



HEPATOLOJİDE BU HAFTA

Sayı:291

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, *Hepatology* dergisinde yayımlanan ve resmetiromun MASH ilişkili hepatoselüler karsinom gelişimi üzerindeki etkilerini değerlendiren dikkat çekici bir çalışmanın sonuçlarına odaklanmaktadır.

İkinci makalemiz ise *American Journal of Gastroenterology*'de yayımlanan, Fransa kaynaklı geniş bir kohortta karaciğer nakli sonrası primer sklerozan kolanjit nüksünü inceleyen önemli bir çalışmanın bulgularını ele almaktadır.

“Güncel Gelişmeler” bölümümüzde bu hafta, EASL’ın alkol ilişkili karaciğer hastalığına yönelik güncel bir 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 diliyoruz.

Keyifli okumalar!

MAKALE ÖZETLERİ

Resmetirom ile MASH-HCC’de Metabolik ve İmmün Baskılama

Hepatology dergisinde geçtiğimiz günlerde çevrim içi yayınlanan ‘Repurposing Resmetirom suppresses MASH-associated hepatocellular carcinoma, with mechanistic implications of

MDK/LRP1-mediated metabolic reprogramming and immunosuppression ' isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

Bu çalışma, MASH ilişkili hepatoselüler karsinomda (MASH-HCC) **Resmetirom'un yeniden konumlandırılmasının (repurposing)** etkilerini ve altta yatan mekanizmaları inceleyen kapsamlı deneysel bir araştırmadır. Bulgular, hem metabolik hem de immünolojik düzeyde önemli etkiler ortaya koymaktadır.

Çalışmada, Resmetirom'un (THR β agonisti) farklı prelinik MASH-HCC modellerinde belirgin şekilde **tümör baskılayıcı etkiler gösterdiği** ortaya konmuştur; tedavi ile hem tümör yükü hem de hepatik steatoz anlamlı olarak azalmıştır. Ayrıca tek hücre RNA sekans analizleri, hastalık progresyonu boyunca tümör mikroçevresinde belirgin hücresel yeniden yapılanma olduğunu ve özellikle hepatik stellat hücreler (HSC) ile displastik hepatositler arasında güçlü etkileşimler bulunduğunu göstermiştir.

Çalışmanın en önemli mekanistik bulgularından biri, **midkine (MDK)–LRP1 aksının** MASH'tan HCC'ye progresyonda merkezi rol oynamasıdır. MDK ekspresyonu hastalık ilerledikçe artmakta ve özellikle M2-benzeri makrofaj polarizasyonunu tetikleyerek immünsüpresif bir tümör mikroçevresi oluşturmaktadır. Bu süreçte:

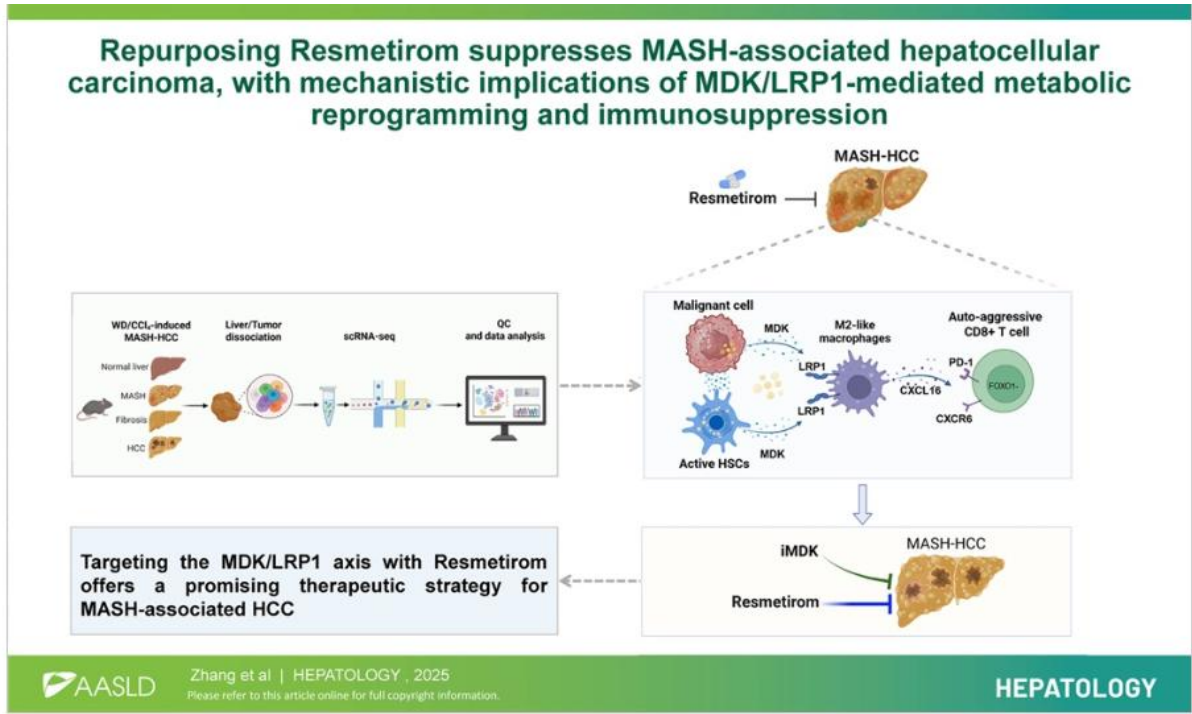
- MDK, LRP1 üzerinden M2 makrofaj polarizasyonunu artırır
- Bu makrofajlar T hücre tükenmesini (exhaustion) CXCL16–CXCR6 aksı ile destekler
- Lipogenez artışı ve lipolitik genlerde azalma ile metabolik yeniden programlama gelişir

Klinik olarak da MDK yüksekliği özellikle non-viral/non-alkolik HCC'de **daha kötü relapssız sağkalım ile ilişkili** bulunmuştur.

Resmetirom tedavisi, MDK ekspresyonunu baskılayarak hem metabolik disfonksiyonu hem de tümör-promotör immün yanıtı azaltmaktadır. Bunun yanında, MDK inhibitörü (iMDK) ile kombinasyon tedavisi **sinérgistik antitümör etki** göstermiştir.

Sonuç olarak bu çalışma, Resmetirom'un yalnızca metabolik etkileriyle değil, aynı zamanda **MDK/LRP1 aksını hedefleyerek immün ve tümöral süreçleri modüle eden çift etkili bir ajan** olabileceğini göstermekte ve MASH-HCC için güçlü bir translasyonel tedavi adayı olduğunu ortaya koymaktadır.(1)

Çalışmanın grafik abstraktını aşağıda bulabilirsiniz.



Karaciğer Nakli Sonrası PSC Nüksü: Uzun Dönem Sonuçlar

American Journal of Gastroenterology dergisinde yayımlanan ‘*Recurrence of Primary Sclerosing Cholangitis After Liver Transplantation: A French National Cohort Study Including 571 Patients*’ isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

Primer sklerozan kolanjit (PSC), karaciğer nakli (LT) sonrasında nüks edebilen bir hastalıktır. Bu çalışmada, uzun dönem takip verilerine sahip geniş bir kohortta rekürren PSC’nin (rPSC) insidansı, özellikleri ve risk faktörleri değerlendirilmiştir.

Çok merkezli, ulusal düzeyde yapılan bu retrospektif çalışmaya PSC nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalar dahil edilmiştir. Klinik, biyokimyasal ve histolojik veriler analiz edilmiş ve uzun dönem sonuçlar incelenmiştir.

Toplam 571 hastanın değerlendirildiği çalışmada, ortalama takip süresi yaklaşık 7 yılın üzerindedir. Rekürren PSC oranı %25,9 olarak saptanmıştır. rPSC gelişme riski zamanla artmakta olup 5, 15 ve 25 yıllık kümülatif insidans sırasıyla %15,6, %37,9 ve %52,6 olarak bulunmuştur. rPSC gelişimine kadar geçen ortalama süre yaklaşık 4,9 yıldır.

Analizlerde bazı klinik faktörlerin rPSC gelişimi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Özellikle inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili durumların ve hastalık fenotipinin önemli

rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca rPSC gelişiminin greft kaybı ve hasta prognozu üzerinde olumsuz etkileri olabileceği belirtilmiştir.

Sonuç olarak, PSC karaciğer nakli sonrası önemli bir oranda nüks edebilen bir hastalıktır ve bu nüks uzun dönem takipte belirgin şekilde artmaktadır. rPSC'nin erken tanınması ve risk faktörlerinin belirlenmesi, hasta yönetimi ve greft sağkalımını iyileştirmek açısından kritik öneme sahiptir.(2)

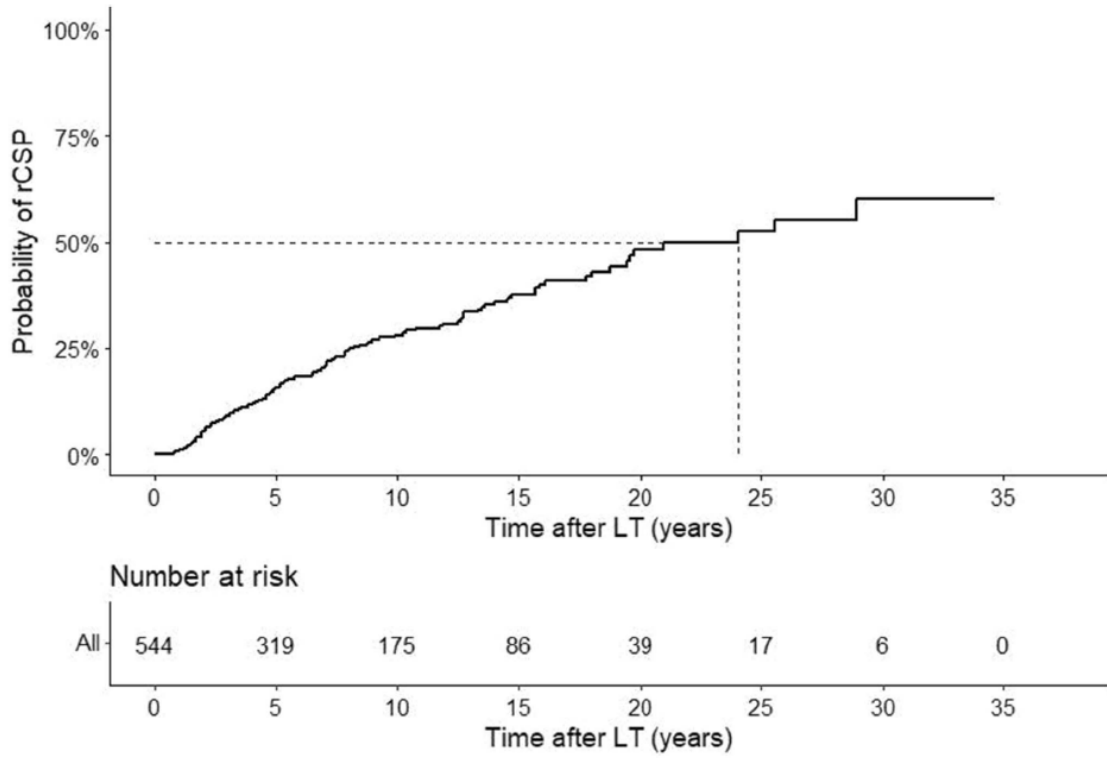


Figure 1. Cumulative incidence curve of rPSC. Cumulative incidence of rPSC at 5, 10, 15, 20, and 25 years post-LT, respectively, 15.6%, 27.8%, 37.9%, 48.3%, and 52.6%. LT, liver transplantation; rPSC, recurrent primary sclerosing cholangitis.

GÜNCEL GELİŞMELER

4 Mart 2026 tarihli European Association for the Study of the Liver (EASL) basın bülteninde, alkolün tamamen bırakılmasının ileri evre alkol ilişkili sirozda dahi klinik gidişi belirgin şekilde iyileştirebileceği vurgulanmaktadır. Çok merkezli bir çalışmaya dayanan bu duyuruda, **dekompanse siroz hastalarının yaklaşık üçte birinde kalıcı abstinans ile komplikasyonların gerileyebildiği ve “rekompansasyon” sağlanabildiği** gösterilmiştir.

Alkol bırakmanın erken dönemde sağlanması başarı olasılığını önemli ölçüde artırmaktadır. Rekompanse olan hastalarda karaciğer ilişkili mortalitenin ve hepatoselüler karsinom riskinin azaldığı ve genel sağkalımın iyileştiği bildirilmektedir. Bu veriler, abstinansın ileri sirozda bile temel ve etkili bir tedavi yaklaşımı olduğunu güçlü şekilde desteklemektedir.

GENÇ HEPATOLOGLAR İÇİN HAFTANIN SORUSU

Pediyatrik popölasyonda primer sklerozan kolanjit (PSC) ile ilgili aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- A. Yenidoğarlarda PSC, ülseratif kolit ile ilişkilidir
- B. Ursodeoksikolik asidin transplantasyonsuz sağkalımı artırdığı gösterilmiştir
- C. PSC'li çocukların %25–30'unda otoimmün hepatit ile örtüşme (overlap) sendromu vardır
- D. PSC ve otoimmün hepatit overlap sendromu olan çocuklarda prednizon ve azatiyoprinin yeri yoktur
- E. PSC, karaciğer nakli sonrası çocukların %50'sinden fazlasında nüks eder

Cevap: Önümüzdeki hafta açıklamalı olarak verilecektir.

GEÇEN HAFTAKİ SORUNUN CEVABI

Karaciğer nakli, MASH sirozu nedeniyle 5 ay önce yapılmış olan 53 yaşındaki bir erkek hasta, 5 gündür devam eden şiddetli gece terlemeleri, 39°C'ye kadar yükselen ateş ve yeni gelişen öksürük şikayetleri ile acil servise başvuruyor. Nakil sonrası dönemi, bir ay önce valgansiklovir ile başarıyla tedavi edilmiş CMV enfeksiyonu ile komplike olmuştur.

Enfeksiyöz değerlendirmede akciğer grafisinde konsolidasyon saptanır. Toplum kökenli pnömoni ön tanısıyla ampirik antibiyotik tedavisi başlanır, ancak 3 günlük tedaviye rağmen klinik yanıt alınamaz. Toraks BT'de çok sayıda pulmoner nodül izlenir ve klinik olarak en olası tanı invaziv pulmoner aspergilloz olarak değerlendirilir.

Bu tanıyı doğrulamak için yapılması gereken en uygun test hangisidir?

- A) Serum galaktomannan
- B) Bronkoalveoler lavaj (BAL) galaktomannan**
- C) Bronkoalveoler lavaj (BAL) β -D-glukan
- D) Balgam kültürü
- E) Serum β -D-glukan

*Cevap: Doğru yanıt **B şıkkıdır**. C ve E şıkları yanlıştır; çünkü β -D-glukan testi non-spesifiktir. Bu polisakkarit birçok fungal türün (Candida ve Pneumocystis dahil) hücre duvarında bulunduğundan, invaziv pulmoner aspergilloz ile uyumlu olsa da pozitifliği hastalığa özgül değildir. A şıkkı da yanlıştır; balgam kültürleri invaziv pulmoner aspergillozda pozitif olabilir ancak bu durum genellikle enfeksiyonun ileri evrelerinde görülür ve genel duyarlılığı düşük olduğundan ilk tercih edilecek tanı testi değildir. Tanıda önerilen yaklaşım, toraks BT gibi görüntüleme yöntemleri ile birlikte bronkoalveoler lavaj (BAL) galaktomannan testinin kullanılmasıdır.*

Anahtar Nokta: *İnvaziv pulmoner aspergilloz, immünsüprese hastalarda yüksek ateş, öksürük ve pulmoner nodüller ile klasik olarak prezente olur. Tanı, bronkoalveoler galaktomannan testi ve görüntüleme bulgularının birlikte değerlendirilmesi ile konulur.(3)*

KAYNAKLAR

1. Zhang VX, Suoangbaji T, Tsui YM, Sze KM, Lee E, Tian L, et al. Repurposing Resmetirom suppresses MASH-associated hepatocellular carcinoma, with mechanistic implications of MDK/LRP1-mediated metabolic reprogramming and immunosuppression. Hepatology. 2026.
2. Veyre F, De Martin E, Erard D, Francoz C, Elkrief L, Besch C, et al. Recurrence of Primary Sclerosing Cholangitis After Liver Transplantation: A French National Cohort Study Including 571 Patients. Am J Gastroenterol. 2025.
3. Husain S, Camargo JF. Invasive Aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 2019;33(9):e13544.