

Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı (MASLD) ve Steatohepatit (MASH) Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar

Ali Emre Bardak¹, Nazlı Begüm Öztürk², Ahmet Gürakar³, Önder Ekmen⁴

¹ Boston Medical Center – Brighton, İç Hastalıkları Bölümü, Boston, MA, ABD

² Saint Louis Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bölümü, St. Louis, MO, ABD

³ Johns Hopkins Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bölümü, Baltimore, MD, ABD

⁴ İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

Özet

Karaciğer yağlanması dünyada ve ülkemizde en sık görülen kronik karaciğer hastalığıdır. Uzun yıllar yalnızca kilo vermeye yönetilen bu hastalık için 2024 ve 2025 yıllarında ilk iki ilaç onaylandı. Bu yazı, hastalığın seyrini ve tanı yaklaşımını özetlemekte, yaşam tarzı değişikliğinden bariatrik cerrahiye kadar tedavi seçeneklerini ele almakta ve karaciğere yönelik ilk onaylı ilaç olan resmetirom ile bir bağırsak hormonunun kopyası olan semaglutid başta olmak üzere GLP-1 tabanlı tedavileri ayrıntılı biçimde tartışmaktadır. İlaç dışı tedaviler, tedavi seçimini yönlendiren ilkeler ve halen yanıt bekleyen sorular da özetlenmiştir.

Giriş

Karaciğer yağlanması uzun yıllar zararsız bir rastlantı bulgusu gibi görüldü. Ultrasonografide karaciğerinin biraz yağlı olduğunu öğrenen pek çok kişi bunu bir hastalıktan çok geçici bir uyarı olarak algıladı. Bugün tablo farklıdır. Yağlı karaciğer hastalığı dünyada en sık görülen kronik karaciğer hastalığıdır ve erişkinlerin yaklaşık üçte birini etkilemektedir¹. Ülkemizde durum daha da dikkat çekicidir. Yüz binden fazla sağlık kontrolü başvurusunun incelendiği bir çalışmada ultrasonografi ile karaciğer yağlanması sıklığı %48 bulunmuş ve bu oranın on yıl içinde belirgin biçimde arttığı gösterilmiştir². Obezite ve tip 2 diyabetin yaygınlığı göz önüne alındığında Türkiye bu hastalık için yüksek riskli ülkeler arasındadır.

Hastalığın adı da değişti. 2023 yılında uluslararası bir uzlaşıyla “alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)” terimi bırakılarak yerine “metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD)” benimsendi³. Yeni ad hastalığı neyin olmadığıyla değil neyle ilişkili olduğuyla tanımlar. Karaciğerde yağ birikimine Tablo 1’de sıralanan kardiyometabolik risk etmenlerinden en az birinin eşlik etmesi tanı için yeterlidir. İltihabın ve hücre hasarının eklendiği daha ciddi biçim ise “metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit (MASH)” olarak adlandırılır. Bu yazıda hastalığın nasıl ilerlediğini kısaca özetledikten sonra tedavideki güncel yaklaşımları, özellikle son iki yılda onaylanan ilaçları ve GLP-1 tabanlı tedavileri ele alacağız.

Ölçüt	Eşik değeri
Vücut ağırlığı ve bel çevresi	Beden kitle indeksi ≥ 25 kg/m ² veya bel çevresi erkeklerde >94 cm, kadınlarda >80 cm
Kan şekeri	Açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dL, tokluk (2. saat) ≥ 140 mg/dL, HbA1c $\geq 5,7$ ya da tip 2 diyabet tanısı veya tedavisi
Kan basıncı	$\geq 130/85$ mmHg veya tansiyon ilacı kullanımı
Trigliserid	≥ 150 mg/dL veya trigliserid düşürücü ilaç kullanımı
HDL kolesterol	Erkeklerde ≤ 40 mg/dL, kadınlarda ≤ 50 mg/dL veya ilaç kullanımı

Tablo 1. MASLD tanısı için kardiyometabolik ölçütler. Görüntüleme veya biyopsi ile gösterilen karaciğer yağlanmasına bu ölçütlerden en az birinin eşlik etmesi tanı koydurur. Günlük alkol tüketimi kadınlarda 20 g, erkeklerde 30 g üzerindeyse alkolle ilişkili biçimler düşünlür³.

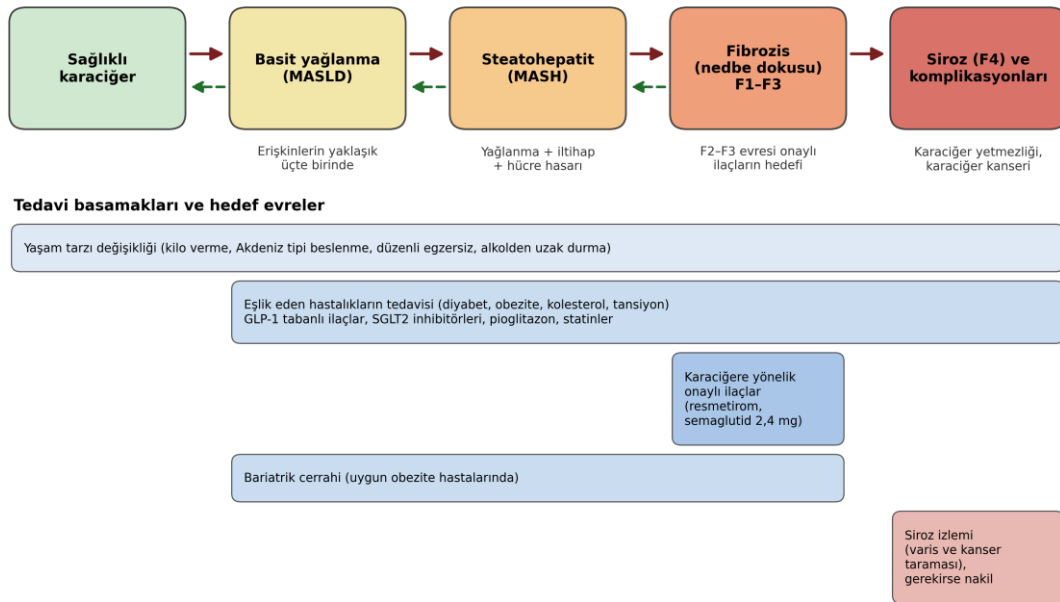
Hastalık Nasıl İlerler ve Fibrozisin Önemi

Karaciğer hücrelerinde yağ birikmesi (steatoz) tek başına genellikle sessiz seyreder. Ancak yağla yüklenen hücrelerin bir kısmında iltihap ve hasar gelişir. Bu durum MASH’tır ve MASLD’li kişilerin yaklaşık beşte biri

ila dörtte birinde görüldüğü tahmin edilmektedir⁴. Sürekli hasar gören karaciğer, yaralanan derinin nedbe bırakması gibi, onarım sırasında bağ dokusu üretir. Bu nedbe dokusuna fibrozis denir ve F0 (yok) ile F4 (siroz) arasında evrelenir (Şekil 1). Uzun dönemde hastanın kaderini belirleyen şey karaciğerdeki yağın miktarı değil fibrozisin evresidir. F2 ve üzeri fibrozisi olan kişilerde siroz, karaciğer yetmezliği ve karaciğer kanseri riski belirgin biçimde artar. Bu nedenle bugün tüm tedavi kılavuzları F2–F3 evresindeki MASH hastalarını riskli grup olarak tanımlar ve yeni ilaçların hedef kitlesi de bu gruptur^{4,5}.

Unutulmaması gereken bir gerçek daha var. MASLD hastalarının çoğu karaciğerden değil kalp ve damar hastalıklarından hayatını kaybeder⁶. Dolayısıyla iyi bir tedavi planı yalnızca karaciğeri değil kan şekeri, kan basıncını, kolesterolü ve vücut ağırlığını birlikte ele almalıdır.

Fibrozisin evresini belirlemek için artık her hastaya karaciğer biyopsisi yapılmamaktadır. Yaş, karaciğer enzimleri ve trombosit sayısından hesaplanan FIB-4 skoru ilk adımdır. Skoru ara ya da yüksek çıkan hastalarda karaciğer sertliğini ölçen elastografi (FibroScan gibi) veya ELF (Enhanced Liver Fibrosis, kanda üç bağ dokusu belirtecinin birlikte ölçüldüğü bir fibrozis testi) gibi kan testleriyle değerlendirme derinleştirilir^{5,7}. Diyabeti, obezitesi ya da birden fazla metabolik risk etmeni olan kişilerin bu basamaklı yaklaşımla taranması önerilmektedir.



Şekil 1. MASLD'nin evreleri ve her evrede öne çıkan tedavi basamakları. Kırmızı oklar hastalığın ilerleyişini, yeşil kesikli oklar erken evrelerde geri dönüş olasılığını gösterir. Yaşam tarzı değişikliği bütün evrelerde tedavinin zeminidir. Karaciğere yönelik onaylı ilaçlar sirozu olmayan F2–F3 fibrozisli MASH hastaları için ruhsatlıdır. Sirozda onaylı bir karaciğer ilacı henüz yoktur.

Tedavinin Temeli Hala Yaşam Tarzıdır

İlaç tedavisindeki gelişmeler ne kadar heyecan verici olsa da yaşam tarzı değişikliği hastalığın her evresinde tedavinin zeminini oluşturur. Kilo kaybı ile karaciğerdeki düzelme arasında doğrudan bir ilişki vardır. Vücut ağırlığının %5'ini vermek karaciğer yağını azaltır, %7'lik kayıp MASH'ın gerilemesini sağlayabilir, fibrozisin gerilemesi için ise çoğunlukla %10 ve üzeri kilo kaybı gerekir⁸. Biyopsilerle yapılan bir çalışmada %10'dan fazla kilo veren hastaların %90'ında MASH gerilemiş, %45'inde fibrozis düzelmiştir⁸. Beslenme tarzı olarak en tutarlı kanıt Akdeniz tipi beslenmeye aittir. Şekerli içeceklerden ve işlenmiş gıdalardan uzak durmak, haftada 150–300 dakika orta yoğunlukta egzersiz yapmak ve buna direnç egzersizlerini eklemek, kilo kaybı olmasa bile karaciğer yağını azaltır^{4,5}. Fibrozisi olan hastaların alkolden tamamen uzak durması önerilir.

Sorun bu hedeflerin bilinmemesi değil, sürdürülmesinin zor olmasıdır. Dizayn edilmiş programlara katılanların bile bir yıl içinde %10'dan azı etkili kilo kaybına ulaşır ve bunu beş yıl koruyabilenlerin oranı yarının altındadır⁵. İlaç tedavisine duyulan gereksinim tam da bu noktada doğar.

Eşlik Eden Hastalıkların Tedavisi ve Uzun Süredir Kullanılan İlaçlar

Diyabet ve obezite tedavisinde kullanılan bazı ilaçların karaciğere de yararı vardır. Pioglitazon, tip 2 diyabetli MASH hastalarında karaciğer dokusunu iyileştirdiği gösterilmiş eski bir ilaçtır. Kilo alımı ve ödem gibi yan etkileri kullanımını sınırlar, ancak kılavuzlar diyabeti olan MASH hastalarında hala bir seçenek olarak sunar^{4,9}. E vitamini (günde 800 IU) diyabeti olmayan, biyopsi ile kanıtlanmış MASH hastalarında steatohepatiti geriletmiştir, fibrozis üzerine etkisi ise gösterilememiştir⁹. SGLT2 inhibitörleri karaciğer yağını ve enzimlerini azaltır, kalp ve böbrek koruyucu etkileri iyi bilinir, ancak fibrozise etkilerini gösteren biyopsi verisi yoktur. Metforminin karaciğer dokusuna yararı yoktur. Statinler kolesterol tedavisinin temelidir, MASLD'de ve kompanse sirozda bile güvenlidir ve karaciğer hastalığı gerekçesiyle kesilmemelidir^{4,6}. Bu ilaçların ortak özelliği karaciğer için değil eşlik eden hastalıklar için ruhsatlı olmalarıdır. 2024 yılına kadar MASH için özel olarak onaylanmış tek bir ilaç bile yoktu.

Karaciğere Yönelik İlk Onaylı İlaç, Resmetirom

Resmetirom, karaciğere seçici olarak etki eden bir tiroid hormonu reseptör beta (THR-β) agonistidir. Tiroid hormonu karaciğerde yağ yakımını hızlandırır, ancak bu etkinin bütün vücutta artması kalp ve kemik üzerinde istenmeyen sonuçlar doğurur. Resmetirom etkisini büyük ölçüde karaciğerle sınırlayarak yağ asitlerinin mitokondride yakılmasını artırır, yeni yağ yapımını baskılar ve LDL kolesterolü düşürür¹⁰. MAESTRO-NASH çalışmasında biyopsi ile kanıtlanmış MASH ve F1B–F3 fibrozisi olan 966 hasta 52 hafta boyunca resmetirom veya plasebo aldı. MASH'ın fibrozis kötüleşmeden gerilemesi 100 mg dozunda %29,9, plaseboda %9,7 oranında görüldü. Fibroziste en az bir evre düzelme ise sırasıyla %25,9 ve %14,2 idi¹¹. LDL kolesterol %13–16 azaldı. En sık yan etkiler ishal ve bulantıydı ve bunlar genellikle ilk haftalarda görüldü.

Bu sonuçlarla resmetirom Mart 2024'te ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından sirozu olmayan, orta–ileri fibrozisli (F2–F3) MASH hastaları için onaylanan ilk ilaç oldu. Avrupa Komisyonu koşullu ruhsatı Ağustos 2025'te verdi¹². Günde bir kez ağızdan alınır, doz 100 kg altındaki hastalarda 80 mg, üzerindekielerde 100 mg'dır. Onay, biyopsi bulgularındaki düzelmeye dayanan hızlandırılmış bir onaydır. Sirozun, karaciğer yetmezliğinin ve ölümün azaldığını gösteren uzun dönem sonuçlar hala beklenmektedir ve tedavi edilen hastaların yaklaşık dörtte üçünün 52 haftada histolojik hedefe ulaşmadığı unutulmamalıdır^{11,13}. Resmetirom ülkemizde ruhsatlı değildir ve eczanelerde bulunmamaktadır.

Bir Bağırsak Hormonundan Karaciğer İlacına, GLP-1 Reseptör Agonistleri

GLP-1 (glukagon benzeri peptit-1) yemekten sonra ince bağırsaktan salgılanan bir hormondur. Pankreastan insülin salınımını artırır, glukagonu baskılar, mide boşalmasını yavaşlatır ve beyindeki iştah merkezlerine doyumluk sinyali gönderir. Doğal GLP-1 kanda birkaç dakika içinde parçalanır. İlaç olarak geliştirilen GLP-1 reseptör agonistleri bu hormonun dayanıklı kopyalarıdır. Günde bir kez uygulanan liraglutid ile başlayan bu sınıf, haftada bir uygulanan semaglutid ile diyabet ve obezite tedavisinde yaygınlaşmıştır.

Karaciğer hücrelerinde GLP-1 reseptörü bulunmaz. Bu nedenle GLP-1 ilaçlarının karaciğere yararı doğrudan değil, büyük ölçüde dolaylıdır¹⁴. Kilo kaybı ve iştah azalması karaciğere ulaşan yağ asidi yükünü düşürür, insülin direncinin azalması karaciğerde yeni yağ yapımını frenler, yağ dokusundan salınan iltihap aracıları azalır. Bu dolaylı etkilerin toplamı biyopside ölçülebilir bir düzelmeye dönüşür.

İlk ipuçları 2016'da yayımlanan ve liraglutidin kullanıldığı LEAN çalışmasından geldi¹⁵. Ardından günlük 0,4 mg semaglutid ile yürütülen faz 2 çalışmasında MASH'ın gerilemesi %59'a ulaştı, plaseboda ise %17'de kaldı¹⁶. Asıl dönüm noktası ESSENCE çalışmasıdır. Bu faz 3 çalışmada MASH ve F2–F3 fibrozisi olan 1197

hasta haftada bir 2,4 mg semaglutid ya da plaseboya rastgele atandı. İlk 800 hastanın 72. haftadaki biyopsileri değerlendirildiğinde MASH'ın fibrozis kötüleşmeden gerilemesi semaglutid grubunda %62,9, plasebo grubunda %34,3 bulundu. Fibroziste en az bir evre düzelme oranları sırasıyla %36,8 ve %22,4 idi. Her iki hedefe birlikte ulaşan hasta oranı %32,7'ye karşı %16,1 olarak bildirildi. Semaglutid alan hastalar vücut ağırlıklarının ortalama %10,5'ini verdi, plasebo grubunda bu oran %2 idi¹⁷. Yarar diyabeti olan ve olmayan hastalarda benzerdi (Şekil 2).

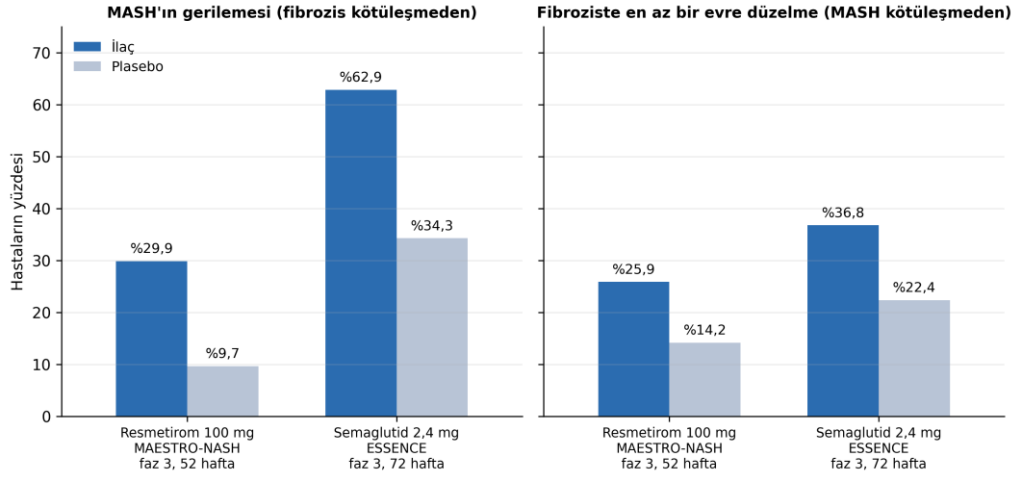
Bu sonuçlarla semaglutid 2,4 mg Ağustos 2025'te FDA tarafından sirozu olmayan F2–F3 MASH hastaları için onaylanan ikinci ilaç ve ilk GLP-1 tabanlı karaciğer ilacı oldu¹⁸. Avrupa'da ise Mart 2026'da aynı endikasyonla koşullu ruhsat aldı¹⁹. Her iki onay da biyopsi bulgularına dayanır. ESSENCE çalışmasının 240 haftaya uzanan ikinci bölümü siroza ilerleme ve karaciğerle ilişkili olaylar üzerindeki etkiyi ortaya koyacaktır.

GLP-1 tabanlı tedavinin MASH hastası için çekici yönü karaciğerle sınırlı değildir. Kalp damar hastalığı olan, diyabeti olmayan 17.604 fazla kilolu ya da obez kişinin izlendiği SELECT çalışmasında semaglutid, kalp krizi, inme ve kalp damar nedenli ölümden oluşan bileşik sonlanımı %20 azaltmıştır²⁰. MASLD hastalarının başlıca ölüm nedeninin kalp damar hastalıkları olduğu hatırlanırsa bu bulgunun değeri daha iyi anlaşılır. Kılavuzlar da bu nedenle obezite veya tip 2 diyabetin eşlik ettiği MASH hastalarında GLP-1 tabanlı tedaviyi öncelikli seçenek olarak öne çıkarmaktadır^{4,21,22}.

Yan etkiler bakımındansa bulantı, kusma, ishal ve kabızlık en sık yan etkilerdir ve doz yavaş artırıldığında çoğunlukla hafiftirler. Ayrıca kilo vermeye beraber safra taşı riski artar, pankreatit nadir ama bilinen bir risktir. Kişisel veya ailesel medüller tiroid kanseri öyküsü olanlarda kullanılmaz. Hızlı kilo kaybıyla birlikte kas kütlelerinin bir bölümü de kaybedilir, bu nedenle özellikle yaşlı ve ileri fibrozisli hastalarda yeterli protein alımı ve direnç egzersizi tedavinin parçası olmalıdır¹⁸. İlaç kesildiğinde verilen kilonun yaklaşık üçte ikisi bir yıl içinde geri alınır, dolayısıyla tedavi uzun soluklu düşünülmelidir²³. Sirozlu hastalarda tablo farklıdır. Kompanse MASH sirozunda 48 haftalık semaglutid tedavisi karaciğer yağını azaltmış ancak fibrozisi geriletmemiştir²⁴.

Semaglutid ülkemizde bulunmaktadır. Tip 2 diyabet ve obezite için ruhsatlıdır ve reçeteyle eczanelerden temin edilir; fakat Semaglutidin Türkiye'de MASH tedavisi için onaylanmış bir endikasyonu yoktur. ESSENCE çalışmasında kullanılan haftalık 2,4 mg doz semaglutidin en yüksek idame dozudur ve bu doza 0,25 mg ile başlanarak yaklaşık dört ayda kademeli olarak çıkılır.

Son dönemde adı sıkça duyulan tirzepatid de GLP-1 tabanlı bir ilaçtır. Haftada bir uygulanan bu ilaç GLP-1'e ek olarak bir başka bağırsak hormonu olan GIP'in (glukoza bağımlı insülinotropik polipeptit) reseptörünü de uyarır. Diyabeti olmayan obezite hastalarında semaglutid ile doğrudan karşılaştırıldığı bir çalışmada 72 haftada vücut ağırlığını ortalama %20,2 azaltmış, semaglutid grubunda bu oran %13,7 olmuştur²⁵. MASH ve F2–F3 fibrozisi olan 190 hastanın katıldığı faz 2 SYNERGY-NASH çalışmasında 52 hafta sonunda MASH'ın fibrozis kötüleşmeden gerilemesi en yüksek dozda %62, plaseboda %10 oranında görüldü. Fibroziste en az bir evre düzelme ise %51'e karşı %30 idi²⁶. Bu sonuçlar umut verici olsa da küçük ve kısa süreli bir çalışmaya dayanır ve tirzepatid MASH tedavisi için henüz onaylı değildir. İlacın ciddi karaciğer olaylarını azaltıp azaltmadığını sınavan, yaklaşık 4500 hastalık faz 3 çalışma 2025 sonunda başlamıştır ve sonuçların 2030'dan önce alınması beklenmemektedir²⁷. Tirzepatid ülkemizde tip 2 diyabet ve kilo kontrolü için ruhsatlıdır. Diyabet ya da obezite için tirzepatid kullanan MASLD hastalarında ilacın karaciğere de yarar sağlaması beklenir ve güncel kılavuzlar bu hastalarda tirzepatidi uygun seçenekler arasında saymaktadır^{4,21}.



Şekil 2. Onaylı iki ilacın faz 3 çalışmalarında biyopsiyle değerlendirilen iki ana sonlanım. MAESTRO-NASH 52 haftalık, ESSENCE 72 haftalık sonuçları yansıtır. Hasta grupları ve plasebo yanıtları farklı olduğundan iki ilaç arasında doğrudan karşılaştırma yapılamaz^{11,17}.

İlaç Dışı Tedaviler Daha Yakından

İlaçlar ne kadar etkili olsa da hiçbir yaşam tarzı değişikliğinin yerine geçmez, çalışmaların tümünde ilaçlar beslenme ve egzersiz önerilerinin üzerine eklenmiştir. Bu nedenle ilaç dışı tedavilere biraz daha yakından bakmak gerekir. Beslenmede hedef, günlük enerji alımını 500–1000 kalori azaltarak haftada yarım ile bir kilo arasında yavaş ve kalıcı kilo kaybı sağlamaktır. Kılavuzların en çok kanıt bulduğu beslenme biçimi Akdeniz tipi beslenmedir. Sebze, meyve, baklagil, tam tahıl, zeytinyağı, balık ve kuruyemiş ağırlıklı bu düzen kilo kaybı olmasa bile karaciğer yağını azaltır ve kalp damar riskini düşürür⁴. Şekerli içecekler ve meyve suları en zararlı kalemlerin başında gelir, çünkü içerdikleri fruktoz karaciğerde doğrudan yağa çevrilir. Ultra işlenmiş gıdalar, kırmızı ve işlenmiş et sınırlandırılmalıdır. Kahve bu tablonun olumlu istisnasıdır. Günde üç fincan ve üzeri kahve tüketimi gözlemsel çalışmalarda daha az fibrozis ve daha az karaciğer kaynaklı sorunla ilişkili bulunmuştur, kılavuzlar kahveyi kısıtlamaz^{4,5}. Fibrozisi olan hastalar alkolü tümüyle bırakmalı, sigara içenler bırakmaya yönlendirilmelidir.

Hareket ikinci ayaktır. Haftada 150–300 dakika orta yoğunlukta aerobik egzersiz (tempolu yürüyüş, bisiklet, yüzme) ile haftada iki üç gün direnç egzersizi önerilir. Egzersiz karaciğer yağını kilo kaybından bağımsız olarak azaltır, insülin direncini iyileştirir ve GLP-1 tabanlı ilaçlarla ortaya çıkabilen kas kaybını dengeler^{4,18}. Uzun süre oturmanın kendisi de bağımsız bir risk etmenidir, bu nedenle gün içinde sık sık ayağa kalkmak bile anlamlıdır. Beslenme ve egzersiz değişikliklerinin kalıcı olması için diyetisyen ve hekim eşliğinde yürütülen programlar tek başına verilen tavsiyelerden daha etkilidir⁵.

Bariatrik cerrahi, ilaç dışı seçenekler arasında en güçlü etkiye sahip olandır. Beden kitle indeksi 35'in üzerinde olan ve yaşam tarzı ile ilaç tedavisiyle sonuç alınamayan hastalarda değerlendirilir. Randomize BRAVES çalışmasında bir yıl sonunda MASH gerilemesi cerrahi gruplarında %56–57 iken yoğun yaşam tarzı programındaki hastalarda %16'da kalmıştır²⁸. Biyopsi ile kanıtlanmış MASH'ı olan 1158 hastanın on yıl izlendiği bir gözlemsel çalışmada cerrahi geçiren hastalarda ciddi karaciğer olayları %2,3'e karşı %9,6, kalp damar olayları %8,5'e karşı %15,7 oranında görülmüştür²⁹. Kompanse sirozda cerrahi deneyimli merkezlerde dikkatle planlanmalı, dekompanse sirozda ise yapılmamalıdır. Ameliyatsız endoskopik yöntemler de vardır. Mide balonu, endoskopiyle mideye yerleştirilip serum fizyolojikle şişirilen silikon bir balondur, mide hacmini daraltarak tokluk hissi yaratır ve genellikle altı ay sonra çıkarılır. Endoskopik tüp mide (endoskopik sleeve gastropласти) ise ameliyat kesisi olmadan, midenin içeriden dikişlerle daraltılmasıdır. Bu yöntemler cerrahiden daha az, yaklaşık %10–20 oranında kilo kaybı sağlar, karaciğer üzerine etkilerine ilişkin veriler henüz sınırlıdır ve kılavuzlar bunları MASH tedavisi olarak henüz önermemektedir⁴.

	Resmetirom	Semaglutid 2,4 mg
İlaç sınıfı ve etki	Karaciğere seçici THR-β agonisti. Karaciğerde yağ yakımını artırır, yeni yağ yapımını azaltır, LDL kolesterolü düşürür	GLP-1 reseptör agonisti. İştahı ve kiloyu azaltır, insülin duyarlılığını artırır, karaciğere etkisi büyük ölçüde dolaylıdır
Kullanım	Günde bir kez ağızdan. 100 kg altında 80 mg, üzerinde 100 mg	Haftada bir deri altına enjeksiyon. 0,25 mg ile başlanır, yaklaşık dört ayda 2,4 mg'a çıkılır
Ana çalışma	MAESTRO-NASH, 966 hasta, 52 hafta	ESSENCE, 1197 hasta, ilk 800 hastanın 72. hafta analizi
MASH gerilemesi (ilaç / plasebo)	%29,9 / %9,7	%62,9 / %34,3
Fibroziste düzelme (ilaç / plasebo)	%25,9 / %14,2	%36,8 / %22,4
Kilo etkisi	Anlamlı kilo kaybı yok	Ortalama %10,5 kilo kaybı
Ek yararlar	LDL kolesterolde %13–16 azalma	Kalp krizi, inme ve kalp damar ölümünde %20 azalma (SELECT), kan şekeri kontrolü
Sık yan etkiler	İshal ve bulantı (çoğunlukla ilk haftalarda), safra taşı	Bulantı, kusma, ishal, kabızlık, safra taşı, kas kaybı
Kimde öne çıkar	Belirgin obezitesi olmayan, GLP-1 ilaçlarını kullanamayan ya da zaten kullanan hastalar	Obezite veya tip 2 diyabetin eşlik ettiği hastalar
Türkiye'de durum	Ruhsatlı değil, eczanelerde yok	Diyabet ve obezite için ruhsatlı. MASH tedavisi için onaylanmış bir endikasyonu yok

Tablo 2. Onaylı iki ilacın karşılaştırması. Yüzdelere faz 3 çalışmalarının biyopsiyle değerlendirilen sonuçlarıdır. İki çalışma farklı hasta gruplarında ve farklı sürelerde yürütüldüğü için sonuçlar birbiriyle doğrudan karşılaştırılamaz^{10,11,17,18}.

Hangi Hastaya Hangi Tedavi

Bugünkü bilgilerle tedavi seçimini üç soru belirler. Birincisi fibrozis evresidir. F0–F1 evresinde karaciğere yönelik ilaç önerilmez, yaşam tarzı ve eşlik eden hastalıkların tedavisi yeterlidir. F2–F3 evresinde iki onaylı ilaçtan biri değerlendirilir. F4 evresinde onaylı karaciğer ilacı yoktur, siroz izlemi ve komplikasyonların önlenmesi ön plandadır^{4,22}. İkincisi hastanın metabolik profilidir. Obezite ya da tip 2 diyabet varsa hem karaciğer hem kalp damar yararı nedeniyle semaglutid öne çıkar. Belirgin obezitesi olmayan, GLP-1 ilaçlarını tolere edemeyen ya da bu ilaçları zaten kullanan hastalarda resmetirom mantıklı seçimdir^{14,22}. İki ilacın baştan birlikte kullanılması önerilmemektedir, yetersiz yanıtta ardışık ekleme tartışılabilir²². Üçüncüsü izlemdir. Yanıt biyopsiyle değil, bir yıl sonunda elastografide karaciğer sertliğinin en az %30 azalması ya da ELF skorunda 0,5 puan düşme gibi girişimsel olmayan ölçütlerle değerlendirilir²². Karaciğer enzimlerinin düzelmemesi tek başına tedaviyi kesme nedeni değildir.

Sonuç

Yağlı karaciğer hastalığı yıllarca ilacı olmayan hastalık olarak anıldı. 2024 ve 2025 yıllarında ilk iki ilacın onaylanması bu dönemi kapattı. Resmetirom karaciğere doğrudan yönelen bir tedavi sunarken semaglutid hastalığın kökenindeki metabolik bozukluğu hedefleyerek karaciğerle birlikte kalbi de korumaktadır. Sirozlu hastalar için hala onaylı bir ilaç bulunmamaktadır. Faz 3 aşamasında çok sayıda yeni ilaç vardır ve önümüzdeki yıllarda birden fazla mekanizmayı birleştiren kombinasyon tedavileri ve hastaya göre seçilen bireysel tedavi yaklaşımları öne çıkacak gibi görünüyor¹³. Bugün için öncelik, F2–F3 evresindeki hastaları girişimsel olmayan testlerle erken saptamak, yaşam tarzı değişikliğini sürdürmek ve uygun hastalarda onaylı iki ilaçtan birini bu zemine eklemektir.

Kaynaklar

1. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH). A systematic review. *Hepatology* 2023, 77(4), 1335–1347. doi 10.1097/HEP.0000000000000004
2. Değertekin B, Tozun N, Demir F ve ark. The changing prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in Turkey in the last decade. *Turk J Gastroenterol* 2021, 32(3), 302–312. doi 10.5152/tjg.2021.20062
3. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V ve ark. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol* 2023, 79(6), 1542–1556. doi 10.1016/j.jhep.2023.06.003
4. European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol* 2024, 81(3), 492–542. doi 10.1016/j.jhep.2024.04.031
5. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS ve ark. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2023, 77(5), 1797–1835. doi 10.1097/HEP.0000000000000323
6. Targher G, Valenti L, Byrne CD. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *N Engl J Med* 2025, 393(7), 683–698. doi 10.1056/NEJMra2412865
7. Younossi ZM, Zelber-Sagi S, Lazarus JV ve ark. Global consensus recommendations for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and steatohepatitis. *Gastroenterology* 2025, 169(5), 1017–1032. doi 10.1053/j.gastro.2025.02.044
8. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L ve ark. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015, 149(2), 367–378. doi 10.1053/j.gastro.2015.04.005
9. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV ve ark. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010, 362(18), 1675–1685. doi 10.1056/NEJMoa0907929
10. Chen VL, Morgan TR, Rotman Y ve ark. Resmetirom therapy for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. October 2024 updates to AASLD Practice Guidance. *Hepatology* 2025, 81(1), 312–320. doi 10.1097/HEP.0000000000001112
11. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD ve ark. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis. *N Engl J Med* 2024, 390(6), 497–509. doi 10.1056/NEJMoa2309000
12. European Medicines Agency. Rezdiffra (resmetirom). European public assessment report, koşullu ruhsat 18 Ağustos 2025. ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rezdiffra
13. Li W, Alazawi W, Loomba R. Current and emerging therapeutic landscape for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2026, 11(2), 150–162. doi 10.1016/S2468-1253(25)00260-2
14. Rinella ME, Sookoian S. Therapeutic targets for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. A personalized approach to disease management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2026, 23(6), 460–474. doi 10.1038/s41575-026-01187-8
15. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP ve ark. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN). A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016, 387(10019), 679–690. doi 10.1016/S0140-6736(15)00803-X
16. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K ve ark. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021, 384(12), 1113–1124. doi 10.1056/NEJMoa2028395
17. Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I ve ark. Phase 3 trial of semaglutide in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *N Engl J Med* 2025, 392(21), 2089–2099. doi 10.1056/NEJMoa2413258
18. Bansal MB, Patton H, Morgan TR ve ark. Semaglutide therapy for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. November 2025 updates to AASLD Practice Guidance. *Hepatology* 2025, çevrimiçi yayın. doi 10.1097/HEP.0000000000001608
19. European Medicines Agency. Kayshild (semaglutide). European public assessment report, koşullu ruhsat 26 Mart 2026. ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kayshild
20. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM ve ark. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med* 2023, 389(24), 2221–2232. doi 10.1056/NEJMoa2307563
21. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities. *Standards of Care in Diabetes* 2026. *Diabetes Care* 2026, 49(Suppl 1), S61–S88. doi 10.2337/dc26-S004
22. Younossi ZM, Kalligeros M, Wong VW ve ark. Updated global consensus recommendations for risk stratification, treatment initiation, and response monitoring in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2026, 24(9), 2333–2347. doi 10.1016/j.cgh.2026.03.030
23. Wilding JPH, Batterham RL, Davies M ve ark. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide. The STEP 1 trial extension. *Diabetes Obes Metab* 2022, 24(8), 1553–1564. doi 10.1111/dom.14725
24. Loomba R, Abdelmalek MF, Armstrong MJ ve ark. Semaglutide 2.4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis. A randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023, 8(6), 511–522. doi 10.1016/S2468-1253(23)00068-7
25. Aronne LJ, Horn DB, le Roux CW ve ark. Tirzepatide as compared with semaglutide for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2025, 393(1), 26–36. doi 10.1056/NEJMoa2416394
26. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ ve ark. Tirzepatide for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with liver fibrosis. *N Engl J Med* 2024, 391(4), 299–310. doi 10.1056/NEJMoa2401943
27. ClinicalTrials.gov. A master protocol for a randomized, controlled, clinical trial of multiple pharmacologic agents in adult participants with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease who are at increased risk of developing major adverse liver outcomes. NCT07165028. Eli Lilly and Company, başlangıç Ekim 2025. clinicaltrials.gov/study/NCT07165028

28. Verrastro O, Panunzi S, Castagneto-Gissey L ve ark. Bariatric-metabolic surgery versus lifestyle intervention plus best medical care in non-alcoholic steatohepatitis (BRAVES). A multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2023, 401(10390), 1786–1797. doi 10.1016/S0140-6736(23)00634-7
29. Aminian A, Al-Kurd A, Wilson R ve ark. Association of bariatric surgery with major adverse liver and cardiovascular outcomes in patients with biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis. *JAMA* 2021, 326(20), 2031–2042. doi 10.1001/jama.2021.19569