



Sayı:260

Hazırlayan: Dr. Onur Keskin

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin sayın üyeleri;

Bu haftaki “**Hepatolojide Bu Hafta**” bültenimizde sizleri iki makale özeti bekliyor. İlk olarak, *Journal of Hepatology*'de yayımlanan ve ileri evre siroz hastalarında **rifaksimın tedavisinin etkilerini** ortaya koyan önemli bir çalışmayı ele alacağız.

İkinci makalemiz ise, *Hepatology* dergisinde geçtiğimiz haftalarda yayımlanan ve **erken evre HCC hastalarında ölüm nedenlerini** mercek altına alan kapsamlı bir araştırma. Her hafta olduğu gibi, bu sayımızda da hepatoloji alanındaki **güncel gelişmeleri** sizlerle paylaşacağız. Ayrıca, genç meslektaşlarımız için hazırladığımız “**Genç Hepatologlar için Haftanın Sorusu**” köşemizde, bu haftanın yeni sorusunu yöneltiyor; geçtiğimiz haftanın sorusuna ise detaylı ve açıklamalı yanıt sunuyoruz.

İçeriğimizin hem klinik pratiğinize hem de akademik merakınıza katkı sağlayacağına inanıyoruz.

MAKALE ÖZETLERİ

Rifaximin ileri evre karaciğer sirozunda sağ kalım avantajı sağlıyor mu?

Journal of Hepatology dergisinde yayımlanan ve Fransa’da 17 merkezde yürütülen “**Effect of rifaximin in patients with severe cirrhosis and ascites: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial**” başlıklı çalışma, ileri evre siroz ve asitli hastalarda rifaksimının (RFX) sağkalım üzerindeki etkilerini mercek altına aldı.

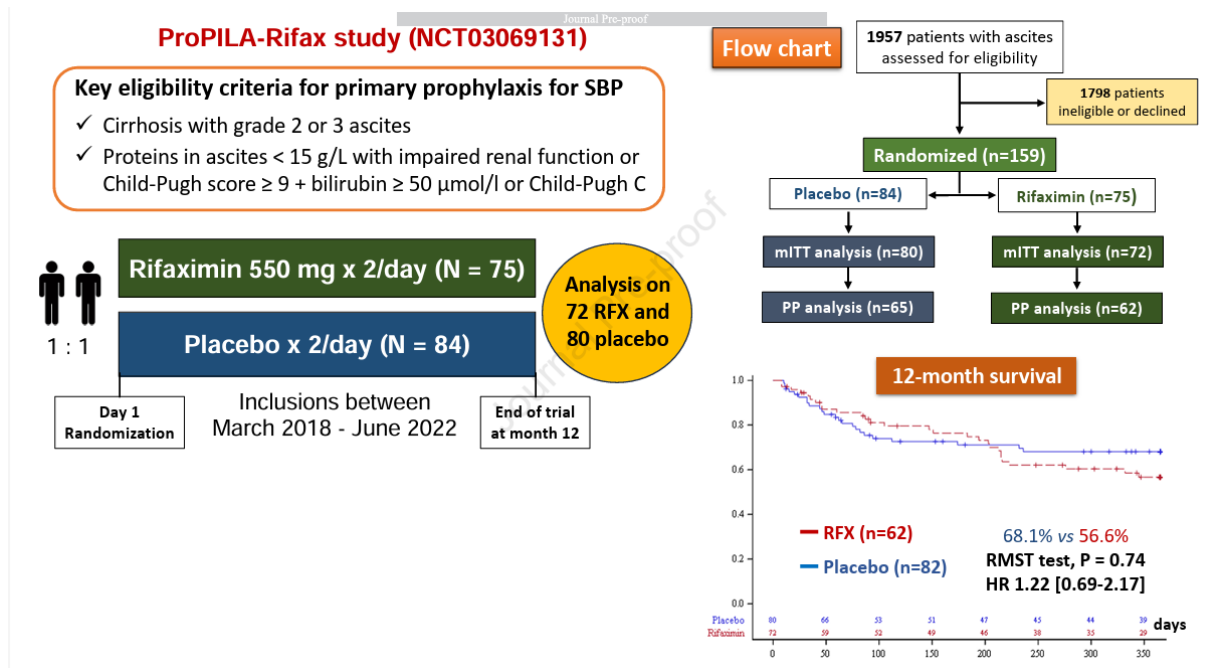
Çalışmaya, evre 2 veya 3 asiti bulunan, asit sıvısı protein düzeyi <15 g/L olan ve spontan bakteriyel peritonit (SBP) için primer profilaksi adayı olan hastalar dahil edildi. Katılımcılar, 12 ay boyunca günde iki kez 550 mg rifaksimın veya plasebo (PBO) almak üzere 1:1 oranında randomize edildi.

Ana bulgular:

- **12 aylık sağkalım:** RFX, plaseboya kıyasla anlamlı fark yaratmadı (%56,6 vs. %68,1; p=0,74).
- **3 ve 6 aylık sağkalım:** Anlamlı iyileşme gözlenmedi.
- **Majör siroz komplikasyonları** (SBP, hepatik ensefalopati, GİS kanama, hepatorenal sendrom) açısından fark yoktu.
- **Per-protokol analizi:** Tedaviye uyum oranı ≥ 75 olan 127 hastada, RFX grubunda 12 aylık karaciğer ilişkili olay insidansı daha düşük bulundu (%54,0 vs. %76,9), ancak bu sonuç sağkalıma yansımadi.

Rifaksimin genel olarak iyi tolere edildi ve ciddi güvenlik sorunu bildirilmedi.

Sonuç olarak ileri siroz ve düşük asit proteini olan hastalarda rifaksimin sağkalımı veya genel komplikasyon oranlarını belirgin şekilde azaltmadığı görülüyor. Ancak tedaviye uyumun, karaciğer komplikasyonlarını azaltma potansiyeli var.(1)



Erken evre HCC’de mortalite nedenleri ve risk faktörleri

ABD’de yürütülen ve Hepatology dergisinde yayınlanan ‘**Causes of mortality among patients with early-stage hepatocellular carcinoma**’ isimli makalenin özeti aşağıdadır

ABD’de dört merkezde 2008–2022 yılları arasında yürütülen bu retrospektif çalışmada, erken evre hepatoselüler karsinom (BCLC 0/A) tanısı alan 1.336 hasta değerlendirildi. Medyan 32,4 aylık takip süresinde 598 hasta (%44,8) yaşamını yitirdi. Ölüm nedenleri incelendiğinde,

vakaların %37'sinin HCC'ye, %19'unun HCC dışı karaciğer ilişkili nedenlere, %30'unun ise diğer nedenlere bağlı olduğu belirlendi. Ölüm zamanlaması gruplar arasında benzerdi: HCC'ye bağlı ölümlerde medyan 24 ay, karaciğer ilişkili ölümlerde 19 ay, diğer nedenlerde ise 23 ay olarak hesaplandı.

Küratif tedavi, hem HCC'ye bağlı mortaliteyi (HR 0,34; %95 GA 0,23–0,48) hem de karaciğer ilişkili mortaliteyi (HR 0,23; %95 GA 0,14–0,38) anlamlı ölçüde azalttı.

HCC'ye bağlı ölüm riskini artıran başlıca faktörler;

AFP düzeyinin 20 ng/mL'nin üzerinde olması (HR 2,19; %95 GA 1,59–3,03) ve

Tümör çapının 3 cm'yi aşması (HR 1,69; %95 GA 1,20–2,37) idi.

Karaciğer ilişkili mortalite ise MASLD etiyojisi (HR 1,99; %95 GA 1,09–3,65), Child-Pugh B siroz (HR 2,64; %95 GA 1,58–4,42) ve ALBI evre 2 (HR 2,47; %95 GA 1,21–5,06) ile anlamlı ilişkili bulundu.

Bu sonuçlar, erken evre HCC'de mortalite nedenlerinin çeşitli olduğunu ancak en sık ölüm nedeninin HCC ilişkili ölümler olduğunu ortaya koyuyor. Ayrıca, küratif tedavinin kanser ilişkili ölümleri azaltmada güçlü bir etkiye sahip olduğunu ve risk faktörlerine göre kişiselleştirilmiş takip ile tedavi stratejilerinin hayati önem taşıdığını vurguluyor.(2)

GÜNCEL GELİŞMELER

DelveInsight yeni yayınlanan analize göre, ortaya çıkan yeni tedavi seçeneklerinin etkisiyle karaciğer fibrozisi pazarının, 2025–2034 tahmin dönemi boyunca yaklaşık %24'lük hızlı bir büyüme göstermesi beklenmektedir. Rekabetin giderek arttığı bu alanda öne çıkan moleküllerden biri de **survodutide**'dir.

Survodutide, çift etkili bir **GLP-1/glukagon reseptör agonisti** olup, MASH ve fibrozis tedavisi için Faz III çalışma aşamasındadır. Ekim 2024'te Boehringer Ingelheim, fibrozisli MASH için LIVERAGE ve sirozlu MASH için LIVERAGE-Cirrhosis olmak üzere LIVERAGE klinik çalışmalarını başlatmıştır. **ABD FDA, non-sirotik MASH'de fibrozis tedavisi için Survodutide'a Çığır Açan Tedavi (Breakthrough Therapy Designation – BTD) statüsü vermiş; Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ise ilacı MASH için Öncelikli İlaçlar (PRIME) programına dahil etmiştir.** Boehringer Ingelheim ve Zealand Pharma, Survodutide'ın MASH tedavisindeki karşılanmamış ihtiyaçları giderme potansiyelini vurgulayan ABD FDA desteğini almıştır.

GENÇ HEPATOLOGLAR İÇİN HAFTANIN SORUSU

Herhangi bir yakınması olmayan 46 yaşındaki bir genel cerrahi uzmanında rutin kontroller sırasında, HBs antijen pozitifliği ve 900 IU/ml düzeyinde düşük seviyeli HBV viremisinin bulunduğu tespit edilmiştir. Serum karaciğer testleri ve ultrasonografi normaldir. Bu genel cerrahi uzmanına ne tavsiye etmeliyiz?

- A- Düzenli olarak izlenmeli, ancak HBV viremi düzeyi 2.000 IU/ml'yi aşmadıkça antiviral tedavi başlanmamalıdır.
- B- Entekavir, tenofovir disoproksil fumarat veya tenofovir alafenamid ile tedavi edilmeli ve HBV viremi düzeyi 200 IU/ml'nin altına düşürülmelidir

GEÇEN HAFTAKİ SORUNUN CEVABI

Son 3 ay içerisinde, sirotik bir hasta tekrarlayan tens asit bulgularıyla üç kez hastaneye yatırılmıştır. Aşağıdaki ifadelerden hangisi ilgili EASL rehberine göre tedavi yanıtı refrakter asit için daha uygun bir tanımlamadır?

- A- En az 4 hafta boyunca uygulanan maksimal medikal tedaviye (günde 400 mg spironolakton ve 160 mg furosemid) yetersiz yanıt
- B- **Maksimal medikal tedavi ile dört gün içerisinde ortalama <0.8 kg vücut ağırlığı kaybı sağlanması**

İlgili EASL kılavuzunda refrakter asit tanımı aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Refrakter asit tanısını koyabilmemiz için hastanın en az bir hafta intensif diüretik tedavi (günde 400 mg spironolakton ve 160 mg furosemid) alıyor olması ve bu tedavi rağmen 4 gün içinde ortalama kilo kaybının <0.8 kg olması gerekmektedir. (3)

Table 4. Definition and diagnostic criteria for refractory ascites in cirrhosis.

Definition	
Diuretic-resistant ascites	Ascites that cannot be mobilized or the early recurrence of which cannot be prevented because of a lack of response to sodium restriction and diuretic treatment
Diuretic-intractable ascites	Ascites that cannot be mobilized or the early recurrence of which cannot be prevented because of the development of diuretic-induced complications that preclude the use of an effective diuretic dosage
Diagnostic criteria	
Treatment duration	Patients must be on intensive diuretic therapy (spironolactone 400 mg/day and furosemide 160 mg/day) for at least one week and on a salt-restricted diet of less than 90 mmol/day
Lack of response	Mean weight loss of <0.8 kg over four days and urinary sodium output less than the sodium intake
Early ascites recurrence	Reappearance of grade 2 or 3 ascites within four weeks of initial mobilisation
Diuretic-induced complications	Diuretic-induced hepatic encephalopathy is the development of encephalopathy in the absence of any other precipitating factor Diuretic-induced renal impairment is an increase of serum creatinine by >100% to a value >2 mg/dl (177 µmol/L) in patients with ascites responding to treatment Diuretic-induced hyponatremia is defined as a decrease of serum sodium by >10 mmol/L to a serum sodium of <125 mmol/L Diuretic-induced hypo- or hyperkalemia is defined as a change in serum potassium to <3 mmol/L or >6 mmol/L despite appropriate measures Invalidating muscle cramps

KAYNAKLAR

1. Thevenot T, Elkrief L, Bureau C, Bardou-Jacquet E, Rosa I, Nguyen-Khac E, et al. Effect of rifaximin in patients with severe cirrhosis and ascites: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. J Hepatol. 2025.
2. Seif El Dahan K, Daher D, Rich NE, Nayak AJ, Ankoma-Sey C, Govalan R, et al. Causes of mortality among patients with early-stage hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2025.
3. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2018;69(2):406-60.