



# HEPATOLOJİ *e-bülten*

**TÜRK KARACİĞER ARAŞTIRMALARI DERNEĞİ** Aralık 2019 Sayı-22

## EDİTÖRDEN

Prof. Dr. Fulya GÜNŞAR

*Değerli Meslektaşlarım,*

2019 yılının son bültenini bize Prof. Dr Murat Akyıldız hazırladı. Gerçekten çok güzel, değerli bilgiler ve haberler içeren çok dolu dolu bir sayı olmuş kendisine sonsuz teşekkürler. Okurken çok zevk aldım, faydalandım, sizlerin de beğeneceğinizi ümit ediyorum. Ayrıca bu sayıda yazıları olan TGD başkanı Prof. Dr Birol Özer'e, Doç Dr Gökhan Kabaçam, Doç Dr Sezgin Vatansever, Doç Dr Genco Gençdal ile Prof Dr.Savaş Öztürk ve Prof.Dr. Yasemin Balaban'a ve emeği geçen tüm arkadaşlarımıza teşekkürler.

2019'u uğurlarken 2020 ye hoş geldin diyor, yeni yılın hepimize sağlık, başarı ve mutluluk getirmesi dileğiyle. Sevgi ve saygılarımla

## KONUK EDİTÖRDEN

Prof. Dr. Murat AKYILDIZ

*Sayın Meslektaşlarım*

Koca bir yılı geride bırakırken 2019 yılının son bültenini hazırlama görevi bana düştü. Yılın son bülteni olunca bir taraftan yılı özetlemeye çalıştık diğer taraftan da güncel gelişmelerden sizleri haberdar etmeyi amaçladık.

Bu bültende 2019 yılında haftalık sizlere gelen 'Hepatolojide bu hafta'ları sevgili Genco Gençdal, Sezgin Vatansever ve Savaş Öztürk konulara göre özetlediler.

Kasım ayında gerçekleşen AASLD 2019 toplantısında hepimizin gurur duyduğu bir tablo olarak başkanımız Prof.Dr.Ramazan İdilman kongrede oturum başkanı olarak görev yaptı, kendisini tebrik eder başarı-

larının katlanarak artmasını dileriz. Ayrıca AASLD 2019 toplantısındaki temel bilimler kursundan izlenimlerini Yasemin Balaban bizlere aktarmaya çalıştı.

Yine kasım ayı içerisinde Türk Gastroenteroloji Derneği'nde bayrak yarışı vardı ve yeni yönetim kurulu seçildi. Yeni başkan Prof. Dr. Birol Özer ve yönetim kurulunu tebrik eder başarılar dileriz. Türk Gastroenteroloji Derneği yönetim kurulunun bizlere kısa mesajını da burada yer vererek tüm camiaya duyurmak istedik.

Sevgili arkadaşımız Gökhan Kabaçam ILTS ile olan ilişkilerimizde genç akademisyen olarak VanGuard komitesinde ülkemizi başarılı olarak temsil etmektedir. Burada bize genel olarak ILTS deki oluşumla ilgili genel bilgiler veren bir yazı hazırladı ve kendisine hepimiz adına teşekkür ediyorum.

Genel kültür açısından da 'doğru bildiğimiz yanlışlar' yazısını mutlaka okumanızı tavsiye ederim.

Lafı uzatmadan hepimize mutlu ve sağlıklı yıllar dilerken Ocak ayında yapılacak Hepatoloji Okulu'nda görüşmeyi umut ediyorum.

Seneye görüşmek üzere...

Sevgi ve saygılarımla



## TÜRK GASTROENTEROLOJİ DERNEĞİ'NDE BAYRAK DEĞİŞİMİ: YENİ BAŞKAN VE YÖNETİM KURULUNDAN MESAJ VAR!

Değerli Meslektaşlarım;

Derneğimiz, saygıdeğer hocalarımız tarafından kurulduğu 1959 yılından bugüne kadar üyelerin haklarının savunulması, bilgi ve becerilerinin geliştirilmesi konusunda çok ciddi mesafeler almıştır. Ufku geniş, zihni berrak kurucularımızı saygı ile selamlıyor, kaybettiklerimize Allah'tan rahmet diliyoruz. Derneğimizin faaliyet hayatındaki başarı kilometre taşlarından biri uluslararası bilimsel arenadaki gururumuz 'Turkish Journal of Gastroenterology' in SCI Expanded endeksine kabulü ve impact faktörünün 1'in üzerine çıkması, diğeri ise geçtiğimiz iki dönemdir gerçekleştirilen yurtdışı eğitim programlarıdır. Bu programlar sayesinde birçok üyemiz yurtdışındaki merkezlerde becerilerini geliştirmişlerdir. Ardından kendi kliniklerine dönerek ileri endoskopik işlemleri başarılı bir şekilde uygulamaya başlamışlar ve ülkemizin dört bir köşesinde kardelen çiçekleri gibi açmışlardır. Kuşkusuz bu başarıda bugüne kadar 2 yılda bir genel kurullarda seçimle görevi devralan yönetim kurulu üyelerinin katkıları büyüktür. Dernek faaliyetlerinin yürütülmesi bir bayrak yarışıdır ve yönetimlerde görev almak hem bir onur hem de bir sorumluluktur. Gastroenteroloji ailesi olarak 30 Kasım 2019'da gerçekleştirdiğimiz olağan genel kurulda Yönetim Kurulu'na Birol Özer, Kadir Bal, Dilek Oğuz, Orhan Sezgin, Filiz Akyüz, Mehmet Cindoruk, Müjde Soytürk seçilmişlerdir. Denetim Kurulu'na Sabahattin Kaymakoglu, Sedat Boyacıoğlu, Erkan Parlak, Disiplin Kurulu'na ise Belkis Ünsal, Orhan Özgür, Zeynel Mungan seçilmişlerdir. Değerli üyelerimize bizlere verdiği destekler için şükranlarımızı sunuyoruz. Hedefimiz derneğimizin birçok alanda yürüttüğü başarılı faaliyetleri daha da ileriye taşımaktır. Görevi devralmamızın hemen ardından meslektaşlarımızın uyguladığı ancak sağlık uygulama tebliğinde (SUT) yer almayan hizmetlerin geri ödeme kapsamına alınması, reçete kısıtlamalarının düzeltilmesi için Ba-

kanlık yetkilileri ile görüşülmüştür. Kendilerine kapsamlı bir rapor sunacağız. Yurtdışı / yurtiçi eğitim programlarına ve Gastroenteroloji Okulları'na devam edilecektir. Ayrıca diğer derneklerle olan işbirliğimiz artarak devam edecektir. Aralık ayının sonuna geldiğimiz şu günlerde değerli üyelerimizin yeni yılını kutlar, yeni yılın hepimize sağlık, mutluluk ve başarı getirmesini dileriz.

Saygılarımızla  
TGD Yönetim Kurulu A.  
Dr. Birol ÖZER



## HEPATOLOJİDE BU HAFTA: 2019 DAN SEÇMELER

Genco GENÇDAL / Sezgin VATANSEVER / Savaş ÖZTÜRK

2019 yılı hepatoloji açısından verimli bir yıl olup, bu yazıda 2019 yılında basılan ve çok tartışılan bazı çalışmalarını konu başlıklarına göre kısaca özetlemeye çalıştık.

Bu özeti Dr Genco Gençdal, Dr Sezgin Vatansever ve ben Savaş Öztürk birlikte düzenledik. Umarım 2019 da iz bırakan bu çalışmalarını sizlere hatırlatmamız hoşunuza gider.

### OİH

- **EASL OİH (Otoimmün hepatit) rehberinde** OİH tedavisinde indüksiyon aşamasında **Predniso(lo)ne dozunu 0,5-1mg/kg/gün** olarak önermektedir. Klinik uygulamada çok değişik dozlarda kullanım mevcuttur. Pape ve ark. nin çalışmasında, beş Avrupa ülkesinden 9 merkezden toplam 451 hastanın verileri geriye dönük değerlendirilmiş ve **Predniso(lo)ne 0,5mg/kg dozu ile 1 mg/kg/gün dozunda kullanım arasında anlamlı bir fark saptanamamış** (1).

### HE

- Hadjihambi ve ark. nin çalışmasında Minimal ensefalopatili sirotik rat modellerinde **beyin glenfatik akımının (beyinde astrositler tarafından oluşturulan perivasküler boşluktaki metabolik atıkların klirensini sağlayan sistem) azalmış olduğu gösterilmiş**. Aquaporin-4 reseptörünün ekspresyonunun düşüklüğü ile ilişkisi olabileceği düşünülmüş (2).

### HCC

- Schulte ve ark.nin yaptığı çalışmada, 2000 ve 2016 tarihleri arasında **HCC tanısı alan Tip 2 DM** hastalarından metformin kullanan ve kullanmayanların karşılaştırıldığı bu retrospektif çok merkezli çalışmaya göre **metformin kullanımı anlamlı olarak sağkalımı uzatmaktadır (22 vs 16 months, P = 0.021)** (3).
- Mehta ve ark. nin yaptığı çalışmada, **Hepatosellüler karsinomlu hastalarda alfa-fetoprotein > 1000'den <500'e düşmesi post-transplant sonuçları iyileştirdiği tespit edilmiştir**. Çalışmaya 2005-2015 yılları arasında alfa-fetoprotein (AFP) değeri 1000 ng/ml'nin üzerinde olan 407 hasta alınmış. 5 yıllık sağkalım transplantasyon sırasında AFP >1000 olanlarda %48.8, 101-499 arası olanlarda %67 ve < 100 olanlarda %88.4 bulunmuş. Yine hepatosellüler

karsinom nüksü AFP değeri 500'ün altında olanlarda anlamlı olarak düşük saptanmıştır (4).

- Kao ve ark. nin Tayvan'da yaptığı çalışmada 2003-2013 arasında veri tabanındaki HBV veya HCV olan 35356 hasta incelenmiş ve 7492 hasta çalışmaya alınmıştır. **PPI kullanımının hem HBV'de hem HCV'de hepatosellüler karsinom riskini artırmadığı saptanmıştır** (5).
- Bale ve ark. nin yaptığı, **HCC tedavisinde çok problu ve 3 boyutlu stereotaktik RFA kullanıldıktan sonra karaciğer nakli** uygulanan 97 hastanın retrospektif değerlendirildiği çalışmanın sonuçlarına göre: **≥3 cm (3-8 cm arası) HCC'lerde bile tam yanıt oranı %96,2 saptanmıştır. ≥3 cm HCC'ler için minimal invaziv yaklaşım açısından ümit vermektedir** (6).
- Retrospektif, çok merkezli çalışmada Aralık 2016 yılına kadar tedavi almış 1123 sirotik hastanın tedavi öncesi, tedavi süresince ve tedavi sonrası hepatosellüler kanser (HSK) gelişiminde klinik ve radyolojik özellikleri değerlendirilmiştir. Toplam takip süresi 19.6 ay olan çalışmada, 72 hastada antiviral tedavi başlangıcından 10.3 ay sonra HSK gelişmiştir. HSK insidansı 3.73 HCC/100 hasta-yıl (%95 CI 2.96-4.70) saptanmış. **Bazaldeki karaciğer fonksiyonları, alkol kullanımı ve hepatic dekompanseasyon HSK riskini arttırdığı gösterilmiş. Karakterize edilemeyen nodül saptanan hastalarda, nodül saptanmayan hastalara kıyasla riskin 2.83 kat arttığı gösterilmiştir**. Bu çalışmada antiviral tedavinin immün-ilişkili mekanizma ile karakterize edilemeyen nodülü olan hastalarda HSK gelişimini ve erken dönem takipte tanınmasını sağladığı öne sürülmüştür (7).
- Kore'de yapılan bir çalışmada **AFP, AFP-L3 ve DCP (des-gama-karboksi-protrombin)'in surveyans performansı** değerlendirilmiştir. 689 siroz ve/veya kronik hepatit B hastası çalışmaya alınmış, 42 hasta HCC tanısı almış. Yaş ve cinsiyet uyumlu 168 kontrol ile karşılaştırılmış. Sonuç olarak **bu üç biyobelirteç arasında AFP, HCC vakalarını kontrollerden ayırt etmede en duyarlı test olarak bulunmuştur. Ayrıca AFP ve AFP-L3 kombinasyonunun (5ng/ml ve %4 cut-off değerleri ile) çok erken evre (< 2cm) HCC tanısında sensitivitesi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur** (8).

- Japonya'da bir **immün kontrol noktası inhibitörü olan Nivolumab'ın ileri evre safra yolu kanserlerinde güvenliğinin ve tolerabilitesinin** değerlendirildiği 30 hastalık bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Anrezektable veya rekürren bilier kanserlerde tek başına **Nivolumab ile Nivolumab+Sisplatin+Gemsitabin kombinasyonunun** etkinliğinin karşılaştırıldığı, randomize olmayan, çok merkezli, açık uçlu, faz 1 çalışmasında; **kombine grupta toplam sağkalım süresi ve progresyonsuz hastalık süresi daha uzun bulunmakla birlikte güvenlik ve tolerabilite ise kabul edilebilir düzeyde saptanmıştır** (9).
- **UCSF down-staging (DS)** kriterlerine sahip olup **Milan kriterlerine** down-staging yapılan hepatosellüller karsinom (HSK) hastaları ile Milan kriterleri içindeki HSK hastalarının karaciğer transplantasyonu sonrasındaki sonuçlarını benzerdir. Ancak UCSF-DS kriterlerini aşan hastalardaki durum hakkında pek az bilgi vardır. Bu hastalar **All-Comers (AC)** olarak tanımlanmıştır. Bu konuda yapılan bir çalışmada; AC veya UCSF-DS kriterlerine sahip olup Milan kriterleri içine down-staging yapılan hastalar karşılaştırılmıştır. **Sonuçta AC grubunda karaciğer transplantasyonu ihtimali ve sağkalım anlamlı olarak düşük bulunmuştur** (10).

## NAFLD/NASH

- Ratziu ve ark. ,NASH'e bağlı F2-3 karaciğer fibrozisi olan 911 hastanın dâhil edildiği ve 18 ay boyunca **OBETICOLIC ACID (OCA) 10,25 mg ve plasebo** gruplarının takip edildiği faz 3 çalışmasının (REGENERATE) ön sonuçlarını yayınladı. **Buna göre OCA 25 mg ile NASH te kötüleşme olmadan fibroziste gerileme edilebilmektedir** (11).
- NGM282, barsak hormonu FGF19'un bir analogudur, karaciğerde yağ miktarını, karaciğer hasarını ve inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir. Ancak, NGM282 tedavisi ile NASH hastalarında kan kolesterol seviyeleri yükselmektedir. Rinell ve ark. nin yaptığı çok merkezli, açık etiketli, faz III çalışmada; **eş zamanlı rosuvastatin uygulaması ile 12 hafta boyunca tek doz NGM282 uygulanan biyopsi tanısı olan NASH hastalarında; LDL-C, LDL partikülleri, trigliserit ve VLDL'de düşme, ayrıca HDL-C ve HDL partiküllerinde artış saptanmıştır. Eş zamanlı statin uygulaması ile kardiyovasküler risk profilinin optimize edilebileceği öne sürülmüştür** (12).
- Yong ve ark., **basit steatozun nasıl NASH ve HCC'ye ilerleyebildiğini anlamak amacıyla**, hepatik anti-inflamatuar etkide aracılık eden microRNA-223 ve genetik delesyonunun sonuçlarını inceledikleri hayvan çalışmasında, **Micro RNA-223'ün hepatositlerdeki inflamatuvar ve onkojenik genleri hedefleyerek NASH ve HCC gelişiminin önlenmesinde etkin rol oynamakta olduğunu öne sürdüler** (13).
- 2019'da yayımlanan, toplam 3093 biyopsi örneği 12 kohort çalışmasını içeren bir sistematik derleme ve meta analiz sonucuna göre: **Bariatrik cerrahi ile sağlanan kilo kaybı, genel olarak NAFLD (Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı) ve NAFLD aktivite skorlarında (steatozis, inflamasyon, balon dejenerasyonu ve fibrozis) çok anlamlı seviyede düzelmeler sağlamaktadır** (14).
- Yan ve ark. nin yaptığı çalışmada, **NAFLD'lı olgularda, Metforminle birlikte Liraglutide ve Sitagliptin (İnsülin Glarjin değil) verilmesinin bu hastalarda glisemik kontrolün yanı sıra kilo, intrahepatik lipid düzeyi ve viseral adipoz dokuda da azalmayı sağladığı tespit edilmiştir** (15).
- Edowes ve ark. nin yaptığı çalışmada, **NAFLD'da Fibroscan CAP ve karaciğer sertliği ölçümünün steatoz ve fibrozisi belirlemedeki doğruluk derecesi** araştırılmış. Bu çalışmada, 450 biyopsi kanıtı NAFLD hastası değerlendirilmiş, **CAP steatozu AUROC:0.87 ile LSM ise fibrozisi AUROC: 0.77 ile saptanmıştır. F2 için 8.2 kPa, F3 için 9.7 kPa ve F4 için 13.6 kPa kesme değerleri saptanmıştır. Kullanılan prob tipi ve steatoz derecesi LSM'yi etkilememiştir** (16).
- Diyabetin, NASH hastalarında hastalık progresyonuna neden olduğu ve siroz gelişim riskini artırdığı bilinmekle birlikte bu riskin derecesi çalışmalar ile net olarak değerlendirilmemiştir. Mayo Klinik takibinde olan 354 NASH'e bağlı karaciğer sirozu hastasının Ocak 2006 ve Aralık 2015 arasındaki takipleri sonucunda **DM varlığının HCC riskini 3,6 kat artırdığı saptanmıştır**. Çok değişkenli analizde ayrıca ileri yaş ve düşük albümin düzeyinin de HCC riskini artırdığı saptanmıştır (17).
- NASH hastalarında yapılan 2 faz 3 **Selonsertib** çalışmasının verilerinin değerlendirildiği analizde **fibrozisi doğru değerlendirme için AUROC değerleri 0.75 – 0.80 arasında değişmektedir (p <0.001) ve sırasıyla FIB-4, Fibroscan ve ELF skorları bu amaçla etkin olarak kullanılması önerilmiştir** (18).
- **NAFLD basit yağlanma ile başlar ancak NASH ve ilerlemiş fibrozise ilerleyebilir**. Yaşam tarzı müdahaleleri (örneğin kilo kaybı) önemli olmakla birlikte, farmakolojik tedaviler sınır-

İdir. NAFLD'lı 360'dan fazla hastayı kapsayan yakın tarihli kohortta, **günlük aspirin kullanımının, bu hastalarda NASH ve ileri fibrozis gelişimini azalttığı gösterilmiştir**. Bu sonuçlar ümit vericidir, ancak hepato-protektif etkiler için aspirin önerilmeden önce randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (19).

## PSC

- **PSC** tedavisi zor bir hastalıktır ve tedavide yakın gelecekte **fibrojeniz inhibitörlerinin** tedavide rol oynayacağı düşünülmektedir. **Lysyl oksidase like-2 (LOXL2)** de fibrojenizde önemli bir role sahiptir ve PSC hastalarında hem karaciğer dokusunda hem de serum artmış düzeyde bulunmaktadır. Muir ve ark. nın çalışmasında, **LOXL2'yi hedefleyen bir monoklonal antikor olan simtuzumab'ın etkinliğini değerlendiren, 234 hastayı içeren ve 96 hafta takip süresi olan faz2 çalışmada ise beklenenin aksine klinik bir yarar elde edilememiştir** (20).

## HCV

- Park ve ark.nın ABD'de yaptığı çalışmada 2012-2016 yılları arasında **yeni HCV tanısı almış 26105 hasta** incelenmiş. Bu hastaların %30'u direk etkili antiviraller (DEA) ile tedavi edilmiş, %70'i tedavi almamış. **Bu kısa dönemde DEA ile tedavi edilen hastalarda hepatosellüler karsinom ve dekompanze siroz gelişme riski anlamlı olarak düşük bulunmuştur**. Ayrıca alt grup olarak sirozlu hastalarda DEA tedavisinin daha ekonomik olduğu saptanmıştır (21).
- Bir başka çalışmada, direk etkili antivirallerle elde edilen çok iyi sonuçlar, HCV viremik donörlerden nakil yapılabilmesini mümkün hale getirmiştir. SRTR veri tabanı kullanılarak yapılan bu çalışmada, **donörün HCV viremik ve HCV negatif olduğu nakiller karşılaştırılmış, Greft ve hasta sağlığını arasında fark bulunmamıştır**. Bu nedenle HCV pozitif vericilerin kullanılması yaygınlaştırılması gerektiği öne sürülmüştür (22).
- Çok merkezli Kuzey Amerika kohort çalışmasında; 2013 ile 2017 arasındaki **7953 HCV ilişkili HCC hastasının** %38'i DAA tedavisi alırken %61'i DAA ile tedavi edilmemiştir. **HCC rekürrensi DAA alan hastaların %42'sinde almayan hastaların ise %58'inde saptanmış olup DAA tedavisi tedaviye tam yanıtı hastalarda rekürrensi etkilememiştir** (23).
- **Kronik HCV enfeksiyonu olan naif hastalar için glecaprevir-pibrentasvir için önerilen süre sekiz hafta olarak revize edilmiştir**. Kompanse sirozlu naif hastalara daha

önce önerilen süre, ilk çalışmalarda kullanılan süreye bağlı olarak 12 haftaydı. Bununla birlikte, bu tür hastalar arasında henüz yayınlanmamış bir çalışmada, **sekiz haftalık glecaprevir-pibrentasvir, genotip 1, genotip 2 ve genotip 3 enfeksiyonları için sırasıyla % 98, 100 ve % 96 oranında sürekli virolojik yanıt (SVR) elde edilmiştir** (24,25).

## PBC

- Tauner ve ark. nın yaptığı, UDCA'ya intoleran veya yetersiz yanıt alınan **217 PBC hastasının Obetolik asid 5mg, 10 mg ve plasebo** gruplarına randomize edildiği **POISE çalışmasının 3. yıl sonuçlarına göre Primer Biliyer Kolanjit (PBC) Hastalarında Obetolik asidin uzun dönem etkin ve güvenilir olduğu öne sürüldü** (26).

## DILI

- **İlaça Bağlı Karaciğer Hasarı (DILI): Yeni EASL Rehberi yayınlandı. Bu kılavuzla birlikte klinikte çok faydalı olabilecek bir tanı algoritması da yayınlandı** (27).

## HBV

- Testoni ve ark. yaptıkları çalışmada, **Kronik Hepatit B Hastalarında serum (HBcrAg) düzeyi cccDNA miktarı ve aktivitesi ile korelasyon gösterdiğini** tespit ettiler. Çalışma sonuçları, özellikle HBV enfeksiyonunun fonksiyonel kürüne yönelik cccDNA'yı hedefleyen yeni ilaçların değerlendirilmesinde faydalı olabileceği yönündedir (28).
- Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan oral antiviraller arasında sadece tenofovire genotipik direnç gösterilmemiştir. Kore'den bildirilen çalışmada, **tenofovir tedavisi altında viral kırılma (breakthrough) gözlenen 2 hastada rt-S106C (C), rtH126Y (Y), rtD134E (E) ve rtL269I (I) dahil olmak üzere 7 ortak mutasyon belirlenmiştir**. C, Y ve E mutasyonları, ilaç direnci ile ilişkili yeni mutasyonlardır. Dörtlü CYEI mutasyonunun, HBV'yi inhibe etmek için gereken tenofovir miktarının IC50'de 15.3 kat, IC90'da 26.3 kat artırdığı gösterilmiştir. **Bu çalışma, genetik bariyeri yüksek olan tenofovire karşı genotipik direncin gösterildiği ilk çalışmadır** (29).

## SİROZ

- Karaciğer sirozunda renal fonksiyonların kreatinin değeri ile belirlenmesi kadınlarda, karaciğer fonksiyonu bozuk hastalarda ve kas kitlesi azalmış erkeklerde böbrek fonksiyonlarının olduğundan aşırı hesaplanmasına yol açtığı gösterilmiştir. **779 sirotik hastanın alındığı bir çalışmada, Systatin C ile ölçülen glomerüler filtrasyon hızı ile daha orantılı**

**bulunmuştur ve kreatinine kıyasla renal komplikasyonları ve sağkalım açısından daha yüksek bir öngörü sağlamakta olduğu öne sürülmüştür** (30).

- Assitli sirotik hastalarda beta bloker tedavinin tüm nedenlere bağlı mortalite üzerine olan etkisini belirlemeyi amaçlayan ve 3627 dekompanse siroz hastasının dahil edildiği bir meta analiz sonucuna göre: **Beta bloker kullanılan hastalarda, kullanmayanlara oranla, tüm nedenlere bağlı mortalitede anlamlı bir artış saptanmamıştır** (31).
- Fernandez ve ark. nın çalışmasında, **dekompanse sirozda 12 haftalık düşük ve yüksek doz albümin tedavisi** karşılaştırılmıştır. **Yüksek doz albümin (1.5 g/kg/ hafta) tedavisi ile sol ventrikül fonksiyonunun düzeldiği, plazma sitokin seviyelerinin (IL-6, GCSF, IL1RA, VEGF) düştüğü görülmüş. Albüminin immün-modulatuvuar etkinliği bu çalışma ile teyit edilmiştir** (32).
- ABD Ulusal siroz hastaları kohortunda **hiperkolesterolemi ve statin kullanımının sağ kalıma etkisi** araştırılmış, 2008 ile 2016 yılları arasında yeni siroz tanısı alanlar incelenmiştir. 21,921 hasta statin kullanmakta iken 51,023 hasta statin-naiv olarak saptanmıştır. Statin-naiv hastalarda bazal total kolesterol'un 10mg/dl artışı mortalitede %3,6 azalmaya neden olmuştur. **Statin kullanıldığı her yıl Child A ve B hastalarda mortalitede %8 azalmaya neden olmuştur** (33).
- Trombositopeni, kronik karaciğer hastalığında girişimsel işlemlerde kanama riski ile ilişkilidir. Lusutrombopag bir trombopoiyetin reseptör agonistidir ve trombosit sayılarını artırmak için kullanılır. LPLUS 2 çalışması, global, faz 3, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Kronik karaciğer hastalığında trombosit sayısı 50x10<sup>9</sup> /L altındaki ve girişimsel işlem planlanan hastalar çalışmaya alınmıştır. **Sonuçta lusutrombopag, kronik karaciğer hastalarında girişimsel işlem öncesinde trombosit sayılarını yükseltmede plaseboya göre anlamlı olarak üstün bulunmuştur. Güvenlik profili plaseboya benzerdir** (34).
- Sirozda hastalıkla ilişkili malnütrisyon sık görülmektedir. Çeşitli çalışmalarda sirotik hastalarda nütrisyonel tarama ve değerlendirme araçları değerlendirilmiş olsa da hem bu konuda yeterli çalışma mevcut değildir hem de tanımlamalarda farklılıklar mevcuttur. 2019'da **toplamda 47 çalışma ve 8850 hastanın değerlendirildiği bir meta analiz ve derlemede malnütrisyonun özellikle pretranspalnat dönemdeki mortalite üzerine olan etkisi vurgulanmıştır** (35).

- **Child A/B/C ( 59/37/4%) karaciğer sirozu hastalarının** alındığı bir çalışmada **ASA sınıfı (American Society of Anesthesiologists), yüksek riskli cerrahi (açık batın/ KVS/toraksik cerrahi) ve HVPG 1 yıllık mortaliteyi tahmin etmede bağımsız prediktörler olarak saptanmıştır.** HVPG>20 mm-Hg olan hastalarda mortalite % 44 saptanmıştır (36).
- **Tromboelastografi (TEG) ve rotasyonel tromboelastometri (ROTEM), global olarak hemostatik fonksiyonun başucu testleridir.** Son yapılan çalışmalar, bu testlerin hemostatik faktörlerin normal dengesininin değiştiği ve standart pıhtılaşma testlerinin daha az faydalı olduğu kanamalı sirozlu bireylerde kullanılmasını destekler. 96 sirozlu ve non-varisyal GIS kanamalı hastanın dâhil edildiği bir çalışmada, **transfüzyon ihtiyacını belirlemek için Standart pıhtılaşma testleri (uluslararası normalleştirilmiş oran [INR] ve trombosit sayısı ile protrombin zamanı) karşılaştırılmış, TEG grubunda daha az kan ürünü transfüzyonu yapılmıştır.** Bazı metodolojik kaygılara rağmen, bu çalışma umut vericidir ve siroz ve kanaması olan kişilerde TEG veya ROTEM kullanımını teşvik etmektedir (37).

## HDV

- Bir hücre giriş inhibitörü olan **Bulevertid**'in (daha önceleri Myrcludex olarak adlandırılmış) HBV/HDV ko-enfekte hastalarda etkinliğine dair faz II çalışması yayınlamış ve umut verici olarak nitelenmişti. Bu yıl yayımlanan bir çalışmada, **ilk defa, HDV'ye bağlı kompense sirozlu 3 hastada Tenofovir ile kombine 48 haftalık kullanımın etkin ve güvenilirdir ifadesi ifade edilmiştir** (38).

## KOLANJİSELÜLER KARSİNOM

- Avrupa, Amerika ve Avustralya'dan 1996-2016 yılları arasında toplam 32 ülkenin verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada **ICC'ye (intra-hepatik kolanjioselüler karsinom) bağlı mortalitenin küresel olarak arttığı, ECC'ye (ekstrahepatik kolanjiokarsinom) bağlı mortalitenin ise ülkelerin çoğunda azaldığı görülmüş.** ECC'ye bağlı mortalitenin azalmasının nedeni laparoskopik kolesistektominin daha çok kullanılmasının etkisi olabileceği düşünülmüştür (39).

## URSODEOKSİKOLİK ASİT-OBETİKOLİK ASİT

- **Nükleer farnesoid X reseptörü (FXR) agonisti obetolikolik asit (OCA) tedavisinin safra taşı oluşumu riskini arttırıp arttırmadığını belirlemeyi amaçlayan bir çalışmada laparoskopik kolesistektomi bekleyen 20 hasta ameliyattan**

önceki güne kadar 3 hafta süreyle **OCA (25mg / gün) veya plasebo tedavisi için randomize edilmiş. Serum safra asitleri (SA), SA sentez markeri C4 ((7 -hydroxy-4-cholesten-3-one) ve fibroblast büyüme faktörü 19 (FGF19), tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmiş. Ameliyat sırasında; karaciğer ve safra kesesinin biyopsileri gen ekspresyonu, safra lipidleri ve FGF19 analizleri için incelenmiş. OCA ile insanlarda, FXR aktivasyonunun safra kesesinde safra asitlerini azalttığı, biliyer kolesterol saturasyon indeksini, safra asidi hidrofobisite endeksi ni ve kolanjiyosellüler FGF19 oluşumunu da arttırdığını ve bu etkilerin safra taşı oluşumu için potansiyel risk faktörleri olduğunu rapor etmişlerdir** (40).

- **Intrahepatik gebelik kolestazlı (ICP)** kadınlarda, küçük popülasyonlu çalışmalarda, **ursodeoksikolik asidin (UDCA)** kaşıntıyı hafiflettiği gösterilmiş, ancak fetal /neonatal olumlu bir etki gösterilememiştir. ICP'li 600'den fazla

## KAYNAKLAR

1. Pape S et al. Predniso(lo)ne Dosage and Chance of Remission in Patients With Autoimmune Hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. (2019).
2. Hadjihambi et al. Impaired brain glymphatic flow in experimental hepatic encephalopathy. J. Hepatol. 2019, 70, 490-495.
3. Schulte L, Scheiner B, Voigtländer T, et al Treatment with metformin is associated with a prolonged survival in patients withhepatocellular carcinoma..Liver Int. 2019;00:1-13.
4. Mehta N, Dodge JL, Roberts JP, Hirose R, Yao FY . Outcomes Alpha-Fetoprotein Decrease from > 1,000 to < 500 ng/mL in Patients with Hepatocellular Carcinoma Leads to Improved Posttransplant Hepatology. 2019 Mar;69(3):1193-1205.
5. Kao WY, Su CW, Chia-Hui Tan E, Lee PC, Chen PH, Tang JH, Huang YH, Huo TI, Chang CC, Hou MC, Lin HC, Wu JC.Proton Pump Inhibitors and Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic Hepatitis B or C. Hepatology. 2019 Mar;69(3):1151-1164.
6. Bale, R. et al. Stereotactic Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma: a Histopathological Study in Explanted Livers. Hepatology. Mart 2019 doi:10.1002/hep.30406.
7. Marino Z, Darnell A, Lens S, et al. Time association between hepatitis C therapy and hepatocellular carcinoma emergence in cirrhosis: Relevance of non-characterized nodules. J of Hepatology.
8. Choi J, Kim GA, Han S, Lee W, Chun S, Lim YS. Longitudinal Assessment of Three Serum Biomarkers to Detect Very Early-Stage Hepatocellular Carcinoma.Hepatology 2019 May;69(5):1983-1994.
9. Makoto Ueno,Masafumi Ikeda et al Nivolumab alone or in combination with cisplatin plus gemcitabine in Japanese patients with unresectable or recurrent biliary tract cancer: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 1 study. The Lancet Gastroenterology & Hepatology, Available online 17 May 2019.

kadını içeren randomize bir çalışmada, **UDCA verilen kadınların plaseboya göre daha az kaşıntısının olduğu; ancak, perinatal ölüm, erken doğum veya yenidoğan ünitesinde takip gereksinimi gibi fatal/perinatal verilerin her iki grupta da benzer olduğu belirtilmiştir** (41).

## KARACİĞER NAKLI

- Karaciğer naklinde sarkopeni ile ilgili Kuzey Amerikan uzman görüşü bildirisinde **'Karaciğer nakline aday bütün hastalarda sarkopeni değerlendirmesi yapılmalıdır.** Bunun için en fazla çalışılan yöntem **BT aracılı İskelet Kası İndeksi (İKI)**'dir. **Sarkopeni için eşik değer erkeklerde İKI < 50 cm<sup>2</sup> /m<sup>2</sup> ve kadınlarda <39 cm<sup>2</sup> /m<sup>2</sup>** olarak valide edilmiştir. Olguların beslenme, egzersiz ve ek farmakolojik tedaviler açısından değerlendirilmesi gereklidir. Gelecekte olgularda elde edilen düzelmenin kalıcılığının sağlanması ve kas kütleindeki düzelme ile klinik sonuçların ilişkisi araştırılmalıdır.' denilmiştir (42).

10. Sinha J, Mehta N, Dodge JL, Poltavskiy E, Roberts J, Yao F. Are There Upper Limits in Tumor Burden for Down-Staging of Hepatocellular Carcinoma to Liver Transplant? Analysis of the All-Comers Protocol.. Hepatology 2019 Oct;70(4):1185-1196.
11. Ratziu V, Sanyal AJ, Loomba R, Rinella M, Harrison S, Anstee QM et al. REGENERATE: Design of a pivotal, randomised, phase 3 study evaluating the safety and efficacy of obeticholic acid in patients with fibrosis due to nonalcoholic steatohepatitis. Contemp Clin Trials. 2019 Sep;84,105803. doi: 10.1016/j.cct.2019.06.017. Epub 2019 Jun 29.
12. Rinella ME, Trotter JF, Abdelmalek MF, et al. Rosuvastatin improves the FGF19 analogue NGM282-associated lipid changes in patients with non-alcoholic steatohepatitis J of Hepatol; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.11.032>.
13. Yong He et al. MicroRNA-223 ameliorates nonalcoholic steatohepatitis and cancer by targeting multiple inflammatory and oncogenic genes in hepatocyte. Hepatology April 2019.
14. Lee, Yung et al.Complete Resolution of Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis Clinical Gastroenterology and Hepatolog.May 2019.
15. Yan, J. , Yao, B. , Kuang, H. , et al. Liraglutide, Sitagliptin, and Insulin Glargine Added to Metformin: The Effect on Body Weight and Intrahepatic Lipid in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Hepatology, (2019), 69: 2414-2426
16. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan D et al. Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2019 May;156(6):1717-1730. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.042. Epub 2019 Jan 25.

17. Yang, J. D., Ahmed, F., Mara, K. C., Addissie, B. D., Allen, A. M., Gores, G. J. and Roberts Diabetes Is Associated With Increased Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis From Nonalcoholic Fatty Liver Disease., *Hepatology*, October 2019 doi:10.1002/hep.30858.
18. Anstee QM, Lawitz EJ, Alkhoury N, et al. Noninvasive Tests Accurately Identify Advanced Fibrosis due to NASH: Baseline Data From the STELLAR Trials. *Hepatology*. 2019 Nov;70(5):1521-1530. <https://doi.org/10.1002/hep.30842>.
19. Simon TG, Henson J, Osganian S, Masia R, Chan AT, Chung RT et al. Daily Aspirin Use Associated With Reduced Risk For Fibrosis Progression In Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(13):2776. Epub 2019 May 9.
20. Muir AJ, Levy C, Janssen HLA, Montano-Loza AJ, Shiffman ML, Caldwell S et al. Simtuzumab for Primary Sclerosing Cholangitis: Phase 2 Study Results With Insights on the Natural History of the Disease. *Hepatology*. 2019 Feb;69(2):684-698. doi: 10.1002/hep.30237. Epub 2019 Jan 11.
21. Park H, Wang W, Henry L, Nelson DR. Impact of All-Oral Direct-Acting Antivirals on Clinical and Economic Outcomes in Patients With Chronic Hepatitis C in the United States. *Hepatology*. 2019 Mar;69(3):1032-1045.
22. T. G., Paul, S., Sandıkçı, B., et al. Increasing Utilization and Excellent Initial Outcomes Following Liver Transplant of Hepatitis C Virus (HCV)-Viremic Donors Into HCV-Negative Recipients: Outcomes Following Liver Transplant of HCV-Viremic Donors. *Cotter, Hepatology*, (2019), 69: 2381-2395.
23. Singal AG, Rich NE, Mehta N, Branch A, Pillai A, Hoteit M, et al. Direct-Acting Antiviral Therapy Not Associated With Recurrence of Hepatocellular Carcinoma in a Multicenter North American Cohort Study. *Gastroenterology*. 2019 May;156(6):1683-1692.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.027. Epub 2019 Jan 18.
24. Mavyret (glecaprevir-pibrentasvir). US FDA approved product information; North Chicago, IL; AbbVie Inc. Revised September 2019.
25. Brown RS, Hezode C, Wang S, et al. Preliminary efficacy and safety of 8-week glecaprevir/pibrentasvir in patients with HCV genotype 1-6 infection and compensated cirrhosis: The EXPEDITION-8 study. Presented at the AASLD Liver Meeting, San Francisco, CA. November 13, 2018.
26. Tauner M. et al. Long-term efficacy and safety of obeticholic acid for patients with primary biliary cholangitis: 3-year results of an international openlabel extension study. *Lancet*, Online First Mart 2019 DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30094-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30094-9).
27. Andrade, Raúl J. Aithal, Guruprasad P. Karlsen, Tom H. et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *Journal of Hepatology*, Article in Press DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>.
28. Testoni B. et al. Serum hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) correlates with covalently closed circular DNA transcriptional activity in chronic hepatitis B patients *Journal of Hepatology*, April 2019.
29. Park ES, Lee AR, Kim DH et al. Identification of a quadruple mutation that confers tenofovir resistance in chronic hepatitis B patients *J of Hepatol* 2019.
30. Yoo JJ, Kim SG, Kim YS, Lee B, Lee MH, Jeong SW Estimation of renal function in patients with liver cirrhosis: Impact of muscle mass and sex. *J Hepatol*. 2019 May;70(5):847-854. doi: 10.1016/j.jhep.2018.12.030. Epub 2019 Jan 8.
31. Wong, RJ, Robinson, A, Ginzberg, D, Gomes, C, Liu, B, Bhuket, T. Assessing the safety of beta-blocker therapy in cirrhosis patients with ascites: A meta-analysis. *Liver International* April 2019.
32. Fernández J, Clària J, Amorós A, Aguilar F, Castro M, Casulleras M, et al. Effects of Albumin Treatment on Systemic and Portal Hemodynamics and Systemic Inflammation in Patients With Decompensated Cirrhosis *Gastroenterology*. 2019 Jul;157(1):149-162. doi: 10.1053/j.gastro.2019.03.021. Epub 2019 Mar 22.
33. Kaplan DE, Serper MA, Mehta R, Fox R, John B, Aytaman A, Baytarian M, Hunt K, Albrecht J, Njei B, Taddei TH; VOCAL Study Group Effects of Hypercholesterolemia and Statin Exposure on Survival in a Large National Cohort of Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019 May;156(6):1693-1706.e12. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.026. Epub 2019 Jan 18.
34. Peck-Radosavljevic M, Simon K, Iacobellis A, Hassanein T, Kayali Z, Tran A, Lusutrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia in Patients With Chronic Liver Disease Undergoing Invasive Procedures (L-PLUS 2). *Hepatology*. 2019 Oct;70(4):1336-1348.
35. Ney, M, Li, S, Vandermeer, B, et al. Systematic review with meta-analysis: Nutritional screening and assessment tools in cirrhosis *Liver Int*. September 2019 <https://doi.org/10.1111/liv.14269>.
36. E Reverter et al. The prognostic role of hepatic venous pressure gradient in cirrhotic patients undergoing elective extrahepatic surgery. *J Hepatol*. 2019;71, doi.org/10.1016/j.jhep.2019.07.007.
37. Kumar M, Ahmad J, Maiwall R, Choudhury A, Bajpai M, Mitra LG et al. Thromboelastography-Guided Blood Component Use in Patients With Cirrhosis With Nonvariceal Bleeding: A Randomized Controlled Trial. *Hepatology*. 2019.
38. Loglio, Alessandro et al. Excellent safety and effectiveness of high-dose myrcludex-B monotherapy administered for 48 weeks in HDV-related compensated cirrhosis: A case report of 3 patients. *Journal of Hepatology*, Temmuz 2019.
39. Paola Bertuccio et al. Global trends in mortality from intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *J. Hepatol*. 2019, 71, 1-15 doi.org/10.1016/j.jhep.2019.03.013
40. Al-Dury S, Wahlström A, Panzitt K, et al. Obeticholic acid may increase the risk of gallstone formation in susceptible patients *J of Hepatol*; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.06.011>.
41. Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszcak E, Dixon PH et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10201):849. Epub 2019 Aug 1.
42. Carey EJ, Lai JC, Sonnenday C, et al. North American Expert Opinion Statement on Sarcopenia in Liver Transplantation. *Hepatology*. 2019 Nov;70(5):1816-1829. <https://doi.org/10.1002/hep.30828>.



## AASLD 2019, Boston – Temel Bilimler Oturumundan İzlenimler

Yasemin BALABAN

Merhaba,

Her yıl Kasım ayında yapılan Amerika karaciğer kongresi, bir sonraki yıl yapılacak olan Avrupa ve Pasifik kongrelerinin gündemlerini belirlemektedir. Bu kongrede ana kongre oturumlarının yanı sıra paralel oturumlar halinde endoskopi, karaciğer nakli, mezuniyet sonrası eğitim ve temel bilimler kursları gerçekleştirilmektedir. Klinisyenler ile temel bilimler alanındaki araştırmacılar birbirleri ile etkileşebilmekte, böylece de farklı alanlardaki araştırmalar ve gelişmeler konusunda bilgi alışverişi mümkün olabilmektedir. Bu yılki temel bilimler kursunun konusu 'karaciğer yenilenmesi (liver regeneration, LR)' idi. Karaciğerin kendini yenilenme kapasitesinin yüksek oluşu mitolojide Prometheus'un laneti olarak anlatılır (Figür 1). Diğer yandan bu konuda son 20 yıldan beri yürütülen yoğun laboratuvar çalışmaları artık meyvelerini vermeye başlamıştır. Böylece LR konusu mitolojiden laboratuvara, laboratuvardan da kliniğe geçiş yapmaktadır. Karaciğer hastalarımızın bu gelişmelerden bir an önce faydalanabilmesi için biz klinisyenlerin temel bilimler ile daha çok iç içe olmasını gereklidir. Ben de tam bu nedenle onca AASLD kursu arasından temel bilimler kursunu izlemek istedim. Tabii bir klinisyen olarak hasta ve hastalık boyutundan çıkıp hücreler, moleküller ve yolaklar boyutuna geçmek ekstra çaba gerektirdi. Burada bu boyut değişikliğinden yakalayabildiğim bazı bilgi kırıntılarını sizinle paylaşmak isterim.

Yunan mitolojisindeki baştanrı Zeus'un oğlu Prometheus, ateşi tanrılardan çalarak insanlara verir. Bu yüzden Zeus, Demirci Tanrı Hepaistos'a, Prometheus'u yer yüzünün diğer ucunda bulunan Kafkas Dağı'nda bir kayaya çırılçıplak bir şekilde zincirleme emrini verir. Ardından tanrılarca görevlendirilen bir kartal, sürekli olarak her gece yeniden oluşan Prometheus'un karaciğerini kemirir. Bu şekilde bir tanrı olduğu için ölümsüz olan Prometheus sonsuz bir acıya çarptırılmış olur.

Karaciğer metabolizmayı düzenleme, detoksifikasyon görevlerinin yanı sıra immünolojik olarak da aktif bir organdır. Anatomik olarak sistemik ve portal kan akımlarının kesiştiği bir notada konumlandığı için her iki sistemden gelen toksinler, antijenik uyarılar ve metabolik faktörlere maruz kalır. Cerrahi, metabolik, immünolojik veya toksik hasar sonrası karaciğerin epitelyal hücreleri olan hepatositler ve kolanjiyositler hasara uğradığında bu hücrelerin karaciğer yeniden orijinal boyutuna ulaşmaya kadar kendini yenilemesi ve sonra da büyümeyi durdurması "hepatos-



**Figür 1.** Zincirli Prometheus - Peter Paul Rubens (1610-1611).

tat" olarak adlandırılır. LR sırasında oluşan karaciğer hasarının tipine ve şiddetine göre pek çok farklı mekanizma görev yapar: farklılaşmış olan hepatosit/kolanjiyositlerin bölünmesi, hepatik kök hücreler (HSC) veya hepatik progenitor hücreler (HPC) ile rejenerasyon, ya da hepatosit/kolanjiyosit transdifferansiyasyonu.

Hafif ve orta derecedeki karaciğer hasarı hepatositlerde proliferasyona neden olur. Markus Grompe ve arkadaşları ilk kez polipoid hepatositleri genetik olarak işaretleyerek hepatostat sırasında izlerini sürmüşlerdir. Farklı tipte karaciğer hasarları ve yaşlanmanın oluşturulduğu çeşitli fare modellerinde polipoid hepatositlerin, yüksek bir düzeyde yenilenme kapasitelerinin olduğunu ve rutin olarak küçülten mitoz gittiklerini göstermişlerdir. Ancak diploid kök/progenitor hücre için bir kanıt bulamamışlardır.

## Transdifferansiyasyon ve Duktuler Reaksiyon

Kolanjiyopatiler, doğuştan veya kazanılmış safra sisteminin kronik ilerleyici hastalıklarıdır. Kolanjiyopatiler etiolojiden bağımsız olarak inflamasyon, anormal duktuler proliferasyon, fibroz, duktopenia ve kolestatik gibi ortak patolojik mekanizmaları paylaşırlar ve bu da zamanla hastalarda karaciğer yetmezliği, siroz veya kanser gelişimine neden olabilir. Uzun süreli kolestatik biliyer epitelde oluşturduğu hasar sonucunda ölen kolanjiyositlerin yerine yenilerinin konulmaya çalışıldığı süreç "duktuler proliferasyon/reaksiyon" olarak adlandırılır. Ayrıca kronik ve uzun süreli hepatoselüler hasarda da HPC'ler çoğalarak duktuler reaksiyon oluştururlar. Duktuler reaksiyon oluşturulabilecek hayvan modelleri safra kanalının bağlanması (BDL), 3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydro-collidine (DDC) modeli, ve Mdr2 naktavt farelerdir. Kolestatik hastalıkların patogenezi daha iyi anlama ve tanısını koyabilme konusundaki gelişmelere rağmen etkin medikal tedaviler sınırlıdır, ve ileri evre kolestatik karaciğer hastalarında yaşamı uzatan tek tedavi seçeneği nakildir.

Transdifferansiyasyon, uyarılmış (differansiye) hücrelerin kimliklerini değiştirmesi ve yeni bir hücre programının gerçekleşmesini tanımlar. Hepatositlerin kolanjiyosite ya da tersine kolanjiyositlerin hepatosite kimlik değiştirdiği transdifferansiyasyon, HSC aracılığıyla LR'in bir alternatifi olarak değerlendirilir. Ancak erişkin memeli karaciğerlerinde transdifferansiyasyon olduğuna ilişkin kanıt kısıtlıdır. Kari Nejak-Bowen ve arkadaşları çalışmalarının sonucu olarak transdifferansiyasyonun bir yenilenmeden çok bir tür 'karaciğer metaplazisi' olduğunu düşünmektedirler. Henüz yolları aydınlatılmamış bir yeniden programlanma sonucunda küçük bir grup hepatosit, fenotip değiştirerek kolanjiyosit benzeri özellikler kazanmakta ve de "geçiş hepatositler"e dönüşmektedir. Ancak bu dönüşümün içinden safranin aktığı kanallar oluşturmak yerine safrayı değiştirerek toksisitesini azaltabileceği düşünülmektedir. Benzer şekilde Atsushi Miyajima ve arkadaşlarının yaptığı köken izleme analizleri (lineage-tracing analysis), duktuler reaksiyonun rolünü esrarengiz bırakmış ve hepatositlerin biliyer epitelini yenilemesinin özel hasalar durumları ile sınırlı nadir bir olay olduğunu göstermiştir. Atsushi Miyajima grubunun karaciğer hasarı sonrasında safra yollarının yeniden yapılanmasını ve safra akışının görüntülediği çalışmalar yapmıştır. Sonuçlar ortaya koymuştur ki, parankim hasarı sonucunda bozulan hepatosit-safra kanallıkül ağı, intrahepatik safra yollarını duktuler reaksiyon ile yeniden şekillendirmesi sayesinde onarılır. Böylece fonksiyonel safra sisteminin bozularını onaran duktal reaksiyon, safra atım ağının homeostazı sağlanmış olur.

Diğer yandan Stacey S. Huppert, hepatosit plastisitesinin/transdifferansiyasyonunun fonksiyonel bir safra sistemi oluşturmaya olanak sağladığını gösteren çalışma sonuçları sunmuştur. Gelişimsel anomali nedeniyle ciddi biçimde safra kanallarının yok olduğu fare modelinde hepatosit transdifferansiyasyonunun karaciğerde safra sistemini inşa edebilmiştir. Böylece kolestatik iyileşmiş ve fibrozis gerilemiştir. Safra yollarının normal gelişimi için Notch ve TGF- $\beta$  yolları önemlidir. Ancak farelerin genetik modülasyonları göstermiştir ki hepatositlerden kolanjiyosite transdifferansiyasyon, Notch yolaklarından bağımsız, fakat TGF- $\beta$  bağımlıdır. Memeli transdifferansiyasyonunun rejeneratif potansiyelini tanımlayan bu çalışmalar, hepatosit nakli sırasında fonksiyonel bir hepatosit kaynaklı biliyer sistem oluşumunu desteklemek için TGF- $\beta$  yolağının hedeflenebileceğini ortaya koymuştur. Ayrıca bu bulgular, Alagille sendromu (Notch aktivitesi eksikliği nedeniyle safra kanalı yetersizliği) ve safra kanalı yetersizliğine bağlı diğer kolestatik karaciğer olan hastalarda kolanjiyosit replasman tedavisi için fırsatlar sağlamaktadır.

## Karaciğer Yenilenmesinde Rol Oynayan Sinyal Yolakları

George K. Michalopoulos, LR'da "Receptor Tyrosine Kinases (RTK)"ın önemini açıkladı. Karaciğerin normal biyolojisi ve LR için HGF (MET) ve EGF (EGFR) yollarını kontrol eden RTK'leri hayati öneme sahiptirler. HGF, hepatik stellate hücrelerden (HSC) salgılanır ve ekstra-selüler matrikste yüksek konsantrasyonda bulunur. EGF ise duodenal Brunner bezleri tarafından üretilir ve karaciğere portal dolaşım yoluyla sürekli olarak verilir. Bu reseptörlerin bir kısmı normal karaciğerde her zaman aktifleştirilir. Bu iki RTK sinyallerinin kombinasyonu, diğer tüm sinyal yollarının çalışması için gerekli olan bir siberetik (güdümlü) platform oluşturur. Bu reseptörler tek tek değil sadece birlikte ortadan kaldırdığı zaman normal veya PH yapılmış hayvanlar, yüksek amonyak ve düşük glikoz ile sonuçlanan pek çok metabolik yolda değişiklikleri sonucunda ölürlere. Ayrıca HGF ve EGF, hepatositlerden kolanjiyosite transdifferansiyasyon için de önemlidirler. Çünkü bu fenomene kısmi olarak aracılık eden TGF $\beta$ 1'in HSC'den üretimini MET ve EGFR kontrol eder. Diğer bir klinik önemi olan bulgu ise MET inhibisyonundan bağımsız olarak, EGFR inhibisyonu aşırı NAFLD'yi ortadan kaldırması veya tersine çevirmesidir.

Parsiyel hepatektomi (PH) modelleri, LR'da role alan pek çok sinyal yolağı ve hücre içi moleküler döngüleri anlamamızı sağlar. LR mekanizmalarının anlaşılması, karaciğer nakil sonuçlarının iyileştirilmesi, komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi ile nakile uygun organ havuzunun genişlemesi için önemlidir. Embriyolojik gelişim için önemli olan Jagged-Notch, Yap ve Wnt gibi pek çok sinyal yolağı LR sırasında aktifleşir. Satdarshan (Paul) Singh Monga ve arkadaşları LR sırasında Wnt -  $\beta$ -catenin yolağının

önemini ortaya koyan veriler sundular. Hücrelerden salınan Wnt proteinleri (19 tane) glikoprotein yapıda ve hidrofobik oldukları için kısa bir mesafe gidebilirler. Wnt proteinleri, reseptörleri (Frizzleds) ve ko-reseptörleri (LRP5/6) bağlandıktan sonra  $\beta$ -catenin'in nükleusa translokasyonu sağlar ve böylece TCF transkripsiyon faktör ailesini indükleyerek dokuya özel hedef genlerin ekspresyonunu düzenler. Farelerde PH sonrası cyclin-D1 bağımlı hücre proliferasyon siklusunun başlatılması (initiation) ve idamesi (progression) Wnt/ $\beta$ -catenin yolağı tarafından düzenlenir. PH sonrası Wnt proteinlerinin kaynağı karaciğer sinüzoidal endotel hücreleri (LSEC) ve daha az oranda makrofajlardır. Triiodotironine (T3) ve bir tiroid hormon reseptör b agonisti (GC-1),  $\beta$ -catenin aktivasyonu ve hepatosit çoğalmasını destekler. Karaciğer rezeksiyonu geçiren hastalarda tiroid hormon reseptör b agonistleri LR'i desteklemek için kullanılabilir.  $\beta$ -catenin nakavt farelerde hepatosit çoğalması bozulduğu için kolanjiyositten hepatosite transdifferansiyasyonu gözlemek için bir model oluşturur. Benzer şekilde hepatosit organoidlerindeki ters yöndeki (hepatositten kolanjiyosite) transdifferansiyasyon uyarıldığında da Wnt/ $\beta$ -catenin yolağı aktive olur.

## Karaciğer Yenilenmesinde Hücrelerin Rollerini

### i. Makrofaj

Frank Tacke ekibi ile birlikte gerçekleştirdiği makrofajların LR'deki rolü ile ilgili çalışmalarını sundu. Doğal (innate) sistemlerimin karaciğerdeki anahtar hücre bileşeni makrofajlardır. Makrofajlar, hepatostatı koruman ve hepatik yaralanmasındaki hızlı yanıtları koordine eden orkestranın şefidir. Bu nedenle, akut ve kronik karaciğer hastalıklarının patogenezinde hasara karşı oluşan hızlı inflamatuvar cevap, hepatik fibrozis ve kronik inflamasyondan hepatoselüler kansere geçiş dahil olmak üzere pek çok basamakta makrofajlar yer alırlar. Makrofajlar, hepatik homeostaz sırasında hasarın gerilemesi ve/veya hastalığın ilerlemesi sürecinde farklı ve hatta karşıt işlevler yerine getirirler. İki keşif, karaciğer makrofajları ile ilgili anlayışımızda devrim yaratmıştır: (a) heterojen makrofaj alt kümelerinin tanınması: hasarlı karaciğerde hızla biriken monosit kaynaklı, infiltre makrofajları ve karaciğerde yerleşik, kendi kendini idame ettiren Kupffer hücreleri (b) makrofaj plastisitesi kavramı: yerel ve sistemik sinyallere yanıt olarak makrofajlar fenotiplerini uyarlayarak geniş bir fonksiyonel yanıt yelpazesinin oluşturulmasını sağlar. Hasarlı bölgeye gelen "inflamatuvar" makrofajlar fenotiplerini "onarıcı" makrofajlara değiştirerek LR sürecini desteklerler. Makrofaj heterojenitesini tek hücre düzeyine kadar anlamamız sayesinde karaciğer hastalıklarındaki özel makrofaj alt kümelerini hedefleyen veya özel olarak hasar onarım yanıtlarını destekleyen tedaviler geliştirmek mümkün olabilecektir. Özellikle NASH tedavisinde için sıcak

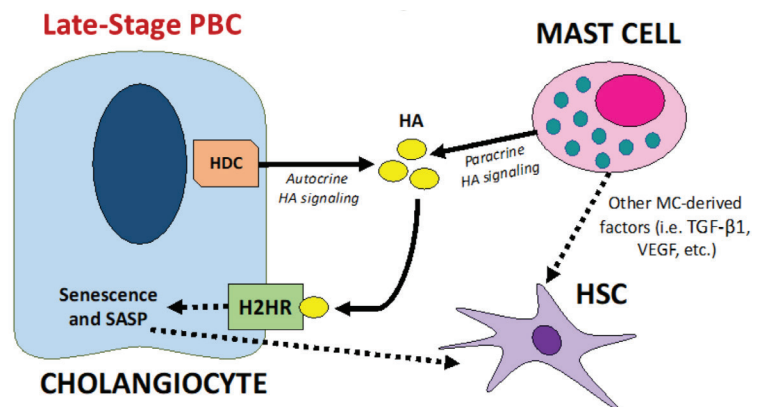
konu karaciğerde toplanan inflamatuvar makrofajların inhibisyonudur. Araştırmaların hedefi makrofajların LR'ne doğru ve de anti-inflamatuvar/rejeneratif süreçleri destekleyen bağışıklık-metabolik yolların güçlendirecek şekilde "yeniden polarizasyonu" gerçekleştirmektir.

### ii. HSC

HSC, karaciğerin primer fibrojenetik hücreleri olarak kabul edilirler ve LR'na katkıları daha belirsizdir. Chuan Yin ve arkadaşları PH, CCL4 ve asetaminofen fare modellerinde HSC LR'daki etkilerini araştırmıştır. Bunun için önce difteri toksini ile HSC'ni %80 tüketmişler ve sonra da FACS-sıralı HSC mikroarray analizi yapmışlar. PH veya toksik hasar sonrasında etkin LR için HSC'in gerekli olduğunu, ve bunun HSC aktivasyonu ve ECM üretiminden bağımsız olduğunu saptamışlardır.

### iii. Mast Hücreleri

Mast hücreleri, kolestatik hasar sırasında karaciğeri infiltr eder ve safra kanallarının yakınına yerleşirler. Lindsey Kennedy ve arkadaşları mast hücrelerini fare PBK modeli (dominant negative transforming growth factor beta receptor II, dnTGF $\beta$ RII) ve ileri evre PBK hastalarında araştırmışlardır. Fare modellerinde safra kökenli mediatörlerin mast hücrelerinin infiltrasyonunu teşvik ettiği ve mast hücrelerinin aktivelediğini saptamışlardır. Aktifleşen mast hücreleri histidine decarboxylase (HDC) enzimi aracılığı ile histamin üretir ve ortama salınan histamin, reseptörlerine (H2HR) bağlanır. HDC ve H2HR öncelikle kolanjiyositler tarafından ifade edilir. Aktif mast hücrelerinden artan histamin salınımı kolanjiyositlerde HDC ve H2HR ekspresyonunu artırır. Böylece oluşan otokrin mekanizma bilayer hasar, inflamasyon ve karaciğer fibrozisin sürdürülmesini sağlar. Fare modelindeki bulgulara benzer olarak geç evre PBK hastalarında hepatik mast hücre infiltrasyonu ve aktivasyonu, karaciğer fibrozu ve artmış safra hasarı ile ilişkilidir.



Figür 1. Zincirlenmiş Prometheus - Peter Paul Rubens (1610-1611).

## Otofaji ve Yaşlanma (Senescence)

Otofaji evrim sürecinde korunmuş önemli bir karaciğer hepatostat mekanizmasıdır. Otofaji yetersizliği olduğunda hepatositlerde hipertrofiye uğrar ve ölür ve bunları devamında da inflamasyon, fibrozis ve karsinogenez gelişir. Xiao-Ming Yin ve arkadaşları otofajinin, hepatik hasar sonrasında HPC'in çoğalmasını yani duktuler reaksiyonu düzenlediğini göstermişlerdir. Otofaji yetmezliği olan farelerde hasarlı hepatositlerden salınan DAMP'lerden birisi olan HMGP1 ve onun reseptörü RAGE, HPC'in büyümesini teşvik eder. Oluşan duktuler reaksiyon ölen hepatositleri yenilemeye çalışır.

Karaciğerde yaşlanma konusu Stuart J. Forbes tarafından ele alındı. Ciddi kronik karaciğer hasarında hepatositlerin yenilenme kapasiteleri aşılır. Kronik karaciğer hasarı ilerledikçe inflamasyon ve matriks birikimi ile birlikte hepatositler yaşlanır. Yaşlanmanın hızla ilerlemesi ve hücreden hücreye yayılması sonucunda ise karaciğerin fonksiyonları ve yenilenmesi bozulur. Sonuçta gelişen ciddi karaciğer hasarı sırasında safra kanalı hücreleri çoğalır ve

duktuler reaksiyonları olarak adlandırılan atipik yapılar oluşturarak parankime doğru genişler. Duktuler reaksiyon hızlı fibrozis ile ilişkili olabileceği gibi LR potansiyeli de vardır.

Burada özetleyerek sunmaya çalıştığım bilgilerin çok da uzak olmayan bir gelecekte karaciğer hastalıklarındaki tanı ve tedavi yaklaşımlarımızı değiştirecektir. Temel bilim araştırmacılarının yoğun çalışmaları sayesinde akut karaciğer yetmezliğinden, farklı etiyojilere bağlı siroza, karaciğer naklinden HCC önlenmesi ve tedavisi gibi farklı alanlarda bugün henüz aşamadığımız sorunlar konusunda umut vadeden bir gelecek bizleri beklemektedir. Ülkemizde de hepatoloji alanına gönül vermiş bilim insanlarımızın bakış açılarını hem hasta yataklarından hem de laboratuvar bankolarından veriler derleyecek, ve böylece hem araştırma hem de klinik uygulama standartlarımızı yükseltecek şekilde geliştirmesini diliyorum.

Sevgiler....

## ULUSLARARASI KARACİĞER NAKLİ DERNEĞİNE GENEL BAKIŞ

Doç.Dr.Gökhan KABAÇAM

Türkiye Karaciğer Araştırmaları Derneği Üyesi

ILTS Vanguard Komitesi Üyesi

Sayın meslektaşlarım,

Ülkemiz karaciğer nakli açısından dünyada giderek daha fazla söz sahibi olmaktadır. Transplant profesyonellerinin bir araya geldiği derneklerde de bunun yansımaları olması kaçınılmazdır. "International Liver Transplantation Society - ILTS" karaciğer nakli alanında çalışan gastroenterolog/hepatolog, cerrah, anestezi ve yoğun bakım uzmanı, radyolog, patolog, pediatrist, nakil koordinatörü, hemşiresi gibi birçok değişik alandan uzmanlardan oluşan bir organizasyondur. Bu dernekte, ülkemizden de birçok meslektaşımız görev almakta ve yoğun çabalar sonucunda 2020 yılı Mayıs ayında ilk kez ILTS büyük kongresinin 1200'den fazla katılımcıyla İstanbul'da yapılması için hazırlıklar sürmektedir. Bu kongrede TKAD/ILTS ortak özel oturumu da yapılacaktır. Bu yazıda, 31 Aralık 2019'a kadar üye başvuruları devam eden ILTS'in alt komiteleri hakkında bilgi vermeyi amaçlıyoruz. Bu komiteler yönetim kurulu gözetiminde otonom olarak görev yapmakta ve her biri kongrede kendilerine has çeşitli oturumlar düzenlemek ve bilimsel çalışmalar yapmak başta olmak üzere birçok çalışmalar yapmaktadır.

**Anestezi/Yoğun Bakım:** Perioperatif bakım ve sonuçları iyileştirmek için klinik klavuzlar yazılması ve geliştirilmesini amaçlamaktadır.

**Basic ve Translasyonel Araştırma:** Yıllık kongrede basic araştırmalar sunmak, workshop'lar organize etmek, uzman araştırma merkezleri arasında network oluşturmak için çalışmaktadır. Indiana Üniversitesinde görev yapan Dr.Burçin Ekser (Transplant cerrahi) komitenin başkanıdır. Kendisi özellikle yapay karaciğer ve 3 boyutlu yazıcı konusundaki çalışmalarıyla son Amerikan Transplantasyon Kongresinde (ATC) 100.000\$'lık burs almaya layık bulunmuştur. Yine, Mayo Klinik Rochester'da cerrah olarak çalışan Timuçin Taner bu komitenin üyesidir.

**Gelişim:** Yeniden markalaştırma ve gelir artırımı alt grupları ile çalışmakta ve ileri gelen katılımcıları ile derneğin geliştirilmesi için çalışmaktadır.

**Eğitim:** ILTS'in yıllık eğitim planlarını hazırlamak, AASLD'de düzenlenen yıllık transplant kursunu, Amerikan Anesteziyoloji Derneği toplantısında yıllık olarak Karaciğer Naklinde Perioperatif



Bakım toplantısını düzenlemek dışında birçok single-topic sempozyum ve konsensüs toplantısı düzenlemek görevleri arasındadır. Ülkemizden Dr.Deniz Balcı (Transplant cerrahı) bu komitenin aktif üyelerindendir ve aynı zamanda İstanbul'da düzenlenecek 2020 ILTS kongresinin lokal düzenleme komitesi üyesidir.

**Eşitlik, Çeşitlilik ve Kapsama:** Eski adı Transplantasyonda Kadınlar olan bu komitenin amacı, karaciğer nakliyle uğraşan kadınların eğitim ve diğer profesyonel ihtiyaçlarını karşılamak ve topluluktaki çeşitliliği artırmaktır. Bu komite de her kongrede özel oturumlar düzenlemektedir.

**Finans:** ILTS'in bütçesinin uzun dönem yönetimi, fonlar ve eğitim giderleriyle diğer giderlerle ilgili önerilerde bulunmaktadır. Yıllık bütçeyi denetlemektedir.

**Adaylık ve İletişim:** Dünyanın her yerinde ILTS üyeliğini özendirip artırmayı amaçlamaktadır. Özellikle de yeni kurulan ve gelişmekte olan transplant programlarını hedef almaktadır. Ülkemizin gururu Johns Hopkinste transplant hepatoloğu olarak görev yapan Dr.Ahmet Gürakar, bu komitenin başkan yardımcılığını yürütmektedir. Malatya üniversitesi transplant programını dünyaca ünlü hale getiren Dr.Sezai Yılmaz'da bu komitenin aktif üyesidir.

**Patoloji:** Uzmanlık dernekleriyle beraber eğitim, iletişim faaliyetlerini artırmayı, klavuzlar hazırlamayı, patoloji ve laboratuvar tıbbıyla uğraşan profesyonelleri temsil etmeyi amaçlar.

**Pediatri:** Pediatrik karaciğer nakli uzmanları arasındaki eğitim, iletişim ve fellowluk aktivitelerini desteklemeyi amaçlar.

**Vanguard komitesi:** ILTS'in tüm etkinliklerinde genç üyelerin katılımını destekleyen ve artırmayı amaçlayan bir gruptur. Üyeleri 42 yaşını doldurmamış 18 kişiden oluşur. Bunlar arasında Hepatologlar, Transplant Cerrahları, Anestezi ve Yoğun Bakım uzmanları bulunmakta ve dünyanın 4 yanından birçok merkez ve ülke temsil edilmektedir. Komitenin hizmetleri arasında, kongre özetlerini çıkarıp yayınlamak, aylık telekonferanslar düzenlemek, büyük kongrede büyük katılımla geçen sabah seansları ve ana programda yer alan Vanguard Sempozyumunu düzenlemek,

özel ilgi alanları gruplarını koordine etmek, sosyal medya hesaplarını yönetmek vardır. Her yıl birçok başvuru arasından seçerek Vanguard ödülleri dağıtır. Ülkemizden Güven Hastanesi – Ankara’da görev yapan ben Dr.Gökhan Kabaçam, bu komitenin 2 yıldır üyesi olarak çalışmaktayım.

**Radyoloji:** Tanısal ve girişimsel radyologlardan oluşan bu seçkin komitenin görevi, eğitim, iletişim ve fellowluk aktivitelerini desteklemek, klinik pratik klavuzları hazırlamaktır. Ülkemizden Florans Nightingale Hastanesi – İstanbul’da görev yapan Dr.Nagihan Inan Gürcan, bu komitenin aktif üyesidir.

**Burslar:** Dünyanın her bölgesinden ILTS üyesi olan yetenekli burs adaylarını destekleyerek eğitimlerini artırebilecekleri kıymetli burslar vermeyi amaçlar.

Bu 12 komite aktif çalışan onlarca meslektaşımızla beraber karaciğer nakli alanında önemli işler yapmaktadır. Yukarıda da görüldüğü gibi, 7 Türk meslektaşımız komitelerde çalışarak ülkemizi başarıyla temsil etmektedir. ILTS yönetim kurulu üyesi Florans Nightingale Hastanesinden Dr.Yaman Tokat da ülkemizin uluslararası arenada hak ettiği konuma ulaşmasını sağlamak için canhıraş çalışmalarına devam etmektedir. Ülkemizde 6-9 Mayıs 2020 tarihleri arasında yapılacak olan yıllık ILTS büyük kongresi için çalışmalar tüm hızıyla devam etmektedir. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği üyesi siz kıymetli meslektaşlarımız arasında karaciğer nakli konusuna gönül verenleri bu seçkin derneğin ve komitelerin parçası olmaya davet ediyoruz. Kongremizde buluşmak ümidiyle...

## DOĞRU SANDIĞIMIZ YANLIŞLAR / YANILGILAR SİLSİLESİ

Sude AKYILDIZ

Birçoğumuzun günlük hayatta sıkça duyduğu mandela etkisi nedir? Acaba birisi geçmişe giderek küçük değişiklikler mi yaptı? Yoksa paralel evren gerçek mi? Bu olayların aslında bambaşka bir sebepleri mi var?



### Öncelikle, Mandela etkisi nedir?

Mandela etkisi, sadece birkaç kişinin değil tüm dünyanın doğru olarak kabul ettiği, hafızalarında yer eden bir takım sembollerin veya olayların aslında bir yanılgıdan ibaret olduğu durumu niteler.

### Peki ismi neden "Mandela"?

Aslında bu isim ilk olarak 2010 yılında Fiona Broome adlı bir blogger tarafından bulunmuştur. Aslında 2013 yılında hayatını kaybeden Nelson Mandela'nın çok uzun bir zaman önce hapiste öldüğü zannedilmektedir. Bu olay insanlarda kafa karışıklığına yol açmıştır ve kısa sürede sosyal medyada büyük bir yankı oluşturmuştur. Bu konuda çok farklı komplot teorileri ortaya atılmıştır.

### Mandela Etkisi nasıl oluşmaktadır?

Elbette internette çok farklı iddialar ortaya atılıyor. Bazıları bu olayın temelini reenkarnasyona dayandığını yani gerçek olduğu zannedilen bu detayların eski yaşamlardan hatıralar olduğunu düşünüyor. Bazıları ise yüz binlerce paralel evren olduğunu, fakat bunlardan sadece birkaçının bazı küçük noktalarda birbirleriyle çakıştığını savunuyor. En fazla rağbet gören teori ise, gelecekte gelen bazı insanların geçmişte ufak değişiklikler yaptığı yönündedir.

### Mandela Etkisinin örnekleri nelerdir?

*Monopoly* adlı kutu oyununun kapağında adamın gözündeki merceğin asla var olmayışı; *Star Wars* adlı filmdeki "Luke, I'm your father." repliğinin aslında "No, I'm your father" olması; ünlü bir peynir markası olan *La vache qui rit*'nin amblemindeki ineğin burnunda hiçbir zaman halkanın olmaması; bir zamanların en bilinen şarkısı *We're the Champions* şarkısının sonundaki "all of the world" kısmının şarkının sözlerinde bulunmayışı; *Pikaçu*'nun kuyruğunda siyah bir kısım olmaması; *Volkswagen* adlı Alman araba markasının logosundaki V ve W harflerinin aslında birleşik değil de ayrı olması; annelerin "Bak, Temel reis de ıspanak yiyor!" deyip çocuklarını sebze yemeye ikna etmelerini sağladıkları, çocukların ise hayran olduğu *Temel Reis*'in tek kolunda değil de iki kolunda da dövme olması ve son olarak bir diğer ünlü çizgi film olan *Looney Tunes*'un "toons" olarak değil de "tunes" olarak bitmesi örnek olarak gösterilebilir.

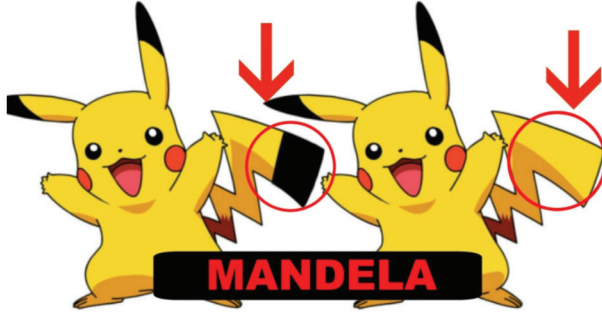
## MANDELA EFFECT



Peki... bu olayın asıl sebebi nedir?

Psikolojide bile bu fenomenle alakalı bir kategori bulunmaktadır. 19.yüzyıl'ın sonlarına doğru Korsakov adında bir bilim adamı bir sendroma kendi adını vermiştir. "Korsakov Sendromu" diye bilinen bu sendrom, olmamış olayları sanki olmuş gibi hatırlayan insanların sahip olduğu bir sendromdur. "Konfabülasyon" sözcüğü ise "gerçekmiş gibi anlatılan asılsız şey", anlamına gelmektedir ve hafızamızın aslında dışarıdan aldığı veya önceden yaşamış olduğu anıları yeni anılarıyla karıştırıp ortaya yeni bir hatıra çıkartmasını ele alır.

Elizabeth Loftus adlı psikolog bir konferansında “ Hafızanın çalışma prensibi bir Wikipedia sayfası gibidir. Bilgilere ulaşım onları değiştirebilirsin fakat diğer insanlar da bunu yapabilir.” demiştir. Sonuç olarak hafızamız da yaşadığımız olaylar ve bize anlatılan olayları karıştırabilir.



Yar. Doç. Dr. Doğa Ezgi Özgür ise makalesinde bu olayın birçok sebebine bir uzman gözüyle bakarak değinmiş. Özetlemem gerekirse ona göre beynimiz, yüzünde siyah çizgiler olan Pikaçu'nun kuyruğuna siyah bir çizgi ekliyor; *We are the Champions* şarkısının sonunu kendi tamamlıyor ve bunun gibi bazı şeylerle alakalı küçük değişiklikler yapıyor. Yazısında bahsettiği diğer bir varsayım ise kimsenin bu küçük detaylara dikkat etmemesidir.

