

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı ve Mikrobiyota

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Microbiota

Elif EMİROĞLU,^a
Fatma Esra GÜNEŞ^b

^aBeslenme ve Diyetetik AD,
Marmara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
^bBeslenme ve Diyetetik AD,
Marmara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
İstanbul, TÜRKİYE

Received: 07.10.2017
Received in revised form: 15.11.2017
Accepted: 20.11.2017
Available online: 16.11.2018

Correspondence:
Elif EMİROĞLU
Marmara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
Beslenme ve Diyetetik AD, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
dyt.elifemiroglu@gmail.com

ÖZET Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH); siroz, karaciğer kanseri ve karaciğer hastalıkları ile ilişkili ölümlere kadar ilerleyebilen ciddi bir hastalıktır. Batı ülkelerinde kronik karaciğer hastalıklarının en yaygın sebebidir ve 2030 yılı itibarıyla karaciğer nakli için en sık görülen endikasyon hâline gelmesi beklenmektedir. On yıl kadar önce NAYKH'nin yalnızca karaciğerle ilişkili mortalite ve morbidite yükü dikkat çekerken, günümüzde karaciğer dışı organları da etkileyebilen çok sistemli bir hastalık olduğuna dair kanıtlar artmıştır. Mikrobiyota; ağızdan kolona kadar gastrointestinal alanda kolonize olan, bakteri, virüs, mantar ve parazit popülasyonlarından meydana gelmektedir. Mikrobiyota dengesinin bozulması; obezite, malnütrisyon, nörolojik hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, kanser ve birçok hastalıkla yakından ilişkilidir. Bağırsak mikrobiyotası NAYKH'nin gelişiminde ve ilerleyişinde de rol oynamaktadır. Mikrobiyota; bağırsaklarda artmış geçirgenlik, endojen alkol üretimi, kolin metabolizmasında değişiklik, serum endotoksin düzeylerinde artış gibi birçok faktör ile NAYKH üzerinde etkili olabilmektedir. Bu çalışmada, NAYKH ile mikrobiyota arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı; mikrobiyota; diyet

ABSTRACT Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a serious disease which can progress to death associated with cirrhosis, liver cancer and liver disease. It is the most common cause of chronic liver diseases in west countries. And as of 2030, it is expected to become the most common indication of liver transplantation. About ten years ago, it was drew attention to burden of mortality and morbidity of NAFLD with only liver related causes. But now, there is a lot of evidence to suggest that it can also affect extra-hepatic organs. Microbiota consist of bacteria, viruses, fungi and parasites which colonize gastrointestinal system. Microbial imbalance is related to obesity, malnutrition, neurologic diseases, inflammatory intestinal diseases, cancer and numerous diseases. Intestinal microbiota also plays a role in development and progression of NAFLD. Microbiota can be effective on NAFLD via a lot of factors such as increased permeability in the intestines, endogenous alcohol production, increased serum endotoxin levels and changes in choline metabolism. In this review, relationship between NAFLD and microbiota was investigated.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease; microbiota; diet

NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

Karaciğerin ağırlıkça %5'ten fazlasının yağlanmış olması "karaciğer yağlanması" olarak adlandırılmaktadır.¹ Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), alkole bağlı olan karaciğer hastalığına ait histolojik bulguların, alkol kullanmayan ya da az miktarda kullanan bireylerde ortaya çıktığı bir durumdur. Hastalara NAYKH tanısı konulabilmesi için tüketilmesi gereken üst düzey alkol miktarı genellikle 20 g/gün etanol olarak kabul edilmektedir.² NAYKH'nin iki alt grubu bulunmaktadır. Steatozda

(nonalkolik karaciğer yağlanması) karaciğerde yağlanma mevcuttur, fakat iltihabi bir durum söz konusu değildir. Nonalkolik Steatohepatit (NASH)'te ise karaciğerde görülen yağlanmanın yanında; hepatositlerde balonlaşma, iltihabi infiltrasyon ve bazı hastalarda Mallory cisimcikleri, mega mitokondriyal, fibroz gibi bulgular da görülmektedir.³

NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ

Siroz, karaciğer kanseri ve hatta karaciğer hastalıkları ile ilişkili ölümlere kadar ilerleyebilen bir hastalık olan NAYKH, Batı ülkelerinde kronik karaciğer hastalıklarının en sık görülen sebebidir ve 2030 yılı itibarıyla karaciğer naklinin en sık görülen endikasyonu hâline gelmesi beklenmektedir.^{4,5} Hastalığın tanımlanmasında spesifik bir standardın bulunmaması, hastalığın asemptomatik olarak ilerlemesi gibi nedenlerle farklı gruplarda birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen prevalans tam olarak belirlenememiştir. Tarama aracı olarak ultrasonografi (USG) kullanıldığında sıklık %20 civarında olmakta, karaciğer biyopsisi kullanıldığında ise sıklık 2-3 kat artmaktadır. Bunun sebebi biyopsi yönteminin bunu gerektirecek özel koşullarda yapılıyor olmasıdır.³ USG yöntemi kullanılarak genel popülasyon üzerinde yapılan prevalans çalışmalarında hastalığın sıklığı; Avrupa ve Ortadoğu'da %20-30, Uzak Doğu'da ise %15 olarak belirlenmiştir. Yüksek duyarlılığa sahip olan manyetik rezonans spektroskopisi yöntemi ile bu oran erişkinlerde %34 olarak saptanmıştır.⁶

NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ RİSK FAKTÖRLERİ

İnsülin direncinin eşlik ettiği her durum NAYKH için risk oluşturmaktadır. Başlıca risk faktörleri; obezite, Tip 2 diyabet, bel/kalça oranının artması, metabolik sendrom, ileri yaş ve sedanter yaşam tarzıdır.⁷ Obez bireylerde NASH sıklığı normal beden kitle indeksi (BKİ) değerlerine sahip bireylere göre altı kat daha yüksek bulunmuştur. Aşırı obez bireylerin %75'ten fazlasında karaciğer yağlanması görülmektedir. Yapılan bir çalışmada, ultrasonografik yöntem ile karaciğer yağlanması saptanan 456 hastanın 161'inde Tip 2 diyabet, 90'ında hipertansiyon ve obezite, 96'sında hiperlipidemi,

106'sında metabolik sendrom saptanmıştır.⁸ 2005 yılında ülkemizde yapılan Türkiye Metabolik Sendrom araştırmasında, metabolik sendromlu bireylerin %70-80'inde NASH bulunmuştur.⁷ NAYKH ile ilişkili risk faktörlerini belirlemek için yapılan başka bir çalışmada ise kontrol grubundaki sağlıklı bireylere göre NAYKH'li bireylerde; BKİ değeri, bel/kalça oranı, bel/boy oranı, plazma glukoz düzeyi, trigliserid düzeyi, HOMA-IR düzeyi anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. NAYKH'lerinin büyük kısmı sedanter yaşam sürmektedir ve bu bireylerde diyabet, hipertansiyon, horlama, uyku apnesi yaygın olarak görülmektedir.⁹ Ülkemizde yapılan bir başka çalışmanın sonuçlarına göre de NAYKH'ye sahip bireylerin BKİ, bel çevresi serum alanin aminotransferaz (ALT) ve trigliserid düzeyleri anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.¹⁰

NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ PATOGENEZİ

NAYKH'nin patogenezi dair günümüzde en çok kabul gören hipotez 1998 yılında Day tarafından ortaya atılan 'çift vuruş hipotezi'dir. İlk vuruş karaciğerde meydana gelen yağlanmayı ifade etmektedir. İlk vuruşun gerçekleşmesi karaciğeri ikinci vuruşa karşı daha duyarlı hâle getirmektedir. İkinci vuruş ise karaciğerde serbest oksijen radikallerinin oluşmasını ve bu durumun fibroza kadar ulaşabilecek hasara neden olmasını ifade etmektedir. Çift vuruş hipotezinde en sık karşılaşılan durumlar, plazma tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) düzeyindeki artış ve insülin direncinin ortaya çıkışıdır.² İnsülin direncinin ortaya çıkması ile karaciğerde de novo lipogenez artmakta, adipoz dokuda lipoliz inhibisyonu azalmakta ve karaciğere olan yağ akışı artmaktadır. NAYKH'de karaciğerde yağ genellikle trigliserid formunda birikmektedir.¹¹

NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ BULGULARI VE TEDAVİSİ

Hastalık genellikle asemptomatik olarak seyretmektedir. Nadiren sağ üst kadranda ağrı, hâlsizlik, yorgunluk gibi yakınmalar olabilmektedir. Laboratuvar tetkiklerinde genellikle ALT ve aspartat aminotransferaz değerlerinin yükseldiği görülmektedir. Bazı hastalarda alkalin fosfataz, bilirubin, gama glutamil transferaz düzeyleri de yüksek olabilmektedir.²

Günümüzde direkt olarak bu hastalığa özel bir ilaç bulunmamaktadır. Uygulanan tedavi hastalığın metabolik risk faktörlerine yöneliktir. Genellikle insülin duyarlılığını artırıcılar, lipit düşürücüler kullanılmaktadır.³ Uygulanacak tedavi yöntemi seçilirken öncelikle altta yatan neden belirlenmelidir. Eşlik eden metabolik hastalıklar da göz önünde bulundurulur; diyet tedavisi, egzersiz ve farmakoterapi yöntemleri düşünülmelidir. Ağırlık kaybı ile insülin direnci azalmaktadır, fakat hızlı ağırlık kaybı ile hastalığın seyrinin olumsuz etkileneceği unutulmamalıdır.⁷ Ağırlık kaybı aşamalı olarak sağlanmalıdır ve mevcut vücut ağırlığının %5-10'u kadar olmalıdır. Son dönemlerde yapılan çalışmalar; ağırlık kaybının transaminaz düzeylerinde ve lipit parametrelerinde düzelmeye sağladığını göstermektedir. Fiziksel aktivite ise glukoz dengesinin sağlanması, insülin duyarlılığında artma, hepatik trigliserid birikiminde azalma, vücutta lipit oksidasyonunun düzenlenmesi gibi etkileri ile NAYKH tedavisinde önemli yer tutmaktadır.¹²

MİKROBİYOTA

Mikrobiyota insan vücudundaki hücre sayısının %90'ını oluşturan; virüsler, bakteriler ve tek hücreli ökaryotlardan meydana gelen yapıdır.¹³ "Mikrobiyom" ise mikrobiyotanın genomik içeriğine verilen addır.¹⁴ Mikrobiyota birçok fonksiyonundan dolayı (mukozal bariyeri de içeren gen ekspresyonu modülasyonu, anjiyogenez, postnatal intestinal matürasyonu sağlama, posa gibi sindirilemeyen bileşenlerden kısa zincirli yağ asidi sentezi vb.) insan vücudunda bir organ olarak kabul edilmektedir.¹⁵

İnsanlar dünyaya tamamen steril bir şekilde gelmesine rağmen, doğum anından itibaren birçok mikroorganizma tarafından kolonize olmaktadır. Yaş, cinsiyet, beslenme alışkanlıkları, kalıtım, immün sistem, yaşam şekli, antibiyotik kullanımı, doğum şekli gibi birçok faktöre bağlı olarak tüm insanların mikrobiyotası birbirinden farklı şekillenmektedir.¹³ Yapılan çalışmalar, bebeğin doğum şeklinin direkt olarak bağırsak mikrobiyotasını etkilediğini göstermektedir. Normal doğum sonucu bebekte oluşan bağırsak mikrobiyotasını annenin genitoüriner mikroorganizmaları oluşturur iken, sezaryen doğumlarda bebeğin bağırsak mikrobiyotasının deri mikroorganizmaları ile benzerlik gös-

terdiği belirlenmiştir.¹⁶ Oral beslenme türü de bebeklerin intestinal mikrobiyotalarında değişikliğe neden olabilmektedir. Anne sütü, oligosakkaritler gibi mikrobiyota için faydalı olabilecek bazı bileşenleri içermektedir. Bunlar; *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* gibi türlerin çoğalmasında rol almaktadır.¹⁵ Antibiyotik kullanımı ise sadece patojen mikroorganizmalara değil, tüm organizmalara etki ederek mikrobiyotada değişikliğe neden olabilmektedir. Antibiyotik kullanımının mikrobiyota üzerine etkisini araştırmak amacıyla fareler üzerinde yapılan bir çalışmada; düzenli olarak penisilin verilen farelerin yağlanma oranlarının, hormon seviyelerinin ve karaciğer enzimleri ile ilişkili gen aktivitelerinin anlamlı derecede sağlıklı farelerden farklı olduğu belirlenmiştir.¹⁷ Antibiyotikler, karaciğer hastalıklarının birçok komplikasyonunun tedavisinde ve önlenmesinde kullanılmaktadır. Antibiyotiklerin NASH/NAYKH'nin birincil tedavisinde kullanılmasını destekleyen yeterli veri yoktur.¹⁸ NAYKH ile birlikte gastroözofageal reflü görülme prevalansı yüksektir ve bunun tedavisinde proton pompa inhibitörleri ile histamin reseptör antagonisteri kullanılmaktadır. Bu sekresyon engelleyici tedaviler, bağırsak mikrobiyotasının modifikasyonu ve enterik enfeksiyonların riskinde artış ile ilişkilidir.¹⁹

MİKROBİYOTADAKİ BAKTERİ ÇEŞİTLİLİĞİ

Bağırsaklarda yaklaşık 1.000 bakteri türü yaşamaktadır. Bunların hepsinin konak canlı üzerinde aynı etkilere neden olduğu söylenememektedir. Bu bakterilerin bazıları patojen bazıları ise nonpatojendir. Fakat bir mikroorganizmayı bu şekilde sınıflandırmak uygun değildir. Normal şartlarda patojen olmayan bir mikroorganizma değişen koşullarda patojen etki gösterebilmektedir.²⁰ Midede yaklaşık $10^3/g$, ince bağırsakta $10^8/g$ ve kolonda ise $10^{12}/g$ bakteri bulunmaktadır. Sağlıklı bir insanın bağırsak mikrobiyotasındaki bakteriler; *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* ve *Verrucomicrobia* olmak üzere altı sınıfa ayrılmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının incelenmesinde önceden çok farklı yöntemler kullanılmasına rağmen, günümüzde en çok kullanılan yöntem poligenetik metot ve 16S rRNA sekanslama gibi yeni nesil sekans analizleridir.¹³

DISBİYOZ

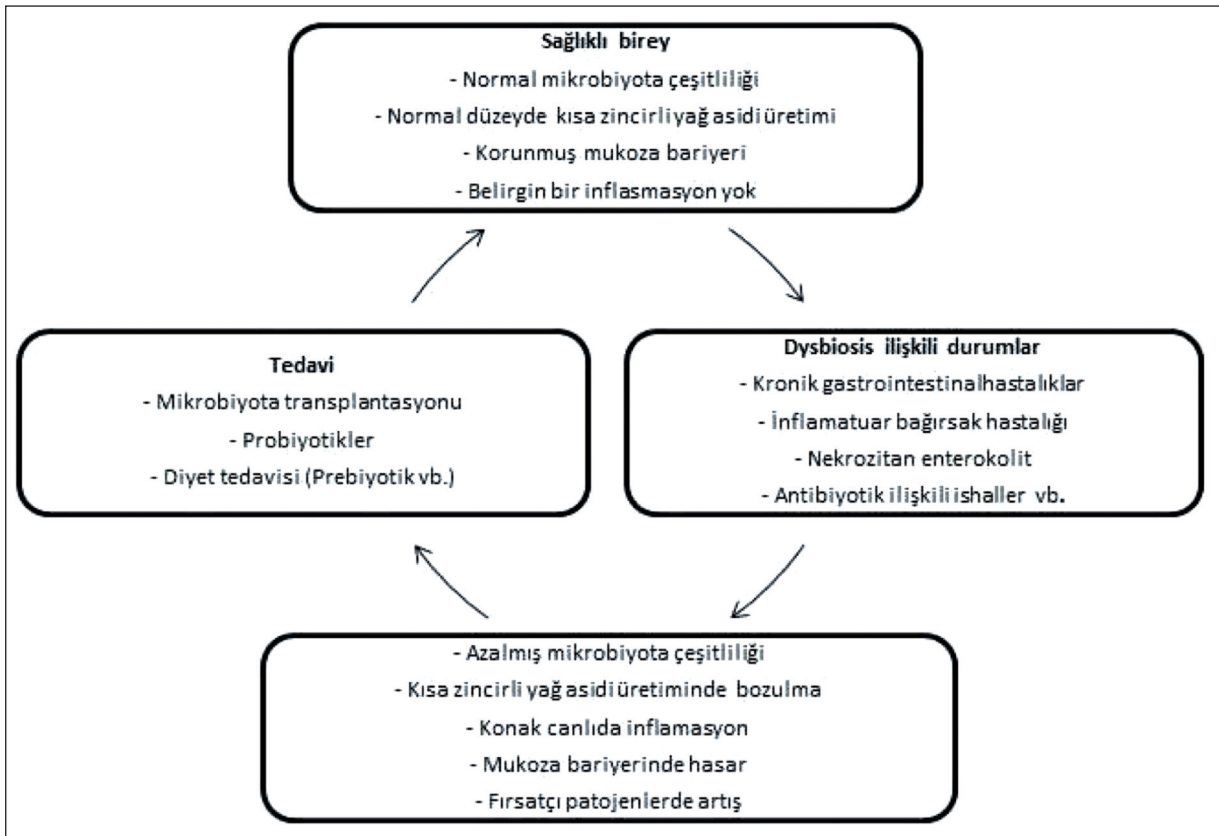
Günümüzde bağırsak mikrobiyotasının; obezite, diyabet, NAYKH, ateroskleroz gibi hastalıklar üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir.²¹ Yapılan in vivo çalışmalar, mikrobiyotanın tam olarak nasıl bir yol üzerinden etki gösterdiğini tanımlayamasa da bu hastalıkların etiopatogenezinde mikrobiyotayla ilişkili bazı değişikliklerin saptanması ve fekal transplantasyon gibi yöntemlerin bu hastalıklar üzerinde olumlu değişikliklere neden olması bu konunun derinlemesine incelenmesini gerektirmektedir.²⁰ İntestinal mikrobiyotada meydana gelen bu değişiklikler “disbiyoz” olarak adlandırılmaktadır. Disbiyozla ilişkili durumlarda, sağlıklı bireylerde birtakım değişiklikler meydana gelmektedir (Şekil 1).¹⁴

NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI VE MİKROBİYOTA İLİŞKİSİ

Bağırsak ve karaciğer arasında; portal dolaşım sayesinde, çift yönlü etkileri bulunan, anatomik ve

fonksiyonel olarak yakın bir ilişki bulunmaktadır. Karaciğere gelen kanın yaklaşık %70’i portal sistem ile bağırsaklardan sağlamaktadır ve karaciğer bağırsak kaynaklı antijenlere karşı ilk savunma hattını temsil etmektedir. Anatomik bağlantısı nedeni ile karaciğer sürekli bağırsak kaynaklı bakteriyel ürünlere maruz kalmaktadır. Kupffer hücreleri gibi immün hücreler, patojen ilişkili moleküler modelleri, toll benzeri reseptör [toll like receptor (TLR)] gibi tanıma reseptörleri ile tanımakta ve böylece bakterilere karşı korumada önemli rol oynamaktadırlar.²²

Son teknolojik gelişmeler sayesinde bağırsak mikrobiyotasının inflamatuvar bağırsak hastalıkları, kolon kanseri, irritabl bağırsak sendromu gibi hastalıklardaki rolü anlaşılmıştır ve yeni tedavi stratejileri geliştirilmiştir. Bunların yanı sıra; bağırsak mikrobiyotasının diyabet, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, obezite gibi kronik metabolik hastalıklarda da etkili olduğu görülmüştür. NAYHK’de metabolik sendromun karaciğerde gö-



ŞEKİL 1: Sağlıklı bireylerde disbiyozla ilişkili durumlar sonrası görülen değişiklikler.

rülen klinik bir tablodur ve bu hastalıklar ile benzer bir doğrultuda gelişmektedir.¹⁹ Bağırsak mikrobiyotası şu yollarla NAYKH gelişimine etki etmektedir:

Bağırsakta bakterilerin aşırı çoğalması [small intestinal bacterial overgrowth (SIBO)]

1. Bozulmuş bağırsak bariyeri,
2. Safra asidi dengesine etkisi,
3. Kolin kullanılabilirliğine etkisi,
4. Enerji dengesine etkisi,
5. TNF- α gibi inflamatuvar mediyatörlere etkisi,
6. TLR sinyal aktivasyonuna etkisidir (Tablo 1).^{18,19,23-25}

BAĞIRSAKTA BAKTERİLERİN AŞIRI ÇOĞALMASI

NAYKH; obezite ve diyabet görülen bireylerde daha sık karşılaşılan bir tablo olmasına rağmen, bu hastalıkların görülmediği bireylerde de oluşabilmektedir. Bu durumun nedenlerinden biri bağırsakta bakterilerin aşırı çoğalması durumudur. Bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen etanol, asetaldehit ve amonyak gibi maddeler karaciğer tarafından metabolize edilmektedir.²⁶

Etanolün iki majör metaboliti asetat ve asetaldehittir. Etanol Krebs döngüsünün inhibisyonu yoluyla asetat üretimini artırabilmektedir. Asetat yağ asidi sentezi için bir substrattır. Ayrıca, asetaldehit ve metabolitleri reaktif oksijen metabolitleri (ROM)'nin oluşumuna neden olmaktadır. ROM üretimi; bağırsak bariyeri hasarına ve karaciğer yağlanmasının çift vuruş mekanizmasına katkı sağla-

arak karaciğer hasarına yol açabilmektedir.²⁵ Bu bilgiler doğrultusunda, SIBO'nun karaciğerde oksidatif strese bağlı bir hasar meydana getirebileceği söylenebilmektedir. Sağlıklı bireylerle kıyaslandığında, NASH'lı bireylerde SIBO oldukça sık görülmektedir.²⁶

BOZULMUŞ BAĞIRSAK BARIYERİ

İntestinal mikrobiyota bağırsak bütünlüğünün sağlanmasında önemli bir rol oynamaktadır. Bağırsaklardaki bu bütünlüğün bozulması sonucu, karaciğerin lipopolisakkaritler (LPS) gibi proinflamatuvar sitokinlere ve etanol gibi bakteriyel ürünlere maruziyeti artmaktadır.²⁴ Mikrobiyota ve NAYKH ilişkisi, LPS'nin hastalık ve sağlıktaki işleyişi ile açıklanmıştır. Sağlıklı iken; intestinal bariyer bütünlüğü ve bununla birlikte bir mukus tabakası, enterositlerde mikrovilluslar, epitel hücreler arasında sıkı birleşim noktaları ve mikrobiyal ürünlerin karaciğere geçişini önleyen çeşitli faktörlerin (defensin gibi) sentezlenmesi mevcuttur. Normalde LPS reseptörleri ve TLR4 ile LPS'lerin bağlanması sayesinde sistemik dolaşım endotok semiden korunmaktadır. Karaciğer hastalıklarında; gram-negatif bakterilerin aşırı çoğalmasına bağlı olarak bozulan bağırsak bariyeri LPS ve organizmaların portal sisteme geçişine olanak sağlamaktadır. Eğer geçiş meydana gelirse karaciğerde hasara ve nihayetinde fibroz gelişmesine neden olacak olan inflamatuvar sitokinler üretilmektedir.¹⁸ LPS miktarının artması ile hepatik makrofajlardan karaciğerde hasar başlatacak olan interlökin (IL)-6 ve TNF- α inflamatuvar sitokinleri salınmakta, karaci-

TABLO 1: Disbiyoz sonucu karaciğer ve bağırsaklarda meydana gelen değişiklikler.

	Etki	Sonuç
Karaciğer	FFA artar	TG artar
	Bakterilerin ürünleri artar (VOC, LPS, etOH gibi)	Proinflamatuvar sitokinler + TLR aktivasyonu
	Kolin azalır	İnflamasyon + VLDL çıkışı azalır
	Toksik TMA artar	İnflamasyon + FXR modülasyonu
Bağırsaklar	Diyetten enerjisinin kullanımı artar	FFA ve SCFA artar
	FİAF artar	LPL aktivitesi ve SCFA artar
	Kolinin dönüşümü	Kolin azalır. TMA artar
	Sıkı birleşim yerlerinde gevşemeler	Bakteri translokasyonu + Bakterilerin ürünlerinde artış

FİAF: Açlık ile uyarılmış adipoz faktör, FFA: Serbest yağ asitleri, TG: Trigliserit, SCFA: Kısa zincirli yağ asitleri, LPL: Lipoproteinlipaz, VOC: Uçucu organik bileşikler, LPS: Lipopolisakkarit, FXR: Farnesoid x faktörü, TMA: Toksik metilamin, etOH: Etil alkol, TLR: Toll benzeri reseptör.

ğer fonksiyonları bozulmakta, toksinlerin karaciğer tarafından atımı azalmaktadır.²⁷

SAFRA ASİDİ DENGESİNE ETKİSİ

Bakterisiz farelerde safra asidi sentezi artmakta, fekal safra asidi atımı azalmakta ve safra asidi havuzu genişlemektedir. Safra asitleri tarafından aktive edilen safra asit reseptörü farnesoid X reseptörü (FXR)'nün aktivasyonunu takiben, FGF19 ileumda üretilmekte ve portal dolaşıma salgılanmaktadır. Karaciğerde FGF19, safra asidi sentezi için hız kısıtlayıcı rolü olan Cyp7A1'in transkripsiyonunun azalmasına yol açmaktadır.²⁸ Ayrıca FXR aktivasyonu; karaciğerde glikoneogenez ve glikojenolizin inhibisyonuna, kas ve yağ dokuda insülin duyarlılığında artışa neden olmaktadır. Disbiyoz durumunda ise FXR aktivasyonu azalmakta, karaciğerde lipogenez artmaktadır. Bu durum, NAYKH oluşumu için zemin hazırlamaktadır.²⁸

Safra asidi ince bağırsakta sadece yağların emilim ve taşınmasını sağlamakla kalmaz, ayrıca antimikrobiyal etkisi sayesinde mikrobiyomu değiştirme rolü de bulunmaktadır.²⁴ Safra kanalları bağlanmış farelerde bakterilerin aşırı çoğalması, mukozal hasar ve bakteriyel translokasyon gözlenmiştir.²⁸ Mikrobiyotanın fibroz ile ilişkisini incelemek için yapılan bir çalışmada; farelerin safra kanalları bağlanması sonucunda karaciğerde fibroz düzeyinde artış gözlenmiştir.²⁹

KOLİN KULLANILABİLİRLİĞİNE ETKİSİ

Kolin; insan metabolizması için önemli görevleri olan (hücre membran sinyalizasyonu, yağ metabolizması, nörotransmitter sentezi vb.) esansiyel bir besin ögesidir.²⁴ Kolinin ekzojen kaynakları; et, süt ürünleri, soya fasulyesi, balık, yağlı tohumlar ve tam tahıllı ürünlerdir. Endojen kaynakları ise fosfatidilkolin, yıkılmış epitel hücreleri ve bağırsak mikrobiyotasıdır.²⁵ Yetersizliği; nörolojik gelişimsel bozukluklar, kalp hastalıkları ve karaciğer hastalıkları ile ilişkilidir. İntestinal mikrobiyota kolinin toksik metilamine (TMA) dönüşümünde rol almaktadır. TMA, inflamatuvar toksik bir bileşiktir ve kolin düzeyinde azalmaya yol açmaktadır.²⁴ Spencer ve ark.nın çalışmasında, kolinden yetersiz diyetin karaciğer yağlanması ile ilişkili olduğu

gösterilmiş ve bu bireylerde artmış *Gammaproteobacteria*, azalmış *Erysipelotrichi* saptanmıştır.³⁰

Düşük kolin içeren diyetler NAYKH ile ilişkilidir. Kolindeki azalma süresince, *Gammaproteobacteria* ve *Erysipelotrichi* seviyeleri direkt olarak karaciğerdeki yağ miktarı ile ilişkilidir. Bu bakteriler gram-negatif bakterilerdir ve LPS içermektedirler. LPS ise metabolik disfonksiyon, insülin direnci ve diyabet gibi durumlara yol açabilmektedir. Böylece bu bireylerde NAYKH gelişim riski artırılmış olmaktadır.²²

ENERJİ DENGESİNE ETKİSİ

Bağırsak mikrobiyotası; karbonhidratlardan kısa zincirli yağ asitleri sentezinin artışı ve karaciğerde trigliseritlerin de novo sentezinin artışı ile enerji dengesinin regülasyonunda rol almaktadır.³¹ Bağırsak mikrobiyotası, sindirilemeyen polisakkaritlerden kısa zincirli yağ asitleri sentezleyerek diyetten daha fazla enerji elde edilmesini sağlamaktadır. Bakterisiz fareler bağırsak mikrobiyotasına sahip bakterilerle kıyaslandığında, enerji alımlarında farklılık olmaksızın, %42 daha az ağırlık kazanımına sahip olduğu gösterilmiştir.³² Obez farelerden fekal mikrobiyota transferi ile karaciğerde yağ asidi oksidasyonu azalmaktadır. Bir lipoprotein lipaz inhibitörü olan FİAF baskılanmakta, de novo hepatik lipogenez kolaylaşmaktadır; adipozda ve karaciğerde trigliserid birikimi artmaktadır.³¹

KARACİĞER YAĞLANMASINDA BAĞIRSAK MİKROBİYOTASINDA GÖRÜLEN DEĞİŞİKLİKLER

Bağırsak disbiyozun NAYKH patogenezinde rol oynadığına dair ilk kanıt Mouzaki ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada gösterilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre; sağlıklı bireylere kıyasla NASH hastalarında fekal *Bacteroidetes* miktarı azalmış, *Clostridium coccoides* miktarı ise artmıştır.³³ Raman ve ark., NAYKH'de *Lactobacillus* türlerinin ve belirli *Firmicutes* üyelerinin (*Lachnospiraceae*; genera, *Dorea*, *Robinsoniella* ve *Roseburia*) fazla bulunduğunu, bazı *Firmicutes* türlerinin ise (*Ruminococcaceae*; Genus, *Oscillibacter*) daha az bulunduğunu saptamışlardır.³⁴ Bakterisiz farelerde tipik bir mikrobiyal popülasyon ile kolonizasyon; erken dönemde glikojenez stimülasyonu ve geç dö-

nemde trigliserid sentezi ile karakterizedir. Hayvan deneylerinde, hepatik trigliserid seviyesinin yüksek olması *Actinobacteria (Coriobacteriaceae)* miktarı ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur.³¹ Boursier ve ark., bağırsak disbiyozu ve NAYKH'nin lezyonları arasındaki ilişkiyi incelemek için yaptıkları çalışmada; NASH ve fibrozda *Bacteroides* arttığını, *Prevotellanın* azaldığını göstermişlerdir.³⁵ Wong ve ark.nın çalışmasında, NASH'li bireylerde sağlıklı bireylere göre daha düşük miktarda *Faecalibacterium* ve *Anaerosporebacter*, daha yüksek miktarda *Parabacteroides* ve *Allisonella* saptanmıştır. Hepatik trigliserid miktarı genellikle *Firmicutes* miktarında azalma, *Bacteroidetes* miktarında artma ile ilişkilidir. Bu durum, bağırsak mikrobiyotasının profili ile hepatik steatoz arasındaki ilişkiye dair mevcut veriler arasındaki çelişkiyi yansıtmaktadır.³⁶

DİYET VE MİKROBİYOTA İLİŞKİSİ

Mikrobiyotanın kompozisyonu ve aktivitesinin belirlenmesindeki en önemli faktörlerden biri diyet bileşenleridir. Beslenme alışkanlıkları; bağırsak mikrobiyotası ve intestinal bariyer fonksiyonlarında değişikliğe neden olabilmekte, inflamasyon meydana getirebilmekte ve tüm bunların sonucunda obezite ve obezite ile ilişkili olarak NAYKH gelişimine yol açabilmektedir (Şekil 2).^{31,37}

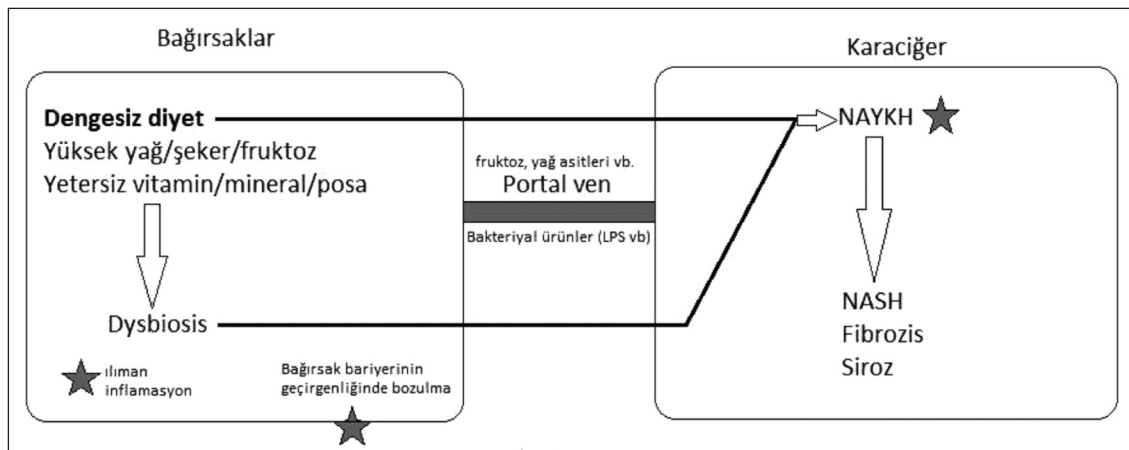
Diyetsel faktörler ve beslenme alışkanlıkları bağırsak mikrobiyotasının modülasyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Bu konuda dikkat çekici olan

ise bu etkinin çok kısa bir sürede gerçekleşebiliyor oluşudur. Örneğin; farelerde yapılan çalışmalarda, düşük yağlı ve bitkisel polisakkaritlerden zengin bir diyetten yüksek yağlı ve yüksek şekerli diyetle geçildiğinde; ya da insanlarda yapılan çalışmalarda, yüksek yağlı ve düşük posalı diyetten düşük yağlı ve yüksek posalı bir diyetle geçildiğinde bir gün içerisinde bile bağırsak mikrobiyotasında belirgin değişikliklerin olduğu gözlenmiştir. Yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerde normal diyetle beslenen farelere kıyasla Bifidobacterium türleri ve Eubacterium rectale/Clostridium coccoides gruplarının miktarı anlamlı derece düşüktür. Buna ek olarak plazma LPS düzeyi, karaciğerde yağ birikimi, hepatik inflamatuvar mediyatörlerin ekspresyonu, TNF- α düzeyi, interlökin 1 (IL-1) düzeyi ve plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) önemli derecede artmıştır.³¹

PROBİYOTİK VE PREBİYOTİKLERİN MİKROBİYOTA ÜZERİNDEN

NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞINA ETKİSİ

Diyet kaynaklı ağırlık kaybı insanlarda ve farelerde bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunda değişiklik ile ilişkilidir. Obezite ile ilişkili NAYKH'nin primer tedavisi egzersiz ile birleştirilmiş diyet modifikasyonu olmakla birlikte, hayvan ve insanlar üzerinde yapılmış birçok çalışma probiyotiklerin ve prebiyotiklerin bağırsak mikrobiyotasının modifikasyonunda faydalarının olduğunu göstermiştir. Probiyotik ve prebiyotiklerin bağırsak- kara-



ŞEKİL 2: Dengesiz diyetin NAYKH oluşumuna etkisi.

LPS: Lipopolisakkaritler, NAYKH: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, NASH: Nonalkolik steatohepatit.

ciğer aksı üzerine etkilerinin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Fakat, olumlu terapötik etkilerinin bazıları; intestinal mikrobiyota kompozisyonunun modülasyonu, antibakteriyel faktörlerin üretimi, intestinal epital geçirgenliğin modifikasyonu, immün sistemin modülasyonundan kaynaklanmaktadır.³¹

Probiyotikler canlı mikroorganizmalar olup, bağırsağın sağlıklı kalmasını sağlamaktadır. İntestinal bakteriyel enzimleri, mukozal yapıyı ve epitele invazyonu inhibe etmektedirler. Ayrıca, immün sistemi geliştirerek ve antimikrobiyal maddelerin salınımını stimüle ederek sağlık üzerinde olumlu etkiler göstermektedir.²⁶ NASH'li hastalarda probiyotik olarak genellikle *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Streptococcus* kullanılmaktadır. Prebiyotik olarak ise; bifidobakteriler ve laktobasilliler tarafından fermente edilebilen fruktooligosakkaritler (FOS) kullanılmaktadır. FOS, kalın bağırsakta zararlı bakterilerin çoğalmasına engel olmakta ve baskın türün bifidobakteriler olmasına katkıda bulunmaktadır.³⁸ Loguercio ve ark., karaciğer hasarı ve fonksiyonlarına ilişkin bazı parametrelerin iyileştirilmesinde probiyotikleri kullanarak bu konuda ilk kanıtı sağlamışlardır. Çalışmada, hastalara 2 ay boyunca *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium*un bazı türleri, FOS, bazı vitaminler (B₆, B₂, B₉, B₁₂, D, C, K) ve mineraller (Fe ve Zn) destek olarak verilmiştir.³⁹ Nabavi ve ark. ise probiyotik yoğurt tüketiminin NAYKH üzerine etkisini değerlendirmek için 73 erişkin birey ile bir çalışma yürütmüştür. Sonuç olarak; 8 hafta boyunca 300 g/gün probiyotik yoğurt tüketen grubun, aynı miktarda normal yoğurt tüketen gruba göre daha düşük vücut ağırlığı, BKİ değeri ve açlık plazma insülin düzeyine sahip olduğu görülmüştür.⁴⁰ Xue ve ark., NAYKH oluşturulan fareler üzerinde yaptıkları çalışmada; $0,5 \times 10^6$ cfu *Bifidobacterium infantis* ve *Lactobacillus acidophilus* ile $0,5 \times 10^5$ cfu *Bacillus cereus* içeren probiyotik süplementasyonunun 12 haftalık kullanımı sonucu disbiyozda düzelme, serum LPS ve inflamatuvar sitokin düzeylerinde düşüş, bağırsak bariyer geçirgenliğinde iyileşme, kan lipitleri ve karaciğer enzimlerinde düzelme olduğunu göstermişlerdir.⁴¹

SONUÇLAR

Obezite, Tip 2 diyabet, metabolik sendrom görülen, ileri yaşta bulunan, sedanter yaşam süren, bel/kalça oranı fazla bireylerde daha sık görülmekte olan NAYKH, günümüzde önemli bir sağlık sorunu hâline gelmiştir. Teknolojik yöntemlerin gelişmesi ile birlikte mikrobiyotanın birçok hastalık ile yakından ilgisi olduğu gözlenmiştir ve bu hastalıklardan biri de NAYKH'dir. Mikrobiyota; kolin metabolizmasına, safra sentezine, diyetten sağlanan enerji miktarına, bağırsak geçirgenliğine etkisi ve farklı mekanizmalar üzerinden NAYKH'nin oluşumu ve seyri üzerinde etkili olabilmektedir. Diyet türünün mikrobiyotanın modifikasyonunda rol aldığına dair çalışmalar mevcuttur. Ayrıca, probiyotik ve prebiyotiklerin de mikrobiyota vasıtası ile NAYKH üzerinde olumlu etkileri bulunmaktadır. Bu bilgiler doğrultusunda; NAYKH'li bireylerin beslenme tedavileri düzenlenirken mikrobiyotanın modifikasyonu da göz önünde bulundurulurken, yağdan ve basit şekerden fakir; posadan, probiyotik ve prebiyotiklerden zengin bir diyet tedavisinin uygulanması hastalığın seyri üzerinde etkili olabilmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Elif Emiroğlu, Fatma Esra Güneş; **Tasarım:** Elif Emiroğlu, Fatma Esra Güneş; **Denetleme/Danışmanlık:** Fatma Esra Güneş; **Veri toplama ve/veya İşleme, Analiz ve/veya Yorum:** Elif Emiroğlu; **Kaynak Taraması:** Elif Emiroğlu; **Makalenin Yazımı:** Elif Emiroğlu, Fatma Esra Güneş; **Eleştirel İnceleme:** Elif Emiroğlu, Fatma Esra Güneş.

KAYNAKLAR

- Saka M, Kösele E. [Gastrointestinal system diseases and nutritional therapy]. Alphan E, editör. Hastalıklarda Tıbbi Beslenme Tedavisi. 2. Baskı. Ankara: Hatipoğlu Basım ve Yayım; 2013. p.600.
- Duman DG, Tözün N. [Nonalcoholic fatty liver diseases: the most commonly occurring liver disease]. Türk Aile Hek Derg 2004;8(1):9-13.
- Sonsuz A, Baysal B. [Fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis]. Güncel Gastroenterol Derg 2011;15(2):98-106.
- Aron-Wisniewsky J, Gaborit B, Dutour A, Clement K. Gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease: new insights. Clin Microbiol Infect 2013;19(4):338-48.
- Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. J Hepatol 2015;62(1 Suppl):S47-64.
- Kara M, Erdal M. [A public health issue that increased prevalence: non-alcoholic fatty liver disease]. TAF Prev Med Bull 2014;13(1):65-76.
- Toprak D. [Hepatoesteatosis (fatty liver disease)]. Turkish Family Physician 2011;2(2):50-7.
- Çarlıoğlu A, Işık A, Türkay C, Uz E, Eraslan E. [Clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease]. Yeni Tıp Derg 2007;24(1):209-12.
- Singh SP, Singh A, Misra D, Misra B, Pati GK, Panigrahi MK, et al. Risk factors associated with non-alcoholic fatty liver disease in indians: a case-control study. J Clin Exp Hepatol 2015;5(4):295-302.
- Çelebi S, Ataseven H, Mengüçük E, Deveci SE, Açıık Y, Bahçeciöğlü H. Epidemiologic features of nonalcoholic fatty liver in urban community of Elazığ. Akad Gastroenterol Derg 2006;5(1):41-6.
- Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Metabolism 2016; 65(8):1038-48.
- Acay A. [Current medical treatment in NAFLD]. Kocatepe Medical Journal 2015; 16(1):67-76.
- Yıldırım AE, Altun R. [Obesity and microbiota]. Güncel Gastroenterol 2014;18(1):106-11.
- Yalçın SS, Kanaatlı MÇ. [Fecal microbiota transplantation: why, who, how?]. Pam Med J 2015;8(2):148-54.
- Goulet O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. Nutr Rev 2016;73 Suppl 1:32-40.
- Bozok T, Şimşek T, Kömür S, Ulu A. [Normal microbial flora effect on human health and human microbiome project]. Ars Kay Tar Derg 2014;23(3):420-6.
- Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, Alekseyenko AV, Leung JM, Cho I, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. Cell 2014;158(4):705-21.
- Quigley EM, Monsour HP. The gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease. Semin Liver Dis 2015;35(3):262-9.
- Boursier J, Diehl AM. Implication of gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. PLoS Pathog 2015;11(1):e1004559.
- Çetin R, Güven GB, Tunçbilek V, Develi S, Aykutluğ Ö. [Microorganisms and their interaction with human body]. TAF Prev Med Bull 2015;14(3):272-8.
- Llorente C, Schnabl B. The gut microbiota and liver disease. Cell Mol Gastroenterol Hepatol 2015;1(3):275-84.
- Lau E, Carvalho D, Freitas P. Gut microbiota: association with NAFLD and metabolic disturbances. Biomed Res Int 2015;2015:979515.
- Haque TR, Barritt AS 4th. Intestinal microbiota in liver disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2016;30(1):133-42.
- Wieland A, Frank DN, Harnke B, Bambha K. Systematic review: microbial dysbiosis and nonalcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2015;42(9):1051-63.
- Arslan N. Obesity, fatty liver disease and intestinal microbiota. World J Gastroenterol 2014;20(44):16452-63.
- Bektaş M, Özden A. [Intestinal flora, probiotics and probiotics in liver diseases]. Güncel Gastroenterol 2006;10(2):137-47.
- Ferolla SM, Armiliato GN, Couto CA, Ferrari TC. Probiotics as a complementary therapeutic approach in nonalcoholic fatty liver disease. World J Hepatol 2015;7(3):559-65.
- van Best N, Jansen PL, Rensen SS. The gut microbiota of nonalcoholic fatty liver disease: current methods and their interpretation. Hepatol Int 2015;9(3):406-15.
- De Minicis S, Rychlicki C, Agostinelli L, Saccomanno S, Candelaresi C, Trozzi L, et al. Dysbiosis contributes to fibrogenesis in the course of chronic liver injury in mice. Hepatology 2014;59(5):1738-49.
- Spencer MD, Hamp TJ, Reid RW, Fischer LM, Zeisel SH, Fodor AA. Association between composition of the human gastrointestinal microbiome and development of fatty liver with choline deficiency. Gastroenterology 2011; 140(3):976-86.
- Kirpich IA, Marsano LS, McClain CJ. Gut-liver axis, nutrition, and non-alcoholic fatty liver disease. Clin Biochem 2015;48(13-14):923-30.
- Gkolfakis P, Dimitriadis G, Triantafyllou K. Gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2015;14(6):572-81.
- Mouzaki M, Comelli EM, Arendt BM, Bonengel J, Fung SK, Fischer SE, et al. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2013;58(1):120-7.
- Raman M, Ahmed I, Gillevet PM, Probert CS, Ratcliffe NM, Smith S, et al. Fecal microbiome and volatile organic compound metabolome in obese humans with nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11(7): 868-75.e1-3.
- Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Perez F, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. Hepatology 2015;63(3):764-75.
- Wong VW, Tse CH, Lam TT, Wong GL, Chim AM, Chu WC, et al. Molecular characterization of the fecal microbiota in patients with nonalcoholic steatohepatitis--a longitudinal study. PLoS One 2013;8(4):e62885.
- Delarue J, Lallès JP. Nonalcoholic fatty liver disease: roles of the gut and the liver and metabolic modulation by some dietary factors and especially long-chain n-3 PUFA. Mol Nutr Food Res 2016;60(1):147-59.
- Minemura M, Shimizu Y. Gut microbiota and liver diseases. World J Gastroenterol 2015; 21(6):1691-702.
- Loguercio C, De Simone T, Federico A, Terracciano F, Tuccillo C, Di Chicco M, et al. Gut-liver axis: a new point of attack to treat chronic liver damage? Am J Gastroenterol 2002;97(8): 2144-6.
- Nabavi S, Raftaf M, Somi MH, Rad AH, Jafarabadi MA. Probiotic yogurt improves body mass index and fasting insulin levels without affecting serum leptin and adiponectin levels in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). J Funct Foods 2015;18(1):684-91.
- Xue L, He J, Gao N, Lu X, Li M, Wu X, et al. Probiotics may delay the progression of non-alcoholic fatty liver disease by restoring the gut microbiota structure and improving intestinal endotoxemia. Sci Rep 2017;7(1):1-13.