



Sayı:282

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 yayımlanan ve **MASLD hastalarında ACE inhibitörleri (ACEİ) ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB)** klinik sonuçlar üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmaya odaklanmaktadır. İkinci makalemiz ise yine **Hepatology** dergisinde yayımlanmış olup, **LiverRisk Score'un uzun dönem karaciğerle ilişkili sonuçlarını** **öngörmedeki etkinliğini** değerlendirmektedir.

“Güncel Gelişmeler” bölümümüzde bu hafta, **GSK firmasının bepirovirsen ile ilgili 6 Ocak 2026 tarihli basın duyurusunda** paylaşılan önemli gelişmelere 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, hem günlük klinik pratiğinize katkı sağlamasını hem de bilimsel merakınızı canlı tutmasını diliyoruz.

Keyifli okumalar!

MAKALE ÖZETLERİ

MASLD Hastalarında ACEİ/ARB Tedavisi: Gerçek Yaşam Verileri

‘Hepatology’ dergisinde yayımlanan, ‘Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitor use improves clinical outcomes in patients with MASLD’ isimli Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan çalışmanın özeti aşağıdadır.

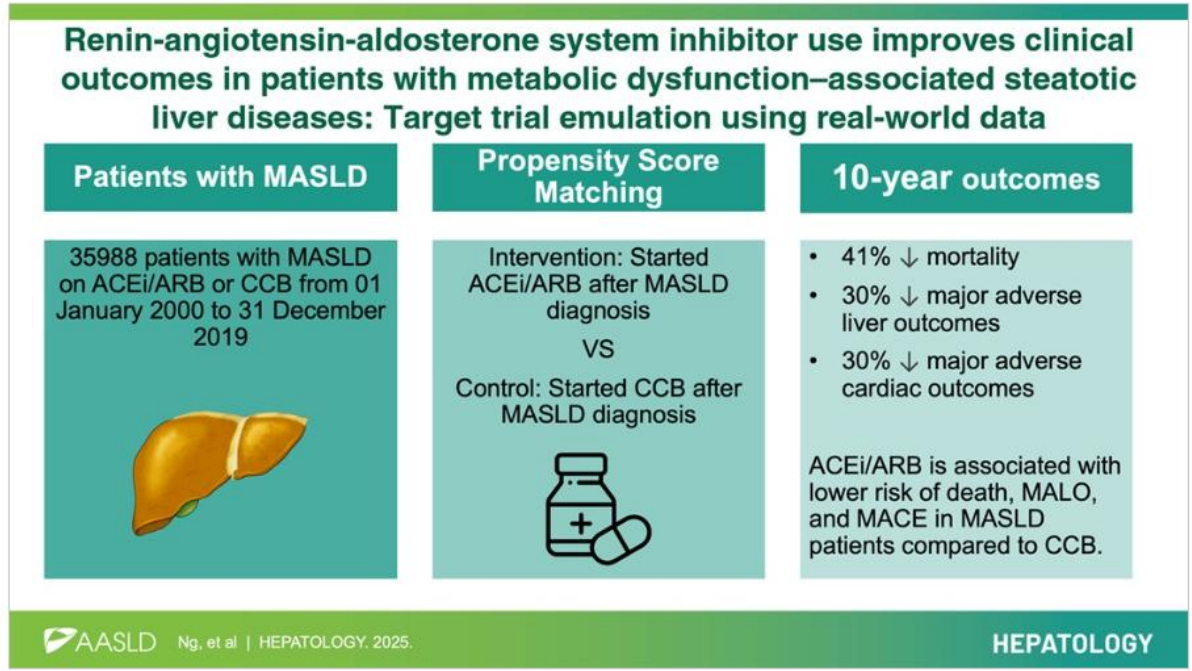
Bu çalışma, **metabolik disfonksiyon–ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD)** olan hastalarda **anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi) ve/veya anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB)** klinik sonuçlar üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla yürütülmüştür. Ulusal düzeyde gerçek yaşam verisi içeren **TriNetX** veritabanı kullanılarak, **target trial emulation** metodolojisi uygulanmıştır. ACEi/ARB kullanan hastalar, aktif karşılaştırmacı olarak **kalsiyum kanal blokeri (CCB)** kullanan hastalarla **propensity score matching** ile eşleştirilmiş ve hastalar **10 yıla kadar** izlenmiştir.

Bulgular:

- Çalışmaya uygun **35.988 MASLD hastası** saptanmış; eşleştirme sonrası **7238 ACEi/ARB kullanıcısı ve 7238 CCB kullanıcısı** analiz edilmiştir.
- **Tüm nedenlere bağlı mortalite**, ACEi/ARB kullanan grupta anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (**HR 0.59; %95 GA 0.51–0.68**).
- **10 yıllık kümülatif mortalite oranı**, ACEi/ARB grubunda **%7.9**, CCB grubunda ise **%12.0** olarak hesaplanmıştır.
- **Majör advers karaciğer sonuçları (MALO)** gelişme riski ACEi/ARB kullanımı ile anlamlı şekilde azalmıştır (**HR 0.70; %95 GA 0.61–0.80**).
- Alt analizlerde ACEi/ARB kullanımı, **hepatik ensefalopati (HR 0.67; %95 GA 0.57–0.78)** ve **asit gelişimi (HR 0.78; %95 GA 0.63–0.98)** riskinde anlamlı azalma ile ilişkili bulunmuştur.
- **Varis kanaması, hepatorenal sendrom ve hepatoselüler karsinom (HCC)** insidansı açısından ACEi/ARB kullanımı ile CCB kullanımı arasında anlamlı fark saptanmamıştır (HCC için **HR 1.19; %95 GA 0.71–2.00**).
- **Majör advers kardiyak olaylar (MACE)** riski, ACEi/ARB grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (**HR 0.82; %95 GA 0.76–0.90**).
- **İnsidans kanser riski**, ACEi/ARB kullanımı ile ilişkili bulunmamıştır (**HR 0.97; %95 GA 0.86–1.10**).
- Yapılan alt grup ve duyarlılık analizleri, mortalite, MALO ve MACE üzerindeki koruyucu etkinin **tutarlı** olduğunu göstermiştir.

Sonuç olarak, bu çalışma ACEi/ARB kullanımının MASLD hastalarında **mortaliteyi, majör karaciğerle ilişkili olayları ve kardiyovasküler olayları azalttığını**, ancak **kanser ve HCC riskini etkilemediğini** ortaya koymaktadır. Bulgular, MASLD yönetiminde **ACEi/ARB tedavisinin potansiyel hastalık modifiye edici rolünü** desteklemekte ve prospektif randomize çalışmalar için güçlü bir gerekçe sunmaktadır. (1)

Aşağıda çalışmanın grafik abstraktını bulabilirsiniz.



LiverRisk Skoru ile Uzun Dönem Karaciğer Riski Öngörüsü

'Hepatology' dergisinde geçen ay yayımlanan '*LiverRisk Score (LRS) predicts long-term liver-related outcomes in a cohort of Veterans without evidence of liver disease*' isimli ABD'de yapılan çalışmanın özeti aşağıdadır;

Bu çalışma, başlangıçta **kronik karaciğer hastalığı bulgusu olmayan** bireylerde geliştirilen **LiverRisk Score (LRS)**'un, uzun dönem **karaciğerle ilişkili olayları, karaciğer ilişkili mortalitye ve hepatoselüler karsinomu (HCC)** öngörme performansını değerlendirmeyi amaçlamıştır. **LiverRisk Score**, başlangıçta **bilinen kronik karaciğer hastalığı olmayan bireylerde**, gelecekte gelişebilecek **karaciğerle ilişkili olaylar, karaciğer ilişkili mortalite ve hepatoselüler karsinom (HCC)** riskini öngörmek amacıyla geliştirilmiş, **linik ve laboratuvar temelli bir risk skorudur**. LRS; **yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, diyabet varlığı, alkol kullanım öyküsü** ve rutin klinik pratikte kolayca erişilebilen **biyokimyasal parametreleri** (örneğin aminotransferazlar ve trombosit sayısı) içeren değişkenlerden oluşur (makalede formülü görülemedi).

Çalışma, **1999–2023** yılları arasında **ABD Veterans Health Administration (VHA)** veritabanından elde edilen geniş bir retrospektif kohortta yürütülmüştür.

Bulgular:

- Analize, **170.998 Veteran** dahil edilmiştir (median yaş 59.8 yıl; %92.6 erkek).
- LRS dağılımına göre hastaların **%71.1'i minimal risk (LRS<6)**, **%26.1'i düşük risk (6–<10)**, **%2.2'si orta risk (10–<15)** ve **%0.5'i yüksek risk (≥15)** grubunda yer almıştır.

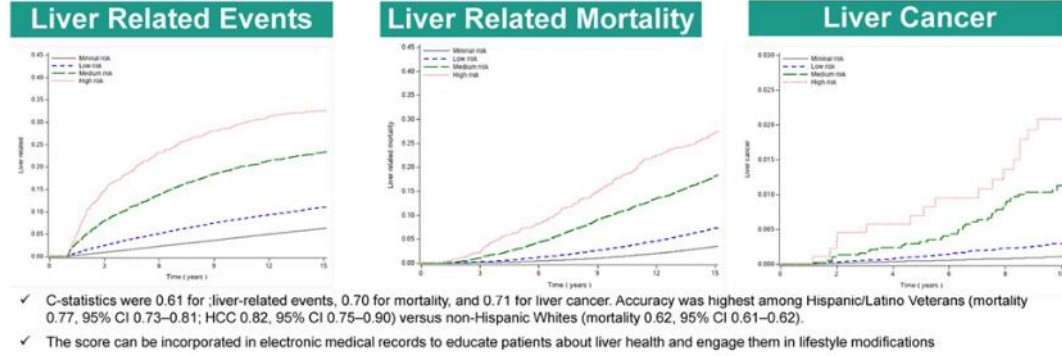
- **13.5 yıllık** medyan izlem süresinde **15.463 (%9.0)** hastada **karaciğerle ilişkili olay**, **6.219 (%3.6)** hastada **karaciğer ilişkili ölüm** ve **640 (%0.4)** hastada **HCC** gelişmiştir.
- LRS kategorileri yükseldikçe, tüm sonlanımlar için risk **kademeli ve belirgin şekilde artmıştır** (tüm karşılaştırmalar için $p<0.0001$).
- Yüksek risk grubunda, karaciğerle ilişkili olay oranı **%32.1**, karaciğer ilişkili mortalite **%23.3** ve HCC insidansı **%2.15** olarak saptanmıştır; bu oranlar minimal risk grubunda sırasıyla **%7.3**, **%2.5** ve **%0.23** düzeyindedir.
- Çok değişkenli analizlerde, minimal risk grubuna kıyasla **yüksek LRS**,
 - karaciğerle ilişkili olaylar için **HR 5.82 (GA %95: 5.68–5.97)**,
 - karaciğer ilişkili mortalite için **HR 5.25 (GA %95: 5.12–5.38)**,
 - HCC için **HR 10.1 (GA %95: 9.16–11.22)** ile güçlü şekilde ilişkili bulunmuştur.
- LRS'nin ayırt edici gücü, **AUROC** değerleri ile değerlendirildiğinde;
 - karaciğerle ilişkili olaylar için **0.61**,
 - karaciğer ilişkili mortalite için **0.70**,
 - HCC için **0.71** olarak saptanmıştır.
- En yüksek prediktif doğruluk **Hispanik/Latino** Veteranlarda gözlenmiş olup, bu grupta AUROC değerleri karaciğer ilişkili mortalite için **0.77**, HCC için **0.82**'ye ulaşmıştır.
- LRS, **FIB-4** ve **APRI** skorlarına kıyasla, özellikle mortalite ve HCC öngörüsünde **üstün performans** göstermiştir.

Sonuç olarak, bu çalışma **LiverRisk Score'un**, kronik karaciğer hastalığı olmayan bireylerde dahi **uzun dönem karaciğerle ilişkili olayları, mortaliteyi ve HCC riskini etkin biçimde öngörebildiğini** ortaya koymaktadır. Bulgular, LRS'nin **birinci basamakta ve elektronik sağlık kayıtlarında erken risk tanımlaması için kullanılabilir güçlü bir araç** olduğunu desteklemektedir.(2)

Çalışmanın grafik abstraktını aşağıda bulabilirsiniz

LIVERRISK SCORE (LRS) PREDICTS LONG-TERM LIVER-RELATED OUTCOMES IN A COHORT OF VETERANS WITHOUT EVIDENCE OF LIVER DISEASE.

- ✓ LiverRisk Score (LRS) predicted liver risk events (new diagnosis of chronic liver disease, hospitalizations, mortality and cancer) in Western populations without evidence of liver disease at baseline, but it is unclear the performance a multiethnic cohort of U.S. Veterans. The score has age, sex, fasting glucose, cholesterol, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma-glutamyl transferase (GGT), and platelet count
- ✓ Out of the 170,998 US Veterans (93% male; median age 60, White 63%) 71%, 26%, 2%, and 0.5% were in the minimal, low, medium, and high-risk LRS categories. Over a median of 13.5 years follow-up, 15,463 (9%) had liver-related events, 6,219 liver-related mortality (3.6%), and 640 liver cancer (0.5%).



AASLD Hernaez, et al | HEPATOLOGY 2025.

HEPATOLOGY

GÜNCEL GELİŞMELER

GSK 7 Ocak 2026 tarihli basın duyurusunda, **kronik hepatit B** tedavisi için geliştirdiği **bepirovirsen** adlı antisens oligonükleotid ilacın **B-Well 1 ve B-Well 2 faz III** çalışmalarında **pozitif sonuçlar** elde edildiğini duyurdu. Çok merkezli, randomize ve plasebo kontrollü olarak yürütülen bu iki çalışma, **Türkiye'nin de dahil olduğu 29 ülkede 1.800'den fazla hastayı** kapsadı. Standart nükleos(t)id analogu tedavisine bepirovirsene eklenen hastalarda, **fonksiyonel kür** olarak tanımlanan **kalıcı HBsAg kaybı ve HBV DNA baskılanması** oranları plaseboya kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Basın duyurusunda paylaşılan ön sayısal verilere göre, bepirovirsene grubunda **sürdürülebilir HBsAg kaybı yaklaşık %15–20 düzeylerine** ulaşırken, etkinin özellikle **başlangıç HBsAg düzeyi ≤ 1000 IU/mL** olan hastalarda daha belirgin olduğu bildirildi. İlacın güvenlik profili önceki faz çalışmalarla uyumlu bulundu ve yeni ciddi bir güvenlik sinyali saptanmadı. GSK, bu sonuçlara dayanarak **2026'nın ilk çeyreğinde düzenleyici otoritelere başvuru** yapmayı planladığını açıkladı. Bu veriler, kronik hepatit B'de uzun süreli baskılama yerine **sınırlı süreli tedavi ile fonksiyonel kür** hedefi açısından önemli bir dönüm noktası olarak değerlendiriliyor.

GENÇ HEPATOLOGLAR İÇİN HAFTANIN SORUSU

59 yaşında erkek hasta, **HCV'ye bağlı siroz ve Milan kriterleri içinde hepatoselüler karsinom (HCC)** nedeniyle **9 ay önce karaciğer nakli** olmuştur. Mevcut immünsüpresyonu **sirolimus 3 mg/gün ve mikofenolat mofetil 2x1000 mg'dır**. Eksplant incelemesi sonrası hastanın **RETREAT skoru 2** olarak hesaplanmıştır; bu skor **iki canlı tümör (en büyüğü 3 cm)** bulunması ve **mikrovasküler invazyon olmaması** nedeniyle oluşmuştur.

Bu hasta nakil sonrası dönemde nasıl yönetilmelidir?

- A) Nakilden 9 ay geçtiği için immünsüpresyonu kalsinörin inhibitörü içeren bir rejime şimdi değiştirmek
- B) Önümüzdeki iki yıl boyunca her 6 ayda bir abdominal ultrason ile HCC sürveyansı
- C) Nakil sonrası beş yıl boyunca atezolizumab + bevacizumab ile adjuvan sistemik tedavi
- D) Önümüzdeki iki yıl boyunca her 6 ayda bir **BT abdomen/pelvis ve serum alfa-fetoprotein (AFP)** takibi

Cevap: Önümüzdeki hafta açıklamalı olarak verilecektir.

GEÇEN HAFTAKİ SORUNUN CEVABI

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 keze çıkarılması
- E. Budesonid 3 mg günde üç kez**

Cevap: Erişkin otoimmün hepatit (AIH) hastalarında, en az 0,5 mg/kg/gün predniso(lo)n (daha ağır ve ileri hastalıkta 1 mg/kg/gün'e kadar) tedavisi, birinci basamak indüksiyon tedavisi olarak önerilir. Bu tedavi, bilirubin <6 mg/dl olduğunda azatiyoprin ile kombine edilmelidir; azatiyoprin tercihen kortikosteroid başlanmasından yaklaşık 2 hafta sonra, başlangıç dozu 50 mg/gün olacak şekilde başlanır ve 1–2 mg/kg/gün hedef doza titre edilir. Alternatif olarak mikofenolat mofetil (MMF, 1,5–2 g/gün) kullanılabilir. Budesonid, AIH'de birinci basamak indüksiyon tedavisinin bir parçası olarak önerilmemektedir.(3)

KAYNAKLAR

1. Hagstrom H, Wong VW. The role of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in managing metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Hepatology*. 2026;83(2):209-11.
2. Hernaez R, Liu Y, Serra-Burriel M, Patidar KR, Juanola A, Graupera I, et al. Liver risk score (LRS) predicts long-term liver-related outcomes in a cohort of veterans without evidence of liver disease. *Hepatology*. 2026.
3. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2025;83(2):453-501.