



HEPATOLOJİ *e-bülten*

TÜRK KARACİĞER ARAŞTIRMALARI DERNEĞİ

Şubat 2021 Sayı-29

EDİTÖRDEN

2021 yılının ilk bülteninde güzel yazılarımız var. Dernek Başkanımız sayın Prof. Dr. Ramazan İdilman çok başarılı bir şekilde gerçekleşen "AASLD-TASL Connect" toplantısından notlar paylaştı. Özellikle iki derneğin iş birliğinin; ülkemizde hepatolojinin ilerlemesine, genç arkadaşlarımızın ufkunun gelişmesine ve güzel araştırma olanaklarına katkısı olacağına inanıyoruz.

Hepatit C'nin ortaya konulması için yaptıkları çalışma ile "Nobel Tıp Ödülü" alınması değerli arkadaşım Prof. Dr. Osman Özdoğan tarafından kaleme alındı. Hocamız, geçen sayımızda da değinilen bu konuyu farklı bir yönü ile değerlendirmiş, Nobel Tıp Ödülü sahipleri, Prof. Dr. Harvey J. Alter, Dr. Micheal Houghton, Dr. Charles M. Rice ile yapılan, Prof. Dr. Anna Lok tarafından yönetilen AASLD'deki söyleşiden çok güzel notlar paylaşmış. Eminim ki zevkle okuyacaksınız.

Değerli abimiz Uz. Dr. Ali Rıza Sanul, emekli olduktan sonra İzmir'in meşhur Kızlarağası Hanı'nda bir mekan açmıştı. Ben antikalarla ilgilendiğini zannediyordum. Kendisinden bu konuda bir şeyler yazmasını istediğimde, Efemera ile ilgilendiğini söyledi. Doğrusu tam bilemediğim bu uğraşı bizler için yazdı. Yazısı ile bültenimize renk kattı.

Prof. Dr. Fulya GÜNŞAR

Derneğimizin bilimsel faaliyetleri dışında sosyal faaliyetler de yapmaya çalışıyoruz. Geleceğimizin sahibi çocuklarımızı sevindirmek istedik. Bu nedenle Prof. Dr. Ramazan İdilman, Prof. Dr. Meral Akdoğan Kayhan ve Doç. Dr. Hale Gökcan, T. C. Aile, Çalışma ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı Ankara İl Müdürlüğü'ne bağlı Sosyal Hizmetler ve Çocuk Esirgeme Kurumu Saray Kampüsü'nü ziyaret ettiler, çocukların ihtiyacı olabilecek hediyeler verdiler, kendilerine çok teşekkür ederiz. Çocuklarımızı sevindirmek, onları mutlu etmek, geleceğe sağlıklı nesiller yetiştirmek için bir nebze de olsa faydamız olması bizi mutlu etmiştir, sizlerle de paylaşmak istedik.

Bültenimizin bu sayısında emeği geçen tüm hocalarımıza çok teşekkür ediyorum. Sizleri 12-13 Mart 2021'de dijital ortamda, İngiliz Karaciğer Araştırmaları Derneği (BASL) ile birlikte yapacağımız ilaç, bitkisel ve destek ürünlerin karaciğer üzerine yaptığı toksik etkilerinin detaylı bir şekilde tartışılacağı "Drug-Induced Liver Injury: Unresolved Questions and Unmet Needs" başlıklı toplantımıza davet etmek istiyorum. Toplantımız sizlerin katılımı ile değer bulacaktır.

Sağlıklı, mutlu, huzurlu günler dileğiyle...

Sevgi ve saygılarımla



TASL-BASL Joint Meeting

Drug-induced Liver Injury: Unresolved questions and unmet needs

March
12-13
2021

“AASLD-TASL Digital Hepatology Meeting” Ardından

Prof. Dr. Ramazan İDİLMAN

Değerli Üyelerimiz,

“AASLD-TASL Digital Hepatology Connect” toplantısı 15-16 Ocak 2021 tarihinde zengin bir bilimsel program ve geniş interaktif bir katılımla başarıyla tamamlandı. Konusunda deneyimli uluslararası ve ulusal konuşmacılar, canlı olgu sunumları eşliğinde viral hepatitler, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, hepatoselüler kanser, siroz ve karaciğer transplantasyonu konularını, son AASLD 2020 toplantısı ve uluslararası literatür eşliğinde interaktif olarak tartıştılar, fikir alışverişinde bulundular. Canlı olgu sunumları ve interaktif tartışmalar oldukça beğenildi. Hatta ileride yapılacak toplantılarda olgu sunum oturumlarının programda daha geniş olarak yer almasına karar verildi.

Yüz-yüze olmamasına rağmen dijital toplantıya ilgi oldukça fazlaydı. Katılımcılar 15 Ocak 2021 Cuma akşamından itibaren gece geç saatlere kadar programı takip edip konular ile ilgili sorularını konuşmacılara yazılı olarak ilettiler. Yabancı konuşmacılar zaman farkı nedeniyle günün ilk saatlerinde toplantıya bağlanıp konuşmalarını yaptılar. Bazı yabancı konuşmacılar Amerika’nın batı kesiminde toplantı sırasında güneşin doğuşunu izledi, toplantı boyunca gün içerisinde güneşin seyrini takip etti.

16 Ocak 2021 Cumartesi günü toplantı “Trainee Workshop” ile başladı. Gastroenteroloji yan dal asistanları, genç uzman ve araştırmacılara yönelik olan bu toplantıda, “bilimsel araştırma nasıl yapılır, meta-analiz çalışmaları nasıl

okunur, çalışmadan elde edilen veriler nasıl sunulmalı, makale yazarken nelere dikkat edilmeli ve bilimsel yazı okunurken hangi noktalar değerlendirilmeli konuları” konusunda deneyimli konuşmacılar tarafından anlatıldı. Bilimsel toplantı Cumartesi akşamı geç saatlere kadar geniş ve aktif katılımla devam etti. Karşılıklı iyi dilek temennileri ile toplantının her yıl yapılması önerisiyle bir AASLD-TASL toplantısı daha başarıyla tamamlandı.

AASLD-TASL ortak toplantısının başarılı bir şekilde tamamlanmasında rol oynayan değerli konuşmacılara, toplantıları yöneten değerli oturum başkanlarına, siz değerli katılımcılara ve bizlere her zaman desteği olan ilaç endüstrisine teşekkür ederim.





HEPATİT C'nin Kısa Ama Uzun Hikayesi...

Prof. Dr. Osman Cavit ÖZDOĞAN

Sevgili arkadaşım Prof. Dr. Fulya Günşar arayıp, Şubat ayı TKAD bülteni için benden bir yazı istediğinde ve konuyu da benim seçeceğimi belirttiğinde, bir süre ne yazabilirim diye düşündüm. Aklıma gelen konuları değerlendirirken, birkaç hafta önce AASLD dijital kongresinde, bu yılki Nobel Tıp Ödülü'nü alan bilim adamları ile yapılan söyleşi aklıma geldi. Bu söyleşiyi tekrar izlediğimde Nobel Tıp Ödülü'nü alan bu değerli bilim adamlarının gerçekten içten konuşmaları, meslek hayatlarına ait ayrıntılar, ilerleyen süreçte hepatit C üzerine yoğunlaşmaları, hepatit C'nin tanımına, izolasyonuna ve bu virüsle ilgili her sürecin ortaya çıktığı çalışmalarda farklı merkezlerde bir arada oluşturdukları ekip ça-

alışmasına hayran kaldığımı ifade etmek isterim. Birçok bilim adamının yer aldığı bu yarışta onlar nasıl başarmışlardı? Bu sıradan gözüken insanların içindeki yanan ateşi anlamalıydım ve eğer anlatabilirimsem sizlere de anlatmalıydım. İşte bu yazıyı bunun için yazıyorum; yukarıda belirttiğim söyleşiden bazı alıntılar yaparak bu insanların geçmişlerini, biraz daha derine inerek anlamaya ve kalemim döndüğünce de sizlere anlatmaya çalışacağım. Bir önceki bültende Dr. Özdal Ersoy'un bu konuda yazdığını biliyorum, değerli arkadaşımın yazdıklarını tekrar etmeden biraz daha farklı yönlerine odaklanarak bu hikayenin özüne girmeye çalışacağım, isterseniz başlayalım.

**Yetenek,
Kimsenin Vuramadığı Hedefleri;
Deha ise Kimsenin Göremediği
Hedefleri Vurur.**

Arthur Schopenhauer



Harvey J. Alter

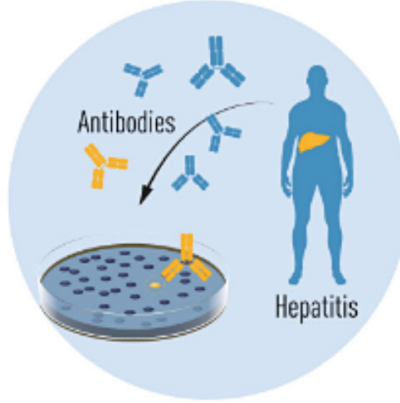
Michael Houghton

Charles M. Rice

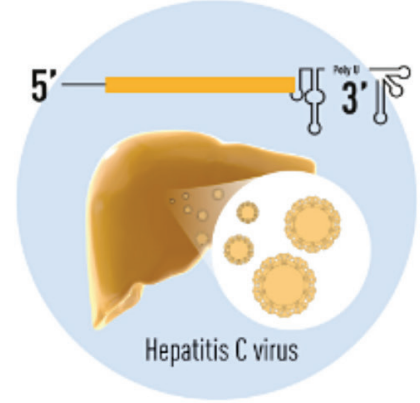
**2020 Nobel Tıp Ödülü'nü Kazanan
Değerli Bilim Adamları**



Harvey J. Alter



Michael Houghton



Charles M. Rice

Hepatit C'nin Sırlarının Çözülme Sürecindeki Aşamalar ve Bilim Adamlarının Katkıları

Harvey J. ALTER

Yukarıdaki şekil her 3 bilim adamının hepatit C'nin (HCV) keşfinde gerçekleştirdiği çalışmaların bir özetini gösteriyor. Öncelikle HCV'nin varlığından haberdar olmamızda en önemli adımı atan Prof. Dr. Harvey J. Alter'den başlayalım hikayemize; Dr. Alter aslında bir hematoloji uzmanıdır, 1964 yılında National Institute of Health (NIH)'de ilk defa Transfüzyon Medicine bölümünde Dr. Baruch Blumberg ile çalışmaya başlar. Dr. Alter NIH'de çok sayıda transfüzyon öyküsü olan hastalarda belirlenen hepatit olgularının bir kısmında Avustralya Antijeni'nin keşfedildiği çalışmalarda Dr. Blumberg'in yardımcısı olarak yer alır. Dr. Blumberg 1976 yılında HBs antijeninin keşfindeki başarısından dolayı Nobel Tıp Ödülü'nü almıştır. Dr. Alter AASLD 2020 dijital kongresinde yapılan söyleşide Dr. Blumberg'den çok şey öğrendiğini, öğrendiği en önemli şeyin de bir konuda sabırla çalışmak olduğunu belirtti. Daha sonra Dr. Alter bir süre Georgetown Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Hematoloji Bölümünde araştırmacı uzman olarak çalışır ve 1969 yılında tekrar NIH'a geri döner. Dr. Alter o zamandan zamanımıza kadar halen NIH'de çalışmaktadır, halen Enfeksiyöz Hastalıklar bölüm başkanı ve Transfüzyon Medicine bölümünün yardımcı direktörüdür.

Dr. Harvey J. Alter 1969 yılında NIH'e tekrar döndüğünde Dr. Blumberg ile çalışmaya devam eder, o dönemde başlatılan yeni bir çalışma HCV'nin tanımlanmasına gidecek yolu açacaktır. Bu çalışmada açık kalp ameliyatı olan hastaların ameliyat sonrası izlemlerinde enzim yüksekliği saptanan ve akut hepatit geliştiren hastaların serumlarında; hepatit B antijenini, yine o dönemde yeni saptanan hepatit A antikorunu, Sitomegalovirus ve Epstein-Barr virüslerini araştırırlar. Açık kalp ameliyatı sonrası hepatit geliştiren hastaların sadece %20'sinde hepatit B saptanmaktadır, kalan diğer %80 hastada etken bulunamamaktadır. Bu durumda bu hastaların %80'inde başka bir etken olduğu açıktır, peki bu etken nedir? Bu etkenin ne olabileceğini tartışırken bir arkadaşları bu etken hepatit B değil, hepatit A değil o halde bu etkene "Non-A Non-B" diyerek isimlendirelim der ve makalede de bu şekilde belirtirler. Bu çalışmanın makalesini New England Journal of Medicine'da 1975 yılında yayınlarlar, bu tarihi makalenin ilk sayfasını aşağıdaki şekilde görmekteyiz.

Bu çalışmanın makalesini incelediğimizde; 22 hastayı inceleyen bir çalışma olmasına rağmen, yıllarca süren bir emeğin, basamak basamak çıkılan bir yolun aşamalarından biri

TRANSFUSION-ASSOCIATED HEPATITIS NOT DUE TO VIRAL HEPATITIS TYPE A OR B

STEPHEN M. FEINSTONE, M.D., ALBERT Z. KAPIKIAN, M.D., ROBERT H. PURCELL, M.D.,
HARVEY J. ALTER, M.D., AND PAUL V. HOLLAND, M.D.

Abstract Twenty-two patients who had an episode of transfusion-associated hepatitis not positive for hepatitis B antigen were examined for development of antibody to hepatitis A and B antigens, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus. Antibody response to the 27-nm virus-like hepatitis A antigen was measured by immune electron microscopy. In none of the 22 patients studied did serologic evidence of infection with hepatitis A virus develop during the study

period. Nine of the 22 patients had antibody responses to cytomegalovirus, but it was difficult to relate these seroconversions to their hepatitis. In addition, all 22 patients had pre-existing antibody to the Epstein-Barr virus. It seems likely that at least a proportion of such antigen-negative transfusion-associated hepatitis is caused by other infectious agents, not yet identified. (N Engl J Med 292:767-770, 1975)

Non-A non-B Virüsünün Varlığını Gösteren İlk Yayın.

olduğunu anlamaktayız. Yazının sonuç kısmında yazarlar yine de şüphelerini ortaya koyarak, HBV'nin saptayamadıkları bir alt tipi veya da başka bir etkenin hepatitleri oluşturabileceğini ifade ederler. Bu çalışmanın en önemli kısmı da şudur; bu hastalardan aldıkları serumları şempanzelere enjekte ettiklerinde şempanzelerde de hepatit tablosunu oluşturduğunu gözlemlemişlerdir ki bu Koch postülatını da sağlamaktadır (*Koch postülatları; bir hastalık ile bir mikrop arasında nedensel ilişki kurmak için gereken dört kriterden biri hastadan alınan örnek sağlıklı bir organizmada da hastalık oluşturmaldır*).

İşte burada AASLD'de yapılan söyleşiye geri dönersek Dr. Alter şunları söylemektedir; **"Böyle bir etkenin varlığını biliyorduk, ciddi hepatit ve kronik karaciğer hastalığı yaptığını da biliyorduk, ayrıca bunun lipid kapsidasyonu olan bir RNA virüsü olabileceğini de biliyorduk ama virüsün tamamıyla genetik sekansını ortaya koyamıyorduk."** demektedir. Bundan sonraki 15 yıl boyunca Dr. Alter oluşturduğu enfeksiyöz örnekleri virüsü izole etmek için çalışan her araştırmacı ile paylaşmıştır. Dr. Alter'in aynı zamanda güzel şiirler yazan bir şair olduğunu da biliyoruz, bir şiirinde virüsü bulmak için yaptığı mücadeleyi şöyle ifade eder **"...."I think that I shall never see / this**

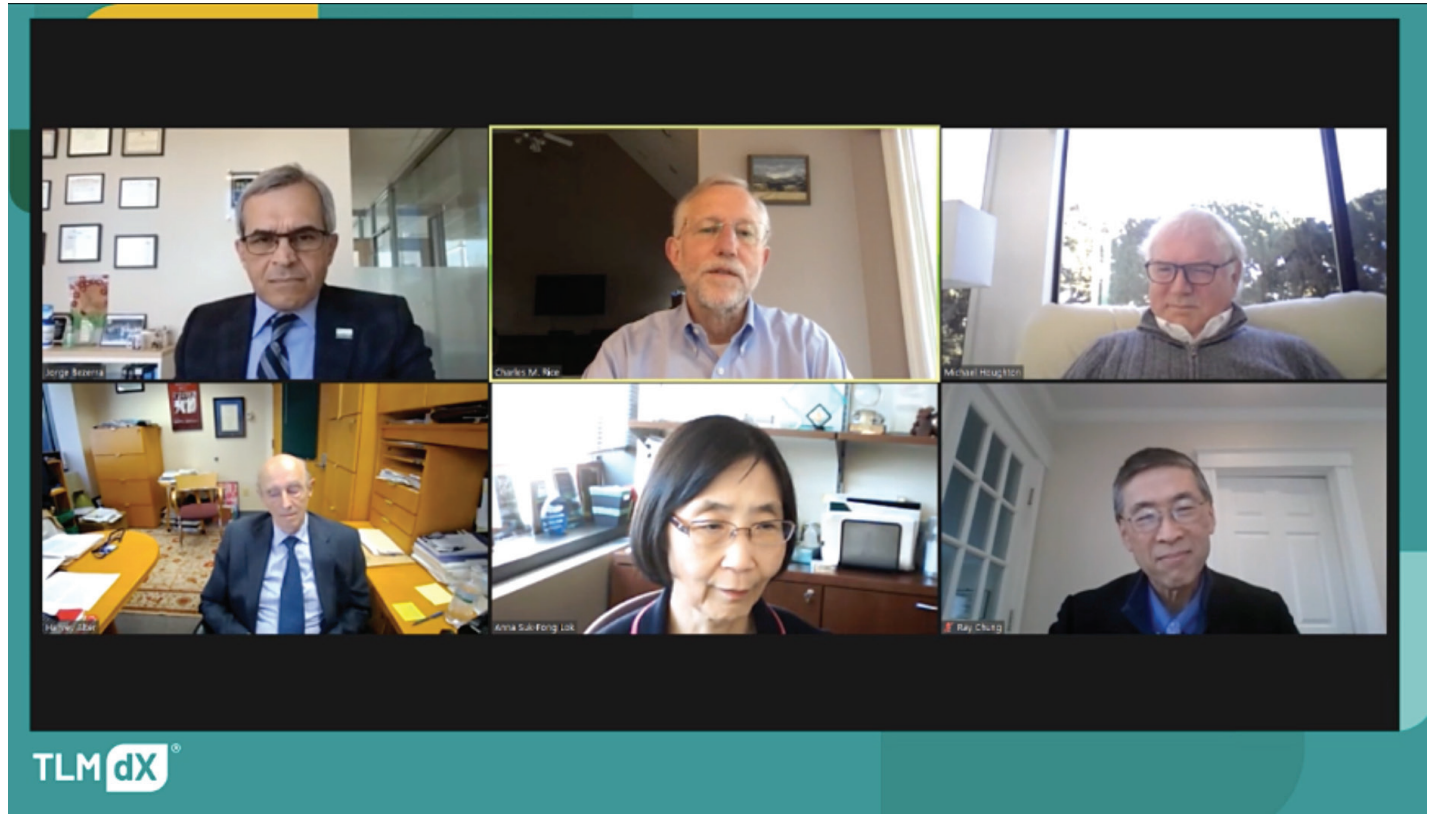
virus called non-A, non-B." Yıllarca bıkmadan yaptığı uğraşların sonucunu görebilecek midir?

Ancak Dr. Alter bir süre sonra umutsuzluğa meydan vermeyecek bir gelişmenin haberini alacaktır. **Dr. Micheal Houghton** isimli bir bilim adamı, laboratuvarında genetik sekans çalışmalarında yeni bir teknik geliştirmişti ve uygulamaya başlamıştı. Dr. Houghton İngiltere kökenli bir moleküler biyoloji uzmanıdır ve özel bir ilaç firmasında oluşturduğu laboratuvarında çalışmaktadır. Dr. Alter ve ekibi Dr. Houghton ile iletişime geçerek non-A non-B virüsünü izole edebilmek için bu tekniği uygulayıp uygulamayacağını sorarlar ve birlikte çalışmaya başlarlar. Dr. Houghton akut hepatit olan şempanzelerden alınan serum örneklerindeki DNA parçacıklarını çoğaltır, bunların çoğu şempanzelerin kendi DNA'larıdır ancak şempanzelere ait olmayan DNA parçacıkları da olabilir, bunları tanımlamak için Dr. Alter'ın gönderdiği non-A non-B hepatit olan hastaların serumlarında antikorların bulunacağı düşüncesinden yola çıkarak eşleştirme yoluna giderler, şempanzelerin serumları ile hastaların serumları bir araya getirilerek DNA parçacığını tanımlamaya (sekanslamaya) çalışırlar. Bu aslında bir nevi samanlıkta iğne aramaya benzer. Uzun yıllar süren (1983-1989) milyonlarca kez yapılan sekanslama

çalışmalarından sonra nihayet, bir DNA klonunun eşleştiğini görürler, bunun da Flavivirus ailesine ait bir RNA virüsünde oluştuğunu ortaya koyarlar ki bu da **virüsün izolasyonudur**. Burada iki noktanın önemli olduğunu düşünüyorum, birincisi yeni tekniklerin devam eden problemlerin çözümünde gerekli olabileceği ve bu teknikle beraber çalışmanın ne kadar önemli olduğu (collaboration), her şeyi siz keşfedemezsiniz, ikincisi de elinizde biriktiğiniz materyali çözümü sağlayabilecek herkes ile paylaşabilmenizdir. Sonuçta birçok laboratuvar da bilim adamları arasında on yıl süren bir yarışın ipini göğüsleyen Dr. Alter'ın katkıları ile Dr. Houhgton olmuştur. Şimdi puzzle'in parçaları yerleşmeye başlamaktadır. Ancak halen eksik olan önemli bir parça vardır ki bu da bulunan bu RNA virüsünün gerçekten hepatit oluşturup oluşturmadığı ile replikasyonunu nasıl oluşturduğudur. Bu problemi de çözecek olan ekibin başında bulunan kişi ise **Dr. Charles M. Rice**'dir. Dr. Char-

les Washington Üniversitesindeki laboratuvarında özellikle **Flaviviruslar** üzerine çalışan bir viroloji uzmanıdır.

Buradaki en önemli sorun; bu RNA virüsünün hücre kültürlerinde çoğaltılamaması ile virüsün hastalığı genomun hangi bölümüyle oluşturduğunun bilinmemesidir. Dr. Rice daha önce sarı humma **"yellow fever"** virüsü üzerine uyguladığı klonlama modeli ile hastalığın aşısının geliştirilmesinde büyük katkı sağlamıştır. 1989 yılında **The New Biologist** dergisinde **Sindbis** virüsünü nasıl klonladığını anlatan bir makalesi yayınlanır. Bu makaleyi gören Dr. Alter'in ekibinden araştırmacılar Dr. Rice'a ulaşarak bu yöntemin HCV için uygulanması için birlikte çalışmayı önerirler ve Dr. Rice çalışmalara başlar. Yine yıllar süren çalışmalar ve çalışılan modeller sonucunda aşağıdaki makale **Science**'ta **1997** yılında yayınlanarak, HCV'nin klonlanmış modelinin **şempanzelerde hepatit** oluşturduğu, bu modelin **virüs replikasyonunun** tüm basamaklarını açıklamak



AASLD 2020 Dijital Kongredeki Söyleşi.

üzere yapılacak çalışmalarda kullanılabileceği ortaya konur. Artık HCV'nin tedavisi için zamanımızda 8-12 haftalık sürelerle kullanacağımız ilaçların geliştirilme zamanı gelmektedir. **Yani tünelin ucundaki ışık gözük müştür.** Baktığımız zaman bütün bu süreç aslında çok uzun bir zaman dilimini kapsamıyor, ortalama 3-4 on yıl içinde hepatit C'nin bütün sırları çözülmüş olmaktadır. Aslında bu zaman dilimi genetik ve moleküler biyolojinin de çok hızlı geliştiği, yeni tekniklerin uygulanmaya başlandığı bir dönemi de kapsamaktadır.

Söyleşinin Son Bölümü

2020 Nobel Tıp Ödülü'nü kazanan bu çok değerli bilim adamları ile AASLD 2020'de yapılan söyleşinin son bölümü bence en önemli kısmını oluşturuyordu. Dr. Anna Lok bilim adamlarından "genç araştırmacılara öğütlerinin ne olduğunu" sordu. Bence en güzel yanıtı da Dr. Harvey Alter verdi. Dr. Alter "öncelikle tekrar genç olmak ve her şeye tekrar başlamak isterdim" diyerek söze başladı. Bu aslında kendisinde hiç bitmeyen bilim aşkını ve enerjisini gösteren en doğru ifadeydi. Sonrasında şöyle devam etti;

REFERENCES AND NOTES

1. S. P. Staal, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **84**, 5034 (1987).
2. A. Bellacosa *et al.*, *Oncogene* **8**, 745 (1993).
3. N. N. Ahmed *et al.*, *ibid.*, p. 1957.
4. A. D. Kohn, F. Takeuchi, R. A. Roth, *J. Biol. Chem.* **271**, 21920 (1996).
5. M. A. Lemmon, K. M. Ferguson, J. Schlessinger, *Cell* **85**, 621 (1996).
6. B. M. T. Burgering and P. J. Coffey, *Nature* **376**, 599 (1995).
7. T. F. Franke *et al.*, *Cell* **81**, 727 (1995).
8. A. D. Kohn, K. S. Kovachina, R. A. Roth, *EMBO J.* **14**, 4288 (1995).
9. A. Klippel *et al.*, *Mol. Cell. Biol.* **16**, 4117 (1996); S. A. Didichenko, B. Tilton, B. A. Hemmings, K. Ballmer-Hofer, M. Thelen, *Curr. Biol.* **6**, 1271 (1996).
10. D. A. E. Cross, D. R. Alessi, P. Cohen, M. Andjelkovich, B. A. Hemmings, *Nature* **378**, 785 (1995).
11. T. F. Franke, D. R. Kaplan, L. C. Cantley, *Cell* **88**, 435 (1997).
12. D. R. Alessi *et al.*, *EMBO J.* **15**, 6541 (1996).
13. S. R. James *et al.*, *Biochem. J.* **315**, 709 (1996).
14. A. Klippel, W. M. Kavanaugh, D. Pot, L. T. Williams, *Mol. Cell. Biol.* **17**, 338 (1997).
15. T. F. Franke, D. R. Kaplan, L. C. Cantley, A. Toker, *Science* **275**, 665 (1997).
16. PSG5(HA)PKB was obtained from B. Burgering (Utrecht University, Utrecht, The Netherlands). The cDNA encoding PKB was subcloned into pBluescript, and phosphorylation site and PH domain mutants were obtained with a strategy based on the polymerase chain reaction [with the use of *Pfu* DNA polymerase (Stratagene) and low cycle numbers]. The Δ PH-PKB mutant lacks the first 125 amino acids. All mutations were checked by sequencing. The appropriate cDNAs were then subcloned into a mammalian expression vector [pCMV3(EE)] and a baculovirus transfer vector [pAcG1(EE)] encoding NH₂-terminal EEEFMPME (Glu-Glu) tags (25) (E, Glu; F, Phe; M, Met; P, Pro).
17. D. Stokoe, unpublished data.
18. L. R. Stephens, T. R. Jackson, P. T. Hawkins, *Biochim. Biophys. Acta* **1179**, 27 (1993).
19. Details of the synthesis of dipalmitoyl- and stearyl-arachidonyl PtdIns(3,4,5)P₃ and their isomers will be published separately.

Transmission of Hepatitis C by Intrahepatic Inoculation with Transcribed RNA

Alexander A. Kolykhalov, Eugene V. Agapov, Keril J. Blight, Kathleen Mihalik, Stephen M. Feinstone, Charles M. Rice*

More than 1% of the world's population is chronically infected with hepatitis C virus (HCV). HCV infection can result in acute hepatitis, chronic hepatitis, and cirrhosis, which is strongly associated with development of hepatocellular carcinoma. Genetic studies of HCV replication have been hampered by lack of a bona fide infectious molecular clone. Full-length functional clones of HCV complementary DNA were constructed. RNA transcripts from the clones were found to be infectious and to cause disease in chimpanzees after direct intrahepatic inoculation. This work defines the structure of a functional HCV genome RNA and proves that HCV alone is sufficient to cause disease.

In 1989, HCV, the viral agent believed to be responsible for most posttransfusion non-A, non-B hepatitis, was molecularly cloned (1). HCV is an enveloped positive-strand RNA virus classified in the family Flaviviridae (2). Characterization of HCV genome organization and expression has progressed rapidly since its discovery (3). The HCV genome RNA is ~9.6 kb and consists of a 5' nontranslated region (NTR) that func-

tions as an internal ribosome entry site, a long open reading frame (ORF) encoding a polyprotein of >3000 amino acids, and a 3' NTR. The genome RNA was originally thought to terminate with polyadenylate [poly(A)] or polyuridyate [poly(U)] tracts, but recent studies have revealed the presence of an internal poly(U)/polypyrimidine [poly(U/UC)] tract followed by a highly conserved 98-base sequence (4, 5). The HCV polyprotein is processed by host signal peptidase and two viral proteinases to yield at least 10 different structural and nonstructural (NS) proteins (Fig. 1). Properties of many of the HCV-encoded replication enzymes, such as the serine proteinase, RNA helicase, and polymerase have begun to emerge as part of intensive efforts to devel-

A. A. Kolykhalov, E. V. Agapov, K. J. Blight, C. M. Rice, Department of Molecular Microbiology, Washington University School of Medicine, 660 South Euclid Avenue, St. Louis, MO 63110-1093, USA
K. Mihalik and S. M. Feinstone, Division of Virology, Center for Biologics Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Bethesda, MD 20892, USA

*To whom correspondence should be addressed.

“Eğer İleride Bilim Alanında Çalışmak İstiyorsanız;

1. Önce çalışacağınız mentoru seçmelisiniz, bu kişi gerçekten size yol gösterecek ve gençleri anlayan, size vakit ayıran bir kişi olmalı ve üretken bir laboratuvarı olmalıdır.
2. Birdenbire çok büyük işler yapamazsınız, öncelikle burada devam eden bir projenin içinde yer alınız, işin en basitinden başlayınız.
3. Sonra zamanla burada kendinize bir ortam yani bir çalışma alanı yaratmaya çalışınız.
4. Merakınızı uyandıran bir konuda basamak basamak ilerleyiniz, işlerin tüm ayrıntısına vakıf olunca artık “Take off” için hazırsınız demektir.
5. Tek konuda çalışmaya sebat etmeye özen gösterin, konudan konuya atlama yapmayın.
6. Öncelikle kendinize ilgilendiğiniz konuda geniş bir hasta havuzu oluşturun ya da yeni bir tekniği uygulamaya başlayın ya da çok geniş bir data setine sahip olun.
7. Sonrasındaki en önemli aşama ise iş birliğidir (collaboration), her şeyi tek başına yapamazsınız, iş birliği yaptığınız kişilerden çok şey öğrenirsiniz.
8. Sebat ve sabırla senelerce çalışmayı göze almalısınız, böyle yaparsanız büyük olasılıkla yeni bir şeyler bulabilirsiniz ya da hiçbir şey bulmazsınız ama önemli olan bu yolculuktur.”

Sonuç

Yazımın son kısmını bir anekdot ile bitirmek istiyorum. Yıllar önce Picasso plajda güneşlenirken genç bir kadın yanına yaklaşmış, resmini yapması için çok ısrar etmiş, Picasso artık sıkılmış olacak ki karakalem ile 2 dakika içinde kadının resmini yapmış ve 2000 dolar istemiş, kadın 2 dakika için 2000 dolar çok para deyince, Picasso “Hayır hanıme-

fendi 30 yıl+2 dakika” demiş. Aslında hepatit C’nin sırlarının çözülmesi ortalama 30 yıllık bir süreç, insanoğlunun uzun tarihinde nedir ki? Kısacık bir zaman dilimi, ancak bu başarı aslında insanoğlunun 10.000 yıllık ayağa kalkış hikayesinin “Kısa ama Uzun Hikayesidir” yani 10 bin yıl +30 yıldır.

Sevgi ve saygılarımla

EFEMERA

Geçmişe Dair Belgeler, Belki de İvir-Zıvır

Dr. Ali Rıza SANUL
Gastroenterolog (Emekli)



Kelime Eski Yunanca kökenlidir ve “bir günden fazla dayanmayan” anlamına gelen “ephemerón” un çoğul şeklidir. Etimolojik olarak ephēmerón (εφημερόν) “bir gün ömrü olan Mayıs böceği” anlamına gelen bir isimdir. Bundan türetilmiş ephēmerós (εφημερός) ise “günlük” anlamını taşır. Sözcük, İngilizceye ve dilimize “ephemera” olarak girmiş olup, kısa ömürlü şeyler, kalıcı olmayan yayınları tanımlamak için kullanılmıştır. Bu materyaller, biriktirilmek amacı ile üretilmemiş kısa ömürlü ve başlangıçta fazla değer taşımayan, ancak sonradan bazı koleksiyoncular tarafından koleksiyon malzemesi hâline getirilmiş “ıvır zıvır” ürünlerin genel adıdır. Bu ürünler genellikle yazılı ve basılı materyalleri kapsar.

Efemerayı kısaca tanımlamak istersek: gündelik yaşama ait “ıvır zıvır” olarak nitelendirilebilecek kısa ömürlü küçük ve geçici belgelerdir efemera. Kısa ömürlü, küçük ve geçici bel-

ge kavramını hemen şöyle örneklemek mümkündür; piyango bileti. Aldığımız bir piyango bileti çekiliş tarihinden sonra ikramiye durumuna göre bir anlam ifade eder ya da boş çıktı ise ıvır-zıvır kabul edilip çöpe gider. Oysa yüz yıl önce çekilip, kitap sayfaları arasında kalan, gününde ikramiye olarak anlamsız bir bilet, piyango bileti koleksiyoneri için maddi bir değerdir.

Efemera koleksiyonu yapanlara “efemerist” denir. Bu efemera ürünlerinin arasında; okul diplomaları, karneler, otobüs-sinema biletleri, piyango biletleri, spor toto kuponları, gazete nüshaları, tanıtım broşürleri, mektuplar, kartvizitler, lokanta menüleri, tapu senetleri, noter senetleri, banka dekontları, çikolata ve sakızlardan çıkan kartlar, sigara kâğıtları, fes, puro, içecek... etiketleri, posterler, pasaportlar, fotoğraflar, kartpostallar, düğün davetiyeleri gibi gündelik hayatın ayrıntılarını belgeleyen materyaller sayılabilir.

Ancak efemerayı ıvır-zıvır diye genellemek, bazı kategoriler için hatalıdır. Eski fotoğraflar, hem fotoğraf sanatı adına sanatsal, hem de içerikleri bakımından, konuları ile ilgili ciddi malzemeler olup, tarih, sosyoloji, şehir araştırmaları yapan sosyal bilimciler tarafından aranan belgelerdir. Eskiye dair yazılı birtakım malzemeler, örneğin mahkeme kararları, fermanlar, beratlar, hem hat sanatı adına hem de belge olma özellikleri ile oldukça önemli efemera kategorileridir. Yine bu bağlamda; hem sanatsal özellikleri hem de belge olma özellikleri bakımından gravürlerden de bahsetmek gereklidir. 15-16. Yüzyıldan itibaren Anadolu ve Doğu Akdeniz (levant) batılı seyyahların yoğun ilgisini çekmiştir. Zorlu deniz yolculukları sonucunda ulaştıkları ana karada, zoolojik, botanik, coğrafi araştırmalar yapmış, sosyal yaşamı ve mümkünse saray yaşamını gözlemlemişlerdir. Elde ettikleri bilgileri, ülkelerine döndüklerinde kitap haline getirmişlerdir. Gutenberg'in matbaayı devreye sokmasından sonra kitaplar kolayca basılmıştır. Resimler, haritalar, plân, kroki ve şekiller ise gravür teknikleri ile basılarak kitaplardaki yerlerini almışlardır. Seyyahın ya da refakatçisinin resmettiği görseller, tersten bir metal zemine kazınıp (grave edilip), sayfaya basılmış, bazıları da sonradan elle renklendirilmiştir. Metale kazımanın yanı sıra, ahşap baskı ve taş baskı teknikleri de bu amaçla uzun süre kullanılmıştır. Bu kitaplar sahalarda ciddi değerlere satılmakta ise de, gravür sayfalarının tek tek değeri, bazen kitabın değerini geçebilmektedir. Merak eden olursa Leon de Laborde'un, Bartlett'in, Thomas Allom'un Anadolu, Choiseul Gouffier'in, Cornelius de Bruyn'un İzmir ve Levant, Ignas Melling'in, Jan Baptist Van Mour'un İstanbul'un mimari, peyzaj, sosyal yaşama dair gravürlerini ve Bogos Tatikian'ın İzmir'lilere ait gravürlerini internet ortamında kolayca bulup, zevkle izleyebilirler.

Bugün özel koleksiyoncular dışında, büyük ulusal kütüphaneler ve müzeler de tarihin belli bir alanına ışık tutabilecek efemera koleksiyonları barındırmaktadırlar.

Bana gelince; 2002 yılında babamın vefatından kısa bir süre sonra muayenehanesini boşaltmak zorunda kaldım. O sırada yazı masasının bir çekmecesinde 70'li ve 80'li yıllarda Anadolu'nun değişik yerlerinden ve Almanya'dan postalanmış çok sayıda kartpostal elime geçti. Yetiştirdiği asistanlar ve hastaları bayram kutlaması ve yeni yıl tebriği amaçlı göndermişlerdi bu kartpostalları. O anki duygusallık ve daha sonraki ilgim, bir süre sonra beni kartpostal biriktirmeye yönlendirdi. Yaşadığım şehre olan muhabbetim, başlangıçta İzmir kartpostalları biriktirmeye yönlendirdi beni. 1890'lardan, 1970'lere kadar olan dönemi kapsayan 500-550 kartpostallık, orta halli bir koleksiyonum oldu. Kartpostalların kapsamı dışında olan bazı görsellerin varlığını fark etmem, gravürler ile tanışmamı sağladı. Zaman içinde biraz da ipin ucunu kaçırarak, efemeranın neredeyse tüm dallarına bulaştım ve evde yer kalmayınca kadar toplamaya devam ettim. 2014 yılında mesleği bırakınca kendimi İzmir Kızlarağası Hanı'nda küçük bir dükânda buldum. Böylece evde de asayiş sağlanmış oldu. Mesleği bırakmam 35. yıl içinde oldu. Son 24 yılım gastroenteroloji uzmanı olarak geçti. Bazı dostlarıma göre erken emekli oldum, bana göre kararında. Dedemin ve babamın İzmir Tabip Odası'na kayıtlarını göz önüne alacak olursak bugün itibarıyla kesintisiz 91 yıldır İzmir'imize hekim olarak hizmet verdik. Erken diyenlere savunmam böyle oluyor. Dilerim sizler de sağlık ve huzurla emeklilik döneminize ulaşır, hobileriniz ile baş başa keyifli bir emeklilik dönemi yaşarsınız.



TKAD • Sosyal Sorumluluk Projesi

Prof. Dr. Ramazan İDİLMAN • TKAD Yönetim Kurulu adına, Başkan



Türk Karaciğer

Araştırmaları Derneği (TKAD)

bilimsel faaliyetlerinin yanında, kamu yararını gözetten bir meslek örgütü olması nedeniyle sosyal sorumluluk projeleri de yürütmektedir. 2020 yılı Kasım ayında, **T. C. Aile, Çalışma ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı** ile devlet koruması altında olan kimsesiz çocuklarımıza giyim eşyası, ayakkabı gibi ayniyat yardımı yapılması konusunda görüşmeler yapıldı. Bu bağlamda Bakanlığa bağlı **Ankara Çocuk Evleri Müdürlüğü** ile konuşuldu. Devlet koruması altında olan çocuklarımızın kış dönemi için giyim ihtiyaçları öğrenildi. Kız ve erkek çocuklarına yaşları ve zevklerine uygun olabilecek mont, bot, iç giyim vb. ihtiyaçlar tespit edilerek temin edildi.



9 Aralık 2020 tarihinde Ankara Çocuk Evleri Saray Kampüsü'ne TKAD yönetim Kurulu adına, Prof. Dr. Ramazan Idilman, TKAD Ankara şubesi başkanı Prof. Dr. Meral Akdoğan Kayhan ve Doç. Dr. Hale Sümer tarafından ziyaret gerçekleştirildi. Kurum müdürü Fahri Ertekin Bey tarafından heyetimize kurum ve pandemi sırasında yaşanan sorunlar hakkında detaylı bilgi verildi. Ardından Ankara Çocuk Evleri gezilerek incelemelerde bulunuldu. Geniş bir alanda çocukların yaş grubuna göre, her bir evde bir öğretmenin refakat ettiği müstakil evler ve etüd merkezleri ziyaret edildi. Ankara Çocuk Evlerine bazı günlerde 4-6 kimsesiz ya da sahipsiz çocuğun getirildiği öğrenildi. Bu merkez dışında diğer ilçe ve semtlerde müstakil çocuk evlerinin de olduğu bildirildi. Pandemi nedeni ile çocukların okula gidemediğini ancak

gönüllü öğretmenler eşliğinde derslerin kurum içinde devam ettiği bildirildi. Çok sıcak, samimi ve içten olarak çocukların bize hep bir ağızdan nereden geldiğimizi, kim olduğumuzu sormaları, kendileri ve birbirleri ile ilgili olan olayları hemen anlatmaya başlamaları, sarılmaları hepimizi çok duygulandırdı. Sonrasında sanat atölyelerinde yaptıkları birbirinden güzel resim, taş boyama ve kolaj çalışmaları görülerek Çocuk Evleri ziyaretimiz tamamlandı.

TKAD sosyal sorumluluk projesi kapsamında devlet korumasında olan kimsesiz çocuklara ve/veya halkımız arasında giyim eşyası ve ayakkabı gibi ihtiyacı olan çocuklarımıza ayniyat yardımı şeklinde TKAD sosyal sorumluluk projelerine devam edecektir.



TASL-BASL Joint Meeting

Drug-induced Liver Injury: Unresolved questions and unmet needs

March
12-13
2021