







Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği

HEPATOLOJİ E-BÜLTEN

ŞUBAT 2022 – SAYI 35



www.tkad.org.tr

    / tkadorg



Değerli Meslektaşlarım,



Sayın Hocalarım ve Sevgili Meslektaşlarım;

Bildiğiniz üzere Aralık 2021 de genel kurul sonrasında seçilen yeni yönetim kurulumuzun kararı ile TKAD başkanı olarak görevi Ramazan hocadan devraldım. Bu değerli ve onurlu göreve layık gördüğünüz ve destekleriniz için çok teşekkür ederim. Benden önce başkanlık yapmış ve yönetim kurulunda görev almış tüm hocalarıma da çok teşekkürler. Önceden derneğimiz için görev almış hocalarımızın başlattığı çalışmaları devam ettirerek, derneğimizin gerek yurt içi gerekse yurt dışındaki faaliyetlerini sürdürüp, hepatoloji alanında derneğimizi daha yüksek seviyelere getirebilmek için tüm yönetim kurulu olarak en yüksek çaba ve çalışma içinde olacağımızı belirtmek isterim.

Mayıs 2017 de dernek yönetim kuruluna seçildikten sonra Haziran 2017'den itibaren sizlerin de katkısı ile 2 ayda bir e -bülteni çıkardık, 27 sayıya editörlük yaptım. Buradan e bültene katkı yapan ve değerli yazılar gönderen tüm hocalarıma ve meslektaşlarıma sonsuz teşekkürler.

Bundan sonra bayrağı editör olarak yeni yönetim kurulu üyemiz değerli arkadaşımız Prof. Dr. Levent Doğanay'a devrediyorum. Kendisinin de çok güzel ilginizi çekecek bültenler hazırlayacağına eminim, kendisine çalışmalarında başarılar diliyorum.

Sağlıklı, huzurlu ve başarılı günler dileğiyle...

Prof. Dr. Fulya Günşar

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği – Başkan

Değerli Meslektaşlarım,



Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TASL) ve Amerikan Karaciğer Derneği (AASLD) 2017 yılından beri ortak bilimsel toplantılar yapmaktadır. Bu ortak toplantıların ilk zamanlarda iki yılda bir yapılması planlanmıştı. Ancak, yapılan başarılı toplantılar sonrası ulusal ve uluslararası geri bildirimlerin yüksek derecede pozitif olması nedeniyle her iki dernek yönetim kurulları toplantıların bundan sonra yıllık, geleneksel bir halde yapılmasına karar verdi. Bu bilimsel aktivitenin amacı, bir önceki yıl yapılan AASLD kongresine katılmayan araştırmacıları, hekimleri ve konu ile ilgilenen uzmanları, bir araya getirerek, AASLD kongresinde konuşulan önemli (hot-topic) konuları, aynı fakülte üyeleri tarafından yeniden sunulması, bu konularda bölgesel verilerin özetlenmesi ve her iki dernek arasında karaciğer hastalıklarına yaklaşım açısından fikir alış-verişinde bulunulmasıdır. Bilimsel program AASLD'den ve TASL'dan konusunda deneyimli konuşmacılar tarafından sunulmakta, katılımcılar ile interaktif olarak tartışılmaktadır. COVID pandemisi öncesi bu toplantılar yüz yüze, Batı ile Doğu arasında köprü görevi olan güzel İstanbul'da yapılırdı. Toplantımız pandemi nedeniyle bu yılda dijital ortamda, 14-15 Ocak 2022 tarihleri arasında geniş bir katılımı gerçekleştirildi.

Yağlı karaciğer hastalığı, viral hepatitler, siroz ve komplikasyonları, karaciğer kanseri ve karaciğer nakli konularında AASLD 2021 toplantısında sunulan çalışmalar özetlendi. Bu konularda hazırlanmış olan güncel AASLD kılavuzları sunuldu. Dr. Levent Doğanay tarafından, derneğimiz tarafından hazırlanmakta olan Ulusal Hepatoselüler Kanser çalışmayı hakkında bilgilendirme yapıldı. Her toplantıda olduğu gibi genç araştırmacı arkadaşlarımız için "Trainee Workshop" ve "Braekout session" oturumları vardı. Bu oturumlarda, araştırma nasıl planlanmalı? ön çalışmalarda nelere dikkat edilmeli? İstatistiksel değerlendirme nasıl planlanmalı? Tam makale nasıl hazırlanmalı? Yüksek etki değeri olan dergilere makale nasıl sunulmalı? Yapılan araştırmalar bilimsel toplantılarda nasıl sunulmalı, sunum sırasında nelere dikkat edilmeli? Konuları fakülte üyeleri ile birlikte tartışıldı. 14-15 Ocak 2022 tarihinde yapılan bu bilimsel şölene katkı sağlayan tüm arkadaşlarıma ve siz katılımcılara çok teşekkür ederim. AASLD TASL Digital Hepatology Connect toplantısında sunulan tüm sunumlar web sayfamıza yüklendi, istediğiniz zaman yeniden dinleyebilirsiniz.

Değerli üyelerimiz, bildiğiniz gibi TKAD güzel bilimsel aktiviteler hazırlar ve sizlere sunar, lütfen bizi izlemeye devam ediniz.

Saygı ve sevgi ile...

Prof. Dr. Ramazan İdilman

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği – Üye

Yeni Nesil Nükleik Asitlerin Yenilikçi Sağlık Teknolojilerinde Bir Uygulaması: ZNA Biyosensörlerin Faktör V Leiden (FV Leiden) Mutasyonu Tayininde Uygulamaları



Sağlık alanında hızlı tanı çalışmalarına verilen önem gün geçtikçe artmakta ve hekimler, hastalara özelleştirilmiş sağlık hizmeti seçenekleri sunmak için güvenilir, pratik, ekonomik araçlara ihtiyaç duymaktadır. Biyosensörler, genetik ve bulaşıcı hastalıkların hızlı tanısı, kronik hastalıkların takibi ve genel sağlık gözetimi gibi alanlarda kullanıma oldukça uygun ve ilgi çekici bir biyomedikal araç olarak nitelendirilmektedir. Elektrokimyasal biyosensörler, analiz edilmek istenen maddeye (analit) spesifik bir biyoreseptör ile analit arasında gerçekleşen biyoalgılama olayı sonucunda gerçekleşen biyolojik bilgiyi ölçülebilir bir elektriksel yanıtı (akım, gerilim vb.) çeviren biyosensörlerdir. Bu biyosensörlerin tasarımında proteinler, nükleik asitler veya karbonhidratlar gibi çeşitli biyoalgılayıcı moleküller ve hatta hücre veya doku parçaları kullanılabilir. Tanı amaçlı biyosensörlerin başarısı, erken teşhis için gerekli olan yüksek hassasiyet ve hedefe özgü yüksek seçicilik ile güvenilir sonuçların elde edilmesi yönünde değerlendirilmektedir. İlgili alandaki son araştırmalar, elektrokimyasal sensörlerin kullanımı kolay, taşınabilir olmaları ve gerçek zamanlı olarak analiz yapabilmeleri nedeniyle, hızlı tanı alanında kapsamlı bilgiler sağlayabilen güçlü bir araç olabileceğini göstermektedir.

DNA dizilerinde (genotipte) meydana gelen kalıtsal değişiklikler olan mutasyonlar, gen ürünü olan protein yapısında değişikliğe yada o proteinin sentezlenmemesine neden olarak, hücre veya organizmada kısmi bozukluklara neden olabilir. DNA dizilimindeki tek nükleotit değişikliği olarak bilinen nokta mutasyonlarına bağlı olarak kistik fibrizos, hemofili, orak hücre anemisi, tay-sachs hastalığı vb. hastalıklar ortaya çıkabilir. Faktör V'in genetik nokta mutasyonlu bir formu olan Faktör V Leiden (FV Leiden) mutasyonu, venöz tromboembolizm (VTE) ile başlayan, akciğere giden damarların tıkanması ve kalp krizi gibi ölümcül sağlık problemleriyle sonuçlanabilen kalıtsal bir hastalıktır.

Yeni nesil nükleik asit olarak tanımlanan "Fermuar (zip) nükleik asit (ZNA)", yapısındaki pozitif yüklü spermin grupları sayesinde hedef DNA dizisini, diğer nükleik asitlere kıyasla daha seçimli bir şekilde algılayabilmektedir. Zip nükleik asitlerin avantajları olarak hedef diziyeye yüksek afinite, sağlam ve stabil bir DNA-ZNA hibrit yapısı, hibrit molekülünün yükünü ayarlaması, tek nokta mutasyonuna seçicilik sayılabilir. Dolayısıyla TÜBİTAK tarafından desteklenen 1001 projemizde, ZNA kullanılarak tek nokta mutasyonun iki farklı elektrokimyasal yöntemle (voltametrik ve empedimetrik yöntemler) tayininde, karbon nanofiber modifiye tekli ve çoklu ölçüm sistemlerine dayalı "kullan-at" prensibi ile çalışan biyosensörlerin geliştirilmesi ve uygulamaları hedeflenmiştir. Venöz tromboembolizm (VTE) ile başlayan, akciğere giden damarların tıkanması ve kalp krizi gibi ölümcül sağlık problemleriyle sonuçlanabilen kalıtsal bir hastalık olan Faktör V Leiden (FV Leiden) tek nokta mutasyonu (SNP), projemizde SNP tayinine yönelik inceleyeceğimiz hastalık olarak seçilmiştir.

FV Leiden mutasyonu içeren hedef DNA dizisi ile ZNA probu arasındaki hibridizasyonun tayininde, karbon nanofiber modifiye tek kullanımlık perde baskılı elektrotlar ile duyarlı ve güvenilir sonuçlar elde edilmiştir. ZNA oligonükleotitlerinin ZNA-DNA hibridizasyonunda kullanımı ve elektrokimyasal tekli ve çoklu elektrotlara dayalı biyosensör sistemlerine entegrasyonu başarıyla gerçekleştirilmiş ve ZNA probunun, DNA probuna kıyasla hedef DNA dizisindeki olası tek baz farklılığını dahi algılayabilecek özellikte ve seçicilikte olduğu saptanmıştır (MATERIALS, 2019, 12 (20), 3377; ANALYTICA CHIMICA ACTA, 2019, 1071, 78-85; SENSORS AND ACTUATORS B-CHEMICAL, 2019, 288, 634-64; INTERNATIONAL JOURNAL OF

BIOLOGICAL MACROMOLECULES, 2019, 125, 839-846; BIOSENSORS, 2020, 10.9: 116). Tek nokta mutasyonunun tayinine yönelik mevcut diğer biyosensör teknolojilerine ve ELISA, spektroskopi gibi klasik yöntemlere kıyasla, daha pratik, daha az kimyasal ajan kullanımını gerektiren ve daha az zaman alıcı analizlerin yapılmasını sağlayan elektrokimyasal bir yöntem geliştirilmiştir.

TÜBİTAK tarafından desteklenen 1001 projemiz çıktılarına dayalı "Yeni Nesil Nükleik Asitler İle Tek Nokta Mutasyon Tayinine Yönelik Bir Yöntem" ve "Yeni Nesil Nükleik Asitler İle Tek Nokta Mutasyon Tayinine Yönelik Empedimetrik Bir Yöntem" başlıklı iki patent başvurumuz, Türk Patent ve Marka Kurumu tarafından 2021 yılında 20 yıl süre ile korunmak üzere incelemeli patent olarak tescil edilmiştir.

"Yeni Nesil Nükleik Asitler İle Tek Nokta Mutasyon Tayinine Yönelik Bir Yöntem" başlıklı buluşa (TR 2016 07626B) ait teknik alan; ZNA kullanılarak nanomalzeme modifiye tekli ve çoklu ölçüm sistemlerine dayalı "kullan-at" prensibi ile çalışan elektrokimyasal biyosensörler vasıtasıyla tek nokta mutasyonunun tayinine yönelik voltametrik bir yöntem ile ilgilidir.

"Yeni Nesil Nükleik Asitler İle Tek Nokta Mutasyon Tayinine Yönelik Empedimetrik Bir Yöntem" buluşa (TR 2016 17696B) ait teknik alan ise, ZNA kullanılarak nanomalzeme modifiye tekli ve çoklu ölçüm sistemlerine dayalı "kullan-at" prensibi ile çalışan empedimetrik biyosensörler vasıtasıyla tek nokta mutasyonunun tayinine yönelik empedimetrik bir yöntem ile ilgilidir.



Buluş konusu yöntemler ile özellikle tek nokta mutasyonuna sahip bulaşıcı ve kalıtsal hastalıkların analizleri, çeşitli gıda patojenlerinin tanısı ve kantitatif analizleri, toksin ve patojen gibi çevresel kontaminantların tanısı ve kantitatif analizleri gerçekleştirilebilir. Söz konusu yöntemlerin teşhise yönelik analizler yapılan sağlık alanındaki tüm laboratuvarlar ile gıda, çevre ve savunma sanayinde kalitatif/kantitatif analizler yapan tüm Ar-Ge birimleri, laboratuvarlar ve üniversitelerde çalışan personel tarafından farklı hastalıklara yönelik geliştirilmesi ve uygulanabilirliği mümkündür.

Arzum Erdem Gürsan & Ece Ekşin

Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi - Analitik Kimya Anabilim Dalı
Bornova, İzmir

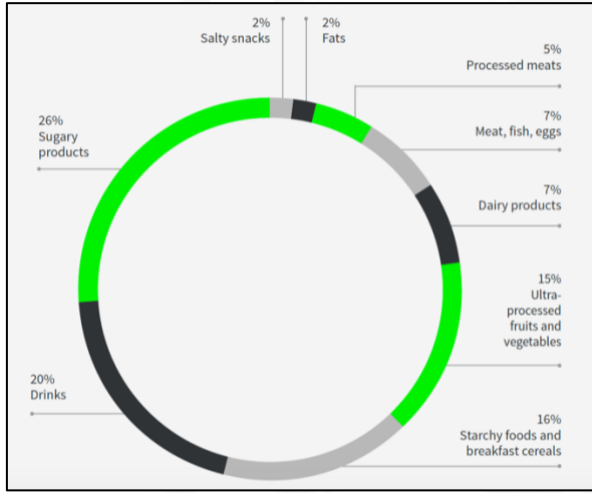
arzum.erdem@ege.edu.tr

NAFLD Sahnesindeki Yeni Aktörler: Fruktoz ve Dallı Zincirli Amino Asitler



Endüstriyel devrimin neden olduğu sanayileşme ve şehirleşme ile birlikte sadece günlük kalori tüketimi artıp aktivite azalmamış aynı zamanda beslenme alışkanlıkları da değişmiştir. Etten süt ürünlerine, içeceklerden tatlılara pek çok “ultra işlenmiş gıdalar” yüksek miktarlarda ve her gün tüketilmektedir (Şekil 1.) (1) Ultra işlenmiş gıdalar, tüketilmeden önce çok sayıda işlemden geçirilirler ve bu nedenle yüksek miktarda doymuş yağ, şeker ve tuz içerirler. Diyete bağlı obezite gelişiminde, bu tür gıdalar –özellikle yüksek fruktozlu mısır şurubu (high-fructose corn syrup, HFCS)- önemli rol oynar. Dünyada obezite sıklığı 1975 ile 2016 yılları arasında üçe katlamıştır ve artık obezite, Dünya

Sağlık Örgütü tarafından bir “pandemi/epidemi” olarak tanımlanmaktadır (2). Avrupa’da çocukların üçte biri fazla kilolu, erişkinlerin ise yarısı fazla kilolu veya obezdir (3). Çalışmalar ultra işlenmiş gıda tüketimi ile alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), karaciğer kanseri ve kolorektal kanser arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir.



Bu gıdaların neden olduğu kardiyovasküler hastalık, kanser ve siroz gelişim riskindeki artış önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Dünyada obezite ilişkili yıllık ölümlerin sayısının 2,8 milyon ve sadece Avrupa’da obezite ilişkili maliyetin 81 trilyon euro olduğu öngörülmektedir (2,4). Obezite sıklığına paralel olarak, aşırı beslenme ve eşlik eden metabolik sendromun (MetS) neden olduğu yağlı karaciğer hastalığı sıklığı da artmaktadır ve tüm dünyada en yaygın karaciğer hastalığına dönüşmüştür.

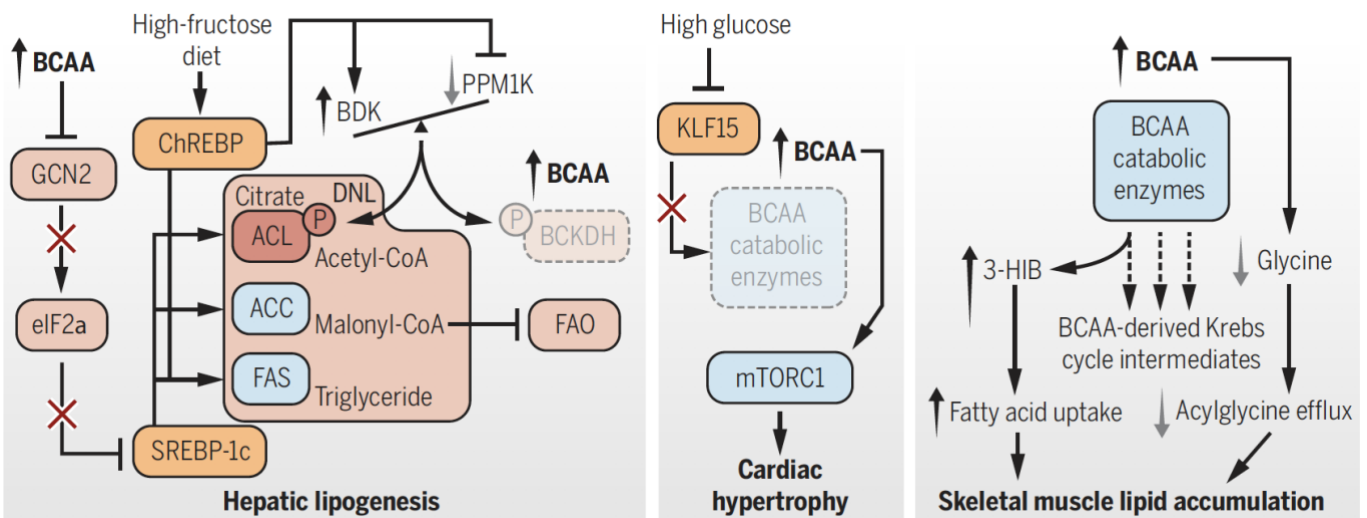
Şekil 1. Avrupa’da ultra işlenmiş gıda tüketimi (Kaynak 1’den alınmıştır).

NAFLD patogenezinde fruktozun farklı mekanizmalarla rol oynadığı pek çok çalışmayla ortaya konulmuştur. Bu nedenledir ki AASLD, EASL ve de TKAD kılavuzlarının hepsinde NAFLD hastalarının günlük fruktoz tüketiminin kısıtlaması önerilmektedir. HFCS ile beslenen farelerin bağırsak yüzey alanlarının arttığı ve bağırsak yüzeyinin genişlemesinin, diyetle alınan besinlerin emilimi ve kiloda artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur (5). Aşırı fruktoz tüketimi, karaciğerde hem yağlanma (hepatosteatoz) hem de inflamasyon (steatohepatit) oluşturur. Böylece NAFLD gelişimine giden yolun taşları döşenmiş olur. Fruktoz, bağırsaktan insülinde bağımsız, direkt olarak difüzyon ile emilir. Fazla alınan fruktoz karaciğerde metabolize olurken glukoz yolağında doygunluk geliştiği için trigliseride dönüştürülerek depolanır. Ayrıca metabolize olurken yüksek miktarda ATP tükettildiği için hücresel enerji dengesini bozular. Sonuçta hepatik insülin direnci ve oksidatif stres gelişir. Diğer yandan, fruktozun bağırsak mikrobiyotası ile etkileşime girmesi, enterositlerde oksidatif (CYP2E1) ve nitratif (iNOS) stresi artırarak apoptoza ve de intestinal geçirgenliğin artmasına yol açar. İnce barsak, vücudu ve tabii ki karaciğeri de zararlı dış etkenlerden koruyan bir bekçi görevi görür.

Bağırsaktaki sızıntı (gut leakiness), karaciğeri portal ven aracılığı ile mikrobiyotadan gelen tüm sitokinler ve metabolomlara açık kılar (6,7). Böylece sürüp giden steatoz-inflamasyon kısır döngüsü siroz, hepatoselüler kanser yollarını tetikler. Daha okul yıllarından öğrendiğimiz bilgiler, canlıları oluşturan proteinlerin yapı taşlarının amino asitlerden ve dallı zincirli amino asitler (BCAA)'in vücutta sentezlenemedikleri için "esansiyel aminoasitler" olarak adlandırıldıklarıdır. İnsanlarda bulunan BCAA lösin, izolösin ve valin'dir ve kalatolik ürünlerine göre glukojenik (valin), ketojenik (lösin) veya hem glukojenik hem de ketojenik (izolösin) olarak sınıflanırlar.

Uzun yıllardan beri BCAA'in kas kitlesini artırmak için protein desteği olarak sporcularda, kaşektik hastalarda ve yaşlılarda kullanımı araştırılmaktadır. Daha sağlıklı bir yaşam veya katabolik durumlarda tedavi amaçlı kullanımlarının aksine BCAA'in, kardiyometabolik hastalık fenotiplerinin (insülin direnci, tip 2 diyabet (T2DM) ve kardiyovasküler hastalıklar) bir biyobelirteçi olduğu son yıllarda gösterilmiştir (8,9). BCAA yüksek kişilerde T2DM gelişim riski 5 kat artmıştır ve yaşam şekli düzenlemesi ile BCAA düzeylerindeki düzelleme insülin direncindeki iyileşmeyi öngörür. Ayrıca verilen kilodan bağımsız olarak gastrik bypass ameliyatı, BCAA düzeylerini yaşam şekli değişikliğinden daha fazla düşürür. Bu da cerrahi ile glukoz homeostazında daha fazla iyileşme ile korelidir. Benzer şekilde dislipidemi ve insülin direnci için riskli insan genetik varyantlar, dolaşımdaki BCAA güçlü şekilde ilişkilidir.

İnsülin direncinin mi BCAA düzeylerini artırdığı yoksa artmış BCAA düzeylerinin mi insülin direncini tetiklediği netlik kazanmamıştır. Obezite ilişkili dislipidemi ve dokularda biriken lipidler, insülin direnci gelişimi için temel itici güçtür. Diğer yandan da serum BCAA ile insülin düzeyleri yakından ilişkilidir. Obezite anabolik bir durum olduğu için BCAA'in katabolizmasını ve kandan karaciğere alımını baskılar. Ayrıca obezlerde bağırsak bakterileri tarafından BCAA sentezi artmıştır. Sonuçta serum BCAA düzeyleri artar. Yüksek yağlı diyet ve BCAA desteği verilen fareler, sadece yüksek yağlı diyet ile beslenen farelere göre gıda alımını azaltır ve kilo verir, ancak insülin direnci ve kaslarda lipid birikimine yatkınlık oluşturlar. Fakat düşük yağlı diyet ve BCAA desteği verilen fareler, insülin direnci geliştirmezler. Özetle aşırı beslenme ve özellikle diyetdeki fruktoz serum BCAA düzeylerini artırırken de novo lipogenezi uyarır ve yağ asitlerinin oksidasyonunu baskılar. Diyet, obezite, bağırsak mikrobiyotası ve genetik yatkınlık dolaşımdaki BCAA'leri artırabilir. Artan BCAA'in hepatic lipid depolamasını, kardiyak hipertrofiyi ve kas lipid birikimini teşvik ederek insülin direncine katkıda bulunduğu önerilmektedir (Şekil 2).



Şekil 2. Kardiyometabolik hastalığın biyobelirteçleri ve nedensel ajanları olarak BCAA (Kaynak 8'den alınmıştır).

Günlük hepatoloji pratiğinde karşılaştığımız karaciğer yağlanması olan kişilerin beslenmesiyle ilişkili pek çok sorunun cevabı, fruktoz ve aminoasit metabolizmasındaki yukarıda özetlenen temel değişikliklere dayanmaktadır:

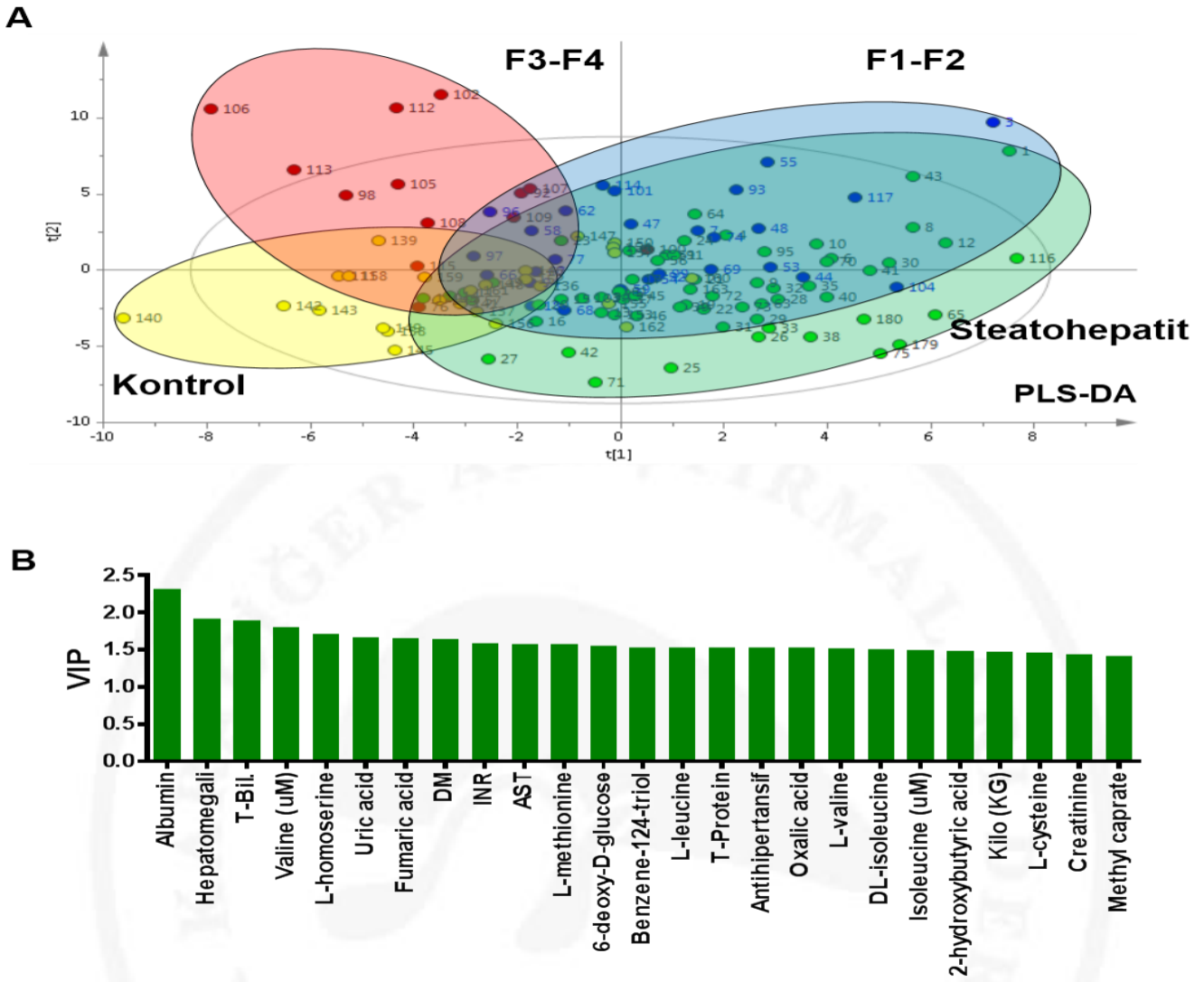
- Hiç ekmek yemiyorum, sadece geceleri meyve tüketiyorum. Ama neden kilo veremiyorum ve karaciğerim yağlı?
- Gazlı içeceklerin “diyet” olanları daha mı sağlıklı?
- Şekerin pancardan mı yoksa mısır şurubundan mı üretileni daha sağlıklı?
- Zayıfım/normal kiloluyum ve aşırı da yemiyorum, ama karaciğerimde yağlanma varmış. Bu nasıl olabilir?
- Protein diyeti yapıyorum ve de kilo verdim. Ama hala neden karaciğerimdeki yağlanma düzelmedi?
- Sporcuydum. Sporu bıraktıktan sonra hızla kilo aldım ve karaciğerim yağlandı. Yaşam şeklimi yeniden düzenlememe rağmen neden karaciğer yağlanmam düzelmiyor?
- Spor yapıyorum, kas kitlemi artırmak için protein tozu kullanabilir miyim?

Hem fruktoz hem de BCAA, kardiyometabolik hastalık ve obezite için biyobelirteç ve patogeneizde önemli faktörler olarak tanımlanmış olmakla birlikte NAFLD gelişimindeki rolleri yeterince araştırılmamıştır. Bu nedenle NAFLD hastalarında hastalığın evresi ile fruktoz ve BCAA düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlayan prospektif ve vaka-kontrol planlı bu çalışmayı planladık. Çalışmaya dahil edilen 132 katılımcı 4 grupta değerlendirildi; 27 kontrol, 63 steatohepatit, 29 erken fibrozis ve 13 ileri fibrozis. Hastalar sınıflandırırken ALT düzeyi (inflamasyon belirteci) ve MRE (fibrozisin derecesi) temel alındı. Ayrıca MR-PDF ile hepatosteatozun derecesi değerlendirildi.

Tüm katılımcılar ile yüzyüze görüşülerek karaciğer hastalığının öyküsü, ek hastalıkları ve ilaç öyküsü öğrenildi ve antropometrik ölçümleri yapıldı. Elektronik sistemdeki laboratuvar, radyolojik görüntüleme ve karaciğer biyopsi sonuçları incelendi. NAFLD hastalarından 62'sinin besin tüketim anketi uygulandı. Fruktoz, BCAA ve diğer metabolitlerin serum düzeyleri, “Gase Chromotography- Mass Spectroscopy (GC-MS)” kullanılarak ölçüldü.

Çalışmaya dahil edilen NAFLD hastasının yarısı kadın ve ortalama yaşı 49 (20-71) idi. NAFLD hastalarının ortalama fruktoz alımları 30 ± 20 g/gün ve toplam enerjiye katkısı %5'ti. Fruktoz ve BCAA tüketimi ile klinik parametreler veya karaciğer yağlanması arasında ilişki saptanmadı. Kontrollerle karşılaştırıldığında NAFLD hastalarında, serum fruktoz, izolösin ve lösin düzeyleri daha yüksek, ancak serum valin düzeyleri benzerdi.

Serum fruktozun düzeyi ile açlık kan şekeri arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı. Serum izolösin ve lösin düzeyleri ise pozitif yönde, güçlü biçimde MR-PDF karaciğer yağ miktarı ve ALT ile koreleydi. Ayrıca amino asit, lipit, enerji metabolizmaları ve gut florası ile ilgili 178 metabolit tanımlandı. Bu metabolitlerden bazılarının serum düzeyleri, NAFLD hastaları ve kontroller arasında farklılıklar göstermekle birlikte NAFLD alt gruplarında benzerdi (Şekil 3).



Şekil 3. Kontrol ve NAFLD alt grupları için GC-MS analizi ile tanımlanan metabolit verisine ait çok değişkenli veri analizi. A) PLS-DA skor grafiği, B) Veri analizinde farklılaşmaya neden olan metabolitlere ait VIP grafiği.

Bu bulgular serum fruktoz düzeyinin insülin direnci için, serum izolösin ve lösin düzeylerinin ise hepatosteatoz ve steatohepatit gelişimi için biyobelirteç olabileceğini düşündürdü. NAFLD patogenezinde yüksek serum fruktoz düzeyi insülin direnci gelişiminde, izolösin ve lösin ise hepatosteatoz, inflamasyon ve fibrozis gelişiminde rol oynuyor olabilir. Ayrıca serum düzeyleri değişen diğer metabolitlerin NAFLD hastalarındaki tanısallık, teröpatik ve prognostik önemini araştırarak ileri klinik ve laboratuvar çalışmalarla zemin oluşturmuştur. NAFLD pandemisiyle baş edebilmemiz için koruyucu hekimlik prensiplerinin uygulanması ve hastaları tedavi etmek yerine, NAFLD gelişiminin önlenmesi esas alınmalıdır.

Toplumdaki bireylerin sağlıklı kalabilmesi ve NAFLD hastalarının tedavisinde topluma yönelik doğru beslenme önerilerinin yapılması ve bunun yaşam şekline dönüştürülmesinin sağlanmasının önemi tartışılmaz. Diğer yandan “doğru beslenme prensiplerinin” belirlenebilmesi için bilimsel kanıtları oluşturacak yeni verilere ihtiyaç vardır.

Hipokrat'ın yüzlerce yıl önce saptadığı bir gerçek "İnsan ne yerse odur!". Yani doğru beslenilirse ilaca gerek kalmaz.

Kaynaklar:

1. Ultra-processed foods: an EU health crisis.
<https://ueg.eu/files/1288/0e9fa1f3e9e66792401a6972d477dcc3.pdf>
2. The Lancet Gastroenterology Hepatology. Obesity: another ongoing pandemic. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021 Jun;6(6):411. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00143-6. PMID: 34015350.
3. Eurostat. (Data presented in this article refer to year 2019). Overweight and obesity - BMI statistics. Available at: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Overweight and obesity - BMI statistics](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Overweight_and_obesity_-_BMI_statistics)
4. Cuschieri S, Mamo J. Getting to grips with the obesity epidemic in Europe. SAGE Open Med. 2016 Sep 21;4:2050312116670406. doi: 10.1177/2050312116670406. PMID: 27708778; PMCID: PMC5034461.
5. Taylor SR, Ramsamooj S, Liang RJ, Katti A, Pozovskiy R, Vasan N, Hwang SK, Nahiyaan N, Francoeur NJ, Schatoff EM, Johnson JL, Shah MA, Dannenberg AJ, Sebra RP, Dow LE, Cantley LC, Rhee KY, Goncalves MD. Dietary fructose improves intestinal cell survival and nutrient absorption. Nature. 2021 Sep;597(7875):263-267. doi: 10.1038/s41586-021-03827-2. Epub 2021 Aug 18. PMID: 34408323; PMCID: PMC8686685.
6. Nunes PM, Anastasiou D. Fructose in the diet expands the surface of the gut and promotes nutrient absorption. Nature. 2021 Sep;597(7875):180-182. doi: 10.1038/d41586-021-02195-1. PMID: 34408303.
7. Kennedy L, Francis H, Alpini G. Fructose Promotion of Intestinal and Liver Injury: A Sugar by Any Other Name That Isn't So Sweet. Hepatology. 2021 Jun;73(6):2092-2094. doi: 10.1002/hep.30843. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31273795.
8. White PJ, Newgard CB. Branched-chain amino acids in disease. Science. 2019 Feb 8;363(6427):582-583. doi: 10.1126/science.aav0558. PMID: 30733403.
9. Newgard CB, An J, Bain JR, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Lien LF, Haqq AM, Shah SH, Arlotto M, Slentz CA, Rochon J, Gallup D, Ilkayeva O, Wenner BR, Yancy WS Jr, Eisenson H, Musante G, Surwit RS, Millington DS, Butler MD, Svetkey LP. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. Cell Metab. 2009 Apr;9(4):311-26. doi: 10.1016/j.cmet.2009.02.002. Erratum in: Cell Metab. 2009 Jun;9(6):565-6. PMID: 19356713; PMCID: PMC3640280.

Prof. Dr. Hatice Yasemin Balaban

Hacettepe Üniversitesi - Gastroenteroloji Bilim Dalı

OTOİMMUN HEPATİT VE COVID-19

Otoimmün hepatit (OIH), kronik immün sistem aracılı karaciğer hastalığıdır. Tedavide azatiyoprin ve kortikosteroidler başta olmak üzere gerektiği zaman takrolimus, mikofenolat mofetil (MMF), metotreksat, 6-merkaptopurin (6-MP), rituksimab gibi diğer immunsupresif ilaçlarda kullanılır. Bundan dolayı özellikle pandeminin ilk zamanlarında, Koronavirüs hastalığının (COVID-19) bu hastalar için ciddi bir risk faktörü olabileceği hem hastalarda hem de bu hastaları takip ve tedavi eden gastroentereoloji/hepatoloji uzman hekimlerinde yaygın bir görüştü. COVID-19 pandemi süresince bu hastaların yönetimi ile ilgili net fikir birliği henüz mevcut değildi. Bunun nedeni henüz elimizde yeterli kanıtların mevcut olmamasıydı.

Biz de OIH'li hastalarımızın COVID-19 sırasında seyrini anlamak için yapmış olduğumuz uluslararası çok çalışmamızı Mart 2021 de hepatolojinin en saygın yayın organı olan **Hepatology** dergisinde 'Outcome of COVID-19 in Patients with Autoimmune Hepatitis: an International Multi-Centre Study ' başlığıyla yayınladık. Çalışmanın merkezi Türkiye/Harran üniversitesi olup, çalışma Türk Karaciğer Araştırmaları derneği bünyesinde yürütüldü. Çalışmaya, oplam 110 COVID-19 enfeksiyonu gelişen OIH'li hastayı dahil ettik. Bu hastalarda hastaneye yatış daha fazla olmasına rağmen genel ölüm oranı, OIH olmayan diğer kronik karaciğer hastaları ile benzerdi. COVID-19'un şiddetini ve ölüm oranını belirleyen en önemli parametre hastalarda sirozun varlığıydı. Yine hastalarda karaciğer dışı hastalık varlığı, COVID etkisini olmuştuz yönde etkilemekteydi.

Bu çalışmamızdan sonra hasta sayısını artırarak, OIH'li hastaların kullanmış oldukları immunsupresif ilaçlarla, COVID-19'un şiddeti arasında ilişki olup olmadığını inceledik. On beş ülkeden toplam 254 OIH hastasını dahil ettiğimiz çok merkezli araştırmamızda, siroz ve karaciğer dışı hastalıkların yanı sıra, yaş ve cinsiyet faktörü düzeltildikten sonra glukokortikoid ve azotiopurin kullanımının bazı hasta alt gruplarında şiddetli COVID-19 ile ilişkili olduğunu belirledik. OIH hastalarının %37'si (n=94) hastaneye yatarken hastaların %7 sinde (n=18) ölüm meydana geldi. Bu çalışmamız Kasım (2021) ayında 'Effects of immunosuppressive drugs on COVID-19 severity in patients with autoimmune hepatitis' adıyla Liver International dergisinde yayınlandı. Bu çalışmamızda ki ana mesaj elbette hastaların tedavilerinin kesilmesi değildi. Çünkü hastalarında tedavi kesilmesinin hastalık alevlenmesine yol açacağı neydeyse kesindir. OIH aktivitesini baskılayacak en düşük doz ilaç ile hastaların pandemi süresince tedavi ve takip edilmesi en uygun yaklaşım gibi görünmektedir.

Şu anda yürüttüğümüz ve yayınlamaya hazırladığımız son çalışmamızda ise en az bir doz COVID-19 aşısı olan OIH hastalarının COVID-19 hastalığına yakalandıkları zaman COVID-19 un nasıl seyrettiğini inceledik. Elde ettiğimiz veriler aşıli OIH'li hastalarda COVID-19'un genel olarak hafif seyrettiğini, bu hastaların gerek hastaneye yatış gerekse ölüm oranlarının aşı olmamış OIH li hastalardan çok belirgin düzeyde iyi olduğunu gösterdik. Bu nedenle çeşitli aşı yan etkilerinin önemsenmeyip tam doz aşı yapılmasını OIH li hastalara önermekteyiz.

Uzm. Dr. Berat Ebik

Prof. Dr. Savaş Cumali EFE