



HEPATOLOJİDE BU HAFTA

Sayı:302

Hazırlayan: Dr. Onur Keskin

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin değerli üyeleri,

Yeni sayımızla yeniden karşınızdayız.

İlk makalemizde, *Journal of Hepatology* dergisinde yayımlanan ve kronik hepatit B'de PAGE-B kohortunun uzun dönem sonuçlarını değerlendiren çalışmayı ele alıyoruz. Çalışmaya ülkemizden Ankara Üniversitesi de katkı sağlamıştır. Yazarlar arasında yer alan Prof. Dr. Ramazan İdilman, Dr. Zeynep Melekoğlu Ellik ve Dr. Özge Koç'u bu değerli çalışmaları dolayısıyla tebrik ederiz.

İkinci makalemizde ise yine *Journal of Hepatology* dergisinde yayımlanan, farklı elastografi yöntemlerinden elde edilen karaciğer ve dalak sertlik ölçümleri ile klinik değişkenleri birleştirerek geliştirilen, makine öğrenmesi temelli pan-elastografi (ELM) skorunun portal hipertansiyonda prognoz öngörüsündeki performansını değerlendiren çalışmaya odaklandık.

"Güncel Gelişmeler" bölümümüzde hepatoloji alanındaki dikkat çekici bir güncel gelişmeye yer verirken, "Genç Hepatologlar İçin Haftanın Sorusu" köşemizde sizleri yeni bir soru bekliyor. Ayrıca geçen haftanın sorusunun açıklamalı yanıtını da bu sayımızda bulabilirsiniz.

Keyifli okumalar dileriz!

MAKALE ÖZETLERİ

PAGE-B: 10 Yıl Sonrası HSK Riski

Journal of Hepatology dergisinde geçtiğimiz günlerde çevrim içi yayınlanan 'Declining but persistent hepatocellular cancer risk beyond 10 years of entecavir or tenofovir in chronic hepatitis B: Results of the PAGE-B cohort' isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

Bu çok merkezli, gerçek yaşam kohort çalışmasında, entekavir veya tenofovir ile tedavi edilen kronik hepatit B (KHB) hastalarında 10 yılı aşan nükleoz(t)id analogu (NA) tedavisinin uzun dönem klinik sonuçları değerlendirildi. Çalışmaya Avrupa'daki sekiz merkezden toplam 1.644 KHB hastası dahil edildi; hastaların 903'ü 10 yılın üzerinde izlenmiş olup ortalama takip süresi 14 ± 2 yıl olarak bildirildi. Araştırmanın temel amacı hepatoselüler karsinom (HSK), karaciğer ilişkili ölüm veya karaciğer nakli, tüm nedenlere bağlı ölüm veya karaciğer nakli ile HBsAg kaybının insidansını ve belirleyicilerini ortaya koymaktı. Kümülatif insidans Kaplan-Meier ve competing risk analizleri ile değerlendirilirken, bağımsız risk faktörleri çok değişkenli Cox regresyon modelleriyle analiz edildi.

Bulgular

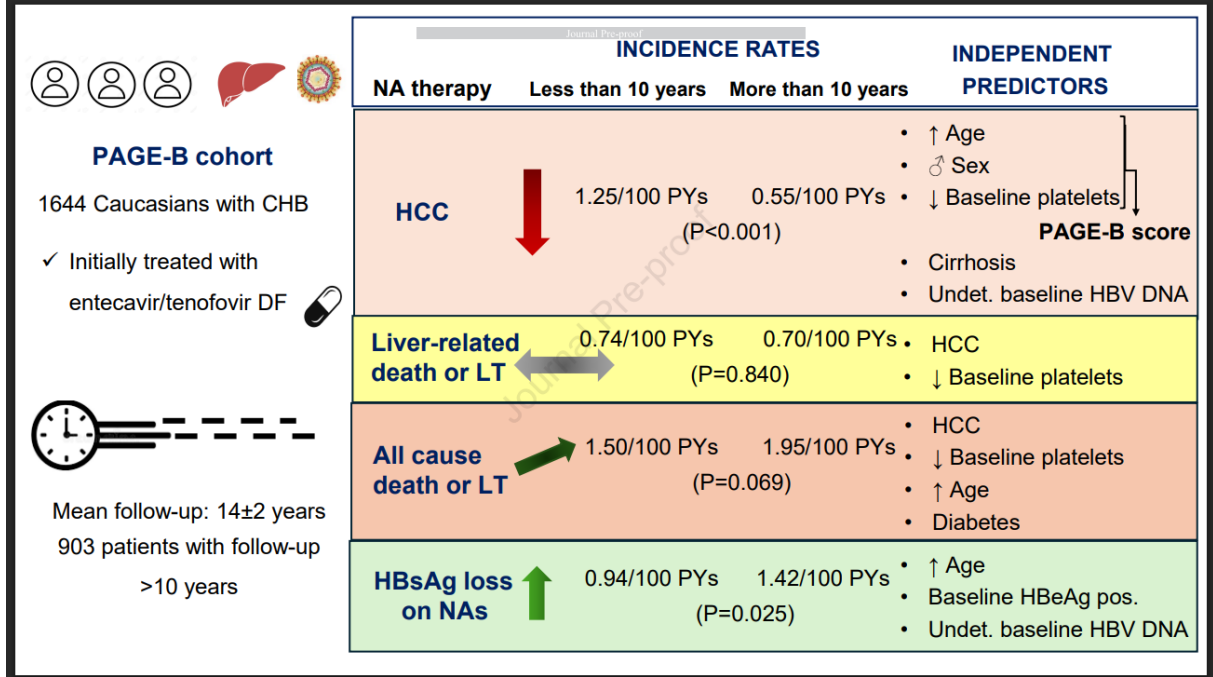
- Toplam 1.644 hastanın %55'i 10 yıldan uzun süre izlenmiş, ortalama takip süresi 14 ± 2 yıl olarak gerçekleşmiştir.
- HSK insidansı 10 yıl öncesinde 1,25/100 kişi-yılı iken, 10 yıl sonrasında 0,55/100 kişi-yılına anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,001$).
- HSK gelişimi için bağımsız risk faktörleri ileri yaş, erkek cinsiyet, başlangıç sirozu, düşük trombosit sayısı ve saptanamaz başlangıç HBV DNA düzeyi olarak belirlenmiştir.
- Karaciğer ilişkili ölüm veya karaciğer nakli insidansı 10 yıl öncesi ve sonrasında benzer bulunmuş, HSK gelişimi bu sonlanımın en güçlü belirleyicisi olmuştur.
- Tüm nedenlere bağlı ölüm veya karaciğer nakli ileri yaş, diyabet, düşük trombosit sayısı ve HSK gelişimi ile ilişkili bulunmuştur.
- HBsAg kaybı insidansı 10 yıl sonrasında anlamlı şekilde artmış, ancak yıllık mutlak oran düşük kalmıştır.
- HBsAg kaybı ileri yaş, başlangıçta HBeAg pozitifliği ve düşük başlangıç HBV DNA düzeyi ile ilişkili bulunmuştur.
- Düşük PAGE-B skoruna sahip hastalarda 15 yıllık takip boyunca HSK gelişimi gözlenmezken, yüksek PAGE-B grubunda HSK riski belirgin olarak yüksek saptanmıştır.

Çalışma, etkili antiviral baskılanmaya rağmen HSK riskinin 10 yıl sonrasında tamamen ortadan kalkmadığını, ancak yıllık insidansın anlamlı şekilde azaldığını gösterdi. Buna karşın HSK, uzun dönem karaciğer ilişkili mortalitenin en önemli belirleyicisi olmaya devam etti. Özellikle başlangıçta sirozu bulunan hastalarda HSK riski halen klinik açıdan anlamlı düzeyde seyrederken, sirozu olmayan düşük riskli hastalarda risk oldukça düşük bulundu. PAGE-B skoru yalnızca tedavi başlangıcında değil, uzun dönem takipte de HSK riskini başarılı şekilde öngörmeye devam etti. Öte yandan fonksiyonel iyileşmenin göstergesi olan HBsAg kaybı 10 yıl sonrasında daha sık görülmekle birlikte mutlak oranlar düşük kaldı.

Bulgular, uzun süreli antiviral tedavinin klinik prognozu belirgin biçimde iyileştirdiğini ancak özellikle HSK açısından sürveyans gereksinimini ortadan kaldırmadığını

göstermektedir. Özellikle ileri yaş, siroz ve yüksek PAGE-B skoru bulunan hastalarda HSK izleminin uzun yıllar devam ettirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.(1)

Çalışmanın grafik abstraktı aşağıdadır.



Pan-Elastografi ve Yapay Zekâ ile CSPH Tanısı

Journal of Hepatology dergisinde geçen hafta çevrim içi yayımlanan ‘Validation of a pan-ELastography Machine-learning (ELM) score to predict clinically significant portal hypertension in compensated advanced chronic liver disease’ isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

Kompanse ileri evre kronik karaciğer hastalığında (cACLD) klinik olarak anlamlı portal hipertansiyonun (CSPH) doğru tanınması, dekompanse riskinin belirlenmesi ve non-selektif beta bloker (NSBB) tedavisine aday hastaların seçimi açısından kritik öneme sahiptir. Bu çok merkezli uluslararası çalışmada, farklı elastografi yöntemlerinden elde edilen karaciğer ve dalak sertlik ölçümleri ile klinik değişkenleri birleştiren makine öğrenmesi temelli pan-elastografi (ELM) skoru geliştirilmiş ve doğrulanmıştır. Çalışmaya hepatik venöz basınç gradyanı (HVPG), karaciğer ve dalak elastografisi ile klinik verileri bulunan toplam 1.435 cACLD hastası dahil edildi. Geliştirme kohortu 1.093 hastadan, bağımsız dış doğrulama kohortu ise yedi merkezden alınan 342 hastadan oluşturuldu. Primer sonlanım noktası HVPG ≥ 10 mmHg ile tanımlanan CSPH varlığıydı. Model; vibration-controlled transient elastography (VCTE), iki boyutlu shear-wave elastografi (2D-SWE) ve point-SWE ölçümlerini ortak bir platformda değerlendirebilecek şekilde tasarlandı.

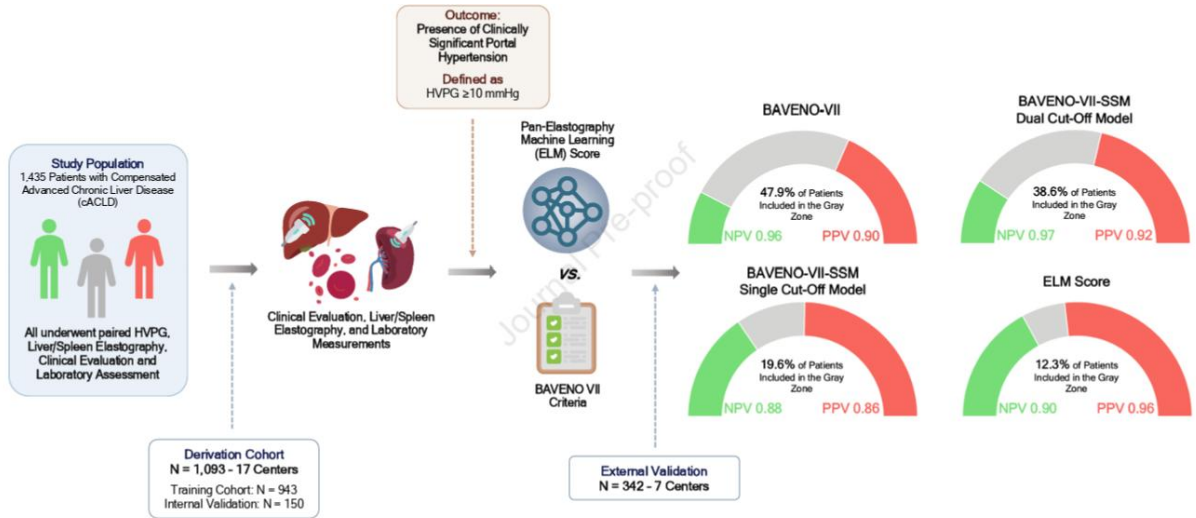
Bulgular

- Çalışmaya 1.435 cACLD hastası dahil edilmiş, model 17 merkezde geliştirilmiş ve 7 bağımsız merkezde doğrulanmıştır.
- Random Forest tabanlı ELM skoru dış doğrulama kohortunda **AUC=0,91** ile yüksek tanısal performans göstermiştir.
- CSPH dışlama için **NPV %90**, doğrulama için **PPV %96** elde edilmiştir.
- Tanısal belirsizlik oluşturan **gray zone oranı %12,3** olup, bu oran Baveno VII (%47,9), Baveno VII-SSM çift eşik (%38,6) ve tek eşik (%19,6) modellerinden anlamlı derecede daha düşüktür.
- Model; VCTE, 2D-SWE ve pSWE dahil tüm elastografi yöntemlerinde tutarlı performans sergilemiştir.
- Viral hepatit, MASLD, alkol ilişkili karaciğer hastalığı ve otoimmün karaciğer hastalıklarında tanısal doğruluk korunmuştur.
- En güçlü belirleyiciler dalak sertliği, karaciğer sertliği ve trombosit sayısı olarak belirlenmiştir.
- ELM skoru, düşük riskli hastalarda dekompanseasyonu dışlamada da yüksek performans göstermiş ve gelecekte klinik karar destek sistemi olarak kullanılabilecek potansiyele sahip bulunmuştur.

Random Forest algoritmasıyla geliştirilen ELM skoru, mevcut Baveno VII kriterlerine kıyasla CSPH tanısında daha yüksek doğruluk sağladı ve en önemli avantajı tanısal belirsizlik (gray zone) oranını belirgin şekilde azaltması oldu. Dış doğrulama kohortunda modelin ayırt ediciliği yüksek bulunurken (AUC=0,91), hem CSPH'yi dışlama hem de doğrulama açısından güçlü negatif ve pozitif prediktif değerlere ulaşıldı. Ayrıca model, farklı elastografi yöntemleri, karaciğer hastalığı etiyolojileri ve obezite alt gruplarında benzer performans gösterdi.

Bulgular, ELM skorunun invaziv HVPG ölçümüne duyulan gereksinimi azaltabilecek, NSBB tedavisine uygun hastaların non-invaziv olarak belirlenmesini kolaylaştırabilecek ve portal hipertansiyonun standartlaştırılmış değerlendirilmesine katkı sağlayabilecek umut verici bir araç olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, rutin klinik kullanıma geçmeden önce prospektif çalışmalar ve düzenleyici kurum onaylarının gerekli olduğu vurgulanmaktadır.(2)

Çalışmanın grafik abstraktı aşağıdadır



GÜNCEL GELİŞMELER

Saroglitazar, PBC'de Safra Asidi Disregülasyonu ve İnflamasyonu Hedefliyor

Primer biliyer kolanjit (PBC) tedavisinde geliştirilen çift etkili **PPAR- α/γ agonisti saroglitazar**, yalnızca kolestazı değil, aynı zamanda hastalığın temel patofizyolojik mekanizmaları olan safra asidi disregülasyonu ve inflamasyonu hedefleyen yeni bir tedavi yaklaşımı sunmaktadır. EPICS-III çalışmasının araştırmacılarından Raj Vuppalanchi, mevcut birinci basamak tedavi olan ursodeoksikolik aside (UDCA) rağmen hastaların önemli bir kısmında yeterli biyokimyasal yanıt elde edilemediğini ve yeni tedavilere ihtiyaç duyulduğunu vurguladı. Saroglitazarın PPAR- α aktivasyonu ile safra asidi sentezini ve kolestatik hasarı azaltırken, PPAR- γ üzerinden inflamasyonu baskıladığı ifade edildi. Faz 2b/3 **EPICS-III** çalışmasında saroglitazar, ALP düzeylerinde anlamlı iyileşme sağlayarak primer sonlanım noktasına ulaştı ve güvenlik profili kabul edilebilir bulundu. Bu sonuçlar doğrultusunda ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), saroglitazar için PBC endikasyonunda yapılan yeni ilaç başvurusuna **Priority Review** statüsü verdi; nihai kararın 27 Kasım 2026'da açıklanması bekleniyor. Uzmanlar, saroglitazarın farklı etki mekanizması sayesinde özellikle UDCA'ya yetersiz yanıt veren hastalarda yeni bir ikinci basamak tedavi seçeneği olabileceğini ve PBC tedavi algoritmasında önemli bir yer edinebileceğini değerlendiriyor.

GENÇ HEPATOLOGLAR İÇİN HAFTANIN SORUSU

Kemik iliği Nakli ekibi, transaminaz yüksekliği nedeniyle sizden konsültasyon istemektedir.

Hasta, **62 yaşında erkek** olup, **hepatik steatoz** ve **akut miyeloid lösemi (AML)** öyküsüne sahiptir. **18 gün önce**, **busulfan içeren** hazırlık rejimi ile **allojenik hematopoietik kök hücre nakli** yapılmıştır. Ablatif tedavi sırasında ve sonrasında iki doza bölünmüş şekilde **günde toplam 12 mg/kg ursodeoksikolik asit (ursodiol)** profilaksisi almıştır.

Mevcut profilaktik tedavileri:

- Bactrim DS (haftada iki gün, günde iki kez)
- Flukonazol (günlük)
- Levofloksasin (günlük)
- Asiklovir (günde iki kez)

Son günlerde:

- Yeni başlayan karın ağrısı
- Karında şişlik
- Alt ekstremitelerde ödem gelişmiştir.

Ateş, yeni döküntü, bulantı-kusma veya ishal yoktur.

Vital bulgular:

- Nabız: 105/dk
- TA: 110/82 mmHg
- Solunum: 24/dk
- Oksijen saturasyonu: %96 (oda havasında)
- Ateş: 36.9°C

Kilo takibinde hastanın yatıştan bu yana **%7 kilo aldığı** görülmektedir.

Fizik muayene:

- Genel durumu rahatsız görünümde.
- Kardiyovasküler muayenede JVD yok.
- Akciğerlerde bazallerde hafif ralleri var.
- Karında belirgin distansiyon, pozitif sıvı dalgası ve hassas hepatomegali mevcut.
- Sarılık ve döküntü yok.
- Her iki alt ekstremitede 1+ ödem mevcut.
- Bilinci açık, oryante; asteriksis saptanmıyor.

Laboratuvar

- AST: 112 U/L
- ALT: 315 U/L
- ALP: 722 U/L
- Total bilirubin: 3 mg/dL
- Direkt bilirubin: 2.3 mg/dL
- Total protein: 7.2 g/dL
- Albümin: 3.4 g/dL
- Lökosit: $0.7 \times 10^9/L$

- Hemoglobin: 9.5 g/dL
- Trombosit: $30 \times 10^9/L$ (önceki bazal: 100)
- INR: 1.3

Görüntüleme

Karaciğer Doppler ultrasonunda:

- Hafif büyümüş, sirotik görünümde olmayan karaciğer
- Orta-ileri derecede asit
- Hepatik venler açık
- Hepatik arter açık
- Portal vende trombus yok ancak **hepatofugal akım** mevcut
- Splenomegali yok
- Hasta daha önce kolesistektomi geçirmiş
- Safra yollarında dilatasyon yok

Trombosit transfüzyonuna dirençli trombositopeni nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılamamıştır.

Bu hastada en uygun sonraki yaklaşım hangisidir?

- A. Ursodiol dozunu 20 mg/kg/güne çıkarmak
- B. İntravenöz heparin başlamak
- C. Yüksek doz intravenöz metilprednizolon başlamak
- D. Defibrotid başlamak

Cevap: Önümüzdeki hafta açıklamalı olarak verilecektir.

GEÇEN HAFTAKİ SORUNUN CEVABI

56 yaşında kadın hasta, Faktör V Leiden mutasyonu ve buna bağlı gelişen kronik Budd-Chiari sendromuna (BCS) sekonder siroz tanısıyla rutin kontrol için başvuruyor. Hastalığı asit ve kanamamış özofagus varisleri ile komplike olmuş. Tedavisinde warfarin (hedef INR: 2–3), furosemid 40 mg/gün, spironolakton 100 mg/gün ve karvedilol 12,5 mg/gün kullanıyor.

Mevcut tedavi altında kilosunun stabil olduğunu, karın şişliğinde artış, bacak ödemi, sarılık veya gastrointestinal kanama bulgusu olmadığını ifade ediyor.

Kontrol sırasında yapılan hepatoselüler karsinom (HCC) taramasında:

- AFP: 12 ng/mL (yeni yükselmiş)
- Ultrasonografi: Sağ karaciğer lobunda yeni gelişmiş 3 cm'lik lezyon

Bunun üzerine çekilen kontrastlı çok fazlı BT'de:

- Sirotik karaciğer morfolojisi,
- Az miktarda asit,
- Segment 7'de 3 cm'lik lezyon,
- Arteriyel faz hiperenhansmanı mevcut,
- Washout yok,
- Kapsül görünümü yok.

Hastanın:

- MELD 3.0 skoru: 17
- Child-Turcotte-Pugh (CTP): B (8 puan)

Bu hasta için en uygun bir sonraki yaklaşım hangisidir?

- A. Cerrahi rezeksiyon
- B. Karaciğer nakli değerlendirmesi
- C. BT eşliğinde biyopsi**
- D. 6 ay sonra AFP ve kontrastlı BT/MRG ile tekrar tarama

Cevap: Lezyon, özellikle siroz zemininde AFP düzeyinde yeni bir yükselme saptanmış olması nedeniyle **hepatoselüler karsinom (HCC)** açısından şüphelidir. Bu lezyonun boyutu ve görüntüleme özellikleri teknik olarak **LI-RADS 4** kategorisine girmektedir; bu kategori HCC olasılığının yüksek olduğunu (%60–70) gösterir. Ancak **Budd-Chiari sendromu (BCS)** ve **Hereditör Hemorajik Telenjiektazi** gibi karaciğerin vasküler hastalıkları, LI-RADS sınıflandırma sisteminin kapsamı dışında bırakılmıştır. Bunun nedeni, bu hastalıklarda karaciğer vaskülaritesindeki değişikliklerin perfüzyon bozukluklarına yol açabilmesi ve benign lezyonların da arteriyel fazda kontrastlanma gösterebilmesidir.

Bazı veriler, Budd-Chiari sendromunda **15 ng/mL AFP düzeyinin HCC öngörücüsü olabileceğini** düşündürse de, bu bulgu henüz geniş ölçekli çalışmalarda doğrulanmamıştır. Bu nedenle, LI-RADS sistemi bu olguda güvenilir şekilde uygulanamayacağından, tedaviye (cerrahi rezeksiyon veya karaciğer nakli değerlendirmesi gibi) karar vermeden önce lezyonun gerçekten HCC olup olmadığının **histopatolojik olarak biyopsi ile doğrulanması** en uygun yaklaşımdır (Seçenek A ve B).

Mevcut bulgular malignite açısından oldukça şüpheli olduğundan, biyopsiyi erteleyerek yalnızca rutin görüntüleme ile izleme devam edilmesi uygun değildir (Seçenek D).

KAYNAKLAR

1. Papatheodoridis GV, Dalekos G, Idilman R, Sypsa V, Buti M, Calleja JL, et al. Declining but persistent hepatocellular cancer risk beyond 10 years of entecavir or tenofovir in chronic hepatitis B: Results of the PAGE-B cohort. J Hepatol. 2026.
2. Giuffre M, Kresevic S, Ravaioli F, Zyklus R, Rautou PE, Elkrief L, et al. Validation of a pan-ELastography Machine-learning (ELM) score to predict clinically significant portal hypertension in compensated advanced chronic liver disease. J Hepatol. 2026.