



Sayı:309

Hazırlayan: Dr. Onur Keskin

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin değerli üyeleri,

Yeni sayımızla yeniden karşınızdayız.

Bu hafta ilk makalemizde, MASH'ta tedavi yanıtının non-invaziv değerlendirilmesinde **VCTE ile ölçülen karaciğer sertliğindeki (LSM) azalmanın** klinik kullanımını araştıran bir çalışmayı ele alıyoruz. **Hepatology** dergisinde yayımlanan bu çalışmada biyopsi ile doğrulanmış MASH ve F2–F3 fibrozisi bulunan hastalarda, LSM'de $\geq 30\%$ **relatif azalmanın histolojik fibrozis regresyonunu öngörme gücü** değerlendiriliyor. LSM'de $\geq 30\%$ azalmanın fibrozis regresyonu ile bağımsız olarak ilişkili bulunmasına karşın, hem ana kohortta hem de bağımsız validasyon kohortunda tanısal doğruluğunun sınırlı düzeyde kalması dikkat çekiyor. Bulgular, VCTE'deki değişimin tedavi yanıtının izlenmesinde yararlı olabileceğini, ancak histolojik iyileşmenin güvenilir bir göstergesi olarak tek başına yeterli olmadığını ve daha güçlü non-invaziv biyobelirteçlere ihtiyaç duyulduğunu ortaya koyuyor.

İkinci makalemizde ise **The Lancet Gastroenterology & Hepatology** dergisinde yayımlanan ve MASH tedavisinde yeni bir tedavi seçeneğini değerlendiren **HERALD** çalışmasına yer veriyoruz. Randomize, çift kör, plasebo kontrollü Faz 2a bu çalışmada, güçlü ve selektif bir tiroid hormon reseptör- β (THR- β) agonisti olan **ALG-055009'un** etkinliği ve güvenliliği araştırılıyor. On iki haftalık tedavi sonunda özellikle 0,7 ve 0,9 mg dozlarında MRI-PDFF ile karaciğer yağ içeriğinde belirgin azalma sağlanması ve aterosklerik lipid profilinde olumlu değişiklikler gözlenmesi dikkat çekiyor. Tedavinin genel olarak iyi tolere edilmesi ve tiroid fonksiyonları açısından önemli bir güvenlik sinyali saptanmaması, ALG-055009'un MASH tedavisindeki potansiyelini desteklerken, uzun dönem histolojik etkinliğinin değerlendirileceği ileri faz çalışmalarının önemini ortaya koyuyor.

Güncel Gelişmeler bölümümüzde, pediatrik karaciğer nakilleriyle ilgili yeni yayımlanmış bir rehberden bahsedeceğiz.

Genç Hepatologlar İçin Haftanın Sorusu köşemizde ise AASLD'nin internet sitesinden seçtiğimiz yeni bir klinik soru sizleri bekliyor. Her zamanki gibi yalnızca doğru yanıtı 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

MASH'ta Fibrozis Regresyonunun Non-İnvaziv Öngörüsü: VCTE Ne Kadar Güvenilir?

Hepatology dergisinde yayımlanan '*Clinical utility of a 30% reduction in VCTE-derived liver stiffness measurement for identifying histologic improvement in MASH*' isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (AASLD), metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatit (MASH) tedavisinde yanıtın non-invaziv değerlendirilmesinde, vibrasyon kontrollü transient elastografi (VCTE) ile ölçülen karaciğer sertliğinde (LSM) azalmanın bir sonlanım noktası olarak kullanılabileceğini belirtmektedir. Ancak bu yaklaşımı destekleyen veriler sınırlıdır. Bu çalışmada, LSM'de $\geq 30\%$ relatif azalmanın fibrozis regresyonu ile ilişkisi araştırılmıştır.

Prospektif çalışmaya, fibroblast büyüme faktörü-21 analogu pegzoferminin değerlendirildiği randomize, faz 2b, çok merkezli, plasebo kontrollü bir çalışmadan biyopsi ile doğrulanmış MASH ve evre 2-3 fibrozisi bulunan 160 erişkin (%64 kadın) dahil edilmiştir. Tüm katılımcılara iki farklı zamanda eş zamanlı VCTE ve karaciğer biyopsisi uygulanmıştır. Primer sonlanım noktası, MASH'ta kötüleşme olmaksızın fibrozis regresyonu olarak belirlenmiştir. Katılımcıların medyan yaşı 56,0 yıl, medyan vücut kitle indeksi 36,5 kg/m² idi.

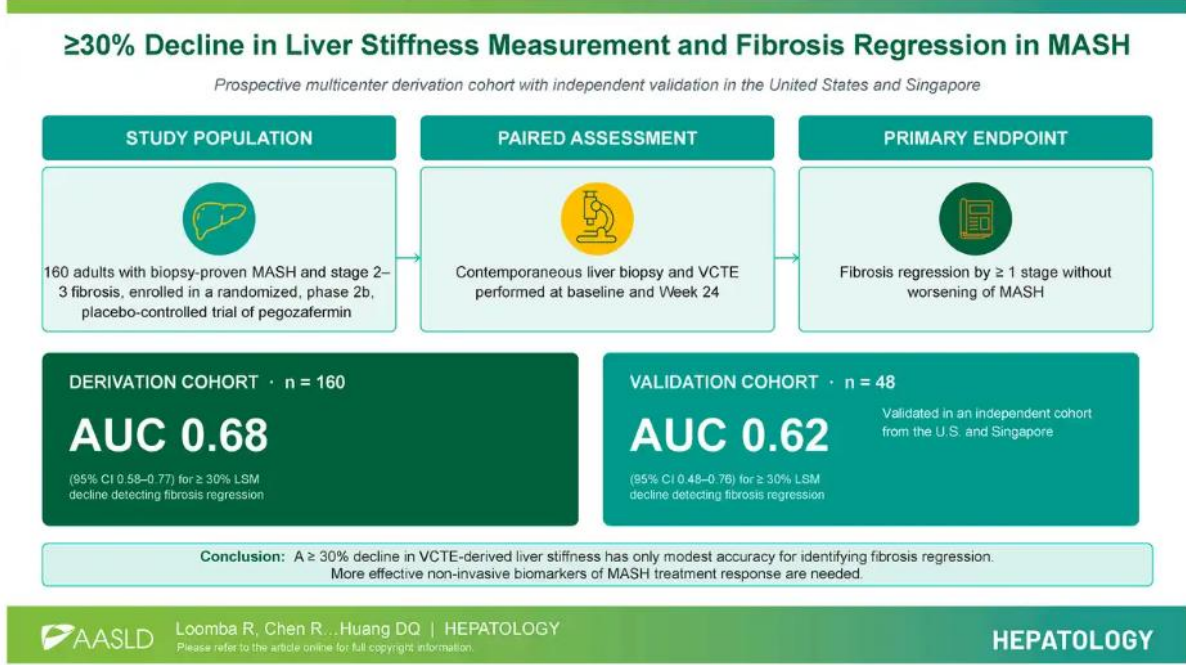
Başlıca bulgular:

- VCTE ile LSM'de $\geq 30\%$ relatif azalmanın fibrozis regresyonunu saptamadaki AUC değeri 0,68 (%95 GA 0,58-0,77) olarak bulundu.
- Yaş, cinsiyet, tip 2 diyabet, VKİ ve etnik kökene göre düzeltilmiş çok değişkenli analizde, LSM'de $\geq 30\%$ azalma fibrozis regresyonu ile bağımsız olarak ilişkiliydi (düzeltilmiş OR 4,23; %95 GA 1,79-10,38; p=0,001).
- ABD ve Singapur'dan 48 hastanın yer aldığı bağımsız validasyon kohortunda, $\geq 30\%$ LSM azalmasının fibrozis regresyonunu saptamadaki AUC değeri 0,62 (%95 GA 0,48-0,76) idi.

Sonuç olarak, VCTE ile LSM'de $\geq 30\%$ relatif azalma, MASH'ta kötüleşme olmaksızın fibrozis regresyonunu öngörmede bağımsız olarak ilişkili olmakla birlikte yalnızca mütevazı

bir doğruluk göstermektedir. Tedavi yanıtını değerlendirmek için daha etkili non-invaziv biyobelirteçlere ihtiyaç vardır.

Çalışmanın önemli bulgularını özetleyen şekil aşağıdadır.(1)



MASH Tedavisinde Yeni Bir THR-β Agonisti: HERALD Çalışması

The Lancet Gastroenterology & Hepatology dergisinde yayımlanan ‘*ALG-055009 in non-cirrhotic adults with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (HERALD): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial*’ isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

HERALD, non-sirotik MASH hastalarında selektif ve potent tiroid hormon reseptör-β (THR-β) agonisti ALG-055009’un etkinlik, güvenlik, farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini değerlendiren randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz 2a çalışmadır. Çalışmaya 18–75 yaş arasında, VKİ ≥25 kg/m² olan ve F1–F3 fibrozis ile uyumlu MASH düşünülen 102 hasta dahil edilmiş; hastalar 12 hafta boyunca günde bir kez ALG-055009 0,3, 0,5, 0,7 veya 0,9 mg ya da plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Primer sonlanım noktası, 12. haftada MRI-PDFF ile değerlendirilen karaciğer yağ içeriğindeki relatif değişimdir.

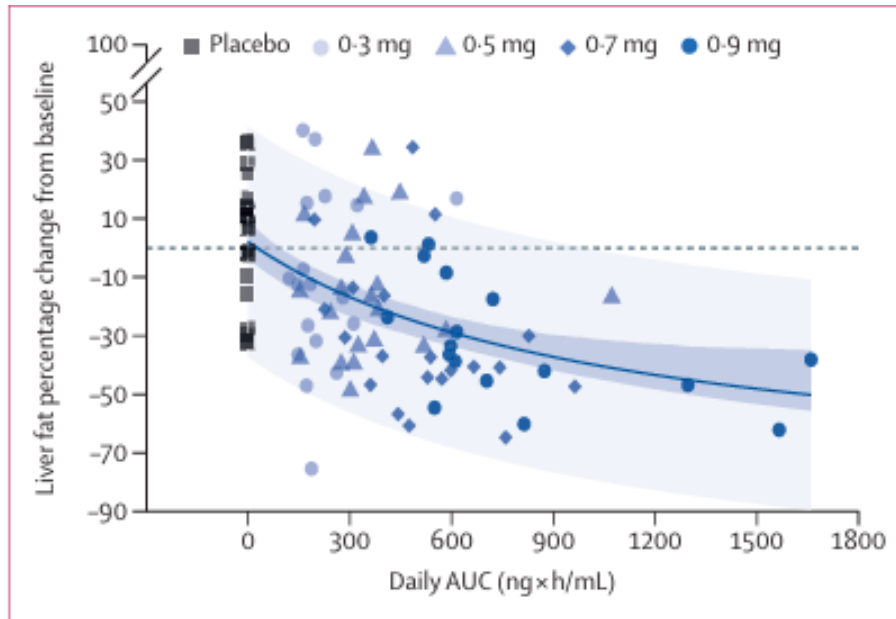
Başlıca bulgular:

- MRI-PDFF ile karaciğer yağındaki plaseboya göre düzeltilmiş relatif azalma 0,3 mg, 0,5 mg, 0,7 mg ve 0,9 mg dozlarında sırasıyla %14,3, %18,5, %33,2 ve %31,6 olarak saptandı; azalma 0,5 mg ve üzerindeki dozlarda istatistiksel olarak anlamlıydı.

- Karaciğer yağında $\geq 30\%$ azalma sağlayan hasta oranı 0,7 mg grubunda %70,0 ve 0,9 mg grubunda %58,8 iken plaseboda %9,5 idi.
- ALG-055009 ile LDL-kolesterol, lipoprotein(a) ve apolipoprotein B düzeylerinde azalma ve hedef etkileşimini gösteren SHBG düzeylerinde doz bağımlı artış gözlemlendi.
- Tedaviyle ilişkili advers olayların çoğu hafif-orta şiddetliydi; gastrointestinal advers olay sıklığı plaseboya benzerdi ve tiroid fonksiyonları dahil klinik açıdan anlamlı bir güvenlik sinyali saptanmadı.

Sonuç olarak, 12 haftalık ALG-055009 tedavisi, özellikle 0,7 ve 0,9 mg dozlarında karaciğer yağında belirgin azalma sağlamış ve olumlu bir güvenlik profili göstermiştir. Bu bulgular, MASH'ta daha uzun süreli tedavinin histolojik sonuçları üzerindeki etkisinin araştırılmasını desteklemektedir.(2)

Çalışmanın bulgularını özetleyen aşağıdadır



GÜNCEL GELİŞMELER

Pediyatrik Karaciğer Naklinde Yeni AASLD/AST/NASPGHAN Kılavuzu

AASLD, AST ve NASPGHAN, pediyatrik karaciğer nakli adaylarının değerlendirilmesine yönelik güncellenmiş uygulama kılavuzunu **Hepatology** dergisinde yayımladı. 2014 AASLD

kılavuzunun yerini alan 2026 güncellemesi; bebek, çocuk ve adölesanlarda karaciğer nakli adaylığının değerlendirilmesine ilişkin güncel kanıta dayalı bir çerçeve sunuyor.

Kılavuz, sistematik global literatür taraması ve multidisipliner uzman görüşleri temelinde hazırlanırken, öneriler Oxford Centre for Evidence-Based Medicine sistemiyle kanıt düzeyine göre derecelendirildi. Toplam **90 öneri** içeren dokümanda; nakil endikasyonları ve kontrendikasyonları, nakle erişimin önündeki engeller, nakil öncesi multidisipliner değerlendirme, organ tahsisi ve sağkalımı optimize etmeye yönelik yaklaşımlar ayrıntılı olarak ele alınıyor.

Yeni kılavuz özellikle karaciğer tümörleri, kalıtsal metabolik hastalıklar ve geri dönüşümsüz karaciğer hastalıklarında nakil adaylığının zamanında ve standart biçimde değerlendirilmesini hedefliyor. Aynı dönemde yayımlanan tamamlayıcı kılavuz ise nakil sonrası dönemden erişkin bakıma geçişe kadar pediatrik alıcıların uzun dönem yönetimine odaklanıyor. Böylece iki kılavuz birlikte pediatrik karaciğer naklinin tüm sürecini kapsayan güncel bir yol haritası oluşturuyor.

GENÇ HEPATOLOGLAR İÇİN HAFTANIN SORUSU

Alkol kullanım bozukluğuna bağlı sirozu olan 49 yaşındaki erkek hastaya, 20 yaşındaki oğlundan **canlı vericili karaciğer nakli** yapılmıştır. Transplantasyon cerrahisi komplikasyonsuz tamamlanmıştır. Postoperatif 3. günde hastada **38,1°C ateş** gelişmiştir. Karaciğer testleri düşme eğilimindeyken, aynı gün karaciğer biyokimyasında belirgin yükselme saptanmıştır:

- Alkalen fosfataz: **923 U/L**
- AST: **1.403 U/L**
- ALT: **765 U/L**
- Total bilirubin: **6,4 mg/dL**

Aşağıdakilerden hangisi tedavi/yönetimde en uygun bir sonraki adımdır?

- A. Ampirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine başlamak
- B. Hepatik vasküler yapıları Doppler ultrasonografi ile değerlendirmek
- C. ERCP yaparak biliyer stent yerleştirmek
- D. Yüksek doz kortikosteroid tedavisine başlamak
- E. Hastayı gözlemlemek ve karaciğer enzimlerini takip etmek

Cevap: Önümüzdeki hafta açıklamalı olarak verilecektir.

GEÇEN HAFTAKİ SORUNUN CEVABI

1 aylık bir yenidoğanda kolestatik sarılık saptanıyor ve biliyer atrezi tanısı konuluyor. Çocuk doktoru ayrıca hastada dekstrokaldu bulduğunu 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: C. Retinal anomaliler

Biliyer atrezi olgularının %80'den fazlası non-sendromiktir. Sendromik birliktelik gösteren hastalar, lateralite defekti olanlar ve olmayanlar şeklinde sınıflandırılır.

Lateralite defekti olmayan hastalarda en sık kardiyovasküler anomaliler, ardından genitoüriner, gastrointestinal ve pulmoner anomaliler görülür. Lateralite defekti olan hastalarda ise en sık gastrointestinal, splenik ve kardiyak anomaliler saptanır.

Biliyer atrezinin retinal anomalilerle bilinen bir ilişkisi yoktur.

KAYNAKLAR

1. Loomba R, Chen R, Wang Y, Bettencourt R, Madamba E, Tesfai K, et al. Clinical utility of a 30% reduction in VCTE-derived liver stiffness measurement for identifying histologic improvement in MASH. Hepatology. 2026.
2. Loomba R, Wang S, Desai D, Santillano D, Lucas KJ, Neff G, et al. ALG-055009 in non-cirrhotic adults with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (HERALD): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2026.