ise 0.23 (0.15) $\log_{10}$ IU/mL olarak bulunmuştur.
- Kontrol kolundaki 5 hastanın 4'ü TW52'de JNJ-3989 tedavisine geçmiştir; bunların 2'sinde sonrasında ALT yükselmesi gelişmiştir.
- Tarama sırasında HBsAg düzeyi <10.000 IU/mL olan 7 hastada ALT yükselmesi izlenmemiştir.

Bu çalışma, HBsAg'yi hedefleyen siRNA ajanı JNJ-3989'un KHD hastalarında hem HDV RNA hem de HBsAg düzeylerini azaltabildiğini gösteren ilk çalışmadır. Bununla birlikte, JNJ-3989 alan 21 hastanın 14'ünde (%67) beklenmeyen ALT yükselmeleri gözlenmiştir.

REEF-D çalışması, kronik hepatit D hastalarında HBsAg hedefli siRNA JNJ-3989 ile sağlanan HBsAg azalmasının HDV RNA düşüşüne ve bazı hastalarda uzun süreli HDV RNA baskılanmasına yol açtığını göstermiştir. Tarama sırasında yüksek HBsAg düzeyine (>10.000 IU/mL) sahip hastalarda ise, bazen ciddi olabilen beklenmeyen ALT yükselmeleri gözlenmiş ve tedavinin kesilmesi sonrası ALT düzeyleri başlangıç değerlerine dönmüştür. Hem HDV RNA azalması hem de ALT yükselmeleri, HDV biyolojisinin ve viral antijenler ile enfekte hepatosit arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması açısından önemli gözlemler sunmaktadır. Hasta sayısının düşük olması ve katılımcıların çoğunun planlanan tedavi süresini

tamamlayamamasına rağmen, bu bulgular KHD için yeni tedavi stratejileri geliştiren klinisyenler ve araştırmacılar açısından dikkat çekicidir. (1)



ABD’de Kişiselleştirilmiş Uzaktan Beslenme Bakımı ile Karaciğer İlişkili Olay Riskinde Azalma

Hepatology dergisinde yayımlanan ‘Reduced risk of liver-related events among patients receiving individualized nutrition-focused remote care in the United States’ isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

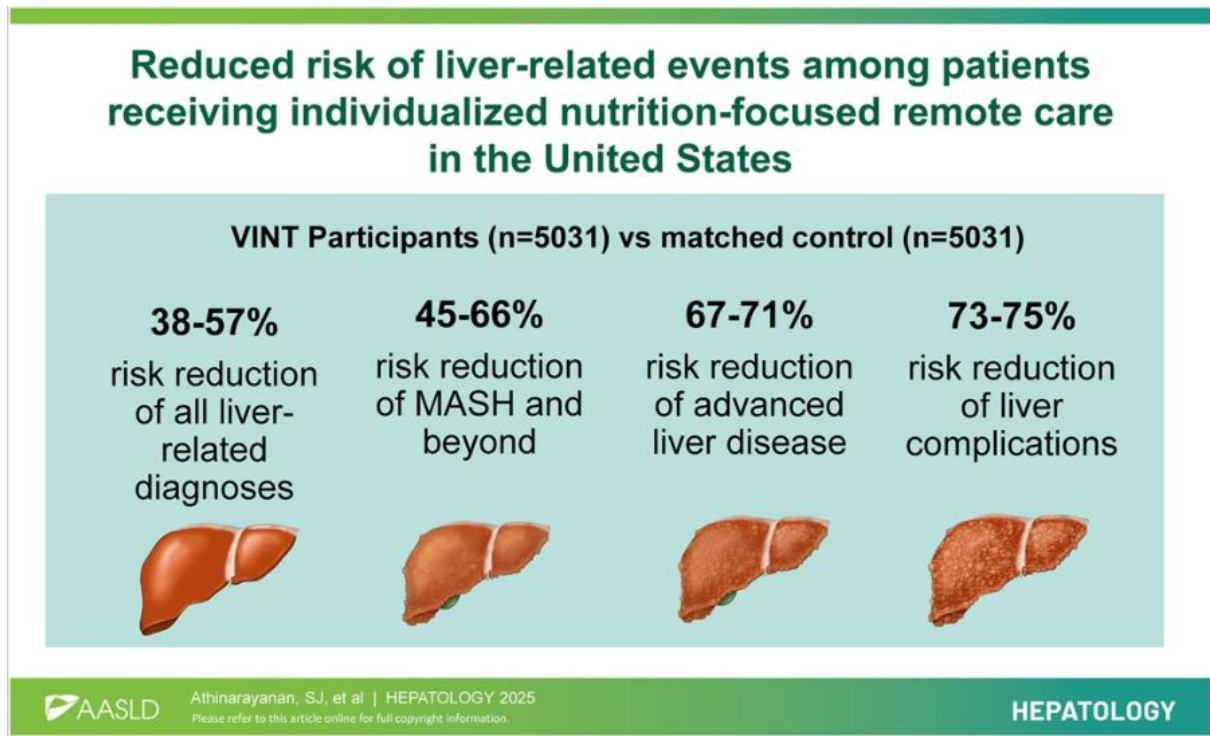
Bu çalışma, ABD’de tip 2 diyabet, prediyabet, fazla kilolu veya obez bireylerde uygulanan kişiselleştirilmiş beslenme odaklı uzaktan bakım modelinin karaciğer ilişkili olaylar üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Çalışmada, karbonhidrat kısıtlamasını temel alan ve tele-tıp destekli yürütülen Virta Individualized Nutrition Therapy (VINT) programına katılan bireylerde MASLD, MASH ve ileri evre karaciğer hastalığı gelişim riskinin azalıp azalmadığı araştırılmıştır. Komodo Healthcare Map veritabanı kullanılarak 2015–2024 yılları arasında VINT programına dahil edilen 5031 hasta ile standart bakım alan 5031 eşleştirilmiş kontrol karşılaştırılmıştır.

Analizlerde VINT programına katılan bireylerde yeni gelişen tüm karaciğer ilişkili tanıların insidansı anlamlı derecede düşük bulunmuştur (27.3 vs. 42.8/1000 kişi-yılı; HR: 0.61). Benzer şekilde MASH ve daha ileri karaciğer hastalıkları açısından riskte belirgin azalma izlenmiştir (4.2 vs. 10.7/1000 kişi-yılı; HR: 0.38). İleri evre karaciğer hastalığı gelişimi de VINT grubunda daha düşük saptanmıştır (2.8 vs. 8.7/1000 kişi-yılı; HR: 0.33). Portal hipertansiyon,

asit, varis ve hepatik ensefalopati gibi karaciğer komplikasyonları açısından da anlamlı risk azalması gözlenmiştir (2.0 vs. 7.7/1000 kişi-yılı; HR: 0.25).

Vücut ağırlığında $\geq 15\%$ kayıp sağlayan bireylerde karaciğer hastalığı gelişim riski daha da düşük bulunmuş ve kilo kaybı ile risk azalması arasında doz-yanıt ilişkisi gösterilmiştir. Buna karşın keton düzeyleri veya HbA1c değişimi ile yeni karaciğer hastalığı gelişimi arasında bağımsız ilişki saptanmamıştır.

Araştırmacılar, kişiselleştirilmiş beslenme temelli uzaktan bakım modelinin yalnızca metabolik parametreleri değil, aynı zamanda MASLD/MASH progresyonunu ve ileri karaciğer hastalığı gelişimini de azaltabileceğini vurgulamaktadır. Özellikle sürdürülebilir kilo kaybının karaciğer hastalıklarının önlenmesinde temel belirleyici olduğu belirtilmiş; bu yaklaşımın ölçeklenebilir, farmakolojik olmayan ve gerçek yaşam pratiğine uygulanabilir bir strateji sunduğu ifade edilmiştir. (2)



GÜNCEL GELİŞMELER

GSK ve Ionis tarafından geliştirilen antisens oligonükleotid tedavisi bepirovirsen için FDA, kronik hepatit B tedavisinde hem “Breakthrough Therapy Designation” hem de “Priority Review” kararı verdi. Bu gelişme, ilacın mevcut tedavilere göre anlamlı klinik üstünlük potansiyeli taşıdığının FDA tarafından kabul edildiğini gösteriyor. FDA, başvurunun değerlendirilmesi için 26 Ekim 2026 tarihini PDUFA (Prescription Drug User Fee Act) hedef tarihi olarak belirledi.

Bepirovirsen, HBV RNA transkriptlerini hedefleyerek HBsAg düzeylerini azaltan ve immün kontrolü yeniden sağlamayı amaçlayan bir ajan olarak öne çıkıyor. Başvuru, faz 3 B-Well 1 ve B-Well 2 çalışmalarının sonuçlarına dayanıyor. Bu çalışmalarda, özellikle başlangıç HBsAg düzeyi ≤ 3000 IU/mL olan NA tedavili kronik hepatit B hastalarında, standart tedaviye kıyasla istatistiksel olarak anlamlı fonksiyonel kür oranları elde edildi. Etkinliğin düşük başlangıç HBsAg düzeyine sahip hastalarda daha belirgin olduğu bildirildi.

Fonksiyonel kür; tedavi kesildikten sonra en az 24 hafta boyunca HBsAg ve HBV DNA'nın saptanamaması olarak tanımlanıyor ve hepatit B alanında halen en önemli hedeflerden biri kabul ediliyor. Mevcut NA tedavileriyle yıllık fonksiyonel kür oranlarının yaklaşık %1 civarında olduğu düşünüldüğünde, bepirovirsen HBV tedavisinde paradigma değişikliği yaratabilecek adaylardan biri olarak değerlendiriliyor.

GENÇ HEPATOLOGLAR İÇİN HAFTANIN SORUSU

Aşağıdakilerden hangisi vasküler endotelial hücreler tarafından üretilen pıhtılaşma faktörüdür?

- A. Faktör V
- B. Faktör VII
- C. Faktör IX
- D. Faktör X
- E. Faktör VIII

Cevap: Önümüzdeki hafta açıklamalı olarak verilecektir.

GEÇEN HAFTAKİ SORUNUN CEVABI

Aşağıdakilerden hangisi alkolik karaciğer hastalığının gelişiminde yer alan patofizyolojik mekanizmalardan biri **değildir**?

- A. İntestinal bariyer disfonksiyonu ve endotoksemi
- B. Artmış NADH/NAD⁺ oranına bağlı süperoksit oluşumu
- C. S-adenozilmetiyonin (SAME) eksikliği
- D. Artmış biliyer endotelin-1 üretimi ve artmış nitrik oksit üretimi**
- E. TNF aracılı duyarlı hepatositlerin yıkımı

Alkolik karaciğer hastalığının gelişiminde çeşitli patofizyolojik mekanizmalar tanımlanmıştır. Alkolün neden olduğu intestinal disfonksiyon ve endotoksemi, karaciğer hasarını artıran mekanizmalardan biri olarak gösterilmiştir. Yüksek miktarda alkol alımı, mitokondride

solunum zinciri boyunca elektron üretiminin artmasına ve NADH/NAD⁺ oranının yükselmesine bağlı olarak karaciğerde süperoksit oluşumunu artırır.

Alkolik hastalarda SAME (S-adenozilmetiyonin) eksikliği ilk kez 1980'lerde tanımlanmıştır. SAME, transmethylation yolunda görev yapan ve glutatyon sentezi için öncül oluşturan temel biyolojik metil vericisidir. Alkolik karaciğer hastalarında S-adenozilhomosistein (SAH) ve homosistein düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Artmış SAH düzeylerinin, hepatositleri TNF aracılı yıkıma duyarlı hale getirdiği bildirilmiştir.

Safrada endotelin-1 üretiminin artması ve buna eşlik eden nitrik oksit artışı sonucu gelişen pulmoner vazodilatasyon ise hepatopulmoner sendrom gelişiminde ortaya konan mekanizmalardan biridir

KAYNAKLAR

1. Wedemeyer H, Gane E, Agarwal K, Fehmi Tabak O, Forns X, Akarca US, et al. siRNA JNJ-73763989 decreases HBsAg and HDV RNA in NA-treated hepatitis D patients but may cause ALT flares. J Hepatol. 2026.
2. Athinarayanan SJ, Wolfberg AJ, Shanmugam PV, Hameed BA, Bonacini M. Reduced risk of liver-related events among patients receiving individualized nutrition-focused remote care in the United States. Hepatology. 2026.