



Sayı:288

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, *New England Journal of Medicine (NEJM)*'de yayımlanmış olup yüksek riskli rezektabl intrahepatik kolanjiyokarsinom hastalarında neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi ile doğrudan cerrahi yaklaşımın etkinliğini karşılaştıran çalışmanın sonuçlarına odaklanmaktadır.

İkinci makalemiz ise *Lancet Gastroenterology and Hepatology*'de yayımlanan ve asit ile hepatik ensefalopatisi bulunan dekompanze siroz hastalarında intraperitoneal uygulanan lipozomal bir tedavi olan **VS-01**'in faz 1b çalışma sonuçlarını ele almaktadır. VS-01, periton boşluğuna verilen ve amonyak başta olmak üzere hastalıkla ilişkili metabolitlerin kandan periton boşluğuna difüzyonunu sağlayarak bu toksinlerin liposomlar içinde tutulmasını amaçlayan yenilikçi bir detoksifikasyon yaklaşımıdır. Bekleme süresinin ardından toksinlerle yüklenmiş solüsyon drenaj yoluyla uzaklaştırılarak plazmadaki toksik metabolit düzeylerinin azaltılması hedeflenmektedir.

“Güncel Gelişmeler” bölümümüzde bu hafta **Nadir Hastalıklar Günü** ile ilgili kısa bir paylaşım yer alacaktır.

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

İntrahepatik Kolanjiyokarsinomda Neoadjuvan GOLP Yaklaşımı

NEJM dergisinde geçtiğimiz günlerde çevrim içi yayınlanan ‘*Neoadjuvant GOLP in Resectable High-Risk Intrahepatic Cholangiocarcinoma*’ isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

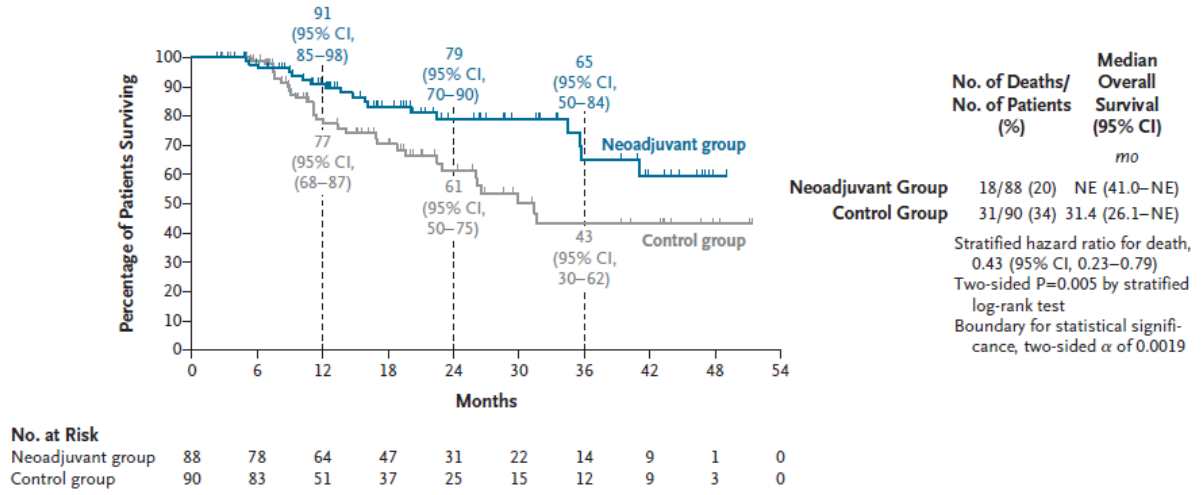
Rezektabl ancak nüks açısından yüksek riskli **intrahepatik kolanjiyokarsinom** hastalarında standart bir neoadjuvan tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır. Bu çok merkezli, açık etiketli, randomize faz 2–3 çalışmada, **gemcitabin–oksaliptatin, lenvatinib ve anti-PD-1 antikoru (toripalimab) kombinasyonundan oluşan GOLP rejiminin neoadjuvan kullanımı** değerlendirilmiştir. Çalışmada 178 hasta 1:1 oranında iki kola randomize edilmiştir: neoadjuvan GOLP tedavisi sonrası cerrahi ve adjuvan kapesitabin alan grup ile doğrudan cerrahi sonrası adjuvan kapesitabin alan kontrol grubu. Birincil sonlanım noktası **olaysız sağkalım (event-free survival)** olarak belirlenmiştir.

Ortalama 16.9 aylık takip süresinde neoadjuvan tedavi kolunda belirgin klinik fayda gözlenmiştir. Başlıca bulgular şu şekildedir:

- **Medyan olaysız sağkalım**, neoadjuvan GOLP grubunda **18.0 ay** iken kontrol grubunda **8.7 ay** olarak bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($P<0.001$).
- **24 aylık genel sağkalım oranı**, neoadjuvan grupta **%79**, kontrol grubunda ise **%61** olarak saptanmıştır (HR 0.43; %95 GA 0.23–0.79).
- Neoadjuvan tedavi alan hastaların **%55’inde objektif yanıt** (tamamı parsiyel yanıt) gözlenmiştir.
- **R0 rezeksiyon oranı** neoadjuvan grupta **%95**, kontrol grubunda **%93** olarak bulunmuştur.
- **Majör patolojik yanıt oranı %19**, **patolojik tam yanıt oranı** ise **%5** olarak bildirilmiştir.
- **Medyan rekürrenssiz sağkalım** neoadjuvan grupta **15.4 ay**, kontrol grubunda **9.7 ay** olarak saptanmıştır.

Güvenlilik açısından değerlendirildiğinde, tüm tedavi aşamalarında advers olaylar neoadjuvan grupta daha sık görülmüş olsa da çoğunlukla düşük derecelidir. Neoadjuvan tedavi sırasında **grade ≥ 3 advers olay oranı %28**, tedaviye bağlı **grade ≥ 3 toksisite oranı %26** olarak bildirilmiştir. En sık görülen ciddi advers olaylar nötropeni ve lökopenidir. Tedaviye bağlı ölüm bildirilmemiştir ve cerrahi sonuçlar iki grup arasında benzer bulunmuştur.

Sonuç olarak, **GOLP rejimi ile neoadjuvan tedavi**, yüksek riskli rezektabl intrahepatik kolanjiyokarsinom hastalarında kontrol tedavisine kıyasla **olaysız sağkalımı anlamlı şekilde uzatmış** ve kabul edilebilir bir güvenlik profili göstermiştir. Bu bulgular, neoadjuvan immünoterapi-hedefe yönelik tedavi ve kemoterapi kombinasyonunun bu hasta grubunda umut verici bir strateji olabileceğini düşündürmektedir.(1)



Dekompanse Sirozda VS-01 İntraperitoneal Lipozomal Tedavisi

Lancet Gastroenterology and Hepatology dergisinde geçen ay yayımlanan ‘*Safety, pharmacokinetics, and preliminary efficacy of VS-01, an intraperitoneal liposomal infusion, in patients with decompensated liver cirrhosis, ascites, and covert hepatic encephalopathy: a phase 1b, first-in-human, open-label, non-randomised, single ascending and multiple dose study*’ isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

Akut on kronik karaciğer yetmezliği (ACLF), dekompanse sirozlu hastalarda sistemik inflamasyon, çoklu organ disfonksiyonu ve yüksek kısa dönem mortalite ile karakterize ciddi bir klinik tablodur. Bu hastalarda spesifik onaylanmış bir tedavi bulunmamaktadır. Bu faz 1b, ilk-insan çalışmasında, **intraperitoneal lipozomal infüzyon şeklinde uygulanan deneysel ilaç VS-01’in güvenliği, farmakokinetiği ve ön etkinliği** değerlendirilmiştir. Çalışmaya dekompanse siroz, asit ve hepatik ensefalopatisi olan hastalar dahil edilmiştir. Araştırma iki bölümden oluşmuştur: tek artan doz uygulamasını içeren bölüm A ve ardışık günlerde çoklu doz uygulamasını içeren bölüm B. VS-01 intraperitoneal olarak infüze edilmiş ve belirli bir bekleme süresinden sonra peritoneal drenaj ile uzaklaştırılmıştır. Birincil sonlanım noktası güvenlik ve tolere edilebilirlik olarak belirlenmiştir.

Çalışmada 15 hasta taranmış ve 12 hasta tedavi almıştır. Elde edilen başlıca bulgular şu şekildedir:

- **Ciddi advers olay veya tedaviye bağlı ölüm bildirilmemiştir.**
- Toplam **20 tedaviyle ortaya çıkan advers olay**, 12 hastanın 7’sinde (%58) görülmüştür; bunların büyük çoğunluğu **hafif ve kısa süreli** olmuştur.
- Advers olayların yalnızca **üçü VS-01 ile olası veya kesin ilişkili** olarak değerlendirilmiştir ve hiçbir hasta tedaviyi advers olay nedeniyle bırakmamıştır.
- **Grade 3 advers olaylar** altı olayda görülmüş olmakla birlikte bunların hiçbirisi VS-01 ile ilişkili bulunmamıştır.

- Farmakokinetik analizde **sitrik asit düzeylerinin dozla orantılı arttığı**, ancak liposomal membran bileşenleri olan DPPC ve kolesterol için anlamlı birikim olmadığı gösterilmiştir.
- Tedavi sonrasında **plazma amonyak düzeylerinde yaklaşık %30–37 oranında azalma** gözlenmiştir.
- Hepatik ensefalopatiyi değerlendiren nörokognitif testlerde (animal naming test, number connection test ve kritik flicker frekansı) **bazı hastalarda iyileşme eğilimi** saptanmıştır.
- Metabolomik analizlerde, organ yetmezliği ve enfeksiyonla ilişkili metabolit profillerinde **tedavi sonrası değişiklikler** gözlenmiştir.

Sonuç olarak, intraperitoneal lipozomal infüzyon şeklinde uygulanan **VS-01 tedavisi dekompanse siroz, asit ve gizli hepatik ensefalopatili hastalarda iyi tolere edilmiş ve kabul edilebilir bir güvenlik profili göstermiştir**. Ayrıca amonyak düzeylerinde azalma ve metabolik profilde değişiklikler gibi ön etkinlik sinyalleri saptanmıştır. Bu bulgular, VS-01'in daha ileri klinik çalışmalarda değerlendirilmesini desteklemektedir. (2)

GÜNCEL GELİŞMELER

Nadir Hastalıklar Haftası (Rare Disease Day – 28 Şubat) kapsamında hem dünyada hem de Türkiye'de farkındalık etkinlikleri ve politika tartışmaları öne çıkmıştır. Dünya genelinde her yıl Şubat ayının son günü kutlanan **Nadir Hastalıklar Günü**, nadir hastalıklarla yaşayan milyonlarca kişinin sorunlarına dikkat çekmek ve araştırmaları teşvik etmek amacıyla düzenlenen küresel bir farkındalık hareketidir. Dünya çapında **6.000'den fazla nadir hastalık bulunmakta ve yaklaşık 300 milyon insan bu hastalıklardan etkilenmektedir**.

2026 etkinliklerinde özellikle **erken tanı, yeni tedavilerin geliştirilmesi ve sağlık sistemlerinde eşit erişim** konuları vurgulanmıştır. ABD ve Avrupa'da hasta dernekleri ve araştırma kuruluşları nadir hastalıklar için bilimsel araştırmaların hızlandırılması ve politika desteğinin artırılması çağrısında bulunmuştur.

Türkiye'de ise farkındalık kampanyalarında **erken tanı ve genetik taramanın önemi** öne çıkmıştır. Uzmanlar, Türkiye'de milyonlarca kişinin nadir hastalıklarla yaşadığını ve bazı bölgelerde **taşıyıcılık oranlarının yüksek olduğunu** belirtmektedir. Ayrıca bazı hastalıklarda (örneğin Fabry hastalığı) **aile taraması ile erken teşhisin hayati önem taşıdığı** vurgulanmıştır.

Genel olarak bu yılki etkinlikler, nadir hastalıkların “nadir” olmasına rağmen toplumda önemli bir sağlık yükü oluşturduğunu ve **araştırma, erken tanı ve tedavi erişiminin güçlendirilmesi gerektiğini** ortaya koymuştur.

GENÇ HEPATOLOGLAR İÇİN HAFTANIN SORUSU

Üç yaşında bir erkek çocuk, ebeveynlerinin sağ tarafta abdominal bir kitle fark etmesi üzerine değerlendirilmek üzere yönlendirilmiştir. Hastanın tıbbi öyküsünde 35. gebelik haftasında prematüre doğum ve o dönemde düşük doğum ağırlığı olduğu bilinmektedir. Bunun dışında büyüme ve gelişimi normal seyretmiş ve gelişim basamaklarını yaşına uygun şekilde tamamlamıştır.

Fizik muayenesinde sağ üst kadranda sert bir kitle saptanmakta olup, bunun dışında muayene bulguları doğaldır.

Abdominal ultrasonografide karaciğer sağ lobunda **3 cm boyutunda tek bir hiperekojen lezyon** izlenmiştir. Ardından yapılan **batın ve pelvis BT incelemesi**, sağ lobda **3 cm boyutunda hipoattenüe ve heterojen karakterde bir lezyonu** doğrulamıştır.

Toraks BT incelemesinde metastaz lehine bulgu saptanmamıştır.

Laboratuvar sonuçları şu şekildedir:

- AST: 31
- ALT: 29
- ALP: 115
- Total bilirubin: 0.9 mg/dL
- Trombosit: 450.000/mm³
- **AFP: 90.000 ng/mL**

Yönetimde bir sonraki en uygun adım hangisidir?

- A) Tanıyı doğrulamak amacıyla perkütan biyopsi yapılması
- B) Neoadjuvan kemoterapi ile birlikte cerrahi rezeksiyon açısından değerlendirilmek üzere yönlendirilmesi
- C) Karaciğer nakli değerlendirmesi için yönlendirilmesi
- D) Sistemik kemoterapi için yönlendirilmesi

Cevap: Önümüzdeki hafta açıklamalı olarak verilecektir.

GEÇEN HAFTAKİ SORUNUN CEVABI

*33 haftalık gebe olan 32 yaşındaki bir kadın hasta, rutin tetkiklerde saptanan anormal karaciğer testleri nedeniyle polikliniğinize yönlendiriliyor. Laboratuvar sonuçlarında ALP 232 U/L, AST 80 U/L, ALT 85 U/L ve trombosit 165.000/mm³ olarak saptanıyor. Bilirubin ve INR normal sınırlarda. Vital bulguları normal. Fizik muayenede hassasiyeti olmayan hastanın gebeliğe ait karın muayenesi bulguları mevcut, ciltte sarılık yok ancak her iki kolda lineer **ekskoriasyonlar** dikkat çekiyor. Sorgulandığında giderek artan **kaşıntı** tarifliyor.*

Kontrol laboratuvarlarında ALP, AST ve ALT yüksekliği devam ediyor; Hepatit A, B ve C serolojileri negatif; anti-mitokondriyal antikor negatif; anti-düz kas antikor negatif; idrar analizinde proteinüri yok; total serum safra asitleri **42 mikromol/L**. Ultrasonografide safra yollarında dilatasyon saptanmıyor.

Bu durumda yönetimde bir sonraki en uygun adım nedir?

A) Safra yollarının ileri değerlendirilmesi için MRCP yapılması

B) Kesin tanı konulamadığı için karaciğer biyopsisi yapılması

C) Acil doğum

D) Ursodiol tedavisi başlanması ve doğum zamanlamasını belirlemek için safra asitlerinin izlenmesi

Cevap: Bu hastada **gebeliğin intrahepatik kolestazı** (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP) söz konusudur. Tanı; gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde yeni başlayan pruritus, serum safra asitlerinde yükselme ve anormal karaciğer biyokimyasına yol açabilecek diğer nedenlere yönelik serolojik testlerin negatif olması ile birlikte konur. Bu nedenle ek tanısal incelemelere gerek yoktur (Seçenek A ve B).

Gebeliğin intrahepatik kolestazı anne açısından genellikle ciddi bir risk oluşturmaz; ancak fetüs için artmış intrauterin fetal ölüm riski ile ilişkilidir. Bununla birlikte bu risk çoğunlukla çok daha yüksek safra asidi düzeylerinde ($>100 \mu\text{mol/L}$) belirgin hale gelir. Safra asidi düzeyleri yüksek olsa dahi, fetal gelişimin devamına olanak sağlamak amacıyla çoğu olguda doğum 36. gebelik haftasından sonraya kadar ertelenir.

Semptomatik tedavi amacıyla ursodeoksikolik asit (ursodiol) genellikle maternal vücut ağırlığına göre 10–15 mg/kg dozunda reçete edilir ve pruritus semptomlarında azalma sağlayabilir. Bununla birlikte ursodiol tedavisinin olumsuz fetal sonuçları önlemedeki etkinliğine ilişkin kanıtlar tartışmalıdır.

Bu hastada acil doğum gerektiren gebelikle ilişkili bir karaciğer hastalığı (örn. HELLP sendromu, gebeliğin akut yağlı karaciğeri veya ağır özellikli preeklampsi) bulunmamaktadır.

Temel Nokta: Gebeliğin intrahepatik kolestazında yönetim; semptomların kontrolü için ursodiol tedavisinin başlanması ve serum safra asitlerinin seri olarak yakın takibi şeklindedir. Yüksek safra asidi düzeyleri gelişmekte olan fetüs için risk oluşturduğundan, doğum zamanlamasının belirlenmesinde önemli rol oynar ve bu kararın kadın doğum uzmanı ile multidisipliner değerlendirme çerçevesinde planlanması gerekir.

KAYNAKLAR

1. Shi GM, Huang XY, Liang F, Liang X, Dong R, Ye QH, et al. Neoadjuvant GOLP in Resectable High-Risk Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *N Engl J Med*. 2026;394(10):983-95.
2. Uschner FE, McCoy M, Tyc O, Gu W, Ferstl P, Brol MJ, et al. Safety, pharmacokinetics, and preliminary efficacy of VS-01, an intraperitoneal liposomal infusion, in patients with decompensated liver cirrhosis, ascites, and covert hepatic encephalopathy: a phase 1b, first-in-human, open-label, non-randomised, single ascending and multiple dose study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2026.