



Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği

HEPATOLOJİ E-BÜLTEN

NİSAN 2022 – SAYI 36



www.tkad.org.tr

    / tkadorg



DERNEK FAALİYETLERİMİZDEN HABERLER

24 Mart'ta derneğimizin kentsel dönüşüm nedeni ile yenilenen binamızı tekrar kullanıma açtık. Açılışta önceki dönemlerde başkanlık yapmış olan hocalarımıza plaketleri takdim edildi, dernek kurucu hocalarımız saygı ile anıldı.

Derneğimizin ilk başkanı ve kurucusu sayın Prof. Dr. Süleyman Yalçın hocamızı rahmetle andık. Pandemi nedeni ile uzun zamandır yüz yüze toplantı yapılamamıştı, bu açıdan da önem arzeden toplantımızda portal hipertansiyon konusunda, çok güzel sunumlar yapıldı, bilimsel düzeyi yüksek tartışmalar oldu.

Toplantımıza katılan sunum yapan tüm hocalarımıza ve üyelerimize teşekkür ederiz.





Viral Eliminasyon Farkındalık Çalışmalarımız

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği ve Viral Hepatit Savaşım Derneği başkanları, yönetim kurulu üyeleri ve Halk Sağlığı Genel Müdürü Doç. Dr. Fatih Kara ile Halk Sağlığı Genel Müdürlüğünde Ankara'da 13 Nisan'da toplantı yaptık.

Covid-19 pandemisinin hafiflemeye başladığı günlerde viral hepatitlerin eliminasyonu, farkındalığın ve yönetiminin geliştirilmesi ile ilgili olarak mevcut çalışmalara kaldığı yerden devam ettirilmesi ve ivme kazandırılmasına karar verildi.



Karaciğer Yağlanması İçin Yeni Terminoloji: Metabolik-Disfonksiyon İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı (MAFLD)



Uzm. Dr. Coşkun Özer Demirtaş
Kırklareli Eğitim-Araştırma
Hastanesi, Gastroenteroloji
Departmanı

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ilk olarak 1980 yılında, anlamlı miktarda alkol tüketimi veya karaciğer hastalığının diğer nedenlerinin yokluğunda, karaciğere aşırı yağ infiltrasyonu ile birlikte alkolik yağlı karaciğer hastalığını taklit eden bir durum olarak tanımlanmıştır (1).

Karaciğerdeki bu hastalığı tanımlamak için 40 yıldır NAYKH standart terminoloji olarak kabul edilmiş ve oldukça popüler hale gelmiştir. Son 20 yılda obezite, obezite ile ilişkili hastalıklar ve insülin direnci ile bağlantısının ortaya çıkarılması ile NAYKH “metabolik sendromun karaciğer yansıması” olarak da kabul görmektedir. Tüm dünyada yaygın olarak kullanılmasına rağmen, NAYKH'nın tanımına ilişkin çeşitli endişeler ve eleştiriler dile getirilmiştir. 2005'ten bu yana, NAYKH'nı yeniden adlandırmak için farklı vurgu ve kavramlarla birkaç alternatif terminoloji önerisinde bulunulmuş, ancak hiçbirisi klinik pratikte klasik NAYKH

isimlendirmesinin yerini alamamıştır (2-5). Bu makalelerin ortak eleştiri noktaları, NAYKH'nın “non” ön eki ile olumsuz bir terimi yansıması ve oldukça heterojen bir hasta grubunu tarif etmekte yetersiz kalmasıydı. Hastalığın bir dışlama tanısı olması, belli sınırların üzerinde alkol tüketen veya başka karaciğer hastalığı bulunan bireylere metabolik sendrom için risk faktörlerine sahip olsa dahi NAYKH tanısının konamamasına sebep olmuştur (6, 7). Ancak; alkolik karaciğer hastalığı ve NAYKH tanıları örtüşebilir ve klasik terminoloji ile böyle bir durumu birbirinden ayırt etmek klinik pratikte pek mümkün olamamaktadır.

Bu çözümlenememiş sorunları ele almak için 2020 yılında, 22 ülkeden 32 seçkin uzmanın katılımıyla gerçekleşen uluslararası bir panelin sonucunda, daha kapsamlı bir terminolojinin kullanımının daha uygun olacağı konusunda konsensüse varılmış ve “metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease (MAFLD)” terminolojisi ve tanımı önerilmiştir (8).

MAFLD tanısı, aşağıdaki üç kriterden en az birine ek olarak karaciğer yağlanmasının varlığı olarak tanımlandı:

1. Aşırı kilo/obezite (vücut kitle indeksi [BMI] $\geq 25 \text{ kg/m}^2$),
2. Tip 2 diyabetes mellitus varlığı,
3. Şekil 1'de listelenen yedi metabolik risk faktöründen en az ikisinin varlığı ile tanımlanan metabolik düzensizlik kanıtı.

MAFLD terminolojisinin kattığı en büyük yenilik metabolik disfonksiyonu tanımlamanın merkezi haline getirmesidir. Bu yeni tanımlama sadece adında “metabolik” kelimesinin bulunmasıyla değil,

eski terminolojide eksik olan, tanı için metabolik düzensizlik kanıtı gerektirmesiyle de bu hastalığı açıkça bir metabolik bozukluk olarak tanımlamaktadır.

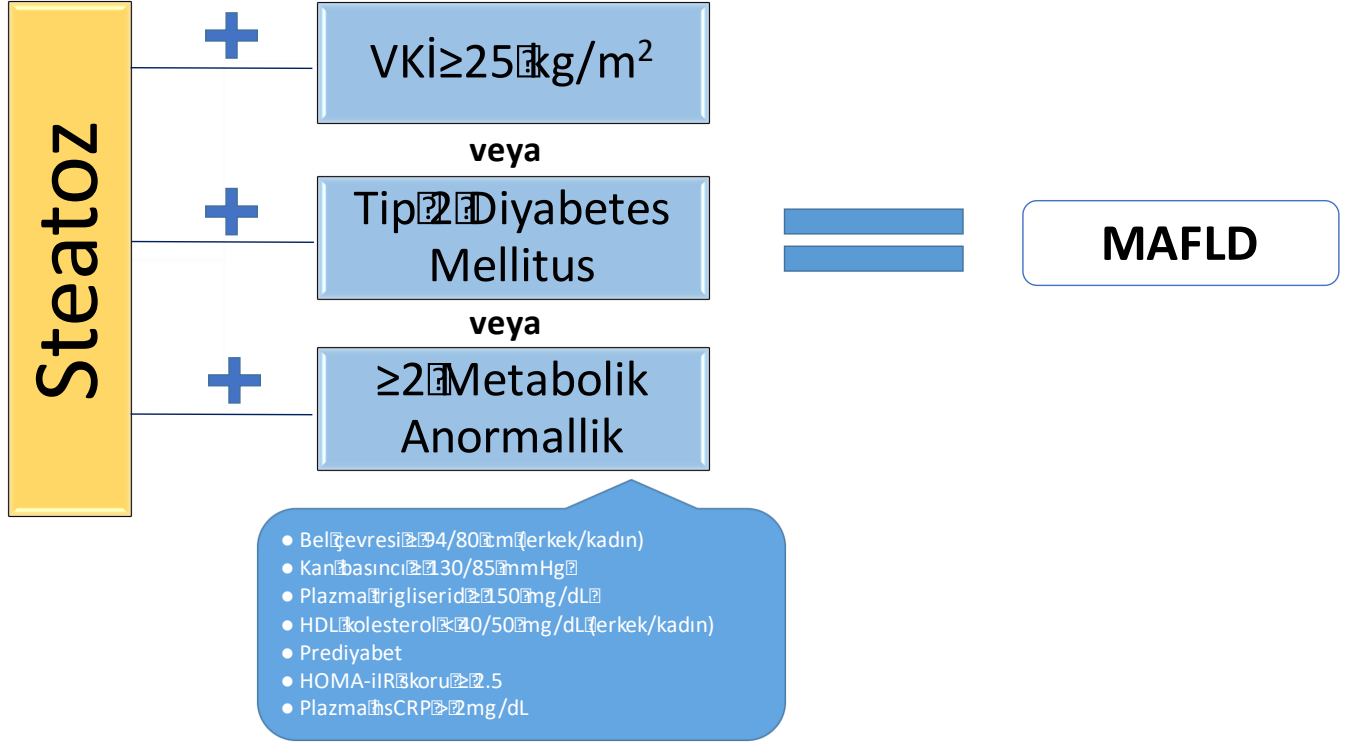
Yeni terminoloji ile, diğer karaciğer hastalıklarının dışlanması bir ön koşul olmaktan çıkmış, ancak diğer hastalıkların karaciğer hasarına katkılarını ağırlık andırmak için hastaların bütüncül bir değerlendirmesi gerekliliği vurgulanmıştır. Bu hastaları tanımlamak için kullanılan “metabolik” kelimesinin ve pozitif kriterlerin tanı konulma sürecine entegre edilmesinin, hastaların hastalık etiyojisine ilişkin kafa karışıklığını azaltması ve hasta-hekim iletişimini kolaylaştırması hedeflenmiştir.

Tüm bu olumlu tarafları göz önünde bulundurduğunda, yeni “MAFLD” terminolojisi karaciğerde yağlanması olan bu hasta grubunu kapsamı açısından eski “NAYKH” tanımından daha iyi bir tanımlama olarak değerlendirilebilir. Buna rağmen klinik pratikteki alışkanlıklarımızı terk etmek pek de kolay olmamaktadır. 2020’de gerçekleştirilen uluslararası uzman fikir birliği, “MAFLD” yolculuğunun sadece bir başlangıç noktası idi ve araştırmacılar, klinisyenler, endüstri ve hastalar tarafından küresel olarak onaylanması için biraz daha zamana ihtiyaç var gibi görünüyor. Bu isim değişikliğinin klinik pratikte kullanımının getireceği faydalar ve eksikliklerinin tartışmaları sürerken, global anlamda MAFLD terminolojisinin kabulü için klinik yönetimi de iyileştirecek bir uygulama olduğuna dair daha fazla araştırma ve daha geniş çaplı bir fikir birliği gerektiği aşikârdır.

Referanslar

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc. 1980;55(7):434-8.
2. Loria P, Lonardo A, Carulli N. Should nonalcoholic fatty liver disease be renamed? Dig Dis. 2005;23(1):72-82.
3. Dufour JF. Time to Abandon NASH? Hepatology. 2016;63(1):9-10.
4. Bellentani S, Tiribelli C. Is it time to change NAFLD and NASH nomenclature? Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017;2(8):547-8.
5. Eslam M, Sanyal AJ, George J. Toward More Accurate Nomenclature for Fatty Liver Diseases. Gastroenterology. 2019;157(3):590-3.
6. Rinella ME, Loomba R, Caldwell SH, Kowdley K, Charlton M, Tetri B, et al. Controversies in the Diagnosis and Management of NAFLD and NASH. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2014;10(4):219-27.
7. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2017;23(47):8263-76

8. Eslam M, Sanyal AJ, George J, International Consensus P. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2020;158(7):1999-2014 e1.



Şekil 1. MAFLD Tanı Kriterleri

VKİ: Vücut kitle indeksi, HDL: High density lipoprotein, hsCRP: high-sensitive C-reactive protein,

HOMA-IR: homeostatic model assessment-insulin resistance, MAFLD: Metabolic-associated fatty liver disease

NAFLD VE NASH için Mevcut ve Gelecek Tedavi Seçenekleri



Doç. Dr. Nergiz Ekmen

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), basit steatozdan ileri evre non-alkolik steatohepatite (NASH) kadar uzanan geniş bir spektruma sahip, dünya çapında en yaygın kronik karaciğer hastalığıdır. Son zamanlarda, NAFLD için metabolik disfonksiyonla ilişkili yağlı karaciğer hastalığı tanımı kullanılması önerilmektedir.

NAFLD tedavisi için devam eden pek çok klinik çalışma olmasına rağmen, şu anda onaylanmış bir tedavi yoktur. NAFLD, hepatosellüler karsinom gelişimi için önemli bir neden olup, insidansı obezite ve diyabet prevalansı ile birlikte artış göstermektedir. Antidiyabetik ve anti-obezite ilaçlarının yeniden programlanması, NAFLD ve NASH için önemli bir tedavi seçeneği olarak görünmektedir. Fibrozis olsun veya olmasın karaciğer inflamasyonu ve apoptosis NAFLD'ın NASH'a ilerlemesinden sorumludur. Bu nedenle, hepatik inflamasyon, fibroz ve hücre

ölümü ile ilgili moleküller ve sinyal yolları, NAFLD ve NASH tedavisi için kritik öneme sahip hedeflerdir. Ayrıca inflamatuvar sitokinlerin yoğun infiltrasyonunu önleyen CCR-antagonistlerinin kullanılması destekleyici bir tedavi yaklaşımıdır.

Günümüzde, antidiyabetik ve anti-obezite ilaçları, antibiyotikler, pan-kaspaz inhibitörleri, CCR2/5 antagonistleri ve diğerlerinin NAFLD, NASH ve karaciğer fibrozu üzerindeki etkilerini değerlendirmek için yürütülen pre-klinik ve klinik çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Non-invaziv serum biomarkerları, çok sayıda NAFLD vakasında tanısal test ihtiyacını karşılamak için geliştirilmiştir. Genel olarak, NAFLD patogenezinin altında yatan mekanizmanın çözülmesi, daha optimize bir tedavi seçilmesine yardımcı olacaktır.

NAFLD VE NASH İÇİN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Karaciğer enerji metabolizması için temel organdır ve enerji metabolizmasındaki disfonksiyon veya bu fonksiyonu etkileyen metabolik sendrom NAFLD ve NASH'a progrese olmasına neden olmaktadır. Bu nedenle tedavi seçenekleri bu disfonksiyonu modüle etmeye yönelik olmaktadır. NAFLD ve NASH için tedavi seçenekleri şekil 1'de özetlenmiştir.

1 - YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİĞİ

Yaşam tarzı değişikliği, NAFLD'nin önlenmesi ve tedavisinde etkili bir yaklaşımdır. Sağlıklı bir diyet ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişikliğinin temel amacı, optimal vücut ağırlığını korumaktır.

a) Kalori Kısıtlı Diyet veya Az Yağlı Diyet

Akdeniz tipi diyet gibi günlük enerji ihtiyacından daha az kalorili bir diyet vücut ağırlığını, hepatik lipid birikimini ve insülin direncini azaltabilir, ayrıca serum doymuş yağ asidi düzeylerini ve serum

tekli doymamış yağ asitlerini düşürebilir ve n-3 çoklu doymamış yağ asidi düzeylerini artırabilir. Diyet müdahalesi ayrıca bağırsak mikrobiyotasını düzenleyebilir ve vücut ağırlığının azaltılması ile insülin direncinin kırarak NAFLD hastalarının sağlık durumunu iyileştirebilir.

b) Egzersiz

Egzersiz ve fiziksel aktivite evrensel olarak sağlıklı veya riskli bireylerde metabolik ve vasküler sağlığın korunmasında önerilmektedir. Bu nedenle, haftada 3-5 kez orta yoğunlukta aerobik fiziksel aktiviteler (toplam 150-300 dk/hafta) tavsiye edilmektedir. Haftada iki seanslık direnç egzersizleri kas-iskelet sistemi zindeliğini teşvik ederek metabolik risk faktörleri üzerinde olumlu etkileri nedeniyle önerilmektedir.

2 - BARIATRİK CERRAHİ

Bariatrik cerrahi (BS) veya kilo verme cerrahisi, gıda emilimini azaltarak ve bağırsak hormonu salgısını ve metabolik işlev bozukluğunu modüle ederek obezite ve diyabeti tedavi etmenin en etkili yolu olarak kabul edilir. Bir meta-analiz, BS'nin genel obezite yönetimine kıyasla obezitesi olan erişkinlerde mortaliteyi önemli ölçüde azalttığını ve yaşam süresini uzattığını göstermiştir. Bariatrik prosedürlerden sleeve gastrektomi ve Roux-en-Y gastrik bypass NAFLD ve NASH üzerinde benzer şekilde etkili olduğu gösterilmiştir.

3 - BAĞIRSAK MİKROBİYOTASININ MODİFİKASYONU

Bağırsak disbiyozu, bağırsak hormonlarının, metabolitlerin, inflamatuvar faktörlerin değişmesinden dolayı NAFLD'a neden olan bir faktördür. Bazı bakteri türlerinin artışı, karaciğer hastalığının ilerlemesi ile ilişkilidir. Dışkı mikrobiyota transplantasyonu, ilaç tedavisi (örn., antibiyotikler), yaşam tarzının değiştirilmesi (örn., diyet değişikliği), yukarıda belirtilen BS ve diğerleri (probiyotikler, prebiyotikler ve sinbiyotikler) dahil olmak üzere farklı stratejiler yoluyla bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu karaciğer hastalığını iyileştirebilir.

4 - İLAÇLAR

a) Antidiyabetik ve Anti-Obezite İlaçları

Sodyum glukoz kotransporter-2 (SGLT2) inhibitörleri, GLP-1 reseptör antagonistleri ve insülin gibi tedaviler alan Tip 2 DM hastalarında NAFLD insidansının azaldığı bildirilmiştir. Pioglitazon ve saroglitazar gibi antidiyabetik veya anti-obezite ilaçları NAFLD/NASH tedavisi için seçenekler olarak değerlendirilmektedir. PPAR α /g'ye karşı bir çift agonist olan Saroglitazar, bir fare NASH modelinde hepatik lipid birikimini, lobüler inflamasyonu, hepatosit balonlaşmasını ve karaciğer fibrozunu azaltabileceği gösterilmiştir. Safra asitleri (BA'lar) tarafından aktive edilebilen bir nükleer reseptör olan Farnesoid X reseptörü (FXR), hepatik lipid birikiminde ve ayrıca glukoz homeostazında kritik bir rol oynar. 43 nM EC50'ye sahip nonsteroidal bir FXR agonisti olan silofexor (GS 9674), anti-inflamatuvar ve antifibrotik etkilere sahiptir.

Bir faz 2 çalışmada, silofexor'un NASH hastalarında hepatik steatozu önemli ölçüde iyileştirdiğini ve serum glutamilttransferaz, C4 ve primer safra asitlerini azalttığını, ancak karaciğer fibrozu ve sertliğini azaltmadığını gösterilmiştir. Metformin, kan şekeri regülasyonu ve total kolesterol, LDL ve trigliseritleri azaltıcı etkisi ile tip 2 DM hastaları için birinci basamak tedavide yer almaktadır. Bununla birlikte, NAFLD tedavisinde metforminin ve ayrıca dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörlerinin etkileri tartışmalıdır.

b) Antioksidanlar

Klinik çalışmaların bir meta-analizi, adjuvan E vitamini tedavisinin, pediatrik hastalara kıyasla NAFLD olan yetişkin hastalar için faydalı olduğu gösterilmiştir. Anti-inflamatuar ve antioksidan reaktifler olarak polifenoller, karaciğer hastalığında koruyucu bir etki gösterir ve polifenolden zengin diyetlerin tüketilmesi de NAFLD hastaları için faydalı etkilere neden olabilir.

c) Antibiyotikler

NASH hastalarında 28 günlük rifaximin tedavisi (1200 mg/gün) serum endotoksin, AST, ALT, - glutamilttransferaz, LDL ve ferritin ve ortalama BMI'de dramatik bir azalma ile sonuçlanmıştır.

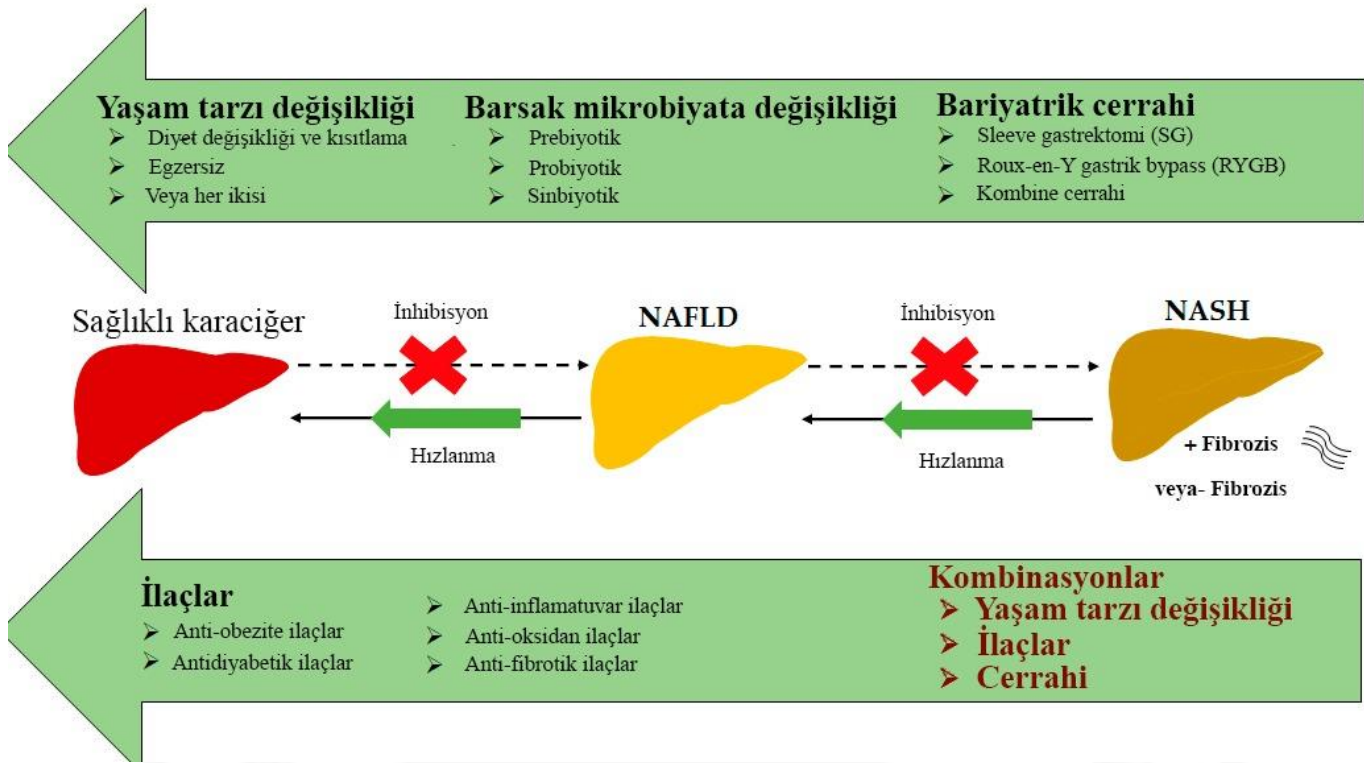
d) Anti-hücre ölüm ajanları

Lipotoksisite, hepatik hücre ölümü neden olur ve proinflamatuar sitokinler, kemokinler ve hepatik stellat hücrelerinin aktivasyonu ile indüklenen NAFLD ve NASH'ın progresyonuna yol açar. Bu nedenle, hücre ölümünün inhibe edilmesi, kronik karaciğer hastalığının tedavisi için kritik öneme sahiptir. Örneğin, kinaz 1'i düzenleyen apoptoz sinyalinin seçici bir inhibitörü olan selonsertib, NASH ve F2-F3 karaciğer fibrozisi olan hastalarda antifibrotik bir etki göstermiştir. Bununla birlikte, iki adet faz 3 klinik çalışma, selonsertib monoterapisinin, plasebo kontrol tedavisine kıyasla NASH ve köprü fibrozu (F3) veya kompanse siroz (F4) hastalarında karaciğer fibrozunu iyileştirmede göstermiştir.

Başka bir faz 2 çalışmada, selonsertib ile silofeksor veya firsocostat (asetil-CoA karboksilazın küçük molekülü bir inhibitörü) kombinasyonunun steatozu iyileştirdiğini, selonsertib ile silofeksor kombinasyonunun ise karaciğer fibrozunun (F1) erken evresini iyileştirdiğini göstermiştir. Bu çalışmalar, selonsertib'in NASH'ın erken evresi üzerinde bazı etkileri olduğunu, ancak ileri karaciğer fibrozu veya sirozu etkilemediğini göstermiştir.

e) Anti-fibrotik ajanlar

Antifibrotik ajanlar, karaciğer fibrozunun ve NAFLD'ın fibrotik NASH'a ilerlemesini önleyebilir. Anti-fibrotik ajanlar karaciğer fibrozisinde ekstra-sellüler matriks proteini üreten aktive hepatik stellat hücrelerini hedef almaktadır. Bir çin bitkisinden elde edilen biyoaktif bir bileşik olan Scoparone, diyetle indüklenen NASH'ı olan farelerde hepatik steatoz, inflamasyon, hücre ölümü ve fibrozisi azalttığı gösterilmiştir. Ek olarak, NAFLD ve NASH tedavileri için G proteinine bağlı reseptörler, östrojen ile ilişkili reseptör alfa, kemik morfogenetik proteinleri ve Krüppel benzeri faktörler gibi tedavi hedefleri de bulunmaktadır.



Şekil 1 - NAFLD veya NASH için tedavi seçenekleri. NAFLD/NASH için şu anda etkili olan tedavi seçenekleri arasında yaşam tarzı değişikliği, obezite cerrahisi ve ilaçlar yer almaktadır. Ek olarak, prebiyotikler, probiyotikler veya sinbiyotikler tarafından bağırsak mikrobiyotasının modifikasyonu umut verici etkiler göstermektedir.

Kaynaklar

1. Ghatti, F.D.F.; De Oliveira, D.G.; De Oliveira, J.M.; Ferreira, L.E.V.V.D.C.; Cesar, D.E.; Moreira, A.P.B. Effects of Dietary Intervention on Gut Microbiota and Metabolic-Nutritional Profile of Outpatients with Non-Alcoholic Steatohepatitis: A Randomized Clinical Trial. *J. Gastrointest. Liver Dis.* **2019**, *28*, 279–287.
2. Skuratovskaia, D.; Vulf, M.; Chasovskikh, N.; Komar, A.; Kirienkova, E.; Shunkin, E.; Zatolokin, P.; Litvinova, L. The Links of Ghrelin to Incretins, Insulin, Glucagon, and Leptin after Bariatric Surgery. *Front. Genet.* **2021**, *12*, 612501.
3. Syn, N.L.; Cummings, D.E.; Wang, L.Z.; Lin, D.J.; Zhao, J.J.; Loh, M.; Koh, Z.J.; Chew, C.A.; Loo, Y.E.; Tai, B.C.; et al. Association of metabolic–bariatric surgery with long-term survival in adults with and without diabetes: A one-stage meta-analysis of matched cohort and prospective controlled studies with 174,772 participants. *Lancet* **2021**, *397*, 1830–1841.
4. Zhang, C.; Yang, M.; Ericsson, A.C. The Potential Gut Microbiota-Mediated Treatment Options for Liver Cancer. *Front. Oncol.* **2020**, *10*, 524205.

5. Ganjooei, N.A.; Jamialahmadi, T.; Nematy, M.; Jangjoo, A.; Goshayeshi, L.; Khadem-Rezaian, M.; Reiner, Ž.; Alidadi, M.; Markin, A.M.; Sahebkar, A. The Role of Lipid Profile as an Independent Predictor of Non-alcoholic Steatosis and Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021, 8, 682352.
6. Liu, M.; Zhang, G.; Wu, S.; Song, M.; Wang, J.; Cai, W.; Mi, S.; Liu, C. Schaftoside alleviates HFD-induced hepatic lipid accumulation in mice via upregulating farnesoid X receptor. *J. Ethnopharmacol.* 2020, 255, 112776.
7. Patel, K.; Harrison, S.A.; Elakashab, M.; Trotter, J.F.; Herring, R.; Rojter, S.; Kayali, Z.; Wong, V.W.-S.; Greenbloom, S.; Jayakumar, S.; et al. Cilofexor, a Nonsteroidal FXR Agonist, in Non-Cirrhotic Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. *Hepatology* 2020, 72, 58–71.
8. Zhang, E.; Zhao, Y.; Hu, H. Impact of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Nonalcoholic Fatty Liver Disease Complicated by Diabetes Mellitus. *Hepatol. Commun.* 2021, 5, 736–748.
9. Loomba, R.; Nouredin, M.; Kowdley, K.V.; Kohli, A.; Sheikh, A.; Neff, G.; Bhandari, B.R.; Gunn, N.; Caldwell, S.H.; Goodman, Z.; et al. Combination Therapies Including Cilofexor and Firsocostat for Bridging Fibrosis and Cirrhosis Attributable to NASH. *Hepatology* 2021, 73, 625–643.