

Non- Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı ile Kafein Alımı Arasındaki İlişki

The Relationship Between Non- Alcoholic Fatty Liver Disease and Caffeine Intake

İzel AKKAYA,¹ İlknur Gökçe YILDIRIM²

ÖZ

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), karaciğer hastalıkları arasında en sık görülenlerden biridir. Obezite, diyabet ve hipertansiyon gibi metabolik sendrom (MetS) bileşenleri ile yakından ilişkili olan NAYKH'nin görülme sıklığı, bu bileşenlerin prevalansının artışına paralel olarak tüm dünyada artmaktadır. NAYKH için henüz kanıtlanmış standart bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Hastalığın tedavisinin temelinde sağlıklı beslenme ve artmış fiziksel aktiveyi içeren yaşam tarzı değişiklikleri yer almaktadır. Kafein, başta çay, kahve olmak üzere kakao, çikolata, enerji içecekleri ve bazı ilaçlarda bulunan bir psikoaktif bileşendir. Yapılan çalışmalarda kafein alımının NAYKH oluşumu ve gelişiminde rol oynadığı rapor edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kafein; kahve; non- alkolik yağlı karaciğer hastalığı.

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common liver diseases. The prevalence of NAFLD is increasing worldwide in parallel with the increasing prevalence of metabolic syndrome components such as obesity, diabetes, and hypertension, with which it is closely associated. There is currently no established standard treatment for NAFLD. Lifestyle changes including healthy eating and increased physical activity are the cornerstone of managing the disease. Caffeine is a psychoactive compound found primarily in tea, coffee, cocoa, chocolate, energy drinks, and some medications. Studies have reported that caffeine intake plays a role in the formation and development of NAFLD.

Keywords: Caffeine; coffee; non-alcoholic fatty liver disease.

Giriş

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) fazla alkol tüketimi, bazı ilaçların kullanımı, viral hepatit, endokrin bozukluklar (polikistik over sendromu gibi) ve glikojen depo hastalıkları gibi ikincil nedenlerin yokluğunda hepatositlerde %5'ten fazla lipit birikimi olarak tanımlanmaktadır (1). NAYKH kronik karaciğer hastalıkları arasında en yaygın görülenlerden biridir (2). Dünya çapında NAYKH'nin görülme sıklığının %25 olduğu tahmin edilmektedir (3). NAYKH, MetS'in hepatic yansıması olarak düşünülmektedir (4). Kafein, dünyada en çok tüketilen psikoaktif maddelerden biridir. Kafein, 60'tan fazla bitkinin tohumlarında, yapraklarında ve meyvelerinde doğal olarak bulunan bir alkaloiddir. Kahve çekirdekleri ve çay yaprakları başta olmak üzere kola fıncığı, kakao çekirdeği, yerba mate ve guarana meyvesi yaygın ka-

fein kaynaklarıdır. Kahve, çay, alkolsüz içecekler, enerji içecekleri, çikolata ürünleri, bazı ilaçlar ve besin takviyeleri kafein içermektedir (5). Çay ve kahve başta olmak üzere birçok kafein kaynağı beslenmemizde önemli yer tutmaktadır. Kahve tüketiminin, hepatic steatoz ve fibrozisi hafifletmede etkili olduğu, ayrıca siroz ve hepatoselüler karsinom riskini azaltmada da fayda sağladığı belirtilmiştir (6).

Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanımı

NAYKH; fazla alkol tüketimi, bazı ilaçların kullanımı, viral hepatit, endokrin bozukluklar ve glikojen depo hastalıkları gibi ikincil nedenlerin yokluğunda hepatositlerde %5'ten fazla lipit birikimi olarak tanımlanmaktadır (1). NAYKH, non-alkolik steatoz ve non-alkolik

Geliş Tarihi/Received:29.09.2024 Kabul Tarihi/Accepted:23.01.2025 Çevrimiçi Yayın Tarihi/Availiable Online Date: 18.02.2025

¹Ankara Medipol Üniversitesi, izelakkaya_96@hotmail.com, 0000-0002-6127-1483

²Ankara Medipol Üniversitesi, gokceerdogan@yahoo.com, 0000-0001-8788-2242

Sorumlu yazar/Correspondence: İzel Akkaya

Cite this article as: Akkaya İ, Yıldırım G. İ The Relationship Between Non- Alcoholic Fatty Liver Disease and Caffeine Intake. J Health Pro Res 2025; 7(1): 48-56.

steatohepatit (NASH) şeklinde sınıflandırılmaktadır. Non-alkolik steatozda, karaciğer yağlanması görülmekte olup herhangi bir inflamasyon bulgusu mevcut değildir. NASH ise karaciğer yağlanmasıyla birlikte alkolik karaciğer hastalığında olduğu gibi hepatositlerde inflamasyon, Mallory cisimcikleri, balonlaşma, fibrozis gibi bulguların olduğu bir hastalıktır. NAYKH komplikasyon görülmeyen basit yağlanmadan NASH, fibrozis ve siroza kadar uzanan geniş bir hastalık yelpazesini kapsamaktadır (7). NAYKH, MetS'in hepatik yansıması olarak düşünülmektedir (4). MetS bileşenlerinden obezite, hiperglisemi, hipertansiyon ve dislipidemi hastalığın oluşma riskini arttırmaktadır (8).

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı tanımlamasındaki 'alkol dışı' ve 'yağlı' terimlerinin diyabeti olan hastalar ve belirlenen eşik değerlerin üzerinde alkol tüketen hastalar gibi risk altındaki olguların mevcut tanımlamalar ile yeterli tanı kriterlerini karşılamayıp klinik çalışmaların dışında tutulması ve tedavi için göz önünde bulundurulmaması sebebiyle 2020'de 22 farklı ülkeden uzmanların fikir birliğiyle NAYKH isminin "metabolik hastalık ilişkili yağlı karaciğer hastalığı [metabolic associated fatty liver disease (MAFLD)]" şeklinde değiştirilmesi önerilmiştir. MAFLD tanımının, metabolik disfonksiyonu daha iyi ifade ettiği ve yağlı karaciğer hastalığının patogenezi daha iyi açıkladığı düşünülmektedir. Bu tanıma göre; görüntüleme yöntemleri ve/veya karaciğer biyopsisi ile hepatositlerde anormal yağ birikimi tespit edilen hastalarda aşağıdaki kriterlerden en az birinin olması;

- Fazla kilolu veya obez olmak,
- Tip 2 diyabet varlığı,
- Metabolik disfonksiyon kriterlerinden en az ikisinin olması durumunda MAFLD tanısı konulmaktadır (9,10).

Metabolik disfonksiyon kriterleri ise şu şekildedir:

1. Bel çevresinin kadınlarda ≥ 88 cm, erkeklerde ≥ 102 cm olması,
2. Kan basıncının $\geq 130/85$ mm Hg veya belirli bir ilaç tedavisi alması,
3. Plazma trigliserit seviyesinin ≥ 150 mg/dL veya belirli bir ilaç tedavisi alması,
4. Plazma HDL seviyesinin kadınlar için < 50 mg/dL ve erkekler için < 40 mg/dL veya spesifik ilaç tedavisi alıyor olması,

5. Prediyabet varlığı
6. HOMA-IR değerinin $\geq 2,5$ olması,
7. Plazma Sensitif C-reaktif protein seviyesinin > 2 mg/L olmasıdır (11).

Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi

NAYKH prevalansı küresel olarak artış göstermektedir, 2030 yılına kadar karaciğer naklinin önde gelen nedeni olması ve sağlık harcamalarını arttırması beklenmektedir. Dünya çapında NAYKH'ın görülme sıklığının %25 olduğu ve bu oranın metabolik hastalığa sahip bireylerde daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Hastalığın tip 2 diyabetli ve ileri derecede obez hastalarda görülme sıklığı sırasıyla %75 ve %90'a çıkmaktadır (12). Hastalığın oluşmasında cinsiyetin etkisiyle ilgili sonuçların tutarsız olmasıyla birlikte hem erkek hem de kadınlarda NAYKH gelişebileceği belirtilmiştir. Birçok hasta 40-50 yaş aralığında tanı alırken ilerleyen yaş daha yüksek NASH ve fibrozis riskiyle ilişkilendirilmiştir (13). Ülkemizdeki obezite ve diyabet prevalansındaki artışa paralel olarak NAYKH prevalansının %30'un üzerinde olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye'de yapılan tarama çalışmalarında, NAYKH sıklığının %48-60 arasında olduğunun tespit edilmesi ülkemizin dünyada yüksek NAYKH prevalansına sahip ülkeler arasında yer aldığını göstermektedir (14). Genetik yatkınlık, kalıtsal metabolizma hastalıkları, ağır anemi, inflamatuvar bağırsak hastalığı, ağır malnütrisyon ve bariyatrik cerrahi de hastalığın oluşması ve ilerlemesinde risk faktörleri arasında bulunmaktadır (15).

Patogenezi

Hastalığın gelişimi karmaşık bir süreçtir ve henüz anlaşılabilmiştir (16). Günümüzde NAYKH' da karaciğer hasarının oluşmasının altında yatan mekanizmanın "çoklu vuruş hipotezi" modeliyle açıklanabileceği düşünülmektedir (3). İlk vuruş karaciğer yağında artışa yol açarken, sonraki çoklu faktörler inflamasyona yol açmaktadır. NAYKH'ın erken belirtisi karaciğerde insülin direncine bağlı oluşan trigliserit birikimidir ve bu durum hiperenerjik diyetler, hareketsiz yaşam tarzı ve genetik yatkınlık gibi faktörlerden önemli ölçüde etkilenmektedir. Karaciğerde yağ birikimi, yüksek serbest yağ asitleri, serbest kolesterol ve diğer lipid metabolitleri nedeniyle hepatoselüler hasar ile ilişkilendirilmiştir (16). İlk vuruş; oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin üretimi, mitokondriyal işlev bozuklukları, endoplazmik retikulum

stresi, adipokinlerin dengesinde bozulma ve interlökin [IL]-6, IL-8 ve Tümör Nekroz Faktörü (TNF)- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin rol oynadığı ikinci vuruşa neden olmaktadır. İnce bağırsak geçirgenliğinin, proinflamatuvar sitokin sekresyonu ve endoplazmik retikulum stresine sebep olan moleküllerin dolaşımdaki seviyelerinin artışıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Ayrıca genetik ve epigenetik faktörler, hepatositlerdeki yağ içeriği, inflamatuvar ortam ve enzimatik süreçler üzerinde etki göstermektedir. Pek çok faktörün sorumlu olduğu ikinci vuruş, hepatositlerde inflamasyon ve fibrozis gelişimini indüklemektedir (7).

Klinik Bulguları ve Tanı Yöntemleri

NAYKH hastalarının büyük çoğunluğunda herhangi bir semptom görülmez. Ancak bazı hastalarda karın sağ üst bölümünde ağrı, halsizlik, abdominal rahatsızlık gibi non-spesifik belirtilere rastlanmaktadır. Bazı hastalarda tespit edilebilen tek muayene bulgusu hepatomegali olduğundan hastalığın tanısı daha çok laboratuvar bulgularına dayanmaktadır. En sık karşılaşılan laboratuvar bulgusu transaminaz düzeylerinin yüksekliğidir. Bu hastalarda, hastalığın gelişmesinde ve ilerlemesinde rol oynayan insülin direncinin değerlendirilmesi önemlidir (17). NAYKH tanısında kadınlarda 20 gr/gün, erkeklerde 30 gr/gün üzerinde alkol tüketimi olması dışlama kriteridir (18). Karaciğer yağlanması spesifik semptomları olmadığından hastalığın teşhisinde radyolojik bulgular önem taşır. Klinikte tanı, başta ultrasonografi olmak üzere manyetik rezonans (MR) ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme yöntemleri ve karaciğer biyopsisi ile konulmaktadır (19,20). Bunların yanında Fibroscan, karaciğer hastalarında fibrozis derecesini belirlemek ve henüz tanı konulmamış bireylerde karaciğer hastalığının varlığını araştırmak için kullanılan mükemmel bir nonivaziv yöntem olarak düşünülmektedir. Tam olarak biyopsinin yerini alamasa da kronik karaciğer hastalıklarının tanı, izlem ve tedavi yönteminin belirlenmesinde önemli bir araç olduğu belirtilmiştir (21).

Tedavisi

Günümüzde Non-Alkollü Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) için etkinliği kanıtlanmış bir tedavi bulunmamaktadır (22). NAYKH tedavisinin temelini, diyet, vücut ağırlığı kaybı ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri oluşturmaktadır. Günlük enerji alımının 500-1000 kcal

azaltılmasının hepatik steatoz ve insülin direncini iyileştirdiği belirtilmiştir. Ayrıca NAYKH ile ilişkili ilerlemiş kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda haftada 150-200 dakikalık orta şiddette fiziksel aktivite önerilmektedir (23). Artan fiziksel aktivitenin, hepatik steatozu, visceral yağ dokusunu ve serbest yağ asitlerini azaltarak NASH ve karaciğer fibrozis riskini azaltabileceği gösterilmiştir. Hastalarda, Akdeniz diyetinin karaciğer yağlanması azalttığı ve insülin duyarlılığını iyileştirdiği belirtilmiştir. Akdeniz diyetinin tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asitlerinin alımını artırması ve doymuş yağ asitlerinin alımını azaltmasıyla hepatik lipogenezi ve hepatik steatozu azaltabileceği düşünülmektedir (24). Ancak, bu uzun vadeli yaşam tarzı değişikliklerini uygulayabilen hastaların oranı düşük olduğundan farmakolojik tedavi ihtiyacı ortaya çıkmaktadır (25). Şu an için NAYKH için onaylanmış bir ilaç bulunmamaktadır, ancak insülin direncini azaltan biguanidler ve glitazonlar gibi ilaçlar tedavide kullanılmaktadır (20,26).

Kafein

Tanımı

Kafein, dünyada en çok tüketilen psikoaktif maddelerdendir. Kafein, 60'tan fazla bitkinin tohumlarında, yapraklarında ve meyvelerinde doğal olarak bulunmaktadır. Kahve çekirdekleri ve çay yaprakları başta olmak üzere kola findeği, kakao çekirdeği, yerba mate ve guarana meyvesi yaygın kafein kaynaklarıdır. Kahve, çay, alkolsüz içecekler, enerji içecekleri, çikolata ürünleri, bazı ilaçlar ve besin takviyeleri kafein içermektedir (5). Kafein; genel adı 1,3,7 trimetilksantin olan pürin türevi bir bitkisel alkaloiddir. CH₈N₄O₂ kimyasal formülüne sahip olan kafein acı, beyaz ve kristalize yapıdadır. Suda çözünmesiyle birlikte kloroform, diklorometan ve metanol gibi organik çözücülerde daha iyi çözünmektedir (26).

Farmakolojisi ve Etki Mekanizması

Kafein, gastrointestinal sistemden hızlıca emilerek kana geçer ve burada albümine bağlanır. Emilimi öğünlerle yavaşlar ve tepe plazma konsantrasyonuna 1-1,5 saatte ulaşır (27). Hidrofilik ve lipofilik özellikleri sayesinde intraselüler sıvıda serbestçe dağılır ve kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçer. Karaciğerde sitokrom P450 sisteminin CYP1A2 enzimi ile metabolize edilen kafein, %95'ten fazlası demetilasyon reaksiyonlarıyla paraksantin (%80), teobramin

(%11) ve teofilin (%5) gibi metabolitlere dönüşür. Bu metabolitler, basit difüzyonla plasenta ve beyin dokularına ulaşabilir (28,29). Kafein metabolitleri böbrek tübülleri tarafından geri emilir ve alınan kafeinin %1-5'i değişmeden idrarla atılır (28). Yarılanma ömrü 3-5 saat arasında olup bireysel faktörlere (cinsiyet, sigara, gebelik vb.) göre değişebilir (28,30). Kafein, adenozeine benzer molekül yapısıyla adenozein reseptörlerine (A1, A2A, A2B, A3) bağlanarak antagonist etki göstermektedir. Kafeinin psikolojik ve fizyolojik uyarıcı etkileri, özellikle A1 ve A2A reseptörleri üzerindeki adenozeinin etkilerini baskılamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. A1 reseptörleri korteks, hipokampus ve hipotalamusta yoğunlaşırken, A2A reseptörleri dopamin açısından zengin olan striyatum gibi bölgelerde bulunmaktadır. Adenozein, nörotransmitter salınımını (glutamat, serotonin, asetilkolin, noradrenalin ve dopamin gibi) baskılayarak, kafein bu salınımı artırmaktadır (27).

Alımı

Kafein genellikle çay, kahve ve alkolsüz içeceklerin tüketilmesiyle alınır. Bu içeceklerin yanında çikolata ve kakao gibi yiyecekler, diyet ürünleri ve ağrı kesici ilaçlar da kafein içermektedir. Son yıllarda enerji içeceklerinin, sporcu içeceklerinin ve meyve sularının tüketiminin artmasıyla birlikte kafein alımı giderek yaygınlaşmaktadır (31). Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması (NHANES) 2003-2012 verilerine göre, 20 yaş ve üzeri ABD'li yetişkinlerin %75'inin kahve tükettiği bildirilmiştir. Kahve içenler arasında ortalama kahve tüketiminin 417 mL/gün olduğu tahmin edilmektedir. 2011-2016 yıllarına ait NHANES verileri ise 20 yaş üstü yetişkinlerin %20.8'inin çay tükettiğini rapor etmiştir. Çay içenlerin ortalama çay tüketiminin 91.6 g/gün olduğu tahmin edilmektedir (32) Ülkemizde 15 yaş ve üzeri bireylerin %88.3' ünün çayı, %31.2'sinin ise hazır granül kahve, filtre kahve ve Türk kahvesini her gün tükettiği Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2017 verilerinde bildirilmiştir (33).

Güvenilir Alım Düzeyi

Sağlıklı yetişkin bireylerde günde 400 mg'a kadar kafein alımı olumsuz yan etkiler ile ilişkilendirilmemiştir. Aynı zamanda orta düzey (400 mg'a kadar) kafein alımının uyanıklık ve fiziksel performansı artırdığı ve ruh halini olumlu etkilediği bilinirken yüksek düzeyde alındığında titreme, anksiyete ve bilişsel işlev bozukluğuna

sebebe olabilmektedir. Ancak kafein alımı olan bireylerde, kafeinin bırakılması durumunda baş ağrısı, halsizlik, huzursuzluk gibi semptomlarla karşılaşılabilir (34). EFSA yetişkinler için günde 400 mg'a kadar, çocuk ve adolesanlar için günde 3mg/kg kafein alımının güvenlik endişesine yol açmadığını bildirmiştir. Hamile olanlar için kafein alım düzeyleri günde 200 mg olarak belirlenmiştir (35).

Non Alkolic Yağlı Karaciğer Hastalığı ile Kafein Alımı Arasındaki İlişki

Kahvenin ya da kafeinin çeşitli mekanizmalar yoluyla hepatosit ve hepatik stellat hücreler (HSC) de antifibrotik etki gösterdiği belirtilmektedir (36). Kahvenin karaciğer fibrozisi üzerindeki pozitif etkilerinin içeriğindeki kafein ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bunun nedenlerini şu şekilde sıralayabiliriz:

- Kafeinin, karaciğer fibrozisinin temel araçları olan HSC'leri, A2a reseptörü antagonizması yoluyla inhibe ettiğinin düşünülmesi,
- Kahvenin içeriğindeki diğer bileşenlerin çok az miktarda olması,
- Kahve türleri ve üretim şekillerinde büyük değişikliklerin olması,
- Bazı araştırmalarda hem kahve hem de kafein alımının tutarlı etkilerinin olduğu görülürken kafein içermeyen kahvede herhangi bir etkinin görülmemesidir (37).

Kafeinin karaciğerdeki anti fibrotik etki mekanizması henüz kesinleşmemiştir. Ancak bazı çalışmalarda bu etki birtakım mekanizmalar ile açıklığa kavuşturulmaya çalışılmıştır. Güçlü bir antioksidan olarak işlev gören kafein bileşeni karaciğerdeki oksidatif stresi ve inflamasyonu azaltmaya yardımcı olabilir (38,39). Kafeinin adhezyon kinaz enziminin inhibisyonu yoluyla antifibrotik etki gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca kafeinin filamentöz aktin ve C AMP (siklik adenozein monofosfat) ekspresyonunun indüksiyonuna neden olduğu ve karaciğerdeki stellat hücrelerinin apoptozunu teşvik ettiği belirtilmiştir (38). Kafeinin, transforme edici büyüme faktörü-β (TGF-β1) ekspresyonunu aşağı regüle etme, SMAD2 proteininin parçalanmasını teşvik etme, SMAD3 protein fosforilasyonunu inhibe etme ve peroksizomla aktive edilen reseptör γ'yı (PPAR-γ) yukarı regüle etme gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla karaciğer fibrozisini baskılayabileceği bildirilmiştir (40). Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü (LDLR) protein seviyelerinin artışı NAYKH' in önlenmesi

ve tedavisi için önemli bir strateji olarak düşünülmektedir. Kafeinin düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) klirensindeki rolünü hem in vitro hem de in vivo olarak araştırmak için bir çalışma yapılmıştır. İn vitro çalışma sonuçlarında, kafeinin EGFR hücre dışı alanına doğrudan bağlanması ve EGFR-ERK1/2 sinyali yolunu aktive etmesi ile LDLR mRNA ve protein ekspresyonunun artırarak LDLR ekspresyonunu arttırabileceği gösterilmiştir. İn vivo çalışma sonuçlarında ise kafeinin yüksek yağlı diyetle indüklenen NAFLD'li ApoE KO farelerde yağlı karaciğer ve ilgili kan parametreleri ni belirgin şekilde iyileştirdiği bulunmuştur. Yazarlar, EGFR sinyalinin NAYKH'ın önlenmesi ve tedavisi için yeni bir hedef olabileceğini belirtmiştir (41). Kahve tüketiminin NAYKH ve karaciğer fibrozisi üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olup olmadığını incelemek için 11 epidemiyolojik çalışmanın dahil edildiği bir meta analiz gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma iki meta-analizden oluşmakla birlikte birincisi kahve içen ve içmeyenlerde kahve tüketiminin NAYKH üzerindeki etkisini incelemek, ikincisi ise kahve içen ve içmeyen NAYKH hastaları arasında karaciğer fibrozisi gelişme riskini araştırmak için yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda, düzenli kahve tüketimi olanlarda NAYKH gelişme riskinin %23 daha düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca, daha önce NAYKH tanısı almış hastalar içinde her gün kahve içenlerde içmeyenlere kıyasla fibrozis gelişme riskinin %32 oranında azaldığı görülmüştür (42). Molloy ve arkadaşları tarafından kahvenin içeriğindeki kafein ile NAYKH prevalansı ve şiddeti arasındaki ilişkiyi incelemek için çalışmaya NAYKH tanısı almış 306 birey katılmıştır. Bireylerin kahve tüketimleri, yalnızca kafeinli kahvelerin hiç tüketilmemesinden günde 6 veya daha fazla fincana kadar tüketilmesi şeklinde tüketim sıklıklarıyla belirlenmiştir. Ayrıca kahveden gelen günlük kafein miktarı hesaplanmıştır. Sonuç olarak, kahveden alınan kafein miktarının artmasının ilerlemiş fibrozis riskinin önemli ölçüde azalmasına neden olduğu görülmüştür (43). NAYKH histolojik şiddeti açısından kahve tüketimi ile insülin direnci arasındaki ilişkinin incelendiği kesitsel bir çalışmaya NAYKH veya NASH tanısı almış 18 yaş ve üzeri 782 yetişkin birey dahil edilmiştir. Kahve tüketimi günlük ortalama fincan sayısı olarak bildirilmiş olup bu sayı 5 ile sınırlandırılmıştır. Ayrıca kahve türleri kafeinli ve kafeinsiz olarak ayrılmıştır. Çalışmanın sonucunda, HOMA-

IR<4,3 olarak tanımlanan daha düşük insülin direnci durumuna sahip olan hastalarda ilerlemiş fibrozis olasılığı daha düşük bulunmuşken daha yüksek HOMA-IR değerine sahip hastalar arasında kahvenin ilerlemiş fibrozis üzerinde koruyucu bir etkisi olmadığı saptanmıştır. Buna neden olarak daha fazla insülin direncinin hepatik fibrozis üzerindeki zararlı etkilerinin kahvenin hepatik fibrozis üzerindeki faydalı etkilerini engelleyebileceği düşünülmektedir (44). Tersine, bazı insan çalışmaları kahve tüketimi ile karaciğer steatozu arasında önemli bir korelasyon kurmamıştır. Bazı insan çalışmalarında ise kahve tüketimi ile karaciğer yağlanması arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır (45,46). Kafein alımının NAYKH'ın prevalansı veya hepatik fibrozisi üzerindeki etkisini incelemek için 20.064 katılımcının dahil edildiği bir meta-analiz yapılmıştır. Çalışma sonucunda, toplam kafein alımının NAYKH'ın yaygınlığı veya hepatik fibrozisi ile ilişkili olmadığı bulunmuştur (46). NAYKH ve tip 2 diyabeti olan hastalarda kafein ve/veya klorojenik asit dahil olmak üzere ana kahve bileşenleri takviyesinin hepatik, metabolik ve inflamatuvar indeksler üzerindeki etkilerinin incelendiği randomize bir çalışmada; katılımcılara, günlük 200 mg klorojenik asit, 200 mg kafein, 200 mg klorojenik asit ile 200 mg kafein, plasebo (nişasta) takviyeleri uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda, hepatik yağın, sertliğin ve diğer hepatik sonuçların hafifletilmesinde klorojenik asit ve kafeinin plaseboya karşı üstün olmadığı görülmüştür. Plaseboya kıyasla kafein grubundaki toplam kolesterol düzeyinin daha düşük olması ve klorojenik asitle kafein grubundaki insülin düzeyinin daha yüksek olması dışında, tedavi grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (47). Kahve tüketimiyle NAYKH başlangıcı arasındaki ilişkinin değerlendirildiği ve kahve tüketiminin fibrozis üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, kahve türlerinin tamamı ayda bir kereden az, haftada bir kereden az, haftada 1-2 kez, haftada 3-6 kez, günde 1-2 kez, günde 3-5 kez ve günde 5 kereden fazla şeklinde tüketim sıklıklarıyla beraber değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda, kahve tüketimiyle NAYKH başlangıcı arasında ilişki bulunamamışken günde 3 fincan ve üzerinde kahve tüketiminin 2. evre ve üzeri fibrozisli bireylerde daha düşük olduğu gözlenmiştir (48). Mets'li hastalarda içecek tüketimi ile NAYKH arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için 505 Mets'li (341'i NAYKH tanısı almış) hasta üzerinde bir çalışma yapılmıştır. Katılım

cıların içecek tüketim alışkanlıklarını saptamak için kahve, çay, kakao/çikolata ve meşrubat gibi içecek türlerini, sıklığını ve miktarını kapsayan bir anket formu uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda, NAYKH tanısı almış ve almamış bireylerin içecek tüketim alışkanlıkları benzer bulunmuştur. Kahve, çay, kakao/çikolata veya meşrubat tüketimi ile NAYKH arasında net bir ilişki bulunmamışken günde 3 fincandan fazla kahve tüketimi NAYKH prevalansı ile ilişkilendirilmiştir (49). Adipositokinlerin karaciğer hastalığının gelişiminde önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Leptin, karaciğer fibrozisinin yanı sıra inflamatuvar durumun da önemli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Hiperleptineminin proinflamatuvar durumun başlıca faktörlerinden biri olduğu bildirildiğinden leptinin NASH gelişimindeki birçok etkenden biri olduğu düşünülmektedir. Kahve ve yeşil çay tüketiminin hepatik steatoz üzerindeki etkisini araştırmak için yapılan çalışmaya 1024 Japon erkek işçisi dahil edilmiştir. Hem kahve hem de yeşil çay tüketimi; düzenli içmeyen, günde 1-2 fincan (150- 200ml) ve günde ≥ 3 fincan tüketim sıklıklarıyla değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda, 265 bireye hepatik steatoz tanısı konulmuştur. Günde 3 fincandan fazla kahve tüketen bireylerde düzenli kahve tüketmeyenlere kıyasla hepatik steatoz görülme sıklığı anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ancak yeşil çay tüketimi ile hepatik steatoz görülme sıklığı arasında bir ilişki bulunamamıştır. Leptin seviyelerinin hepatik steatozun şiddeti arttıkça yükseldiği ve kahve tüketimi arttıkça bu seviyelerin düştüğü görülmüştür (50). Kahve türü ve hazırlanma yöntemi, kahvenin NAFLD progresyonu üzerindeki koruyucu etkisini belirlemede önemli bir faktör olabileceği belirtilmiştir. Hazırlama yöntemlerindeki farklılıklar kahvenin bileşiminde etkilemektedir. Filtrasyon işlemi kahvenin kahveol ile kafestol içeriğini önemli ölçüde azaltmakla birlikte espresso hazırlama yöntemiyle kıyaslandığında klorojenik asidi daha iyi koruduğu görülmüştür. Kahve ve diğer kafeinli içeceklerin Avrupalı morbid obez hastaların karaciğer fibrozisi üzerindeki etkisini belirlemek adına bariatrik cerrahi geçirmiş NAYKH'lı 195 morbid obez hastanın dahil edildiği bir çalışma yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda, düzenli filtre kahve tüketiminin karaciğer fibrozis şiddetini azalttığı görülmüştür, ancak espresso kahve ile fibrosiz arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Yazarlar, hepatoprotektif rol oynayan potansiyel olarak fay-

dalı bileşiklerin filtre kahvede bulunduğunu ancak espresso kahvede bulunmadığını ileri sürmüştür (51).

Sonuç ve Öneriler

MetS bileşenleri ile yakından ilişkili olan NAYKH son yıllarda görülme sıklığı giderek artan ciddi bir hastalıktır. Bu nedenle hastalığın önlenmesi ve tedavisi önem taşımaktadır. Henüz hastalığın tedavisi için etkinliği kanıtlanmış bir tedavi yöntemi mevcut değildir. Hastalığın tedavisinde sağlıklı beslenme, vücut ağırlığı kaybı ve fiziksel aktivitenin artırılması gibi sağlıklı yaşam tarzı değişikliklerinin temel oluşturulmaktadır. Günümüzde kafeinin NAYKH'in gelişmesi, ilerlemesi ve şiddeti ile ilişkisini incelemek adına çalışmalar yapılmaktadır. Çalışmaların bazılarında kahve ve/veya kafein alımının NAYKH üzerinde olumlu etkiler oluşturabileceği bulunmuşken bazılarında kahve ve/veya kafein alımı ile NAYKH arasında bir ilişki bulunamamıştır. Yapılan çalışmaların çoğunda kahve tüketiminin saptanması için günde kaç fincan kahve tüketildiği araştırılmıştır, ancak hangi kahve türünün tüketildiği, kahvenin hazırlanma yöntemi veya tüketilen kahvenin kafeinli veya kafeinsiz olduğu incelenmemiştir. Kafeinin NAYKH tedavisinde etkinliği için belirlenmiş bir doz bulunmamaktadır. Ancak bazı çalışmalarda 3 fincan ve üzerinde kahve tüketiminin NAYKH'in gelişimi ve ilerlemesinde koruyucu olabileceği saptanmıştır. EFSA sağlıklı yetişkinler için 400 mg/güne kadar kafein alımının herhangi bir olumsuz etkiye yol açmadığını bildirmiştir. Kafeinin NAYKH üzerindeki etki mekanizmalarının daha iyi anlaşılabilmesi ve hangi kahve türünün, miktarının ve hazırlama yönteminin hastalık üzerinde faydalı etkiye neden olabileceğini anlamak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

- [1] Li W, Alazawi W. Non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical Medicine*. 2020;20(5):509–12.
- [2] Teng ML-P, Ng CH, Huang DQ, Chan KE, Tan DJ-H, Lim WH, et al. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Molecular Hepatology*. 2023;29:32–42.
- [3] Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pinter T, Yang W, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocrine Disorders*. 2022;22:63.

- [4] Wijarnpreecha K, Aby ES, Ahmed A, Kim D. Evaluation and management of extrahepatic manifestations of nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Molecular Hepatology*. 2021;27(2):221–35.
- [5] Harpaz E, Tamir S, Weinstein A, Weinstein Y. The effect of caffeine on energy balance. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 2017;28:1–10.
- [6] Ebadi M, Ip S, Bhanji RA, Montano-Loza AJ. Effect of Coffee Consumption on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Incidence, Prevalence and Risk of Significant Liver Fibrosis: Systematic Review with Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 2021;13(9):3042.
- [7] Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016;65(8):1038-48.
- [8] Kim D, Touros A, Kim WR. Nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Clinics in Liver Disease*. 2018;22:133–40.
- [9] Eslam M, Newsome PN, Sarin SK. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73:202-9.
- [10] Eslam M, Sanyal AJ, George J. International Consensus Panel. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020;158:1999-2014.e1.
- [11] Karaköse M. Dispepsiyle başvuran hastalarda metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD) sıklığının araştırılması. Erzurum: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2023.
- [12] Grander C, Grabherr F, Tilg H. Non-alcoholic fatty liver disease: pathophysiological concepts and treatment options. *Cardiovascular Research*. 2023;119:1787-98.
- [13] Berardo C, Di Pasqua LG, Cagna M, Richelmi P, Vairetti M, Ferrigno A. Nonalcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: current issues and future perspectives in preclinical and clinical research. *International Journal of Molecular Sci*. 2020;21(1):1-30.
- [14] Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği. Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD) Klinik Rehberi. Yayınlanma tarihi 2021.
- [15] Tamer F, Nergiz Ünal R. Non-alcoholic hepatic steatosis and dietary saturated fatty acids: A current overview of possible mechanisms. *Akdeniz Medical Journal*. 2019;7:123–9.
- [16] Anania C, Perla FM, Olivero F, Pacifico L, Chiesa C. Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2018;24:2083-94.
- [17] Uçar K. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında kafein tüketiminin serum CK18 proteinine etkisi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2018.
- [18] Yapalı S, Çiçek B. Yağlı karaciğer hastalığı: Yeni terminolojilerin anlaşılması ve klinik yönetim. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*. 2023;25(3):133-144.
- [19] Younossi ZM. Review article: Current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Alimentary Pharmacology Therapeutics*. 2008;28:2–12.
- [20] Oh MK, Winn J, Poordad F. Review article: Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary Pharmacology Therapeutics*. 2008;28:503–22.
- [21] Özen Alahdab Y, Yılmaz Y. Transient elastografi (Fibroscan®): Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde yeni ufuk. *Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul. Mart 2013*.
- [22] Oseini AM, Sanyal AJ. Therapies in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Liver International*. 2017;37:97–103.
- [23] Rong L, Zou J, Ran W, Qi X, Chen Y, Cui H, et al. Advancements in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Frontiers in Endocrinology*. 2023;13: 1087260.
- [24] Jennison E, Patel J, Scorletti E, Byrne CD. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgraduate Medical Journal*. 2019;95:314–22.
- [25] Šmíd V, Dvořák K, Šedivý P, Kosek V, Leníček M, Dezortová M, et al. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on lipid-metabolism in patients with metabolic syndrome and NAFLD. *Hepatology Communications*. 2022;6(6): 1336-49.
- [26] Arpacık Y. Atık suda kafein analizi için sıvı kromatografisi-ardışık kütle spektrometresi ile yöntem geliştirilmesi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü, 2019
- [27] McLellan TM, Caldwell JA, Lieberman HR. A review of caffeine's effects on cognitive,

- physical and occupational performance. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2016;71:294–312.
- [28] Mejia EG, Ramirez-Mares MV. Impact of caffeine and coffee on our health. *Trends in Endocrinology Metabolism*. 2014;25(10):489–92.
- [29] Magkos F, Kavouras SA. Caffeine use in sports, pharmacokinetics in man, and cellular mechanisms of action. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2005;45(7-8):535–62.
- [30] Uçar K, Göktaş Z. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve kafein. *Journal of Nutrition and Dietetics*. 2018;46(2):183–91.
- [31] Senta I, Gracia-Lor E, Borsotti A, Zucato E, Castiglioni S. Wastewater analysis to monitor use of caffeine and nicotine and evaluation of their metabolites as biomarkers for population size assessment. *Water Research*. 2015;74:23–33.
- [32] Rehm CD, Ratliff JC, Riedt CS, Drewnowski A. Coffee consumption among adults in the United States by demographic variables and purchase location: Analyses of NHANES 2011-2016 data. *Nutrients*. 2020;12(8):2463.
- [33] Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması. 15 Yaş ve Üzeri Bireylerde Besin Tüketim Sıklığı Dağılımı, 2017. Yayınlanma tarihi 2019.
- [34] European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the Safety of Caffeine. <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4102>. Yayınlanma tarihi 27.05.2015
- [35] Verster JC, Koenig J. Caffeine intake and its sources: A review of national representative studies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2018;58(8):1250–9.
- [36] Saab S, Mallam D, Cox 2nd GA, Tong MJ. Impact of coffee on liver diseases: a systematic review. *Liver International*. 2014;34(4):495–504.
- [37] Feld JJ, Lavoie EG, Fausther M, Dranoff JA. I drink for my liver, Doc: emerging evidence that coffee prevents cirrhosis. *F1000Res*. 2015;4:95.
- [38] Okano J, Nagahara T, Matsumoto K, Murawaki Y. Caffeine inhibits the proliferation of liver cancer cells and activates the MEK/ERK/EGFR signalling pathway. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008;102(6):543-551.
- [39] McMahon M, Itoh K, Yamamoto M, Chanas SA, Henderson CJ, McLellan LI, et al. The Cap'n'Collar basic leucine zipper transcription factor Nrf2 (NF-E2 p45-related factor 2) controls both constitutive and inducible expression of intestinal detoxification and glutathione biosynthetic enzymes. *Cancer Res*. 2001;61(8):3299-3307.
- [40] Gressner OA, Lahme B, Rehbein K, Siluschek M, Weiskirchen R, Gressner AM. Pharmacological application of caffeine inhibits TGFbeta-stimulated connective tissue growth factor expression in hepatocytes via PPAR-gamma and SMAD2/3-dependent pathways. *J Hepatol*. 2008;49(5):758-767.
- [41] Huang YW, Wang LT, Zhang M, Nie Y, Yang JB, Meng WL, et al. Caffeine can alleviate non-alcoholic fatty liver disease by augmenting LDLR expression via targeting EGFR. *Food & Function*. 2023 Apr 3;14(7):3269-3278.
- [42] Hayat U, Siddiqui AA, Okut H, Afroz S, Tasleem S, Haris A. The effect of coffee consumption on the non-alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis: A meta-analysis of 11 epidemiological studies. *Ann Hepatol*. 2021 Jan-Feb;20:100254.
- [43] Molloy JW, Calcagno CJ, Williams CD, Jones FJ, Torres DM, Harrison SA. Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis. *Hepatology*. 2012;55(2):429-436.
- [44] Bambha K, Wilson L, Unalp A, Lomboa R, Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, et al. Coffee consumption in NAFLD patients with lower insulin resistance is associated with lower risk of severe fibrosis. *Hepatology*. 2012 Oct;56():242A.
- [45] Chen S, Teoh NC, Chitturi S, Farrell GC. Coffee and non-alcoholic fatty liver disease: brewing evidence for hepatoprotection? *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(3):435-441
- [46] Shen H, Rodriguez AC, Shiani A, Lipka S, Shahzad G, Kumar A, et al. Association between caffeine consumption and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Gastroenterol*. 2016;9(2):113-120.
- [47] Mansour A, Mohajeri-Tehrani MR, Samadi M, Qorbani M, Merat S, Adibi H, et al. Effects of supplementation with main coffee components including caffeine and/or chlorogenic acid on hepatic, metabolic, and inflammatory indices in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes. *Nutrition Journal*. 2021;20(1):35.
- [48] Zelber-Sagi S, Salomone F, Webb M, Lotan R, Yeshua H, Halpern Z, et al. Coffee consumption and nonalcoholic fatty liver onset:

[49] a prospective study in the general population. *Transl Res* 2015;165(3):428-436.

[50] Kositamongkol C, Ngaohirunpat S, Samchusri S, Chaisathaphol T, Srivanichakorn W, Washirasaksiri C, et al. Beverage consumption in patients with metabolic syndrome and its association with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *Frontiers in Nutrition*. 2024 Jan 22;11:1257969.

[51] Imatoh T, Kamimura S, Miyazaki M. Coffee but not green tea consumption is associ-

ated with prevalence and severity of hepatic steatosis: the impact on leptin level. *European Journal of Clinical Nutrition* 2015 March 25;69(9):1023-1027.

[52] Anty R, Marjoux S, Iannelli A, Patoureaux S, Schneck AS, Bonnafous S, et al. Regular coffee but not espresso drinking is protective against fibrosis in a cohort mainly composed of morbidly obese European women with NAFLD undergoing bariatric surgery. *Journal of Hepatology*. 2012;57(5):1090-6.