



HEPATOLOJİDE BU HAFTA

Sayı:295

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, geçtiğimiz hafta *Hepatology* dergisinde çevrimiçi olarak yayımlanan ve L-Ornithine Phenylacetate tedavisinin hepatik ensefalopatideki etkinliğini değerlendiren faz 2 bir çalışmanın sonuçlarına odaklanmaktadır.

İkinci makalemiz ise *Journal of Hepatology* dergisinde yayımlanan ve vitamin B6 düzeylerinin primer sklerozan kolanjit hastalarında hastalık şiddeti ve klinik sonuçlarla ilişkisini inceleyen çalışmayı ele almaktadır.

“Güncel Gelişmeler” bölümümüzde, hepatit B ilişkili karaciğer nakli sonrası Hepatit B immünglobulin (HBIG) kullanımına dair Birleşik Krallık deneyimini özetleyen güncel bir rehber yer veriyoruz.

Bu sayının günlük klinik pratiğinize katkı sağlamasını ve bilimsel merakınızı canlı tutmasını diliyoruz.

Keyifli okumalar!

MAKALE ÖZETLERİ

Oral YAQ007 ile Amonyak Düşüşü: Faz 2a Deneyisel Çalışma

Hepatology dergisinde geçtiğimiz günlerde çevrim içi yayınlanan ‘*A randomized, open-label, phase 2a study to assess the safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of YAQ007 versus rifaximin in cirrhosis*’ isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

Amonyak, Hepatik Ensefalopati patogenezinde merkezi bir rol oynamaktadır; ancak amonyağı doğrudan hedefleyen onaylı bir tedavi bulunmamaktadır. L-Ornithine Phenylacetate

(YAQ007), intravenöz uygulama ile amonyak düzeylerini etkin biçimde azaltabilen yeni bir ajandır. Bu deneysel faz 2a çalışma, siroz ve belirgin HE öyküsü bulunan hastalarda oral YAQ007'nin kısa dönem farmakodinamik, farmakokinetik ve güvenlik profilini değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Randomize, açık etiketli ve çok merkezli bu çalışmada, 48 siroz hastası (28 erkek, ortalama yaş 57,2 yıl, Child-Pugh skoru 8 ve MELD skoru 10) yatarak tedavi koşullarında 5 gün süreyle dört kola (1:1:1:1) randomize edilmiştir: üç farklı YAQ007 doz rejimi (günde üç kez 2 g; günde iki kez 4 g; günde üç kez 4 g) veya Rifaximin (günde iki kez 550 mg).

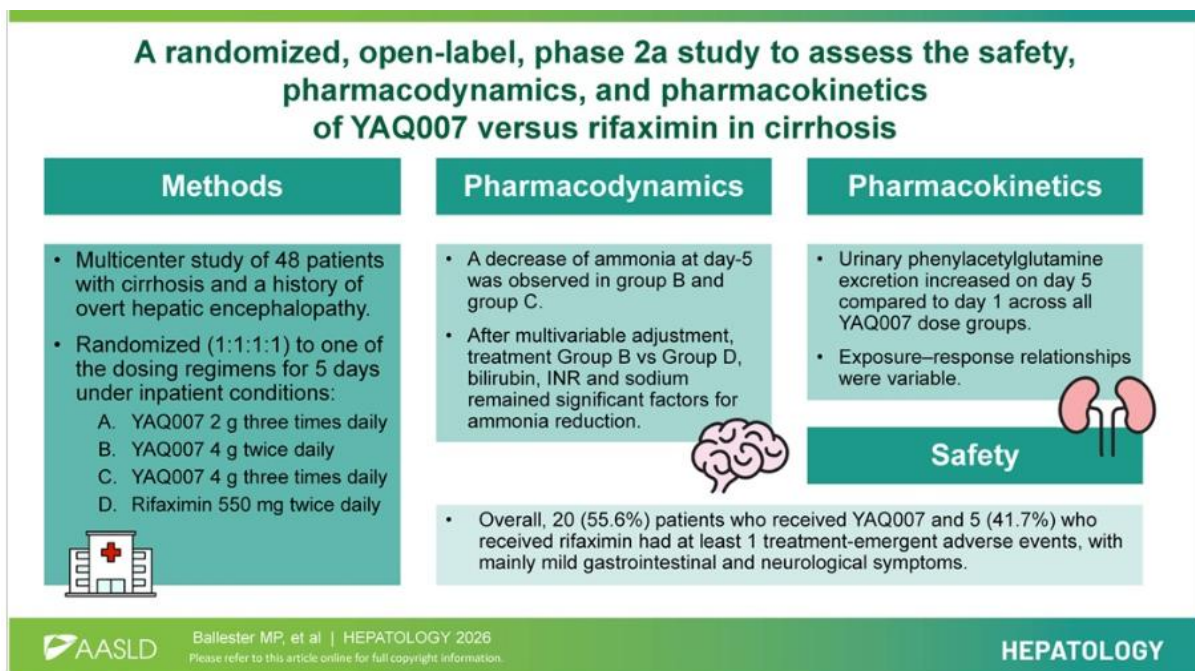
Beşinci günde amonyak düzeylerinde azalma;

• grup C'de ($p=0,009$) ve • grup B'de ($p=0,002$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çok değişkenli analiz sonrasında; grup B'nin grup D'ye kıyasla tedavi etkisi, bilirubin, INR ve sodyum düzeyleri (tümü $p<0,05$) mutlak amonyak azalması ile bağımsız olarak ilişkili değişkenler olarak saptanmıştır.

İdrarda fenilasetilglutamin atılımı, tüm YAQ007 doz gruplarında 5. günde 1. güne kıyasla anlamlı düzeyde artmıştır ($p<0,001$). Maruziyet-yanıt ilişkileri heterojenlik göstermiş olup belirgin bir doz-yanıt ilişkisi ortaya konulamamıştır. Genel olarak, YAQ007 alan hastaların %55,6'sında ($n=20$) ve rifaksimin alan hastaların %41,7'sinde ($n=5$) en az bir tedaviye bağlı advers olay gözlenmiş; bu olaylar ağırlıklı olarak hafif gastrointestinal ve nörolojik semptomlardan oluşmuştur.

Bu faz 2a çalışmada, oral YAQ007 ≥ 4 g günde iki kez dozlarda kısa dönemde amonyak düşürücü etkinlik göstermiştir. Deneysel tasarım göz önüne alındığında, bu bulgular hipotez oluşturuca nitelikte olup ileri klinik çalışmalarla doğrulanmasını gerektirmektedir.(1)



Primer Sklerozan Kolanjitte Vitamin B6 Düzeyleri ve Klinik Sonuçlar: Çok Merkezli Kohort Analizi

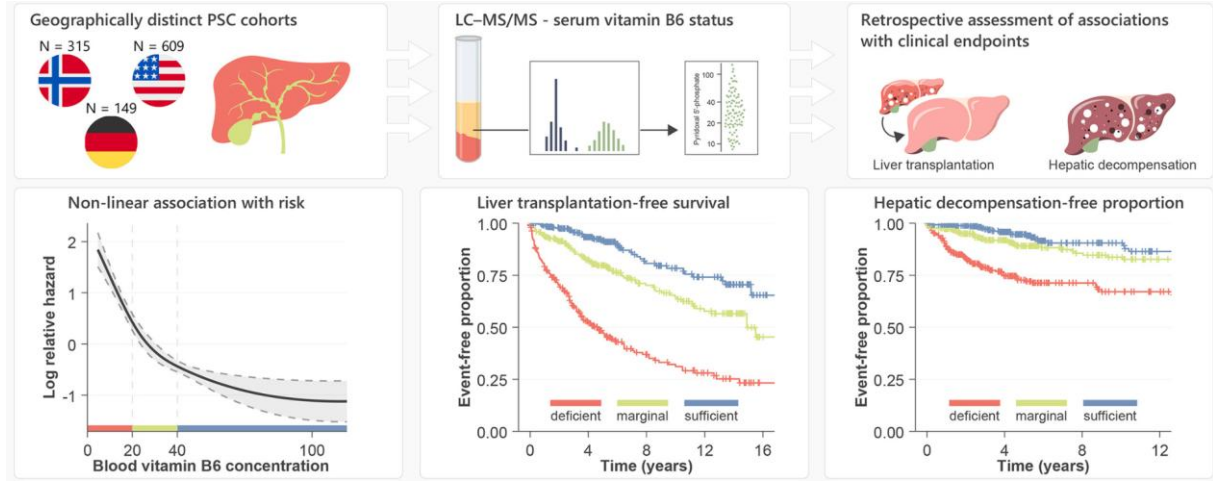
Journal of Hepatology dergisinde yayımlanan ‘*Vitamin B6 predicts poor outcomes in geographically distinct populations with primary sclerosing cholangitis*’ isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

Primer sklerozan kolanjit (PSC) hastalarında vitamin B6’nın aktif formu olan piridoksal 5’-fosfat (PLP) düzeylerinin prognostik değerini değerlendiren bu çok merkezli retrospektif analizde, Norveç (N=315), ABD (N=756) ve Almanya (N=149) kohortlarından elde edilen veriler incelenmiştir. LC-MS/MS yöntemi ile ölçülen PLP düzeylerinin karaciğer nakilsiz sağkalım ve hepatik dekompanseasyon gelişimi ile ilişkisi Cox regresyonu ve Fine-Gray rekabetçi risk modelleri kullanılarak analiz edilmiştir .

Çalışmada vitamin B6 eksikliğinin PSC hastalarında yaygın olduğu ve hastalık şiddeti ile ilişkili bulunduğu gösterilmiştir. Bulgular incelendiğinde;

- Norveç ve ABD kohortlarında vitamin B6 eksikliği prevalansı sırasıyla %50 ve %25 olarak saptanmış, dekompanse hastalarda bu oran daha yüksek bulunmuştur,
- düşük PLP düzeyleri yüksek bilirubin, düşük albümin, artmış ALP ve CRP gibi ileri hastalık ve inflamasyon göstergeleri ile ilişkili bulunmuştur,
- PLP düzeyleri düştükçe karaciğer nakilsiz sağkalımın anlamlı şekilde azaldığı ve bu ilişkinin tüm kohortlarda tutarlı olduğu gösterilmiştir (HR ~0.39–0.47),
- PLP, PREsTo ve Amsterdam-Oxford modellerine ek olarak bağımsız prognostik katkı sağlamıştır,
- Hepatik dekompanseasyon riski özellikle ABD kohortunda PLP düzeyi ile ters orantılı bulunmuş (SHR ~0.49) ve bu ilişki çok değişkenli analizlerde de korunmuştur,

Sonuç olarak, vitamin B6 eksikliği coğrafi olarak farklı PSC popülasyonlarında tutarlı biçimde kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir ve hem karaciğer nakli/ölüm hem de hepatik dekompanseasyon öngörüsünde mevcut risk modellerine ek katkı sağlamaktadır. Bu bulgular, özellikle marjinal ve belirgin eksiklik aralığındaki hastalarda vitamin B6 düzeylerinin düzeltilmesine yönelik stratejilerin klinik açıdan anlamlı olabileceğini düşündürmektedir.(2)



GÜNCEL GELİŞMELER

27 Nisan 2026 tarihinde Gut dergisinde yayımlanan rehberde, karaciğer nakli sonrası hepatit B rekürrensini önlenmesinde hepatit B immünglobulini (HBIG) kullanımına ilişkin Birleşik Krallık deneyimi değerlendirilmiştir. Çalışmada HBIG ve nükleoz(t)id analoglarının standart profilaksi yaklaşımı olmasına rağmen, merkezler arasında uygulama açısından belirgin heterojenite bulunduğu ortaya konmuştur. Çok merkezli veriler, HBIG dozları ve kullanım sürelerinin geniş bir aralıkta değiştiğini göstermiştir. Bununla birlikte, HBIG kullanım yoğunluğu ile HBV rekürrensi veya sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. HBV rekürrens oranlarının düşük olduğu ve genel sağkalımın yüksek seyrettiği gözlenmiştir. Ayrıca bazı merkezlerde HBIG kullanılmadan veya erken kesilerek uygulanan stratejilerin de benzer klinik sonuçlar sağladığı bildirilmiştir. Bu bulgular, risk temelli yaklaşımlarla HBIG'siz veya kısa süreli HBIG stratejilerinin güvenli ve maliyet-etkin olabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak çalışma, mevcut uygulamalardaki değişkenliğe dikkat çekmekte ve klinik rehberlerde daha standardize, kanıta dayalı profilaksi stratejilerinin gerekliliğini vurgulamaktadır. (3)

GENÇ HEPATOLOGLAR İÇİN HAFTANIN SORUSU

Aşağıdakilerden hangisi alkolik karaciğer hastalığının gelişiminde yer alan patofizyolojik mekanizmalardan biri **değildir**?

- A. İntestinal bariyer disfonksiyonu ve endotoksemi
- B. Artmış NADH/NAD⁺ oranına bağlı süperoksit oluşumu
- C. S-adenozilmetiyonin (SAME) eksikliği
- D. Artmış biliyer endotelin-1 üretimi ve artmış nitrik oksit üretimi
- E. TNF aracılı duyarlı hepatositlerin yıkımı

Cevap: Önümüzdeki hafta açıklamalı olarak verilecektir.

GEÇEN HAFTAKİ SORUNUN CEVABI

50 yaşında bir kadında, dispepsi nedeniyle yapılan endoskopide özofagus varisleri saptanıyor. Hastanın daha önce bilinen karaciğer hastalığına ait herhangi bir belirti veya semptomu yok ve herhangi bir ilaç kullanmıyor. Serum karaciğer testleri normal. Abdominal ultrasonografide splenomegali ve kavernom oluşumu ile birlikte portal ven trombozu saptanıyor ve bu bulgular abdominal BT ile doğrulanıyor. BT’de intraabdominal inflamatuvar süreç veya maligniteye ait bulgu izlenmiyor. Karaciğer elastografisi normal.

Aşağıdaki tanısal adımlardan hangisi ilk olarak yapılmalıdır?

- A. Kardiyak fonksiyonu değerlendirmek için ekokardiyografi*
- B. Portal biliyopatiyi değerlendirmek için manyetik rezonans kolanjiyografi*
- C. Karaciğer hastalığını dışlamak için perkütan karaciğer biyopsisi*
- D. Trombozun yaygınlığını değerlendirmek için portal venografi*
- E. Lokal ve sistemik trombofili nedenlerini araştırmak için tarama***

Cevap: Budd-Chiari Sendromu veya Portal Ven Trombozu olan hastalar, altta yatan lokal ve sistemik protrombotik faktörler açısından araştırılmalıdır. Tek bir risk faktörünün saptanmış olması, ek risk faktörlerinin araştırılmasını engellememelidir. Tanısal değerlendirme; kalıtsal ve edinsel trombofili nedenleri, miyeloproliferatif neoplazmlar, Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri ve otoimmün hastalıkların araştırılmasını içermelidir (A1).

Hem BCS hem de PVT bulunan hastalarda ayrıca intraabdominal inflamatuvar durumlar ve abdominal maligniteler dahil olmak üzere lokal risk faktörleri de değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Ballester MP, Carbonell-Asins JA, Elshabrawi A, Rubin D, Winkle P, Lawitz E, et al. A randomized, open-label, phase 2a study to assess the safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of YAQ007 versus rifaximin in cirrhosis. *Hepatology*. 2026.
2. Braadland PR, Ali AH, Puchas P, Juran BD, Atkinson EJ, Schlicht EM, et al. Vitamin B6 predicts poor outcomes in geographically distinct populations with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2026.
3. Mohamed A, Guerra Veloz M, Greenland L, Francois S, Botterill G, Smith R, et al. The UK experience with hepatitis B immunoglobulin use following liver transplantation: wide

variation in practice despite evidence supporting cost-effective HBIG-free prophylaxis. Gut. 2026.