

## Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı ve Kafein

### *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Caffeine*

Kübra Uçar<sup>1</sup>, Zeynep Göktaş<sup>2</sup>

Geliş tarihi/Received: 11.06.2018 • Kabul tarihi/Accepted: 15.08.2018

#### ÖZET

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), viral enfeksiyon, önemli miktarda alkol alımı (kadınlar için 10 g/gün, erkekler için 20 g/gün) ve karaciğer hastalığının herhangi bir etiolojisi olmaksızın hepatositlerde %5'in üzerinde yağ birikimi olarak tanımlanır. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının prevalansı, obezite, insülin direnci ve metabolik sendrom (MetS)'un diğer bileşenleri ile doğru orantılıdır. Karaciğer dışında komplikasyonlara da neden olan NAYKH'nin gelişimi, ilerlemesi ve tedavisi üzerine yapılan çalışmalar artış göstermiştir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda kahve tüketiminin karaciğeri koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Kahvenin içeriğindeki kafeinin, hepatosit ve hepatik stellat hücrelerde (HSC) çeşitli mekanizmalarla anti-fibrotik etki gösterdiği belirtilmektedir. Bu derlemenin amacı, NAYKH'da kafeinin koruyucu etkisini güncel literatüre dayanarak incelemektir.

*Anahtar kelimeler: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, kafein, kahve*

#### ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is defined as over 5% lipid accumulation in hepatocytes without viral infection, a significant amount of alcohol intake (10 g/day for women, 20 g/day for men) and any other etiology of liver disease. Non-alcoholic fatty liver disease prevalence is directly proportional to obesity, insulin resistance and other components of the metabolic syndrome (MetS). Research on development, progression and treatment of NAFLD, which also causes complications outside of the liver, have increased. Recent research have shown that coffee consumption has a protective effect on the liver. It has been reported that caffeine from coffee has anti-fibrotic activity with various mechanisms in hepatocytes and hepatic stellate cells (HSC). The purpose of this review is to examine the protective effects of caffeine on NAFLD based on current literature.

*Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease, caffeine, coffee*

#### GİRİŞ

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), viral enfeksiyon, önemli miktarda alkol alımı (kadınlar için 10 g/gün, erkekler için 20 g/gün) ve karaciğer hastalığının herhangi bir etiolojisi olmaksızın

hepatositlerde %5'in üzerinde yağ birikimi olarak tanımlanır (1). Karaciğer enzimlerindeki yükselmenin en yaygın nedenlerindedir. Basit steatozdan non-alkolik steatohepatit (NASH), fibroz, siroz ve

1. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye  
• <https://orcid.org/0000-0001-5970-9784>

2. **İletişim/Correspondence:** Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye  
E-posta: zeynep.goktas@hacettepe.edu.tr • <https://orcid.org/0000-0001-7241-8017>

hepatoselüler karsinomaya kadar ilerleyebilen geniş spektrumlu bir karaciğer hasarıdır. Basit steatoz ilerleyici olmayan iyi seyir gösterirken, NASH ise fibroz ve siroz gelişme riski olan ilerleyici bir durumdur (2) ve sadece karaciğer ile ilişkili morbidite ve mortalite ile sınırlı olmaması multisistem bir hastalık olduğunu göstermektedir (3). Kesitsel verilere dayanarak batı tarzı beslenen yetişkinlerin %20-30'unda NAYKH'nın, %2-5'inde NASH gibi hastalığın bir alt grubunun olduğu ve %1-2'sinde ise NASH'ın siroza ilerleme riski olabildiği belirtilmiştir (4). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı prevalansı tip 2 diyabetli bireylerde %70'lere kadar çıkabilmekte (1) en sık 60'lı yaşlarda olmakla birlikte her yaş grubunda hem kadın hem de erkeklerde görülebilmektedir (3,5). Avrupa'da her yıl karaciğer sirozundan yaklaşık 170.000, karaciğer kanserinden ise 47.000 kişi hayatını kaybetmektedir (1). Ultrason, bilgisayarlı tomografi ya da manyetik rezonans görüntüleme gibi görüntüleme teknikleriyle NAYKH teşhis edilebilir. Ancak NASH'ın hepatoselüler balonlaşma, mallory cisimcikleri, inflamasyon, fibroz başlangıcı gibi özelliklerini ve varlığını belirlemek için karaciğer biyopsisi gerekir (4).

Hepatik steatoz ve NASH için en önemli risk etmeni obezitedir (6). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının görülme sıklığı obezite, insülin direnci ve metabolik sendrom (MetS)'un diğer bileşenleri ile doğru orantılıdır (4). Hastanede yatan hastalarla yapılan bir çalışmada NAYKH olan bireylerin oranı %20 olarak bulunmuştur. Obezite prevalansı NAYKH olmayan bireylerde %16.7 iken olan bireylerde %53.31'dir. Ayrıca NAYKH olan bireylerin yaklaşık %61'inde MetS'un olduğu saptanmıştır (7).

Genetik etmenlerle birlikte kötü beslenme (yüksek yağ ve fruktoz alımı-fruktozun doğal besinlerle alımına kıyasla özellikle ticari olarak kullanılan mısır şurubundan elde edilen formu) karaciğerde yağ birikimini ve fibroz riskini artırarak NAYKH'nın gelişimi ve ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır (3). Farmakolojik ajanların NASH tedavisinde olumlu etkileri görülse de uzun süreli koruyuculuğu konusunda şüpheler bulunmaktadır (8). Dolayısıyla

beslenme ve egzersiz ile yapılan yaşam tarzındaki değişiklik tedavinin birinci basamağıdır (8). Diyetin ve besin bileşiminin NAYKH'da bu derece önemli olması, birçok araştırma yapılmasını sağlamıştır (8-12). Bu yönde araştırılan konulardan biri de kafeindir. Kafein, doğal olarak birçok bitkinin yapısında bulunan alkaloid bir maddedir. Kahve ve çay başta olmak üzere çikolata, kola, enerji içeceği gibi birçok yiyecek, içecek ve ilaçlarla vücuda alınabilmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda kahve tüketiminin karaciğer enzimlerinde düşüş sağladığı ve düşük fibrozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (13-18). Kahvenin koruyucu etkisinin yapısındaki aktif bileşiklerden biri olan kafeinden kaynaklandığı düşünülmektedir (19).

Bu derlemenin amacı, NAYKH'da kafeinin koruyucu etkisini güncel literatüre dayanarak incelemektir.

### **Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Patogenezi**

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, MetS bileşenleri ile yakın ilişkilidir. Gittikçe artan prevalansı da göz önüne alındığında gelişiminin altında yatan mekanizmaların anlaşılması çok önemlidir. Hastalığın gelişimi ve ilerlemesinde ilk olarak "çift vuruş hipotezi" kabul görmüştür (20). Ancak bu hipotez moleküler ve metabolik değişiklikleri açıklamada yetersiz olduğu için günümüzde "çoklu vuruş hipotezi" kabul görmektedir. Hipoteze göre, trigliseritlerin yıkımı ile açığa çıkan serbest yağ asitlerinin karaciğerde artışı ilk vuruştur. İlk vuruştan insülin direnci sorumludur. İnsülin direncinin hastalığın patogenezindeki bu önemli rolü, NAYKH ile MetS arasındaki yakın ilişkiyi açıklamaktadır (21). İlk vuruşun etkisiyle oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin üretimi, endoplazmik retikulum stresi, mitokondriyal işlev bozuklukları, adipokin dengesinde bozulma ve pro-inflamatuvar sitokinlerin (Tümör Nekroz Faktörü [TNF]- $\alpha$ , İnterlökin [IL]-6, IL-8 gibi) sorumlu olduğu ikinci vuruş gerçekleşmektedir. İnce bağırsak geçirgenliğinin, pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımına, endoplazmik retikulum stresine ve inflamasyona neden olan moleküllerin dolaşımdaki düzeylerini arttırabileceği

ileri sürülmektedir. Ayrıca genetik etmenler veya epigenetik değişiklikler, hepatositlerin yağ içeriğini, enzimatik süreçleri ve inflamatuvar ortamı etkilemektedir. Birçok etmenin sorumlu olduğu ikinci vuruşun etkisiyle hepatositlerde inflamasyon ve fibroz oluşumu aktive edilmektedir (2).

### Kafein

Kafein, birçok bitki türünün yapısında doğal olarak bulunan alkaloid bir maddedir (22). Tüm dünyada yaygın olarak başta kahve, çay olmak üzere çikolata, kola ve enerji içecekleri gibi çok sayıda yiyecek-içeceklerle, ek olarak veya ilaçlarla alınmaktadır (23-

25). Tablo 1’de kafein içeren bazı yiyecek, içecek ve ilaçların porsiyon miktarları ve ortalama kafein içerikleri verilmiştir. Günlük 400 mg’a kadar kafein alımının ruh halini olumlu etkilediği, uyanıklık ve fiziksel performansı arttırdığı bilinirken, daha yüksek düzeydeki alım bilişsel bozukluk, seğirme, titreme ve anksiyeteye neden olabilmektedir. Ancak kafein tüketen bireylerde, kafeinin bırakılması halinde baş ağrısı, yorgunluk, keyifsizlik gibi semptomlar görülebilmektedir. Psikoaktif ilaçlarla benzer etki göstermesine rağmen kafein, ciddi bir tehlike arz etmediğinden genellikle ilaç olarak sayılmamaktadır (26).

**Tablo 1.** Bazı yiyecek, içecek ve ilaçların tahmini kafein içerikleri (24,27)

Çeşit	Porsiyon (mL)	Kafein içeriği (mg)
<b>Kahve</b>		
Filtre	150	90-150
Instant	150	40-108
Kafeinsiz	150	2-5
Espresso	30	50-150
<b>Çay</b>		
1 dakika demlenmiş	150	9-33
5 dakika demlenmiş	150	20-50
Siyah kafeinsiz	240	2-5
Yeşil çay	240	25-50
Kokulu siyah çay	240	21-64
Beyaz çay	240	15
Buzlu çay	350	22-36
<b>Çikolata</b>		
Çikolatalı süt	235	2-7
Sütlü çikolata	30	1-15
Sıcak kakao	175	2-8
<b>Kola</b>		
Coca-Cola	350	35
Diyet Coca-Cola	350	47
Pepsi	350	38
Diyet Pepsi	350	36
<b>Kafeinli alkollü içecekler</b>	30	3-9
<b>Kafeinli enerji içecekleri</b>	245-700	33-400
<b>İlaçlar</b>		
Excedrin	1 tablet	65
NoDoz	1 tablet	200

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 12-19 yaş arası çocuk ve adölesanların %71'inin gün içerisinde kafein tükettikleri, bu yaş grubunda ortalama kafein alımının 78.3 mg olduğu NHANES 2001-10 verilerinde görülmüştür (28). Aynı verilere göre, ABD'de 19 yaş üstü bireylerin %89'unun yiyecek ve içeceklerle (destekler ve ilaçlar hariç) kafein aldığı, bu yaş grubundaki bireylerin günlük ortalama kafein alımının 211 mg olduğu tahmin edilmektedir. Kafein alanların %46'sı kafeini tek seferde aldığı, alınan kafeinin %98'i içeceklerle (kahve ~%64, çay ~%16, alkolsüz içecekler ~%18) sağlandığı belirtilmektedir (22). Ayrıca ABD'de yaş ayrımı yapılmaksızın tüm nüfusun %87'sinin düzenli olarak kafeinli içecekler tükettiği ve günlük ortalama kafein alımının 193 mg olduğu tahmin edilmektedir. En yüksek alım, günlük ortalama 336 mg ile 35-54 yaş arası erkeklerde (23). Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2010 verilerine göre, ülkemizde 20 yaş ve üzeri bireylerin %92.9'u çayı, %21.3'ü kahve ve neskafeyi her gün tüketmektedir (29). Türkiye'de 20-60 yaş arası bireylerin dahil edildiği bir çalışmada, ortalama kafein alımı  $150.0 \pm 122.06$  mg olarak bulunmuştur (30).

Kafein güvenliği üzerine yapılan kapsamlı incelemelere göre, sağlıklı yetişkin bireylerin günlük 400 mg'a kadar kafein alımının olumsuz yan etkilerle ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Orta düzeyde kafein tüketen bireylerde toksisite, kemik durumu ve kalsiyum dengesi, kardiyovasküler etkiler ve davranışsal değişiklikler bakımından olumsuz durumlar saptanmamış, ancak erkeklerde üremeyi etkilediği ya da kanser görülme sıklığını arttırdığı belirlenmiştir (31-33). Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (The European Food Safety Authority-EFSA), yetişkin bir birey için günlük ortalama 400 mg kafein alımının yan etkilere neden olmadığını doğrulamıştır. Kanada Hükümeti en fazla kafein alımı, hamilelik planlayan, hamile olan veya emziren kadınlar için 300 mg/gün, 4-6 yaş için 45 mg/gün, 7-9 yaş için 62.5 mg/gün, 10-12 yaş için 85 mg/gün, 13-18 yaş arası için 2.5 mg/kg/gün, 12 yaş ve altındaki çocuklar için ise kısıtlama yapılmasını önermektedir (33,34).

**Kafeinin Farmakolojisi:** Kafein (1,3,7-trimetilksantin), ana bileşik olan ksantin üzerine üç metil grubunun yerleşmesiyle oluşur (24). Kimyasal formülü  $C_8H_{10}N_4O_2$ 'dir. Oral olarak alındığında gastrointestinal sistem aracılığıyla tamamı hızlıca emilir (26). Kafein öğün ile birlikte tüketildiğinde emilim daha yavaş gerçekleşir (24). Tepe plazma düzeyi için gerekli süre bireysel farklılıklara bağlı olarak 15-120 dakika arasında değişmektedir. Ancak çoğu bireyde kafeinin tüketilmesinden sonra yaklaşık 30-60 dakika içerisinde tepe plazma düzeyine ulaşır (26). Kafeinin %10-35'i plazma proteinlerine bağlıdır (23). Dolaşımdaki kafein hızlıca tüm dokulara dağıtılır ve kan-beyin bariyerini geçerek etkilerini gösterir (24).

İnsanlarda 25'ten fazla kafein metaboliti tanımlanmıştır. Başlıca metabolik yolu sitokrom P450 karaciğer enzim sistemidir. Kafein bu yolla temelde 3 aktif metabolite parçalanır: Bunlar paraksantin (%80), teobromin (%10), teofilin (%4) dir (23). Karaciğer, metil gruplarının çıkarılmasıyla bu üç metaboliti ksantine parçalar. Ksantin, ya idrarla atılır ya da vücutta tekrar kullanılır (26). Dolaşımdaki kafeinin ortalama yarı ömrü (alınanın yarısının vücuttan atımı) 3-5 saattir. Bu sayede birçok doku ile uzun süre etkileşime girebilir (24). Kafeinin yarı ömrü birçok etmene bağlı olarak değişebilmektedir. Karaciğer hastalığı olan bireylerde artarken, sigara içenlerde (%50) azalmaktadır. Doğum kontrol hapı kullanan kadınlarda iki katına çıkmakta, gebelik döneminde de artmaktadır. Yüksek doz kafein alımında da yarılanma ömrü uzar (26). Yeni doğanlarda karaciğer enzim sistemi olgunlaşmamış olduğundan (yaklaşık 6 aylıkken tamamen olgunlaşır) kafeinin yarılanma ömrü (80-100 saat) belirgin şekilde artmıştır (23).

**Kafeinin Etki Mekanizması:** Kafein molekülü yapısal olarak adenozine benzemektedir. Her biri farklı doku dağılımı ve farmakolojik profile sahip 4 farklı G proteine bağlı adenosin reseptörü tanımlanmıştır. Bunlar,  $A_1$ ,  $A_{2a}$ ,  $A_{2b}$ ,  $A_3$  reseptörleridir. Adenosin reseptör duyarlılığı ve yoğunluğu bireyler arasında değişkenlik göstermektedir (24). Kafein adenozine yapısal benzerliğinden dolayı hücre yüzeylerindeki adenosin reseptörlerine bağlanır. Böylece adenosinin

“antagonisti” olarak hareket eder. Kafeinin fizyolojik ve psikolojik uyarıcı etkilerinin özellikle  $A_1$  ve  $A_{2a}$  reseptörlerinde adenzinin etkilerini baskılamasından kaynaklandığı düşünülmektedir.  $A_1$  reseptörleri, beynin tüm bölgelerinde (hipokampus, serebral korteks, serebellum ve bazı talamik çekirdeklere yoğun miktarda) bulunurken  $A_{2a}$  reseptörleri beynin dopamin açısından zengin bölgelerinde (striatum, koku alma tüberküleri) bulunmaktadır (26). Adenzin endojen pürin nükleosididir. Genellikle merkezi ve periferik sinir sisteminde engelleyici/baskılayıcı etkiler (çoğu nörotransmitter salınımının ve sinaptik iletimin inhibisyonu, motor aktivitenin baskılanması, kalp atış hızı, kan basıncı ve vücut sıcaklığının düşürülmesi gibi) göstermektedir. Kafein,  $A_1$  ve  $A_{2a}$  reseptörlerine bağlanarak adenzin girişini engeller ve böylece çeşitli merkezi ve periferik etkiler üretir (23,26).

Kafein, dopamin reseptörleri ile birlikte lokalize olan ve işlevsel olarak etkileşime giren adenzin reseptörleriyle rekabet ederken dolaylı olarak dopamin aktivitesini de arttırmaktadır. Adenzin reseptörleri dopamin reseptörleri ile işlevsel reseptör heteromerleri oluşturabilir ( $A_1$ - $D_1$  ve  $A_{2a}$ - $D_2$  gibi) (23). Kafein, adenzin  $A_{2a}$  reseptörlerini baskılayarak bu reseptörlerin dopamin  $D_{2r}$  reseptörleri üzerindeki negatif etkisini azaltır. Böylece dopaminin sinir iletimi potansiyelizasyonunu sağlamış olur. Kafeinin zindelik/canlılık içeren olumlu bir ruh hali oluşturabilme yeteneğinin bu mekanizma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (26).

### **Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı ve Kafein**

Yapılan çalışmalarda kahve tüketimi düşük karaciğer enzimleri ile ilişkilendirilmiştir (35-37). Birerdinc ve arkadaşları (14) diyetle alınan günlük kafein miktarı ile NAYKH riski arasında ters ilişki olduğunu rapor etmiştir. Benzer şekilde NHANES-I verileri ile yapılan bir çalışmada da günde 2 fincandan fazla kahve tüketiminin daha düşük kronik karaciğer hastalığı riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (38). Kahve, dünyada sudan sonra en çok tüketilen içeceklerden biridir. Yüzlerce farklı türü olan (başlıca Arabica

ve Robusta), Rubiaceae familyasının Coffea cinsi ağacın tohumlarından hazırlanır (39). Kahvede kafein, klorojenik asit, kafestol ve kahveol gibi aktif bileşiklerin olduğu sayısız bileşen vardır (19,40). İçeriğindeki bileşenler sayesinde anti-oksidatif, anti-inflamatuvar ve anti-fibrotik özelliklere sahip olan kahvenin NASH, fibroz, siroz ve hepatoselüler kanser gibi karaciğer hastalıklarına karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir (40,41). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerde kahvenin antioksidan etkisinin incelendiği bir çalışmada, antioksidanlar arasında anlamlı bir fark bulunmazken yüksek kahve tüketiminin NAYKH’da koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (42). Farklı bir çalışmada, NAYKH olan bireylerin espresso kahve tüketim alışkanlıklarının karaciğer yağlanması üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda obezite ve yüksek insülin direncinin karaciğer yağlanması şiddeti için yüksek risk etmenleri olduğu ancak kahve tüketiminin daha düşük risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15).

Kafeinin çeşitli mekanizmalarla hepatosit ve hepatik stellat hücreler (HSC)’de anti-fibrotik etkisi olduğu düşünülmektedir (40). Modi ve arkadaşları (16), günde 2 fincandan fazla kahve tüketiminin düşük karaciğer fibrozu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Yakın zamanda yapılan farklı bir çalışmada, kahve tüketimi ile NAYKH başlangıcı arasındaki ilişki incelenmiş ve kahve tüketiminin fibroz üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmada tüm kahve çeşitleri tüketim sıklıkları (haftada 1-2 kez, haftada 3-4 kez gibi) ile birlikte değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, kahve tüketimi ile NAYKH başlangıcı arasında ilişki bulunamamıştır. Ancak günde 3 fincan ve üzerinde kahve tüketiminin 2. evre ve üzeri fibrozlu bireylerde daha düşük olduğu ( $p=0.038$ ) ve fibroz riskini azalttığı ( $OR= 0.49$ ,  $p=0.041$ ) gösterilmiştir (18). Bambha ve arkadaşlarının (43) yaptığı çalışmada ise insülin direnci olan NAYKH’lı bireylerde kahve tüketimi ile ilerlemiş fibroz arasında ters ilişki olduğu saptanmıştır ( $OR= 0.64$ ,  $p=0.001$ ). Ancak HOMA-IR düzeyi daha yüksek olan bireylerde kahvenin ileri fibroza karşı koruyucu etkisi olmadığı rapor edilmiştir. Molloy ve

arkadaşları (17), tüm kaynaklardan alınan günlük kafein miktarının basit steatozlu bireylerde hem sağlıklı bireylere hem de NASH'li bireylere göre anlamlı derecede düşük olduğunu saptamıştır. Kafein kaynağına göre incelendiğinde günlük filtre kahve ile alınan kafein miktarının NASH derecesi ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca çalışmada fibroz derecesine göre de değerlendirme yapılmış ve NASH olan bireylerde kahve/kafein alımı ile fibroz riski arasında negatif ilişki bulunmuştur. Kahve/kafein alımı ile NAYKH arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar Tablo 2'de özetlenmiştir. Kahve kafeinin diyetle almındaki en önemli kaynaklarından biridir. Kahvenin karaciğer fibrozu üzerine olumlu etkilerinin

içerdiği kafeinden kaynaklandığını düşündüren nedenler:

1. Yapısal olarak adenezine benzeyen kafeinin, adenosinerjik etkisiyle karaciğer fibrozunun başlıca araçları olan HSC'leri, A<sub>2a</sub> adenezin reseptörü antagonizması yoluyla baskılaması
2. Kahvenin yapısındaki diğer sayısız bileşiklerin çok düşük düzeylerde bulunması, kahve çeşitleri ve üretim yöntemleri arasında büyük farklılıkların olması
3. Bazı gözlemsel çalışmalarda hem kahve hem de kafein almında tutarlı etkiler görülürken kafeinsiz kahvede etkinin görülmemesi olarak sıralanmaktadır (19).

**Tablo 2.** NAYKH ile kahve/kafein alımı arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmaların incelenmesi

Çalışma	Ülke	Çalışma türü	Kahve/kafein alımı	Katılımcılar	Bulgular
(14)	ABD	Vaka-Kontrol	Toplam kafein	NHANES 2001-2008 Vaka= 1782 Kontrol= 16.768	Kafein alımı, NAYKH riski ile ters ilişkili
(15)	İtalya	Vaka-Kontrol	Espresso kahve	Ayakta tedavi edilen hastalar Vaka= 157 Kontrol= 153	Kahve tüketimi, NAYKH şiddeti ile ters ilişkili
(13)	Fransa	Kesitsel	Toplam kafein Çay, çikolata, soda, filtre ve espresso kahve	Bariatrik cerrahi hastası 195 katılımcı	Filtre kahve tüketimi, fibroza karşı koruyucu
(43)	ABD	Kesitsel	Kahve (çeşidi belirtilmemiş)	NASH Klinik Araştırma Ağı 2004-2008 782 katılımcı	Düşük insülin direncine sahip kahve tüketicilerinin ileri fibroz riski daha düşük Yüksek insülin direncine sahip bireylerde fibroza karşı koruyucu etkisi bulunamamıştır.
(42)	Meksika	Vaka-Kontrol	Toplam kafein	Vaka= 57 Kontrol= 73	Yüksek kahve tüketimi, NAYKH'a karşı koruyucu
(17)	ABD	Kesitsel	Toplam kafein Filtre kahve kafeini	306 katılımcı	Kahve tüketimi, kafein alımı NASH'lı bireylerde fibroz riski ile ters ilişkili
(18)	İsrail	Kesitsel/ prospektif	Kahve (tüm çeşitleri)	Kesitsel= 347 katılımcı Prospektif= 147 katılımcı, 7 yıl boyunca izlem	Kahve tüketimi ile NAYKH insidansı ve prevalansı arasında ilişki bulunamamış Kahve tüketimi ile fibroz riski ters ilişkili

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

NASH: Non-alkolik steatohepatit

NAYKH: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

Herhangi bir nedenle hasar gören karaciğerde, hasarlı hepatositlerin ürettiği reaktif oksijen türleri (ROS) kupffer hücreleri ve HSC'leri aktive etmektedir (44). Endojen antioksidanların tükenmesine neden olan aşırı ROS birikimi, fibrojenik sitokinlerin (TGF- $\beta$  ve TNF- $\alpha$  gibi) ve HSC'lerin uyarılması yoluyla dolaylı olarak ekstraselüler matriks birikimine katkıda bulunmaktadır (44). Kafeinin karaciğer koruyucu etki mekanizmaları halen net değildir. Ancak yapılan çalışmalarda bu etkisi bazı olası mekanizmalar üzerinden açıklanmaya çalışılmıştır. Ratlarla yapılan bir çalışmada, kafeinin karaciğer fibrinogenez yolları 1) SMAD2 (transforme edici büyüme faktörü (TGF)- $\beta$ 1 efektör protein)'nin bozulması aracılığıyla hepatositlerde konnektif doku büyüme faktörü (CTGF)'nün ekspresyonunun baskılanması 2) SMAD3 fosforilasyonunun baskılanması 3) PPAR (peroksizom proliferatör-aktive reseptör)- $\gamma$  reseptörünün upregülasyonu ile ilişkilendirilmiştir (45). Ayrıca kafeinin, prokollajen tip-1C ve alfa-düz kas aktin ekspresyonunun inhibisyonu, hücre içi F-aktin ve cAMP ekspresyonunun inhibisyonu, fokal adezyon kinazın ve aktin sentezinin inhibisyonu yoluyla anti-fibrotik etkiye sahip olabileceği belirtilmektedir (46). Yapılan bazı deneysel çalışmalarda kafeinin bu olası etki mekanizmalar üzerinden karaciğer fibrozunu azalttığı gösterilmiştir (41,45,46). Farklı bir deneysel çalışmada ise Türk kahvesinin (filtrelenmemiş) karaciğer fibrozunu azaltmadığı ve aminotransferaz düzeylerini arttırdığı belirtilmiştir (47).

Kahve farklı yöntemlerle (filtrelenmiş, espresso vb.) ve kavurma biçimi ile hazırlanabilir. Hazırlama yöntemindeki ve kavurma türündeki farklılıklar kahvenin bileşimini değiştirmektedir. Filtrasyon işlemi kahvenin kafestol ve kahveol içeriğini önemli derecede azaltırken espresso hazırlama yöntemine göre klorojenik asiti daha iyi korumaktadır (40,48). Avrupa'da obez hastalarla yapılan bir çalışmada, filtre kahve tüketimi ile karaciğer fibroz şiddeti arasında ters ilişki bulunmuştur. Ayrıca espresso tüketimi, düşük HDL kolesterol düzeyi, yüksek trigliserit düzeyi ve yüksek MetS prevalansı ile ilişkili bulunmuştur (13). Yakın zamanda yapılan bir meta-

analiz çalışması, toplam kafein alımının karaciğer fibrozu ya da prevalansı ile ilişkili olmadığını, ancak filtre kahve ile kafein alımının karaciğer fibrozunu azaltabileceğini göstermiştir (48).

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, MetS bileşenleri ile orantılı olarak gittikçe artan prevalansa sahiptir. Gelişimi ve ilerlemesinde birçok etmenin etkili olduğu NAYKH, karaciğer dışında kronik komplikasyonlara da yol açabilmektedir. Dolayısıyla hastalığın tedavisi daha çok önem kazanmaktadır. Hastalık için etkinliği kanıtlanmış kesin bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. En etkili tedavi yaklaşımı beslenme ve egzersiz ile yapılan yaşam tarzı değişikliğidir. Başta çay, kahve olmak üzere birçok kafein kaynağı beslenmemizde önemli yer tutmaktadır. Artan kafein alımının veya kahve tüketiminin NAYKH riski, ilerlemesi ve şiddetinin azalmasıyla ilişkili olduğu belirtilmektedir. Kafeinin NAYKH tedavisinde etkinliği için belirlenmiş bir doz yoktur. Ancak sağlıklı yetişkinler için günde 400 mg'a kadar kafein alımının herhangi olumsuz etkisinin olmadığı bilinmektedir. Çalışmalara göre, kahve/ kafein alımı NAYKH gelişimi ve ilerlemesi üzerine koruyucu rol oynayabilmektedir. Ancak kafeinin NAYKH üzerine yararlı etkilerini ayrıntılı inceleyen ve bu etkilerinin görülmesi için tüketilmesi gereken miktarı değerlendirebilen kapsamlı araştırmalara daha çok gereksinim duyulmaktadır.

**Çıkar çatışması • Conflict of interest:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. • *The authors declare that they have no conflict of interest.*

## KAYNAKLAR

1. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013;58(3):593-608.
2. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016;65(8):1038-1048.
3. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J*

- Hepatol 2015;62(1):47-64.
4. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med* 2017;15(1):45.
  5. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346(16):1221-1231.
  6. Neuschwander-Tetri BA. Fatty Liver, Non-alcoholic Steatohepatitis. In: Couchman R, Bowler K, editors. *Comprehensive Clinical Hepatology*. 2 ed. Elsevier; 2006. p. 327-40.
  7. Radu C, Grigorescu M, Crisan D, Lupsor M, Constantin D, Dina L. Prevalence and associated risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in hospitalized patients. *J Gastrointest Liver Dis* 2008;17(3):255-260.
  8. Mahady SE, George J. Exercise and diet in the management of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2016;65(8):1172-1182.
  9. Asrih M, Jornayvaz FR. Diets and nonalcoholic fatty liver disease: the good and the bad. *Clin Nutr* 2014;33(2):186-190.
  10. Cave M, Deaciuc I, Mendez C, Song Z, Joshi-Barve S, Barve S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: predisposing factors and the role of nutrition. *J Nutr Biochem* 2007;18(3):184-195.
  11. Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, Bugianesi E, Grieco A, Fargion S, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Dig Liver Dis* 2010;42(4):272-282.
  12. McCarthy EM, Rinella ME. The role of diet and nutrient composition in nonalcoholic fatty liver disease. *J Acad Nutr Diet* 2012;112(3):401-409.
  13. Anty R, Marjoux S, Iannelli A, Patouraux S, Schneck A-S, 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. *J Hepatol* 2012;57(5):1090-1096.
  14. Birerdinc A, Stepanova M, Pawloski L, Younossi Z. Caffeine is protective in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35(1):76-82.
  15. Catalano D, Martinez GF, Tonzuso A, Pirri C, Trovato FM, Trovato GM. Protective role of coffee in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Dis Sci* 2010;55(11):3200-3206.
  16. Modi AA, Feld JJ, Park Y, Kleiner DE, Everhart JE, Liang TJ, et al. Increased caffeine consumption is associated with reduced hepatic fibrosis. *Hepatology* 2010;51(1):201-209.
  17. 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.
  18. Zelber-Sagi S, Salomone F, Webb M, Lotan R, Yeshua H, Halpern Z, et al. Coffee consumption and nonalcoholic fatty liver onset: a prospective study in the general population. *Transl Res* 2015;165(3):428-436.
  19. Feld JJ, Lavoie ÉG, Michel F, Dranoff JA. I drink for my liver, Doc: emerging evidence that coffee prevents cirrhosis. *F1000Res* 2015;4:95.
  20. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998;114(4):842-845.
  21. Mikolasevic I, Milic S, Wensveen TT, Grgic I, Jakopcic I, Stimac D, et al. Nonalcoholic fatty liver disease-A multisystem disease? *World J Gastroenterol* 2016;22(43):9488-9505.
  22. Fulgoni VL, Keast DR, Lieberman HR. Trends in intake and sources of caffeine in the diets of US adults: 2001-2010. *Am J Clin Nutr* 2015;101(5):1081-1087.
  23. Evatt DP, Griffiths RR. Caffeine. *Encycl Hum Nutr* 2013;2:221-227.
  24. McLellan TM, Caldwell JA, Lieberman HR. A review of caffeine's effects on cognitive, physical and occupational performance. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;71:294-312.
  25. Tran N, Barraj L, Bi X, Jack M. Trends and patterns of caffeine consumption among US teenagers and young adults, NHANES 2003-2012. *Food Chem Toxicol* 2016;94:227-242.
  26. Revelle W, Condon DM, Wilt J. Caffeine. In: Ramachandran VS, editor. 2 ed. *Encyclopedia of Human Behavior*: Academic Press; 2012. p. 423-39.
  27. de Mejia EG, Ramirez-Mares MV. Impact of caffeine and coffee on our health. *Trends Endocrinol Metab* 2014;25(10):489-492.
  28. Ahluwalia N, Herrick K, Moshfegh A, Rybak M. Caffeine intake in children in the United States and 10-y trends: 2001-2010. *Am J Clin Nutr* 2014;100(4):1124-1132.
  29. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2010. T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara: 2014.
  30. Köksal E, Yardımcı H, Kocaadam B, Deniz Güneş B, Yılmaz B, Karabudak E. Relationship between dietary caffeine intake and blood pressure in adults. *Int J Food Sci Nutr* 2017;68(2):227-233.
  31. Nawrot P, Jordan S, Eastwood J, Rotstein J, Hugenholtz A, Feeley M. Effects of caffeine on human health. *Food Addit Contam* 2003;20(1):1-30.
  32. Rotstein J, Barber J, Strowbridge C, Hayward S, Huang R, Godefroy SB. Energy drinks: an assessment of the potential health risks in the Canadian context. *Int Food Risk Anal J* 2013;3(5):1-29.
  33. Tetens I. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic



- Products, Nutrition and Allergies), 2015. Scientific Opinion on the Safety of Caffeine. *EFSA Journal* 2015;13(5).
34. Health Canada. Caffeine in Food. February 2, 2012. Available at: <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/addit/caf/food-caf-aliments-eng.php> Accessed June 5, 2018
35. Casiglia E, Spolaore P, Inocchio G, Ambrosio B. Unexpected effects of coffee consumption on liver enzymes. *Eur J Epidemiol* 1993;9(3):293-297.
36. Honjo S, Kono S, Coleman MP, Shinci K, Sakurai Y, Todoroki I, et al. Coffee drinking and serum gamma-glutamyltransferase: an extended study of Self-Defense Officials of Japan. *Ann Epidemiol* 1999;9(5):325-331.
37. Ruhl CE, Everhart JE. Coffee and caffeine consumption reduce the risk of elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2005;128(1):24-32.
38. Ruhl CE, Everhart JE. Coffee and tea consumption are associated with a lower incidence of chronic liver disease in the United States. *Gastroenterology* 2005;129(6):1928-1936.
39. Marventano S, Salomone F, Godos J, Pluchinotta F, Del Rio D, Mistretta A, et al. Coffee and tea consumption in relation with non-alcoholic fatty liver and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Nutr* 2016;35(6):1269-1281.
40. Saab S, Mallam D, Cox GA, Tong MJ. Impact of coffee on liver diseases: a systematic review. *Liver Int* 2014;34(4):495-504.
41. 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.
42. Gutiérrez-Grobe Y, Chávez-Tapia N, Sánchez-Valle V, Gavilanes-Espinar JG, Ponciano-Rodríguez G, Uribe M, et al. High coffee intake is associated with lower grade nonalcoholic fatty liver disease: the role of peripheral antioxidant activity. *Ann Hepatol* 2012;11(3):350-355.
43. Bambha K, Wilson LA, Unalp A, Loomba 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. *Liver Int* 2014;34(8):1250-1258.
44. Shin JW, Wang JH, Kang JK, Son CG. Experimental evidence for the protective effects of coffee against liver fibrosis in SD rats. *J Sci Food Agric* 2010;90(3):450-455.
45. Gressner OA, Lahme B, Rehbein K, Siluschek M, Weiskirchen R, Gressner AM. Pharmacological application of caffeine inhibits TGF-beta-stimulated connective tissue growth factor expression in hepatocytes via PPARgamma and SMAD2/3-dependent pathways. *J Hepatol* 2008;49(5):758-767.
46. Shim SG, Jun DW, Kim EK, Saeed WK, Lee KN, Lee HL, et al. Caffeine attenuates liver fibrosis via defective adhesion of hepatic stellate cells in cirrhotic model. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28(12):1877-1884.
47. Poyrazoglu OK, Bahcecioglu IH, Ataseven H, Metin K, Dagli AF, Yalniz M, et al. Effect of unfiltered coffee on carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. *Inflammation* 2008;31(6):408-413.
48. Shen H, Rodriguez AC, Shiani A, Lipka S, Shahzad G, Kumar A, et al. Association between caffeine consumption and nonalcoholic fatty liver disease: a systemic review and meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol* 2016;9(1):113-120.