



Sayı:308

Hazırlayan: Dr. Onur Keskin

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin değerli üyeleri,

Yeni sayımızla yeniden karşınızdayız.

Bu hafta ilk makalemizde, **Gut** dergisinde yayımlanan ve kronik hepatit B'de immüntoleran fazın uzun dönem doğal seyrini değerlendiren RADICAL konsorsiyum çalışmasını ele alıyoruz. Katı kriterlerle tanımlanmış geniş bir immüntoleran hasta kohortunun uzun dönem takip sonuçları, immün aktif hastalığa geçişin sanıldığından daha sık olduğunu ortaya koyuyor. Özellikle yüksek-normal ALT düzeylerinin faz geçişiyle ilişkisine yönelik bulgular, bu hastaların izlem ve tedavi zamanlaması açısından dikkat çekici mesajlar içeriyor.

İkinci makalemizde ise **Hepatology** dergisinde yayımlanan, standart tedaviye yetersiz yanıt veren veya relaps gelişen otoimmün hepatit hastalarında yeni bir tedavi seçeneğini değerlendiren Faz 2a PORTOLA çalışmasına yer veriyoruz. Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bu çalışmada selektif immünoproteazom inhibitörü **zetomipzomibin** etkinliği ve güvenliliği araştırılıyor. Özellikle biyokimyasal remisyon sağlanırken glukokortikoid dozunun azaltılabilmesine ilişkin sonuçlar, otoimmün hepatitte steroid-koruyucu yeni tedavi arayışları açısından umut verici veriler sunuyor.

Güncel Gelişmeler bölümümüzde, BOVENO VIII konsensüsü önerilerinden bahsedeceğiz.

Genç Hepatologlar İçin Haftanın Sorusu köşemizde ise AASLD'nin internet sitesinden seçtiğimiz yeni bir klinik soru sizleri bekliyor. Her zamanki gibi yalnızca doğru yanıt değil, klinik karar verme sürecinin önemli noktalarını da gözden geçirmeyi amaçlıyoruz. Ayrıca geçen haftanın sorusunun açıklamalı yanıtını da bu sayımızda bulabilirsiniz.

Hepatolojideki güncel gelişmeleri birlikte takip etmeye devam ediyoruz. Keyifli okumalar dileriz!

MAKALE ÖZETLERİ

İmmüntoleran Kronik Hepatit B’de Uzun Dönem Doğal Seyir

Gut dergisinde yayımlanan ‘*High rates of transition to immune active disease in a cohort of strictly defined immune tolerant patients with chronic hepatitis B: results from the RADICAL consortium*’ isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

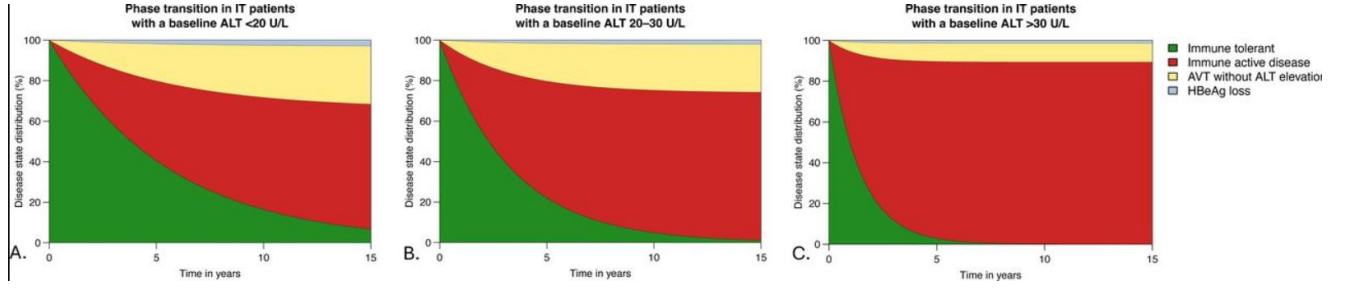
Gut dergisinde 2026 yılında yayımlanan bu uluslararası, çok merkezli RADICAL konsorsiyum çalışmasında, kronik hepatit B’de (KHB) sık kullanılan “immüntoleran (IT)” fazın uzun dönem doğal seyri değerlendirilmiştir. Çalışmaya IT fazı oldukça katı kriterlerle tanımlanan; persistan HBeAg pozitifliği, ALT ≤ 40 U/L, HBV DNA $>7 \log_{10}$ IU/mL, minimal fibrozis (F0–1) ve başlangıçta tedavisiz olma kriterlerini karşılayan 951 hasta dahil edilmiştir. Hastaların medyan yaşı 32,9 yıl, %39,4’ü erkek ve %98,5’i Asya kökenliydi. Medyan takip süresi 13,3 yıldır.

Çalışmanın temel bulguları şu şekilde özetlenebilir:

- **İmmün aktif (IA) hastalığa geçiş oldukça sıkı:** IA fazına geçiş olasılığı 5, 10 ve 15 yılda sırasıyla **%51, %67 ve %72** olarak bulundu. Buna karşılık IT fazında kalma olasılığı aynı zaman noktalarında sırasıyla %31, %9,6 ve yalnızca %3’tü.
- **Başlangıç ALT düzeyi faz geçişinin en güçlü belirleyicilerinden biriydi.** ALT <20 U/L olanlarla karşılaştırıldığında, ALT 20–30 U/L olanlarda IA fazına geçiş riski 1,74 kat, ALT >30 U/L olanlarda ise 3,13 kat daha yüksekti. Erkek cinsiyet de bağımsız olarak artmış riskle ilişkiliydi (sHR 1,24). Buna karşılık yaş, metabolik komorbiditeler ve HBV DNA düzeyi IA fazına geçişle ilişkili değildi.
- **Fibrozis progresyonu düşük düzeydeydi:** anlamlı fibrozise ($\geq F2$) ilerlemenin 5, 10 ve 15 yıllık kümülatif insidansı sırasıyla **%2,6, %4,7 ve %6,3**, ileri fibrozise ($\geq F3$) ilerleme ise 15 yılda yalnızca **%2,5** olarak saptandı. Metabolik komorbidite fibrozis progresyonu ile güçlü şekilde ilişkiliydi (sHR 5,53).
- **HCC riski oldukça düşüktü:** IT hastalarda 5, 10 ve 15 yıllık HCC insidansı sırasıyla **%0,5, %0,7 ve %1,1** idi. Persistan IT fazında kalanlarda 15 yıllık HCC insidansı yalnızca %0,5 olarak bulundu.

Sonuç olarak çalışma, katı kriterlerle tanımlanan IT fazında **fibrozis progresyonu ve HCC riskinin düşük olduğunu**, ancak hastaların büyük bölümünün zaman içinde IA hastalığa geçtiğini göstermektedir. Özellikle **yüksek-normal ALT (>30 U/L)** düzeyine sahip hastalarda geçişin belirgin şekilde hızlanması, bu grubun daha yakın izlenmesinin ve seçilmiş hastalarda erken/preemptif antiviral tedavi yaklaşımının değerlendirilmesinin önemini gündeme getirmektedir. (1)

Çalışmanın önemli bulgularını özetleyen şekil aşağıdadır.



Otoimmün Hepatitte Steroid Yükünü Azaltan Yeni Bir Aday: Zetomipzomib

Hepatology dergisinde yayımlanan ‘*Safety and efficacy of zetomipzomib in relapsed or insufficiently responding autoimmune hepatitis: Results from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2a PORTOLA study and open-label extension*’ isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

Hepatology dergisinde yayımlanan PORTOLA çalışmasında, standart tedaviye yetersiz yanıt veren veya remisyon sonrası relaps gelişen otoimmün hepatit (AIH) hastalarında selektif immünoproteazom inhibitörü **zetomipzomibin etkinliği ve güvenliği** değerlendirilmiştir. Bu çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz 2a çalışmada hastalar haftada bir subkutan zetomipzomib 60 mg veya plasebo almak üzere randomize edilmiş; 24 haftalık çift kör dönemi tamamlayanlara 24 haftalık açık etiketli uzatma dönemi sunulmuştur. Primer sonlanım noktası, karaciğer enzimleri ve başlangıçta yüksekse IgG’nin normalleşmesi ve glukokortikoid dozunun başlangıç dozunu aşmaması olarak tanımlanan **tam biyokimyasal remisyon (CR)** idi.

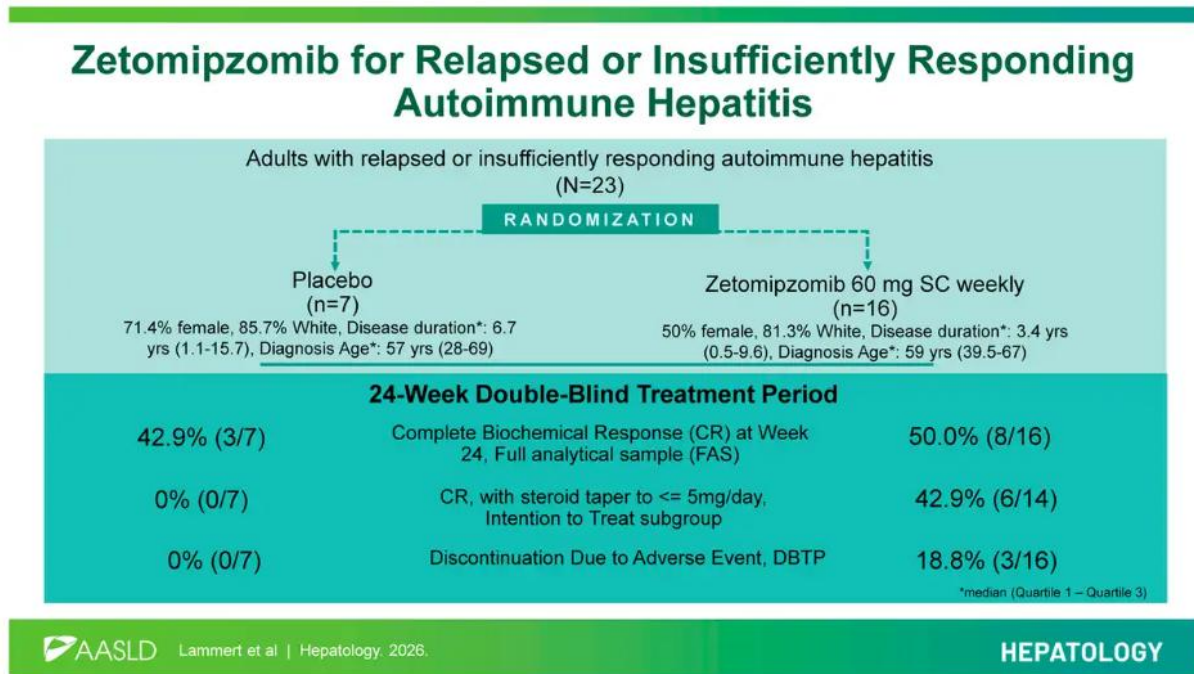
Çalışmanın temel bulguları şöyle özetlenebilir:

- Toplam 24 hasta randomize edilmiş ve 23 hasta etkinlik analizine dahil edilmiştir (zetomipzomib n=16, plasebo n=7). **24. haftada CR oranı zetomipzomib ile %50, plasebo ile %42,9** olarak bulunmuştur. Gruplar arası fark %7,1 olmakla birlikte güven aralığı geniştir (%95 GA -38,5–48,3).
- Zetomipzomibin en dikkat çekici etkisi **steroid azaltıcı özelliği** olmuştur. CR ile birlikte glukokortikoid dozunu ≤ 5 mg/güne düşürebilenlerin oranı zetomipzomib grubunda %37,5, plaseboda %14,3’tü; hastaların %25’i zetomipzomib altında steroidi tamamen keserek CR elde etti. Başlangıçta steroid kullanan önceden belirlenmiş alt grupta CR oranları sırasıyla **%57,1 ve %28,6** idi; zetomipzomib grubunun %42,9’u CR ile birlikte steroid dozunu ≤ 5 mg/güne indirebildi.
- Zetomipzomib ile CR elde edenlerde medyan remisyon süresi **27,6 hafta** idi ve CR veya parsiyel yanıt sonrası her iki grupta da hastalık alevlenmesi görülmedi.

• En sık yan etkiler **enjeksiyon yeri reaksiyonları (%93,8)** ve **sistemik enjeksiyon reaksiyonları (%75)** olup tamamı derece 1–2 düzeyindeydi. Zetomipzomib grubunda üç hasta (%18,8) yan etki nedeniyle tedaviyi bıraktı. Ciddi advers olaylar seyrek görüldü ve çalışma ilacıyla ilişkili kabul edilmedi; derece 4 olay veya ölüm bildirilmedi.

Sonuç olarak PORTOLA, tedaviye dirençli veya relaps gösteren AIH’de zetomipzomibin özellikle **biyokimyasal remisyon korunurken steroid yükünün azaltılması** açısından umut verici bir tedavi olabileceğine işaret etmektedir. Bununla birlikte yalnızca 24 hastalık, istatistiksel güç hesabı yapılmamış sinyal-arayıcı faz 2a tasarım nedeniyle sonuçlar kesin etkinlik kanıtı olarak değerlendirilmemeli ve daha büyük randomize çalışmalarla doğrulanmalıdır.(2)

Çalışmanın görsel abstraktı aşağıdadır



GÜNCEL GELİŞMELER

Baveno VIII: Portal Hipertansiyonunda Güncellenen Konsensus Önerileri

Mart 2026’da İtalya’nın Baveno kentinde gerçekleştirilen **Baveno VIII Konsensus Konferansı** sonuçları *Journal of Hepatology*’de yayımlandı. Baveno Cooperation ve VALDIG iş birliğiyle hazırlanan konsensus, ileri kronik karaciğer hastalığı (ACLD), portal hipertansiyon ve vasküler karaciğer hastalıklarının tanı ve yönetimine ilişkin kapsamlı güncellemeler sunuyor. Dokuz çalışma panelinde hazırlanan toplam **272 öneri ve bildiride güçlü konsensus** sağlandı.

Yeni önerilerde, kompanse ACLD’de **linik olarak anlamlı portal hipertansiyonun (CSPH) non-invaziv yöntemlerle belirlenmesi ve risk sınıflaması** daha da ön plana çıkarken, ilk ve tekrarlayan dekompanseasyonun önlenmesine yönelik yaklaşımlar güncellendi. Varis kanaması, asit ve diğer dekompanseasyonların yönetiminde farmakolojik ve endoskopik tedaviler ile **TIPS’in zamanlamasına** ilişkin öneriler yeniden düzenlendi. Ayrıca, etiyolojik tedavi sonrası “**siroz rekompansasyonu**” kavramı daha ayrıntılı biçimde tanımlandı.

Baveno VIII’in önemli yeniliklerinden biri, **Budd–Chiari sendromu, portosinüzoidal vasküler hastalık (PSVD) ve portal ven trombozu** için antikoagülasyon, gebelik ve endovasküler girişimleri de kapsayan genişletilmiş öneriler sunmasıdır. Konsensusta ayrıca ilk kez çocuklarda portal hipertansiyon ve vasküler karaciğer hastalıklarına yönelik önerilere yer verilmiştir.

GENÇ HEPATOLOGLAR İÇİN HAFTANIN SORUSU

1 aylık bir yenidoğanda kolestatik sarılık saptanıyor ve biliyer atrezi tanısı konuluyor. Çocuk doktoru ayrıca hastada dekstrokkardi bulunduğunu bildiriyor.

Aşağıdaki majör ekstrahepatik malformasyonlardan hangisinin bu hastada görülme olasılığı EN DÜŞÜKTÜR?

- A. Dalak anomalileri
- B. Abdominal heterotaksi
- C. Retinal anomaliler
- D. Anormal pulmoner venöz dönüş

Cevap: Önümüzdeki hafta açıklamalı olarak verilecektir.

GEÇEN HAFTAKİ SORUNUN CEVABI

71 yaşında erkek hasta; özgeçmişinde hipertansiyon (HT) ve alkol kullanım bozukluğu bulunmaktadır. Yaklaşık 5 kg kilo kaybı ve 3 haftadır giderek artan karın şişliği yakınmasıyla başvuruyor. Hasta 16 yaşından beri günlük olarak alkol tükettiğini, son 20 yıldır ise günde yaklaşık yarım şişe şarap içtiğini belirtiyor.

Parasentez yapılıyor ve asit sıvısı incelemeleri karaciğer hastalığına bağlı portal hipertansiyon ile uyumlu bulunuyor (SAAG: 1,4 g/dL, total protein: 1,9 g/dL). Asit sıvısında PMN sayısı 107/mm³ ve kültürde üreme yok.

BT görüntülemesinde, karaciğer sol lobunun büyük bölümünü kaplayan 12,5 cm çapında infiltratif bir kitle, sağ hepatik lobda ise küçük ve dağınık lezyonlar ile intrahepatik safra

yollarında dilatasyon saptanıyor. Ayrıca gastrohepatik ve periportal lenf nodlarında büyüme mevcut. Lezyonda **arteriyel fazda hiperkontrastlanma veya venöz fazda washout** izlenmiyor.

Laboratuvar sonuçları:

- **AFP:** 8 ng/mL
- **CEA:** 3,4 ng/mL
- **CA 19-9:** 208 U/mL
- **Total bilirubin:** 3,1 mg/dL
- **Alkalen fosfataz:** 640 U/L
- **Lipaz:** 60 U/L

Aşağıdakilerden hangisi en olası tanıdır?

A. Hepatoselüler karsinom (HCC)

B. Kolanjiyokarsinom

C. Metastatik pankreas kanseri

D. Metastatik kolorektal kanser

Cevap: Bu soruda dikkat edilmesi gereken temel ayrıntı **intrahepatik safra yollarındaki dilatasyondur**. Bu bulgu en çok **intrahepatik kolanjiyokarsinom** ile uyumludur ve **CA19-9 yüksekliği** ile kolestatik laboratuvar profili de bu tanıyı desteklemektedir. Ayrıca görüntüleme paterni intrahepatik kolanjiyokarsinom için tipiktir; bu tümör sıklıkla iyi sınırlı, belirgin bir kitle yerine **sınırları belirsiz, infiltratif bir lezyon** şeklinde ortaya çıkar.

Hepatoselüler karsinom (HCC), AFP'nin normal olması ve intrahepatik safra yollarında dilatasyon bulunması nedeniyle daha az olasıdır. Ayrıca görüntülemelerde HCC tipik olarak kontrastlı incelemelerde **arteriyel fazda hiperenhansman ve venöz/geç fazda washout** gösteren, daha belirgin sınırlı bir kitle şeklinde izlenir.

KAYNAKLAR

1. van Velsen LM, Choi WM, Kilany M, Terrault NA, Yip TCF, Ho K, et al. High rates of transition to immune active disease in a cohort of strictly defined immune tolerant patients with chronic hepatitis B: results from the RADICAL consortium. Gut. 2026.
2. Lammert CS, Weinberg EM, Sclair SN, Fontana RJ, Anand NK, Anderl JL, et al. Safety and efficacy of zetomipzomib in relapsed or insufficiently responding autoimmune hepatitis: Results from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2a PORTOLA study and open-label extension. Hepatology. 2026.