



Sayı:306

Hazırlayan: Dr. Onur Keskin

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin değerli üyeleri,

Yeni sayımızla yeniden karşınızdayız.

Bu hafta ilk makalemizde, **Gut** dergisinde yayımlanan ve steatotik karaciğer hastalığının yeni sınıflandırmasında henüz yeterince aydınlatılmamış bir fenotip olan kriptojenik SLD'nin klinik özellikleri ile uzun dönem sonuçlarını inceleyen bir çalışmayı ele alıyoruz.

İkinci makalemizde ise **Hepatology** dergisinde yayımlanan, HBeAg negatif kronik hepatit B hastalarında nükleoz(t)id analogu tedavisinin kesilmesinden sonra uygulanan kısa süreli pegile interferon tedavisinin etkinliğini değerlendiren NUC-B çalışmasının dikkat çekici bulgularını sizlerle paylaşıyoruz.

Güncel Gelişmeler bölümümüzde, kronik hepatit D tedavisinde geliştirilen lonafarnibin yeni ilaç başvurusunun FDA tarafından değerlendirmeye alınmasına ilişkin gelişmeye yer veriyoruz.

Genç Hepatologlar İçin Haftanın Sorusu köşemizde, AASLD'nin internet sitesinden seçtiğimiz yeni bir soru sizleri bekliyor. Ayrıca geçen haftanın sorusunun açıklamalı yanıtını da bu sayımızda bulabilirsiniz.

Keyifli okumalar dileriz!

MAKALE ÖZETLERİ

Kriptojenik SLD: Metabolik Risk Olmadan Karaciğer Hasarı

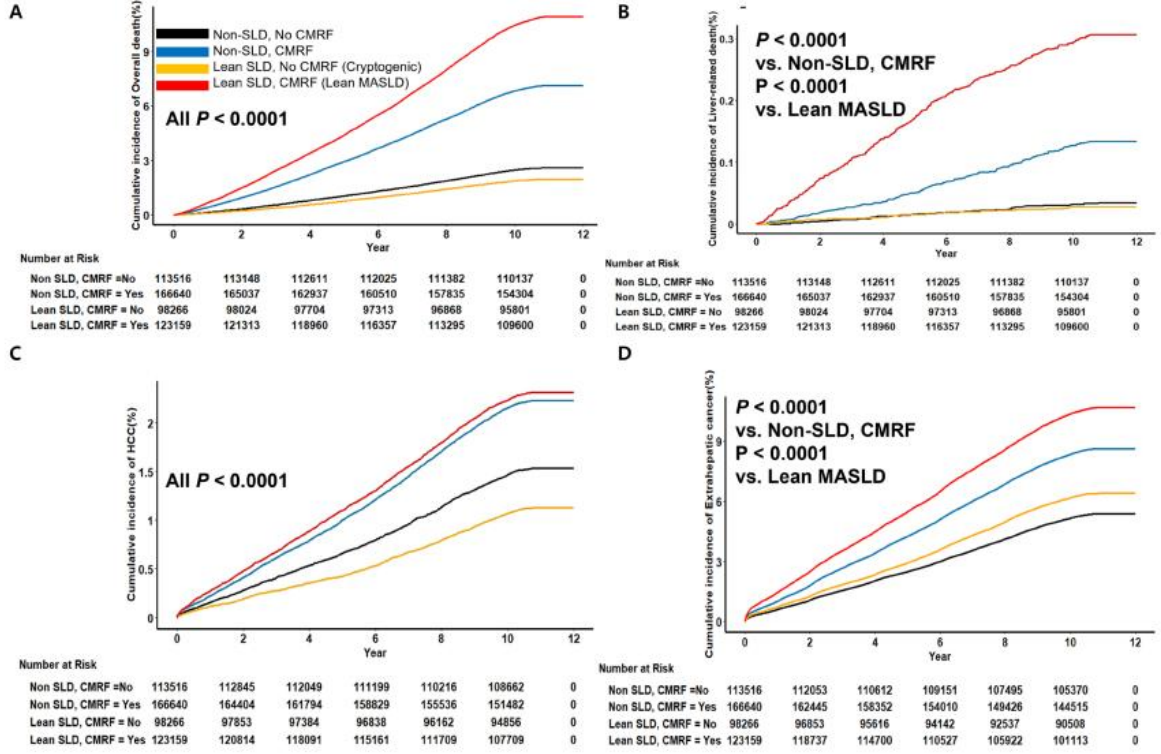
Yoon ve arkadaşlarının *Gut* dergisinde yayımlanan '*Cryptogenic steatotic liver disease: a lean phenotype associated with increased liver-related mortality*' isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

Bu çalışmada kardiyometabolik risk faktörü bulunmayan zayıf bireylerde görülen kriptojenik steatotik karaciğer hastalığının (SLD) klinik özellikleri ve uzun dönem sonuçları araştırılmıştır. Kriptojenik SLD; aşırı alkol tüketimi, viral hepatit veya bilinen diğer önemli nedenler olmaksızın gelişen ve kardiyometabolik risk faktörü eşlik etmeyen zayıf SLD olarak tanımlanmıştır. Çalışmada UK Biobank, NHANES, Kore Ulusal Sağlık Sigortası ve manyetik rezonans elastografi verilerini içeren beş çok uluslu kohorttan toplam 693.936 katılımcı değerlendirilmiştir. Hepatik steatoz MR-PDFF, hepatik steatoz indeksi, kontrollü atenüasyon parametresi, ultrasonografi veya manyetik rezonans elastografiyle belirlenmiş; uzun dönem sonuçlar Cox regresyon ve Fine–Gray modelleriyle incelenmiştir.

- UK Biobank MR-PDFF kohortundaki 30.847 katılımcının 1.195'inde zayıf (lean) SLD saptanmış; bunların %13,7'si kriptojenik SLD, %86,3'ü zayıf MASLD olarak sınıflandırılmıştır. Kriptojenik SLD'nin zayıf SLD içindeki prevalansı kohortlar arasında %9,8–44,4 arasında değişmiştir.
- Kriptojenik SLD'li bireylerde, SLD ve kardiyometabolik risk faktörü bulunmayanlara kıyasla beden kitle indeksi ve bel çevresi daha yüksek; ALT, GGT, trigliserid ve HDL düzeyleri daha olumsuz bulunmuştur.
- Kriptojenik SLD grubunda hepatic inflamasyonu yansıtan cT1 değeri daha yüksek saptanmış (711,3±55,1'e karşı 674,0±41,1 ms; $p<0,0001$); manyetik rezonans elastografi kohortunda fibrozis yükünün de arttığı gösterilmiştir.
- UK Biobank MR-PDFF kohortunda PNPLA3 (%57,3'e karşı %37,7) ve TM6SF2 (%31,1'e karşı %13,1) risk varyantları kriptojenik SLD'de daha sık bulunmuştur.
- Kriptojenik SLD, karaciğer ilişkili ölüm riskinde KNHIS kohortunda 2,5 katlık artışla ilişkili bulunmuştur (HR 2,5; %95 GA 1,41–4,33). Benzer ilişki UK Biobank kohortunda da görülmüş (HR 13,2), ancak yalnızca bir olaya dayanması nedeniyle güven aralığı geniş bulunmuştur.

Kriptojenik SLD, belirgin kardiyometabolik bozukluk bulunmasa bile genetik yatkınlık, hepatic inflamasyon, fibrozis ve karaciğer ilişkili mortaliteyle bağlantılı klinik açıdan önemli bir fenotip olarak görünmektedir. Bununla birlikte, steatozun bazı kohortlarda dolaylı indekslerle belirlenmesi, alkol tüketiminin öz bildirimine dayanması ve olay sayısının düşüklüğü sonuçların temkinli yorumlanmasını gerektirmektedir. (1)

Çalışmanın bulgularını özetleyen şekil aşağıdadır.



NA Kesilmesi Sonrası Pegile İnterferon ile Artan HBsAg Kaybı

Thursz ve arkadaşlarının *Hepatology* dergisinde yayımlanan 'Nucleos(t)ide withdrawal versus nucleos(t)ide withdrawal with adjuvant pegylated-interferon in HBeAg-negative hepatitis B virus infection (NUC-B trial)' isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

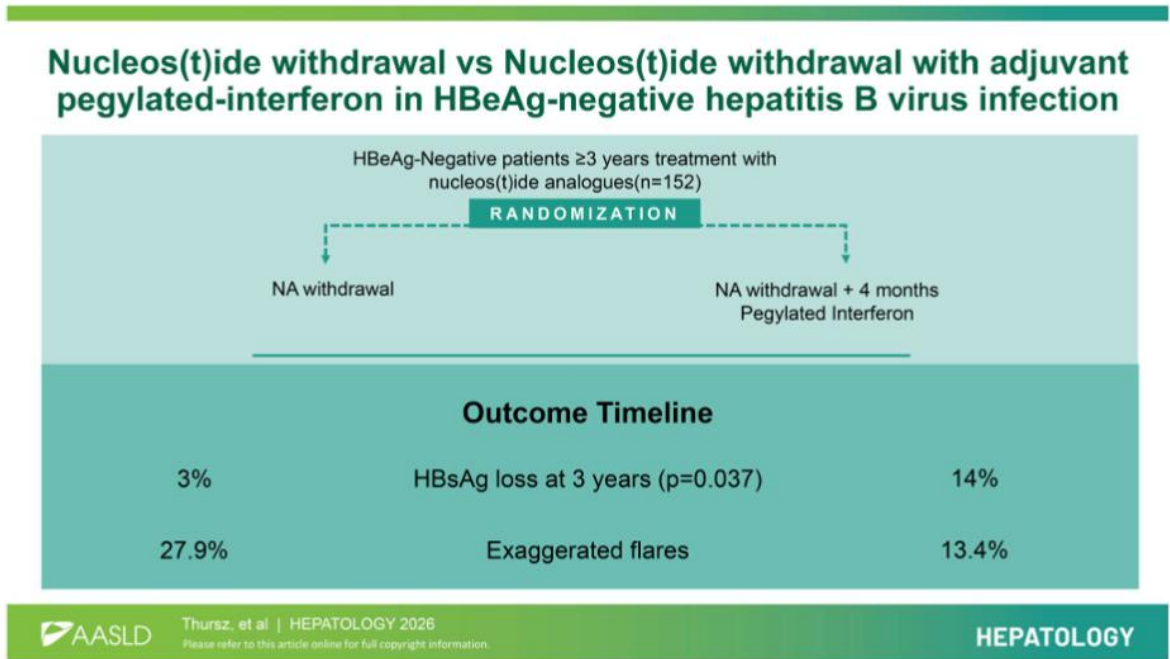
NUC-B çalışmasında, HBeAg negatif kronik hepatit B hastalarında nükleoz(t)id analogu (NA) tedavisinin kesilmesine kısa süreli pegile interferon alfa (PEG-IFN α) eklenmesinin fonksiyonel kür üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu açık etiketli, randomize, çok merkezli çalışmaya sirozu bulunmayan, en az üç yıldır NA kullanan ve en az iki yıldır HBV DNA düzeyi <400 IU/mL olan 156 hasta dahil edilmiştir. Hastalar, yalnızca NA tedavisinin kesildiği kontrol koluna (n=82) veya NA kesildikten dört hafta sonra başlanan, haftada 180 μ g dozunda 16 haftalık PEG-IFN α koluna (n=74) randomize edilmiştir. **Birincil sonlanım noktası üçüncü yıldaki doğrulanmış HBsAg kaybı** olarak belirlenmiştir.

- Üçüncü yılda HBsAg kaybı, PEG-IFN α kolundaki hastaların %14,3'ünde, kontrol kolundakilerin ise %3,0'ında gerçekleşmiştir (OR 5,39; %95 GA 1,11–26,19; p=0,037).
- Tüm izlem boyunca HBsAg kaybı oranları sırasıyla %13,5 ve %3,7 olmuş; PEG-IFN α ile HBsAg kaybı olasılığı yaklaşık 5,7 kat artmıştır (HR 5,68; p=0,025).

- Üçüncü yıldaki geometrik ortalama kantitatif HBsAg düzeyi PEG-IFN α kolunda daha düşük bulunmuştur (115,14'e karşı 357,86 IU/mL; p=0,031).
- Klinik remisyon oranı PEG-IFN α kolunda %58,6, kontrol kolunda %49,2 olarak saptanmış; ancak fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p=0,37).
- NA tedavisine yeniden başlama gereksinimi PEG-IFN α kolunda daha düşük olmakla birlikte fark anlamlı bulunmamıştır (%28,4'e karşı %34,9; p=0,13).
- Hepatit alevlenmeleri PEG-IFN α ile belirgin olarak azalmıştır (%13,4'e karşı %27,9; OR 0,38; p=0,028). Hiçbir hastada hepatik dekompanzasyon gelişmemiş veya karaciğer nakli gerekmemiştir.

Sonuçlar, NA kesilmesinden dört hafta sonra uygulanan 16 haftalık PEG-IFN α tedavisinin HBsAg kaybını artırırken ciddi alevlenmeleri azaltabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, hedeflenen 240 hasta yerine 156 hastanın alınması, üçüncü yıl verilerinin yalnızca 130 hastada bulunması ve güven aralıklarının genişliği nedeniyle bulguların daha büyük çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.(2)

Çalışmanın görsel abstraktı aşağıdadır



GÜNCEL GELİŞMELER

Lonafarnib için FDA değerlendirme süreci başladı

ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), EIT Pharma tarafından kronik hepatit D tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen lonafarnibe ilişkin yeni ilaç başvurusunu (NDA) kabul ederek kapsamlı değerlendirme sürecini başlattı. Ağızdan kullanılan ve HDV yaşam döngüsünün temel bir basamağını hedefleyen lonafarnib, onaylanması halinde ABD’de kronik hepatit D için ilk oral tedavi seçeneği olabilir.

Başvuru büyük ölçüde, 21 ülkeden 400’ün üzerinde hastanın dahil edildiği randomize, plasebo kontrollü faz 3 D-LIVR çalışmasının sonuçlarına dayanıyor. Çalışmada lonafarnib temelli rejimler 48 hafta süreyle değerlendirilmiş; 48. haftada HDV RNA düzeyinde en az 2 log azalma ile ALT normalizasyonunun birlikte sağlanması şeklinde tanımlanan birleşik birincil sonlanım noktasına, plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde ulaşılmıştı.

Bununla birlikte şirketin açıklamasında güncel sayısal etkinlik sonuçları, ayrıntılı güvenlik verileri, önerilen doz ve tedavi süresi ile FDA’nın karar tarihi paylaşılmadı. Daha önce Çığır Açan Tedavi, Hızlandırılmış Değerlendirme ve Yetim İlaç statüleri alan lonafarnib henüz FDA veya başka bir düzenleyici otorite tarafından kronik hepatit D tedavisi için onaylanmış değil. Dolayısıyla başvurunun kabulü, ruhsat onayı anlamına gelmiyor; tedavinin yarar-risk dengesi FDA değerlendirmesi sonrasında netleşecek

GENÇ HEPATOLOGLAR İÇİN HAFTANIN SORUSU

Astım öyküsü bulunan 21 yaşındaki bir kadın, anormal karaciğer testleri nedeniyle aile hekiminin yönlendirmesiyle acil servise başvuruyor. Birkaç gündür devam eden halsizlik tarifliyor. Alkol kullanmadığını ve herhangi bir takviye almadığını belirtiyor. Hem hasta hem de ev arkadaşı parasetamol kullanmadığını ifade ediyor.

Başvuru sırasındaki laboratuvar sonuçları:

WBC: 14,4

Hemoglobin: 9,7 g/dL

Trombosit: 289.000/ μ L

INR: 2,1

AST: 203 U/L

ALT: 61 U/L

Alkalen fosfataz: 21 U/L

Total bilirubin: 7,7 mg/dL (direkt bilirubin: 2,3 mg/dL)

Serum parasetamol düzeyi saptanabilir sınırın altındadır. Abdomen BT’de **hepatik steatoz** izlenmektedir.

İzleyen 24 saat içinde hastanın klinik durumu kötüleşmiş ve uykuya eğilimli hâle gelmiştir.

İleri incelemelerde:

Hepatit A, B ve C serolojileri: Negatif
EBV ve CMV testleri: Negatif
Ferritin: 1.447 ng/mL
Serüloplazmin: 14 mg/dL (normal aralık: 20–50 mg/dL)
LDH: 1.995 U/L
Retikülosit oranı: %9,8
Haptoglobin: 7 mg/dL
Serum bakırı: 201 µg/dL
Coombs testi: Negatif

Hasta yeniden değerlendirildiğinde asteriksis saptanıyor.

Aşağıdakilerden hangisi tedavide en uygun sonraki adımdır?

- A. Yüksek doz kortikosteroid tedavisine başlamak
- B. Gecikmeden D-penisilamin ile şelasyon tedavisine başlamak
- C. Tanıyı doğrulamak için karaciğer biyopsisi yapmak
- D. N-asetilsistein infüzyonuna başlamak
- E. Hastayı acil karaciğer nakli açısından değerlendirmek üzere yönlendirmek

Cevap: Önümüzdeki hafta açıklamalı olarak verilecektir.

GEÇEN HAFTAKİ SORUNUN CEVABI

37 yaşında, bilinen herhangi bir hastalık öyküsü olmayan kadın hasta, 40 hafta 5 günlük gebeliğin ardından spontan vajinal doğum yapmıştır. Gebeliğinin 38. haftasında yeni başlayan hipertansiyon ve hafif proteinüri saptanmış, ancak doğum öncesinde antihipertansif tedavi gereksinimi olmamıştır.

*Doğum sonrası dönemde uterin atoniye bağlı kanama gelişmiş; hasta uterotonik ajanlar ve kan transfüzyonu ile tedavi edilmiştir. Doğumdan sonraki akşam saatlerinde, giderek artan dozlarda vazopressör desteği gerektiren persistan hipotansiyon gelişmiştir. Buna karşın hastanın bilinç durumu korunmuştur. Yapılan BT anjiyografide **spontan subkapsüler hepatik hemoraji ve hemoperitoneum** saptanmış ve hasta acil cerrahiye alınmıştır.*

Laboratuvar incelemelerinde:

- Trombosit: **72.000/µL**
- Lökosit: **23.000/µL**
- LDH: **1.850 U/L**
- Haptoglobin: **saptanamayacak düzeyde**
- Hemoglobin: **9 g/dL**

- *INR: 1,43*
- *Fibrinojen: 180 mg/dL*
- *Albümin: 2,4 g/dL*
- *AST: 630 U/L*
- *ALT: 495 U/L*
- *Total bilirubin: 2,6 mg/dL*
- *Direkt bilirubin: 0,7 mg/dL*
- *Bikarbonat: 9 mEq/L*
- *Laktat: 18 mmol/L*
- *Anyon açığı: 40*
- *Kreatinin: 2,04 mg/dL*

Bu hastada en olası tanı aşağıdakilerden hangisidir?

- A. HELLP sendromu (Hemoliz, Karaciğer Enzimlerinde Yükselme ve Trombositopeni)***
- B. Trombotik trombositopenik purpura (TTP)***
- C. Gebeliğin akut yağlı karaciğer hastalığı (AFLP)***
- D. Eklampsisi***

A. HELLP [Hemoliz, Yüksek Karaciğer Enzimleri ve Düşük Trombosit Sayısı]

Bu hastada doğum öncesinde hipertansiyon ve proteinüri bulunması, ayrıca laboratuvar incelemelerinde belirgin hemoliz bulgularının saptanması (yüksek LDH, düşük haptogloblin ve artmış indirekt bilirubin), HELLP sendromunu düşündürmektedir. HELLP sendromunun tanı ölçütleri arasında LDH >600 U/L, trombosit sayısı <100.000/ μ L ve AST/ALT düzeylerinin normal üst sınırın iki katından fazla olması yer alır. Spontan subkapsüler hepatik kanama, HELLP sendromunun nadir fakat ağır bir komplikasyonudur. HELLP sendromu olgularının yaklaşık %20'si doğumdan sonraki ilk 48 saat içinde ortaya çıkar.

Patofizyolojide plasental perfüzyonun azalması, sonuçta trombosit agregasyonu ve endotel fonksiyonlarının bozulmasına yol açar. Karaciğerde hepatik sinüzoidlerde fibrin birikimi gelişir. Bu durum sinüzoidal obstrüksiyona ve ardından iskemiye neden olur; nadir olgularda süreç hepatik rüptürle sonuçlanabilir.

Trombotik trombositopenik purpura (TTP) doğru değildir; çünkü hemoliz ve trombositopeniye yol açabilmesine rağmen karaciğerde subkapsüler kanamaya neden olması beklenmez.

Gebeliğin akut yağlı karaciğer hastalığı (AFLP) doğru değildir; çünkü genellikle belirgin INR yüksekliğiyle seyreden ağır koagülopati ve ensefalopati gibi akut karaciğer yetmezliği bulgularıyla ortaya çıkar. Klinik tablolar arasında belirli ölçüde örtüşme bulunmakla birlikte, AFLP klasik olarak hemolizle ilişkili değildir.

Eklampsisi doğru değildir; çünkü hastada preeklampsiyle ilişkili bulgular bulunmasına rağmen nöbet gelişmemiştir

KAYNAKLAR

1. Yoon EL, Lee HY, Lee J, Oh JH, Hwang I, Park CH, et al. Cryptogenic steatotic liver disease: a lean phenotype associated with increased liver-related mortality. *Gut*. 2026.
2. Thursz M, Lemoine M, Brown A, Carey I, Message J, Kennedy P, et al. Nucleos(t)ide withdrawal versus nucleos(t)ide withdrawal with adjuvant pegylated-interferon in HBeAg-negative hepatitis B virus infection (NUC-B trial). *Hepatology*. 2026.