



Sayı:303

Hazırlayan: Dr. Onur Keskin

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin değerli üyeleri,

Yeni sayımızla yeniden karşınızdayız.

Bu hafta ilk makalemizde, *Journal of Hepatology* dergisinde yayımlanan ve dekompanse sirozda akut böbrek hasarı (AKI) gelişen hastalarda non-selektif beta bloker (NSBB) kullanımının klinik sonuçlara etkisini değerlendiren çalışmayı ele alıyoruz. Güncel kılavuzlar, kanıt düzeyinin sınırlı olmasına rağmen AKI geliştiğinde NSBB tedavisinin kesilmesini önermektedir. Bu çalışma ise mevcut yaklaşımın yeniden değerlendirilmesine ışık tutabilecek önemli bulgular sunmaktadır.

İkinci makalemizde ise *Hepatology* dergisinde yayımlanan, MASLD ve MetALD ilişkili dekompanse siroz hastalarında rekompansasyon sıklığını, bunu öngören değiştirilebilir faktörleri ve klinik sonuçlarını inceleyen çalışmayı sizlerle paylaşıyoruz.

Güncel Gelişmeler bölümümüzde Dünya Viral Hepatit gününe 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

Dekompanse Sirozda AKI: NSBB kesilmeli ?

Journal of Hepatology dergisinde geçtiğimiz günlerde çevrim içi yayınlanan 'Impact of non-selective beta-blockers on acute kidney injury outcomes in patients with decompensated cirrhosis' isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

Non-selektif beta blokerler (NSBB), portal hipertansiyon ve varis kanaması profilaksisinde uzun yıllardır kullanılan temel tedavi seçeneklerinden biridir. Bununla birlikte, akut böbrek

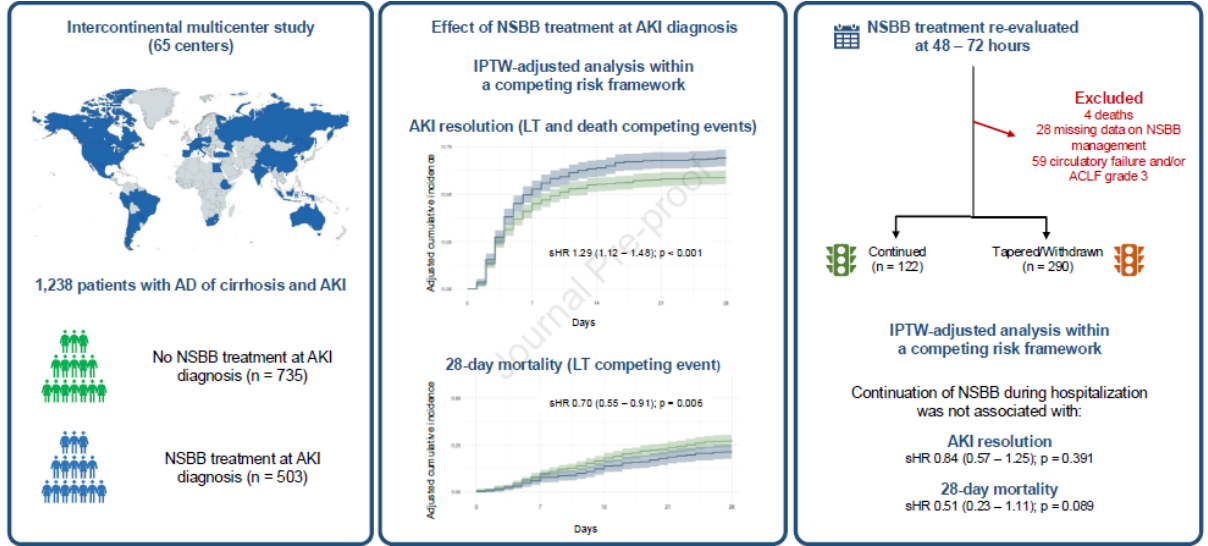
hasarı (AKI) gelişen dekompanse siroz hastalarında mevcut kılavuzlar, büyük ölçüde uzman görüşüne dayalı olarak NSBB tedavisinin kesilmesini önermektedir. Bu çok merkezli, uluslararası prospektif kohort çalışmasında, 65 merkezden akut dekompanse siroz ve AKI tanısıyla izlenen 1.238 hastada NSBB kullanımının böbrek fonksiyonlarının düzelmesi ve kısa dönem mortalite üzerine etkisi değerlendirildi. Tedavi grupları arasındaki olası farklılıkları dengelemek amacıyla inverse probability of treatment weighting (IPTW) yöntemi kullanıldı ve primer sonlanım noktaları 28 günlük AKI düzelmesi ile 28 günlük mortalite olarak belirlendi.

Çalışmanın bulguları, AKI tanısı sırasında NSBB kullanan hastalarda böbrek iyileşmesi ve sağkalım açısından beklenenin aksine daha olumlu sonuçlar elde edildiğini göstermektedir.

- AKI tanısı sırasında NSBB tedavisi alan hastalarda 28 gün içinde tam böbrek fonksiyon düzelmesi olasılığı anlamlı olarak daha yüksekti (sHR 1,29; %95 GA 1,12–1,48; $p<0,001$).
- NSBB kullanımı, 28 günlük mortalite riskinde anlamlı azalma ile ilişkili bulundu (sHR 0,70; %95 GA 0,55–0,91; $p=0,006$).
- AKI geliştikten sonraki 48–72 saat içinde NSBB tedavisinin sürdürülmesi, tedavinin azaltılması veya kesilmesine kıyasla ne AKI düzelmesini ne de 28 günlük mortaliteyi anlamlı biçimde etkiledi.
- Düşük doz NSBB kullanan, ortalama arter basıncı ≥ 70 mmHg olan ve ileri dolaşım yetmezliği bulunmayan hastalarda elde edilen sonuçlar tutarlı şekilde korundu.

Sonuç olarak bu çalışma, AKI gelişen dekompanse siroz hastalarında NSBB tedavisinin rutin olarak kesilmesini destekleyen yaklaşımı sorgulamaktadır. AKI tanısı sırasında NSBB kullanımı daha yüksek renal iyileşme oranı ve daha düşük kısa dönem mortalite ile ilişkili bulunurken, tedavinin erken dönemde kesilmesinin klinik sonuçları iyileştirdiğine dair kanıt gösterilememiştir. Bulgular, ağır hipotansiyon veya dolaşım yetmezliği gibi açık kontrendikasyonlar dışında, NSBB yönetiminin standart bir kesme yaklaşımı yerine hastaya özgü klinik özellikler doğrultusunda bireyselleştirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, çalışmanın gözlemsel tasarımı nedeniyle nedensellik kurulamayacağı ve bu bulguların randomize kontrollü çalışmalarla doğrulanmasının gerekli olduğu vurgulanmaktadır. (1)

Çalışmanın grafik abstraktı aşağıdadır.



MASLD/MetALD Sirozunda Rekompansasyon

Hepatology dergisinde geçen hafta çevrim içi yayımlanan ‘*Recompensation of decompensated cirrhosis in a spectrum of metabolic-dysfunction-related steatotic liver disease, with PEth-corroborated alcohol abstinence and modification of cardiometabolic risk factors*’ isimli çalışmanın özeti aşağıdadır.

Dekompanse metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD) ve alkol tüketiminin eşlik ettiği metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığına (MetALD) bağlı sirozda rekompansasyonun sıklığı ve belirleyicileri yeterince bilinmemektedir. Bu çalışmada, Ekim 2019 ile Mart 2025 tarihleri arasında dekompanse MASLD veya MetALD sirozu tanısıyla izlenen hastalarda Baveno VII kriterlerine göre rekompansasyon oranları, bunu öngören değiştirilebilir faktörler ve klinik sonuçlar değerlendirildi. Özellikle alkol abstinansı, kuru vücut ağırlığında azalma ve kardiyometabolik risk faktörlerinin kontrolünün rekompansasyon üzerindeki etkisi araştırıldı.

Toplam 344 hastanın (158 MASLD, 186 MetALD) dahil edildiği çalışmada ortalama MELD-Na skoru $14,7 \pm 3,6$ olup, medyan 3,9 yıllık takip süresinde hastaların %18,6’sında rekompansasyon gelişti. MASLD ve MetALD gruplarında rekompansasyon oranları benzer bulunurken, medyan rekompansasyon süresi 15 ay olarak saptandı.

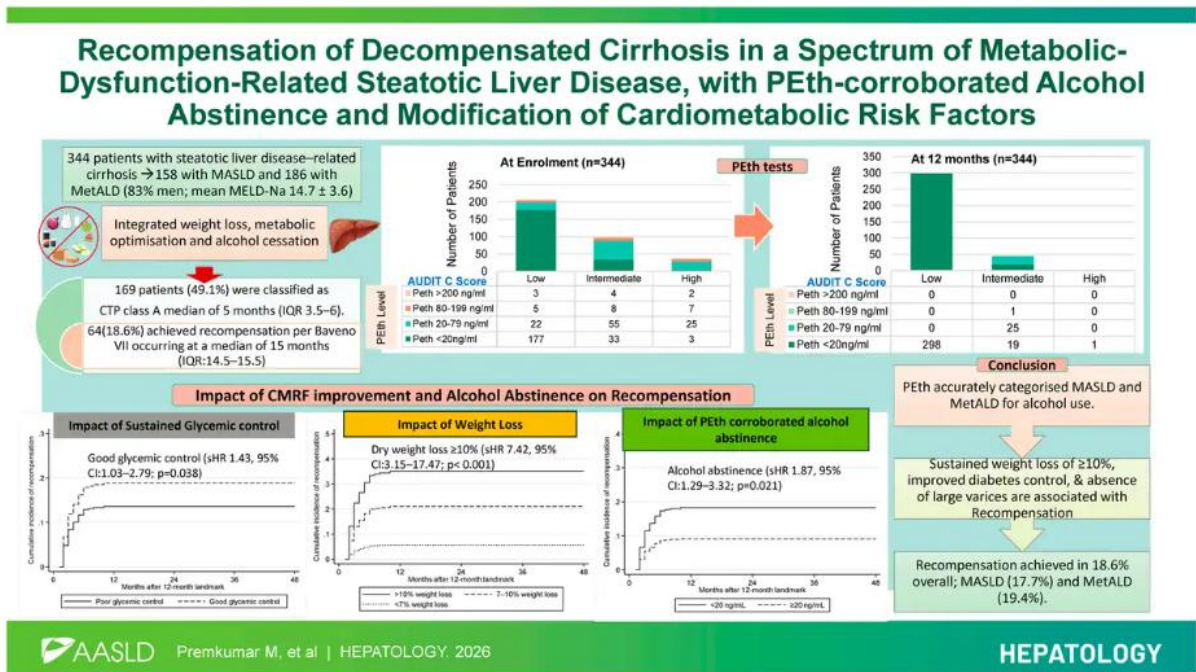
Çalışmanın temel bulguları şu şekilde özetlenebilir:

- Hastaların %18,6’sında rekompansasyon gelişirken, MASLD (%17,7) ve MetALD (%19,4) grupları arasında anlamlı fark izlenmedi.

- Başlangıçta fosfatidiletanol (PEth) düzeyi MASLD grubunda negatif, MetALD grubunda ise hastaların %69,4'ünde pozitif bulunarak alkol maruziyetinin objektif değerlendirilmesinde önemli katkı sağladı.
- Başlangıç MELD-Na skorundan bağımsız olarak; **%10 veya daha fazla kilo kaybı, alkol abstinansının sağlanması, glisemik kontrolün elde edilmesi ve büyük özofagus varislerinin bulunmaması** rekompansasyon ile bağımsız olarak ilişkiliydi.
- Takip süresince hastaların %17,7'si yaşamını kaybetti, %3,2'sine karaciğer nakli uygulandı ve %1,5'inde hepatoselüler karsinom gelişti.
- Daha yüksek MELD-Na skoru, MetALD etiyojisi, devam eden alkol kullanımı ve rekompansasyonun sağlanamaması mortalite ile bağımsız olarak ilişkili bulundu.

Sonuç olarak bu çalışma, dekompanse MASLD ve MetALD sirozunda hastaların yaklaşık beşte birinde rekompansasyonun mümkün olduğunu göstermektedir. Özellikle **%10'dan fazla kilo kaybı, etkin glisemik kontrol ve alkol abstinansının sağlanması**, rekompansasyonu destekleyen değiştirilebilir hedefler olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca PEth kullanımının alkol maruziyetinin doğru belirlenmesi ve MASLD ile MetALD fenotiplerinin ayırımında önemli bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, yaşam tarzı değişiklikleri ve metabolik risk faktörlerinin etkin yönetiminin, dekompanse steatotik karaciğer hastalığında hastalığın doğal seyrini olumlu yönde değiştirebileceğini düşündürmektedir. (2)

Çalışmanın grafik abstraktı aşağıdadır



GÜNCEL GELİŞMELER

28 Temmuz Dünya Viral Hepatit Günü

Her yıl **28 Temmuz**, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) öncülüğünde **Dünya Viral Hepatit Günü** olarak kutlanmaktadır. Bu tarihin seçilmesi tesadüf değildir; hepatit B virüsünü keşfeden, tanı yöntemleri ve ilk hepatit B aşısının geliştirilmesine öncülük eden **Nobel Ödüllü bilim insanı Dr. Baruch S. Blumberg'in (1925-2011) doğum günü** olması nedeniyle 28 Temmuz, viral hepatitlerle mücadelede bilimsel ilerlemenin simgesi olarak kabul edilmiştir.

Viral hepatitler, özellikle hepatit B, C ve D enfeksiyonları, siroz ve hepatoselüler karsinomun en önemli nedenleri arasında yer almaya devam etmektedir. Günümüzde etkili aşılama programları, yüksek başarı oranına sahip antiviral tedaviler ve hızla gelişen yeni tedavi seçeneklerine rağmen, birçok hasta hâlâ tanı almadan yaşamını sürdürmektedir.

DSÖ'nün hedefi, **2030 yılına kadar viral hepatiti bir halk sağlığı tehdidi olmaktan çıkarmaktır**. Bu hedefe ulaşmanın yolu; risk altındaki bireylerin taranması, hepatit B aşılamasının yaygınlaştırılması, tanıya erişimin artırılması ve uygun hastaların zamanında tedavi edilmesinden geçmektedir.

28 Temmuz, yalnızca bir farkındalık günü değil; erken tanının, koruyucu hekimliğin ve bilimsel gelişmelerin viral hepatitlerin eliminasyonundaki kritik rolünü bir kez daha hatırlamak için önemli bir fırsattır.

GENÇ HEPATOLOGLAR İÇİN HAFTANIN SORUSU

Primer sklerozan kolanjite (PSC) bağlı sirozu olan, asit gelişmiş ve kolestatik kaşıntı nedeniyle yaşam kalitesi belirgin şekilde bozulmuş 52 yaşındaki kadın hasta, **MELD skoru 12 ve kan grubu O** olacak şekilde karaciğer nakli bekleme listesine alınmıştır. Hastanın, **canlı vericili karaciğer nakli (Living Donor Liver Transplantation, LDLT)** için uygun olabilecek bir aile üyesi bulunmaktadır.

Hastanızla, **canlı vericili karaciğer naklinin (LDLT), kadavradan karaciğer nakline (Deceased Donor Liver Transplantation, DDLT)** kıyasla risk ve yararlarını tartışırken aşağıdaki ifadelerden hangisi **doğru değildir**?

A. Düşük MELD skoruna sahip hastalarda LDLT, bekleme listesi mortalitesini azaltır ve **tedavi niyetine göre (intention-to-treat)** değerlendirildiğinde ölüm riskini DDLT'ye kıyasla daha fazla düşürür.

B. LDLT yapılan hastalarda uzun dönem sağkalım, DDLT yapılan hastalara göre daha iyidir.

C. LDLT alıcılarında, DDLT alıcılarına kıyasla safra yolu (biliyer) komplikasyonları daha sık görülür.

D. LDLT alıcılarında, DDLT alıcılarına kıyasla hepatik arter trombozu daha sık görülür.

E. LDLT, yalnızca deneyimli cerrahi, medikal ve diğer tamamlayıcı ekiplerin bulunduğu, gerekli altyapıya sahip merkezlerde uygulanmalıdır.

Cevap: Önümüzdeki hafta açıklamalı olarak verilecektir.

GEÇEN HAFTAKİ SORUNUN CEVABI

Kemik İliği 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 trombüs 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: Hastanın tanısı **Sinusoidal Obstructive Syndrome (formerly Veno-occlusive disease)**dir.

Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu (SOS) (eski adıyla **veno-oklüzif hastalık, VOD**), özellikle hematopoietik kök hücre naklinin (HSCT) erken döneminde görülebilen önemli bir komplikasyondur. **Klasik SOS**, genellikle nakilden sonraki ilk **21 gün içinde** ortaya çıkar.

Hastalığın patofizyolojisi, miyeloablatif tedavide kullanılan ilaçların karaciğer sinüzoidlerinin endotelial hücrelerinde oluşturduğu hasara dayanır. Bu hasar sinüzoidal kan akımının engellenmesine ve sonuçta **postsinüzoidal portal hipertansiyon** gelişmesine yol açar. Laboratuvar bulguları arasında en erken görülen anormallik sıklıkla **tedaviye dirençli trombositopenidir**.

Tanı koymak güç olabilir; çünkü laboratuvar testlerinde veya görüntüleme yöntemlerinde hastalığa özgü (patognomonik) bir bulgu yoktur. Karaciğer testlerinde genellikle **hafif transaminaz yüksekliği** ile birlikte **kolestatik patern** izlenebilir. Görüntülemelerde portal hipertansiyon bulguları ve/veya **portal ven akımında tersine dönüş (hepatofugal akım)** saptanabilir. Karaciğer biyopsisi yapılırsa erken dönemde **sinüzoidlerde dilatasyon, Disse aralığında eritrosit birikimi**, ilerleyen evrelerde ise **santral venüllerin fibrotik obliterasyonu** görülebilir.

Erişkinlerde biyopsi gerektirmeden VOD/SOS tanısı için modifiye Seattle kriterleri

Nakilden sonraki **20 gün içinde** aşağıdaki bulgulardan **en az ikisinin** bulunması tanı için gereklidir:

- **Hiperbilirubinemi:** Total serum bilirubin **> 2 mg/dL**
- **Hepatomegali:** Başlangıca göre karaciğer büyümesi veya karaciğer kaynaklı sağ üst kadranda ağrısı
- **Kilo artışı:** Sıvı retansiyonuna bağlı olarak başlangıç vücut ağırlığının **%2'sinden fazla** artış

Tedavi

SOS gelişimini önlemeye yönelik profilaktik tedavide **ursodeoksikolik asit (ursodiol)** kullanılır. Hastalık geliştikten sonra tedavinin amacı, karaciğerde **koagülasyon faktörlerinin tüketimi ve fibrin pıhtılarının birikimiyle oluşan patolojik döngüyü durdurmaktır**.

Her ne kadar **ursodiol**, SOS'u önlemede etkili olsa da **gelişmiş SOS'un tedavisinde etkili değildir (Seçenek A)**.

Defibrotid, günümüzde SOS tedavisi için **FDA tarafından onaylanmış tek ilaçtır** ve bu hasta için **en uygun sonraki tedavi yaklaşımıdır (Seçenek D)**.

Hastalar **en az 3 haftalık defibrotid tedavisine** yanıt vermezse diğer tedavi seçenekleri değerlendirilebilir; ancak bunların hiçbirinin belirgin yararı güçlü kanıtlarla gösterilmemiştir. Bu seçenekler arasında **yüksek doz metilprednizolon (Seçenek C)** yer alabilir; ancak enfeksiyon riskini artırabileceği için dikkatli kullanılmalıdır.

Bunun yanı sıra, dikkatle seçilmiş bazı hastalarda **TIPS (transjuguler intrahepatik portosistemik şant)** uygulanmasına ilişkin küçük olgu serileri bildirilmiştir; ancak bu hastalarda uzun dönem sağkalım nadirdir.

Son olarak, SOS gelişen hastalarda **karaciğer nakli** uygulandığına ilişkin olgu bildirimleri bulunmakla birlikte, altta yatan ciddi komorbiditeler nedeniyle uygun hasta seçimi oldukça güçtür.

Heparin, güncel kılavuzlara göre **SOS tedavisinde önerilen bir yaklaşım değildir**

KAYNAKLAR

1. Incicco S, Patidar KR, Juanola A, Ma AT, Barone A, Kulkarni AV, et al. Impact of non-selective beta-blockers on acute kidney injury outcomes in patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2026.
2. Premkumar M, Sandhu A, Sharma P, Nain J, Bhujade H, Gupta P, et al. Recompensation of decompensated cirrhosis in a spectrum of metabolic-dysfunction-related steatotic liver disease, with PEth-corroborated alcohol abstinence and modification of cardiometabolic risk factors. Hepatology. 2026.