



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KARACİĞER YAĞLANMASI OLAN HASTALARIN
BESLENME ALIŞKANLIKLARI İLE
ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİNİN BELİRLENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Dyt. Pınar TEKİN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Gül KIZILTAN

ANKARA, 2014

TEŞEKKÜR

Çalışmamda tez danışmanlığımı üstlenerek tez konumun belirlenmesinden sonuçlandırılmasına kadar geçen uzun soluklu bu yolda bana desteğini veren, sonsuz anlayışını ve yardımlarını esirgemeyen, benim için bu süreçte emeği büyük, çok sevdiğim değerli hocam Başkent Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Başkanı Sayın Prof. Dr. Gül Kızıltan'a ve diğer tüm hocalarıma,

Çalışmamın Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Bölümü'nde yapılmasına yardımcı olan Prof. Dr. Haldun Selçuk'a ve hastaları yönlendirme konusunda yardımcı olan Öğr. Gör. Dr. Cihan Fidan'a,

Çalışmamın istatistiksel değerlendirmesinde yardımcı olan Hacettepe Üniversitesi Biyoistatistik Bölümü Ar. Gör. Dr. Sevilay Karahan'a,

Hayatımın her döneminde yanımda olan, maddi ve manevi her türlü desteğini hiç esirgemeyen ve tezime tıbbi konuda büyük katkısı olan sevgili babam Uzm. Dr. Mehmet Hayri Kıvanç'a ve sonsuz fedakar canım aileme,

Çalışmamın ilk gününden son gününe kadar hep yanımda olup sonsuz sabırla bana destek çıkan canımdan çok sevdiğim eşim Şeref Yaşar Tekin'e ve bu süreçte beni hiç üzmeyen doğacak kızım Derin Tekin'e

Sonsuz teşekkür ederim.

Pınar TEKİN

Ankara, Ağustos 2014

ÖZET

Tekin, P. Karaciğer Yağlanması Olan Hastaların Beslenme Alışkanlıkları İle Antropometrik Ölçümlerinin Belirlenmesi. Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2014.

Bu çalışma; yeni karaciğer yağlanması tanısı almış bireylerin beslenme durumu ile antropometrik ölçümleri ve kan biyokimyasal bulgularını belirlemek amacıyla planlanıp yürütülmüştür. Kesitsel ve tanımlayıcı bir çalışmadır. Araştırma evrenini; Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Bölümü'ne başvuran ve yeni karaciğer yağlanması tanısı almış hastalar oluşturmuştur. Bu hastalar içinden 100 kişi gelişigüzel örnekleme yöntemi ile seçilmiştir. Anket formları hastalara karşılıklı görüşme yolu ile uygulanmış ve sonrasında boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi ve BKİ ölçümleri yapılarak anket formlarına yazılmıştır. Çalışmaya katılan 100 hastanın %37'si erkek, %63'ü kadındır. Yaş ortalaması (ortalama \pm standart sapma) 44.68 ± 13.58 yıldır. Erkeklerin %54.1'inin şişman, kadınların ise %66.7'sinin şişman olduğu belirlenmiştir. Bireylerin ortalama karbonhidrat alım düzeyleri düşük, günlük enerji alımı ve yağ tüketimi ise yüksek bulunmuştur. Günlük besin öğeleri alım düzeyleri değerlendirildiğinde hem erkek hem kadın bireylerde folik asidin yetersiz tüketildiği görülmüştür. Erkeklerin %54.1'inin, kadınların ise %44.4'ünün düzenli öğün tüketmedikleri ve en az bir öğünü atladıkları belirlenmiştir. Erkek bireylerin %67.6'sının kadınların ise %38.1'inin hiç ara öğün tüketmedikleri belirlenmiştir. Bireylerin %15'i her gün, %24'ü haftada birkaç gün dışarda yemek yemektedir. En sık atlanan öğün erkeklerde sabah öğünü (%74.1), kadınlarda ise öğle öğünüdür (%54.5). Bireylerin %61'i şeker ve şekerli yiyeceklere karşı istek duymakta, en çok istek duydukları şekerli yiyecek tatlılar olarak bulunmuştur. Bireylerin %21'inin fruktozu günlük 50 g ve üzerinde tükettikleri saptanırken %65'inin diyetle tükettikleri sükrözün enerjiden gelen oranının %8 ve üzerinde olduğu saptanmıştır ($p > 0.05$). Bireylerde en sık görülen komplikasyonlar insülin direnci, obezite, hiperlipidemi ve hipertansiyondur. Bireylerde ortalama AKŞ, ALT, total kolesterol, TG, LDL-kolesterol ve ürik asit düzeylerinin referans değerlerinden daha yüksek, HDL-kolesterol düzeylerinin ise

daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bireylerin %83.1'inin HOMA-IR değeri ≥ 2.5 olarak bulunmuştur. Hem erkek hem kadın bireylerin günlük toplam enerji harcaması günlük aldıkları enerji ortalamasından düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). Sonuç olarak, fazla fruktoz tüketimi, yüksek yağlı diyet, yüksek enerji alımı, düşük enerji harcaması, düzensiz oğn sayısı, insülin direnci, obezite, hiperlipidemi gibi faktörlerin Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı için tetikleyici risk faktörleri olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle bireyler karaciğer yağlanmasına yönelik beslenme konusunda bilgilendirilmeli ve bireylerde farkındalık oluşması sağlanmalıdır.

Bu alışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından KA 13/55 proje numarası ile onaylanmış ve Başkent niversitesi araştırma fonunca desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Non Alkolik Yaęlı Karacięer Hastalıęı, beslenme, obezite, antropometrik ołmler

ABSTRACT

Tekin, P. An Investigation of Dietary Habits and Anthropometric Measurements of Patients with Fatty Liver. Başkent University, Institute of Health Science, Nutrition and Dietetic Master Degree Thesis, Ankara, 2014.

The study was conducted to determine the nutritional status, anthropometric measurements and blood biochemical parameters of the new diagnosed fatty liver patients. It is a cross-sectional and descriptive research. The research population consists of the new diagnosed fatty liver patients and who consulted to Başkent University Ankara Hospital Internal Diseases Gastroenterology Department. 100 individuals among the patients were chosen through random sampling method. Questionnaire forms were given to the patients during the interviews then some measurements related to height, weight, waist circumference, hip circumference and BMI were conducted and written on the forms. 37% out of 100 patients participating in the study are male and 63% are female. The average age of participants (average \pm standard deviation) is 44.68 ± 13.58 . 54.1% of males and 66.7% of females are obese. It was found that the patients' levels of average carbohydrate intake were low while daily energy intake and fat consumption were high. When patients' intake levels of daily nutrition elements were taken into account it was seen that both males and females did not get sufficient amounts of folic acid. It was determined that 54.1% of males and 44.4% of females did not eat regular meals and they skipped at least one meal. 67.6% of males and 38.1% of females have never eaten meal except breakfast, lunch or dinner. 15% of individuals eat outside every day and 24% of individuals eat out several days a week. Males skip breakfast the most (74.1%), females skip lunch the most (54.5%). It was found that 61% of individuals craves sugar and sugary foods and the most craved sugary foods are desserts. It was determined that while 21% of the individuals' daily fructose consumption is 50 g and above, 65% of the individuals' dietary sucrose from energy percentage is 8% and higher ($p > 0.05$). The most frequently observed complications among individuals are insulin resistance, obesity, hyperlipidemia and hypertension. It was established that individuals' average levels of fasting blood glucose, ALT, total cholesterol, TG, LDL-cholesterol

and uric acid are higher than reference range; while HDL-cholesterol levels are lower. HOMA-IR value of 83.1% was found ≥ 2.5 . The total daily energy consumption of both males and females is found lower than their daily energy intake average ($p < 0.05$). As a result, it was determined that factors such as high fructose consumption, high-fat diet, high energy intake, low energy consumption, irregular meals, insulin resistance, obesity and hyperlipidemia are triggering risk factors for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. That is why individuals should be informed about fatty liver oriented nutrition and they should gain awareness about fatty liver.

Key Words: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, nutrition, obesity, anthropometric measurements

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiv
ŞEKİLLER	xvii
TABLolar	xviii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Tanım ve Tarihçesi.....	5
2.2. Epidemiyoloji.....	6
2.3. Etiyoloji.....	7
2.4. Patogenez	9
2.4.1. İnsülin direnci.....	9
2.4.2. Yağ dokusu/adipokin ve sitokinler	11
2.4.2.1. Adiponektin.....	11
2.4.2.2. Leptin.....	12
2.4.2.3. Rezistin	12
2.4.2.4. TNF- α , IL-8, IL-6, PAI-1	13
2.4.3. Oksidatif Stres	14
2.4.4. Mitokondriyal disfonksiyon	15
2.4.5. Demir.....	15
2.5. Klinik Belirtiler ve Laboratuvar Bulguları	16
2.6. Tanı.....	18
2.7. NAYKH ve İlişkili Hastalıklar.....	21
2.7.1. Obezite	21
2.7.2. Tip 2 diyabet.....	22
2.7.3. İnsülin direnci.....	22
2.7.4. Dislipidemi.....	23

2.7.5. Hipertansiyon	24
2.7.6. Metabolik sendrom	24
2.7.7. Kardiyovasküler hastalıklar	25
2.7.8. Polikistik over sendromu (PCOS)	26
2.7.9. Hipotiroidi	26
2.7.10. Böbrek hastalığı	27
2.7.11. Kanser	28
2.7.12. Diğer	30
2.8. Tedavi.....	30
2.8.1. Risk faktörleri tedavisi	30
2.8.2. Yaşam tarzı değişiklikleri ve kilo kaybı	31
2.8.3. Fiziksel aktivite.....	32
2.8.4. Farmakolojik tedavi.....	33
2.8.5. Cerrahi	34
2.8.6. Diyet tedavisi	34
2.9. NAYKH'nda Etkili Besin Öğeleri	36
2.9.1. Karbonhidrat	36
2.9.2. Sükroz/fruktoz	37
2.9.3. Yüksek fruktozlu mısır şurubu	38
2.9.4. Meşrubatlar	38
2.9.5. Prebiyotik lif	39
2.9.6. Protein	40
2.9.7. Yağ	41
2.9.8. Doymuş yağlar	42
2.9.9. Tekli doymamış yağ asidi (MUFA)	43
2.9.10. Çoklu doymamış yağ asidi (PUFA)	43
2.9.11. Trans yağ asidi	45
2.9.12. Kolesterol	46
2.9.13. Vitaminler	46
2.9.13.1. E ve C vitamini	46
2.9.13.2. D vitamini	47
2.9.13.3. A vitamini	48

2.9.13.4. Likopen	48
2.9.13.5. Niasin	49
2.9.13.6. Folik asit/B12 vitamini	50
2.9.13.7. Kolin	51
2.9.14. Mineraller	51
2.9.14.1. Kalsiyum	51
2.9.14.2. Magnezyum	52
2.9.15. Antioksidan enzimlerde görevli olan mineraller	52
2.9.15.1. Bakır/çinko	53
2.9.15.2. Manganez	53
2.9.15.3. Selenyum	54
2.9.16. Koenzim Q10	54
2.9.17. Probiyotikler	54
2.9.18. Fitoöstrojenler	55
2.9.19. Popüler diyetler	56
2.9.20. Sigara	57
2.9.21. Batı diyeti ve fast food	58
2.9.22. Yeşil çay	58
2.9.23. Kahve	59
2.9.24. Diğer etkili besinsel faktörler	60
3. GEREÇ VE YÖNTEM	62
3.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi	62
3.2. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi.....	62
3.2.1. Kişisel özellikler	62
3.2.2. Beslenme alışkanlıkları, besin tüketim sıklığı	63
3.2.3. Antropometrik ölçümler	63
3.2.4. Fiziksel aktivite kaydı	65
3.2.5. VAS (Visual Analogue Scale)	66
3.2.6. Biyokimyasal parametreler	66
3.2.7. İnsülin direnci.....	67
3.2.8. Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi	67
4. BULGULAR	68

4.1. Bireylerin Demografik Özellikleri.....	68
4.2. Bireylerin Karaciğer Yağlanması Dışı Hastalık Tanıları.....	69
4.3. Bireylerin Genel ve Beslenme Alışkanlıkları.....	70
4.3.1. Bireylerin cinsiyete göre genel alışkanlıklarının dağılımı.....	70
4.3.2. Bireylerin cinsiyete göre beslenme alışkanlıklarının dağılımı.....	72
4.4. Bireylerin Ağırlık Geçmişleri ve Popüler Diyet Uygulama Durumları.....	77
4.5. Bireylerin Cinsiyete Göre Antropometrik Ölçümleri	78
4.6. Bireylerin Cinsiyete Göre BKİ Sınıflarının Dağılımı	81
4.7. Bireylerin Cinsiyete Göre Vücut Yağ Oranlarının Dağılımı.....	82
4.8. Bireylerin Kan Biyokimyasal Bulguları.....	82
4.9. Bireylerin Enerji ve Besin Öğeleri Tüketim Durumları ve Enerji Harcama Düzeyleri	88
4.10. Bireylerin Günlük Diyetle Tükettikleri Mikro Besin Öğeleri: Vitaminler	90
4.11. Bireylerin Günlük Diyetle Tükettikleri Mikro Besin Öğeleri: Mineraller	92
4.12. Bireylerin Vitamin ve Mineral Tüketimlerinin Yeterlilik Durumuna Göre Dağılımları.....	94
4.13. Bireylerin Diyetle Tükettikleri Karbonhidrat Tüketim Miktarı ve Toplam Enerjiden Gelen Oranları.....	96
4.14. Bireylerin Cinsiyete Göre Günlük Diyetle Tükettikleri Fruktoz ve Sükrozun Tüketim Düzeylerine Göre Dağılımları.....	98
4.15. Bireylerin Fruktoz ve Sükroz Tüketimleri ile Çeşitli Değişkenler Arasındaki İlişki.....	98
4.16. Bireylerin Cinsiyete Göre Günlük Diyetle Tükettikleri Yağ Ortalamaları ve Enerjiden Gelen Oranlarının Ortalamaları	100
4.17. Bireylerin Günlük Toplam Enerji Harcaması.....	102
5.TARTIŞMA	103
5.1. Bireylerin Genel Özellikleri	103
5.2. Bireylerin Hastalık Durumları ile Karaciğer Yağlanması Risk Faktörleri	104

5.3. Bireylerin Genel Alışkanlıkları	108
5.4. Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları	110
5.5. Bireylerin Besin Tüketim Durumları.....	112
5.6. Bireylerin Fruktoz ve Sükroz Tüketimleri.....	116
5.7. Hastaların Antropometrik Ölçümleri.....	118
5.8. Hastaların Kan Biyokimyasal Bulguları.....	119
5.9. Hastaların Enerji Alımı ve Harcamasına İlişkin Bulguları	121
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	123
7. KAYNAKLAR	134
8. EKLER	
EK1: Etik Kurul Onayı	
EK2: Anket Formu	
EK3: Besin Tüketim Sıklığı Formu	
EK4: Antropometrik Ölçümler	
EK5: Fiziksel Aktivite Saptama Formu	
EK6: Biyokimyasal Bulgular Sonuç Formu	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACC	Asetil co-A Karboksilaz
AGA	Amerikan Gastroenteroloji Derneği
AGE	Glikasyon Son Ürünleri
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
ALP	Alkali Fosfataz
ALT	Alanin Aminotransferaz
ANA	Anti Nükleer Antikor
ARIC	Atherosclerosis Risk In Communities
AST	Aspartat Aminotransferaz
ATP	Adenozin Tri Fosfat
BKİ	Beden Kütle İndeksi
BKO	Bel/Kalça Oranı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CI	Güven Aralığı
cm	Santimetre
CRP C	Reaktif Protein
Cu-ZnSOD	Bakır Çinko Süperoksit Dismutaz
DAG	Diaçil Gliserol
DHA	Deikosaheptaenoik Asit
DYA	Doymuş Yağ Asidi
EASL	The European Association for the Study of the Liver
EcSOD	Ekstrasellüler Süperoksit Dismutaz
EGCG	Epigallokateşin-3-Gallat
EPA	Eikosapentaenoik Asit
ER	Endoplazmik Retikulum
FAS	Yağ Asidi Sentaz
FOS	Fruktooligosakkarit
GEN	Genistein
GGT	Gama Glutamil Transferaz
GOS	Galaktooligosakkarit

GPx	Glutatyon Peroksidaz
GS	Glutatyon Sülfat
HbA1c	Hemoglobin A1c
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HFCS	Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu
HOMA(IR)	Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance
IgA	İmmünglobulin A
IGF-1	İnsülin Büyüme Faktörü-1
IL-1	İnterlökin 1
IL-6	İnterlökin-6
IL-8	İnterlökin-8
IRS-1	İnsülin Reseptör Substrat-1
İD	İnsülin Direnci
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
kg	Kilogram
KVH	Kardiyovasküler Hastalıklar
LA α-	Lipoik Asit
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LXRα	Karaciğer X Reseptör Alfa
m	Metre
m²	Metrekare
MDA	Malondialdehit
MetS	Metabolik Sendrom
MnSOD	Mangan Süperoksit Dismutaz
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	Manyetik Rezonans Spektroskopi
MUFA	Monoansatüre Yağ Asidi
n	Çalışmaya Katılan Birey Sayısı
NASH	Non Alkolik Steatohepatitis
NAYKH	Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NEFFA	Esterleşmemiş Serbest Yağ Asidi
NFκB	Nükleer Faktör kappa aktive edilmiş B hücreleri

OFS	Oligofruktosakkarit
OGTT	Oral Glikoz Tolerans Testi
Ort	Ortalama
PAI-1	Plazminojen Aktivasyon İnhibitörü-1
PAL	Fiziksel Aktivite Düzeyi
PC	Fosfatidilkolin
PCOS	Polikistik Over Sendromu
PPAR-α	Peroksizom Proliferatör Aktive edilmiş Reseptör Alfa
PPAR-γ	Peroksizom Proliferatör Aktive edilmiş Reseptör Gamma
PT	Protrombin Zamanı
PTH	Paratiroid Hormon
PUFA	Poliansatüre Yağ Asidi
ROT	Reaktif Oksijen Türleri
RXR- α	Retinoid X Reseptör Alfa
SD	Standart Sapma
SK	Serbest Kolesterol
SMA	Düz Kas Antikorları
SREBP-1c	Sterol Regülatör Element Bağlayıcı Protein-1c
SYA	Serbest Yağ Asidi
T1DM	Tip 1 Diabetes Mellitus
T2DM	Tip 2 Diabetes Mellitus
TAG	Triaçil Gliserol
TEH	Total Enerji Harcaması
TG	Trigliserit
TGF- β1	Tümör Büyüme Faktörü Beta 1
THFA	Tetra Hidro Folik Asit
TNF-α	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TSH	Tiroid Uyarıcı Hormon
TYA	Trans Yağ Asidi
USG	Ultrasonografi
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
WP	Whey Proteini

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının klinik spektrumu	5
2.2. Karaciğer yağlanması ve NASH'in patogenezi	16
2.3. NAYKH'na tanısal yaklaşım	20
2.4. Metabolik sendrom ve NAYKH'nın kolorektal kanser karsinogenezinde etkili olma mekanizması.....	29

TABLULAR

Tablo	Sayfa
2.1. NAYKH risk faktörleri	8
2.2. NAYKH metabolik risk faktörleri	9
2.3. Karaciğer yağlanması İD'deki rolü.....	10
2.4. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında laboratuvar incelemeleri.....	18
2.5. Karaciğer yağlanmasında ultrasonografik bulgular	20
2.6. Metabolik sendrom tanı kriterleri (ATP III)	25
2.7. Karaciğer yağlanmasında farmakolojik tedavi.....	33
3.1. DSÖ'nün BKİ sınıflandırması	64
3.2. Bel çevresi ölçümlerine göre değerlendirme.....	64
3.3. BKO'nı değerlendirmede kullanılan kriterler	64
3.4. Vücut yağ oranına göre değerlendirme	65
4.1. Bireylerin demografik özellikleri.....	69
4.2. Bireylerin karaciğer yağlanması dışı ek hastalık bulunma durumları ve hastalıklara göre dağılımları.....	70
4.3. Bireylerin cinsiyete göre genel alışkanlıklarının dağılımı	71
4.4. Bireylerin ilaç kullanım durumlarına göre dağılımları	72
4.5. Bireylerin cinsiyete göre beslenme alışkanlıklarının dağılımı.....	73
4.6. Bireylerin tuz tüketim durumlarının cinsiyete göre dağılımı	74
4.7. Bireylerin probiyotik ürün ve tatlandırıcı kullanım durumunun cinsiyet dağılımı	74
4.8. Bireylerin iştah durumlarının ve akşam yemeği yeme saatlerinin cinsiyete göre dağılımı	75
4.9. Bireylerin akşam yemeğinden sonra yemek yeme durumu	76
4.10. Bireylerin şeker ve şekerli yiyeceklere karşı istek durumu	77
4.11. Son 6 ay içinde ayda 5 kg'dan fazla ağırlık kaybı yaşama durumunun cinsiyete göre dağılımı.....	77

4.12. Popüler zayıflama diyetlerini uygulama durumunun cinsiyete göre dağılımı.....	78
4.13. Popüler diyet uygulama sonucu geri ağırlık kazanım durumunun cinsiyete göre dağılımı.....	78
4.14. Karaciğer yağlanması hastaların cinsiyete göre antropometrik ölçümlerinin \bar{X} , SS, Alt ve Üst değerlerinin dağılımı.....	80
4.15. Karaciğer yağlanması hastalarının cinsiyete göre BKİ sınıflarının dağılımı.....	81
4.16. Bireylerin cinsiyete göre vücut yağ oranlarının dağılımı.....	82
4.17. Bireylerin cinsiyete göre kan biyokimyasal bulgularının ortalaması.....	84
4.18. Bireylerin kan bulgularının referans değerlerine göre karşılaştırılmasının cinsiyete göre dağılımı.....	86
4.19. Bireylerin cinsiyete göre günlük diyetle enerji ve besin öğeleri tüketim ortalamaları.....	89
4.20. Bireylerin günlük diyetle tükettikleri vitamin ortalamaları ve DRI ile karşılaştırılması.....	91
4.21. Bireylerin günlük diyetle tükettikleri mineral ortalamaları ve DRI ile karşılaştırılması.....	93
4.22. Bireylerin vitamin ve mineral tüketimlerinin yeterlilik durumuna göre dağılımı.....	95
4.23. Bireylerin cinsiyete göre günlük diyetle tükettikleri karbonhidrat ortalamaları ile enerjiden gelen oranlarının ortalamaları.....	97
4.24. Bireylerin cinsiyete göre günlük tükettikleri fruktoz ve sükrozun tüketim düzeylerine göre dağılımları.....	98
4.25. Bireylerin fruktoz ve sükroz tüketimleri ile çeşitli değişkenler arasındaki ilişki.....	95
4.26. Bireylerin cinsiyete göre günlük diyetle tükettikleri yağ ortalamaları ile enerjiden gelen oranlarının ortalamaları.....	101
4.27. Bireylerin günlük toplam enerji harcaması ortalamaları.....	102

1. GİRİŞ

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), basit karaciğer yağlanmasından nekroinflamasyon ve fibrozis ile karakterize steatohepatite ve siroza kadar uzanan geniş klinik spektrumda görülen bir hastalıktır. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve bunun bir sonucu olarak ortaya çıkan Nonalkolik steatohepatit (NASH) etyopatogenezinde öncelikle çeşitli metabolik faktörlerin etkisi ile karaciğerde basit bir yağlanmanın olduğu, sonrasında lipid peroksidasyonu sonucu oluşan reaktif oksijen metabolitleri, sitokinler, endotoksinler, mitokondrial değişiklikler, insülin direnci (İD) gibi faktörlerin etkisi ile steatohepatit geliştiği teorileri üzerinde durulmaktadır (1).

Primer NAYKH, İD ve onun fenotipik bulguları ile ilişkilidir. Sekonder NAYKH erişkinlerde nadirdir ve İD veya metabolik sendrom (MetS) ile ilişkili olmayıp, bazı tıbbi ve cerrahi durumlara veya ilaç alınmasına bağlıdır. Primer NAYKH demek için karaciğer hastalığına neden olan diğer (viral, otoimmün, genetik vs.) durumların ve kadınlarda günlük ≥ 20 g, erkeklerde ise ≥ 30 g alkol tüketiminden uzak durulması gerekmektedir. Artan prevalansı ve MetS ile yakın ilişkisi nedeniyle günümüzde daha iyi tanınan NAYKH, kronik hepatit C, hemokromatozis ve alkolik karaciğer hastalığı gibi diğer kronik karaciğer hastalıkları ile birlikte ortaya çıkabilir ve bazı vakalarda bu durum karaciğer hasarını daha da kötüleştirebilir (2).

Günümüzde NAYKH, toplumda görülen en sık kronik karaciğer hastalığı olarak kabul edilmektedir. Klinikte de erişkinlerde, asemptomatik transaminaz yüksekliğinin en sık nedenidir. Olguların genellikle asemptomatik olması nedeni ile gerçek prevalansı bilinmemektedir. Erişkinlerde popülasyon bazlı tarama çalışmalarında NAYKH sıklığı %17-33, obezite varlığında %75, NASH sıklığı ise yaklaşık olarak %3'dür. Hastalığın sıklığı batı toplumlarında fazla olmakla birlikte tüm dünyada, diyet alışkanlıklarının değişmesi ve sedanter yaşama geçişle birlikte belirgin bir artış göstermektedir (3). Hastalığın prevalansı bilinen risk gruplarında toplum genelinden daha yüksektir. Bu noktada Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM), obezite ve hiperlipidemili hastaların ön plana çıktığı görülmektedir (4). Karaciğer

yağlanması prevelansı yaşla beraber artmaktadır. Özellikle erkeklerde ve bazı etnik gruplarda (Latin Amerika, Asya, Hindistan) daha yüksek oranda görülmektedir (5).

Tanı çoğu kez rutin tetkikler sırasında yapılan üst batın ultrasonografisinde konulur. Aspartat aminotransferaz (AST) seviyesinde, alanin aminotransferaz (ALT) seviyesinde veya her ikisinde yükselme nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında en yaygın ve genellikle de tek laboratuvar bulgusudur (6).

AST/ALT oranı sirotik evredeki hastaların haricinde 1'den küçüktür (ALT >AST). Bu bulgu AST'nin daha fazla arttığı alkolik karaciğer hastalığından ayırıcıda değer taşıyabilir. Gama Glutamil Transferaz (GGT) birçok hastada normalin üstündedir. Olguların yarısından azında hafif alkali fosfataz (ALP) artışı görülebilir (4).

Patogeneizde en çok desteklenen teori insülin direncidir. Önerilen bir diğer model ise çift vuruş hipotezidir. Burada birinci vuruş karaciğerde yağ birikimini, ikinci vuruş ise oksidatif stresi ifade eder. Bu yağ birikimi karaciğere zarar veren faktörlere karaciğerin hassasiyetini arttırarak steatohepatit ve fibrozis gelişimine neden olur (2).

Karaciğer yağlanması, aynı zamanda karaciğerde aşırı trigliserid (TG) birikiminin bir tezahürüdür. Bu durum, yağ dokusundan serbest yağ asitleri (SYA)'nin aşırı salınması, azalmış çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (VLDL-K) sekresyonu veya karaciğerden SYA sekresyonunda azalma veya bozulmuş beta(β)-oksidasyon sonucu oluşabilir. NASH'li olgularda visseral yağlanmanın İD'den bağımsız olarak karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozisle ilişkili olduğu gözlenmiş, bu etkilenmenin muhtemelen bir proinflamatuvar sitokin olan interlökin-6 (IL-6) aracılığı ile geliştiği belirtilmiştir (2). Son yıllarda karaciğer yağlanmasında ve steatohepatitlerde yağ dokusu ile ilişkili sitokinlerin rolünü gösteren bulgular ortaya konulmuştur. Bu sitokinlerden adiponektin ve leptin insülin duyarlılığını arttırıcı yönde etkili iken rezistin, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) ve IL-6 insülin direnci veya bunun neticesinde ortaya çıkan metabolik düzensizlikleri arttırıcı etkilere sahiptir (4).

NASH'e en sık eşlik eden faktörler obezite, diabetes mellitus ve hiperlipidemidir. Tedavide de bu faktörlere yönelik öneriler verilir. Obez hastaların yavaş bir şekilde kilo vermesi ve düzenli spor yapması önerilmektedir (6). NAYKH olanlar tipik olarak kilolu veya obez, insüline dirençli ve hepatik steatozu olmayan bireylerle karşılaştırıldığında belirgin şekilde yüksek enerji alımına sahiptirler (7).

Kanıtlar, NASH hastalarının basit karbonhidrattan zengin ve poliansatüre yağ asidi (PUFA)/satüre yağ asidi oranı düşük diyetle sahip olduğunu göstermektedir (8). Batı diyetlerindeki artmış sükröz ve fruktoz alımı da NAYKH gelişiminde rol oynayabilir (9).

Aşırı doymuş yağ asitlerinin hayvan modellerinde endoplazmik retikulum stresi, hepatik steatozu ve inflamasyonu uyardığı gözlenmiştir. Diğer taraftan zeytinyağı, yer fıstığı yağı, fındık ve avokadoda bulunan monoansatüre yağ asitlerinin (MUFA) de lipidler üzerinde faydalı etkisi olduğu, serum total kolesterol, TG ve LDL-kolesterolü düşürürken, HDL-kolesterolü de koruduğu belirtilmiştir (7). Diyetle PUFA satüre yağlarla yer değiştirdiğinde belirgin kardiyovasküler fayda gözlenmiştir (10). Omega-6/omega-3 poliansatüre yağ asidi oranı da insülin direncini tahmin etmede önemli görünmektedir (11). Alfa linoleik asit (balık yağı) gibi omega-3 poliansatüre yağ asitlerinin NAYKH olanlarda serum triaçilgliserol konsantrasyonları, açlık glikozu, karaciğer enzim düzeyleri ve hepatik steatozda düzelme ile fayda sağladığı gözlenmiştir. Diğer bir alfa linoleik asit kaynağı olan cevizin de lipid profilini düzelttiği gösterilmiştir (12). Sağlıklı bireylerden elde edilen bilgiler, hidrojenize yağların alımının inflamatuvar belirteçleri ve LDL-kolesterol/HDL-kolesterol oranını arttırdığını göstermiştir (7).

NASH patogenezinde intestinal bakteri üremesinin rolü olduğunun bilinmesi, tedavide probiyotiklerin ileri sürülmesine yol açmıştır. Probiyotikler, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinleri azaltırlar, sitokin sinyallerinde değişiklikler yaparak, intestinal bakterilerin patojenik türlerinin inflamatuvar etkilerini değiştirirler, patojenik bakteri türlerini patojenik olmayanlarla değiştirirler (13).

NASH'te farklı besin bileşenlerinin olumlu etkilerinin gözlemlendiği birçok çalışma vardır. Yeşil çaydaki epigallokateşin-3 galletin obezite gelişimini önlediği, metabolik sendrom ve yağlı karaciğerle ilişkili semptomları iyileştirdiği gösterilmiştir (14). Kahvedeki kafeinin NASH'li hastalarda fibröz riskini azalttığı görülmüştür (15).

Domateste bulunan likopenin oksidatif stresi azalttığı, serum malondialdehit ve TNF- α düzeylerini düşürdüğü, karaciğer glutatyon düzeyini artırarak NASH üzerinde olumlu etkileri olduğu bulunmuştur (16). Diyetle alınan çözünebilir lifin non alkolik karaciğer yağlanması olan hastalarda karaciğer enzimlerini ve risk faktörlerini kontrol etmede faydalı olduğu bulunmuştur (17). Soya proteininin karaciğer parankimasında yağ asidi oksidasyonunu iyileştirerek non alkolik karaciğer yağlanması tedavisine yardımcı olduğu açığa çıkmıştır (18).

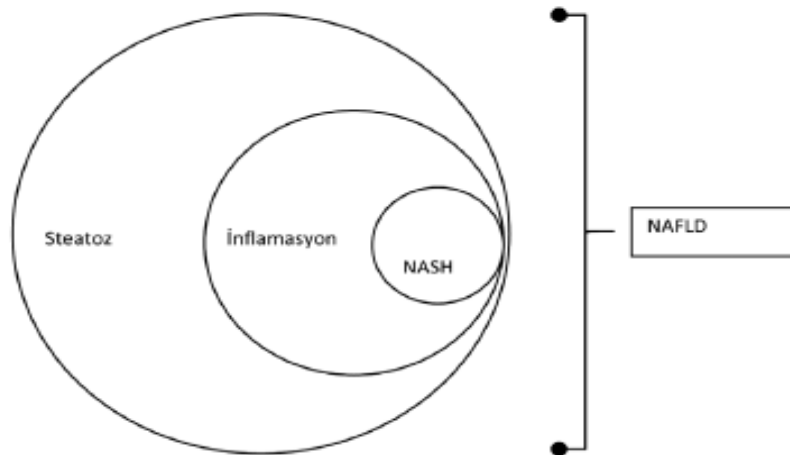
Bu çalışmanın amacı; yeni karaciğer yağlanması tanısı almış bireylerin beslenme alışkanlıkları ile antropometrik ölçümleri ve kan biyokimyasal bulgularını belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Tarihçesi

Karaciğer ağırlığının %5'den fazlasının yağ olması karaciğer yağlanması olarak tanımlanmaktadır. Alkol alımı olmamasına rağmen karaciğer yağlanmasının olması nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH=NAFLD) olarak kabul edilmektedir. Alkolik olmayan kavramı için uzlaşma olmamakla birlikte, son dönemde kadınlar için alkol alımı 20 gram/gün, erkekler için 30 gram/gün sınır kabul edilmektedir (3). NAYKH tanısı almak için; histolojik olarak veya görüntüleme yöntemleri sonucu hepatik steatoz varlığı gerekir, belirgin miktarda alkol kullanımı, steatojenik ilaçlar veya herediter rahatsızlıklara bağlı sekonder hepatik yağ birikimi olmamalıdır (19). Nonalkolik karaciğer yağlanması olmasına rağmen, histopatolojik olarak nekroinflamasyon bulgularının olmaması nonalkolik karaciğer yağlanması ya da basit steatoz olarak isimlendirilir. Nonalkolik karaciğer yağlanması ile birlikte nekroinflamasyonun birlikteliği nonalkolik steatohepatit (NASH) olarak isimlendirilir (3).

Bu tanımlamaların dışında kalan NASH ve basit yağlanma arasında değişen histopatolojik bulguları gösteren karaciğer yağlanmalarının bulunacağı da dikkate alınmalı ve karaciğer yağlanmasının klinik spektrumu aşağıdaki şekilde gibi düşünülmelidir.



Şekil 2.1. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının klinik spektrumu (4)

Karaciğer yağlanmaları uzun yıllardan beri biliniyor olmasına rağmen 1980 yılına kadar ayrı bir hastalık olarak görülmemiştir. Hastalığa bugünkü bakış açımız Ludwig tarafından histopatolojik bulguları alkolik karaciğer hastalığına benzediği halde alkol kullanmayan kişilerde görülen bir hastalık tablosunun "Nonalcoholic steatohepatitis (NASH)" olarak isimlendirilmesinden sonra şekillenmeye başlamıştır. Nonalkolik steatohepatit isminin kullanılmasını takiben geçen yıllar içerisinde nonalkolik steatohepatit olguları ile benzer klinik özellikleri taşıdığı halde karakteristik histopatolojik bulgularının tümünü göstermeyen olguların varlığı dikkati çekmiş ve isimlendirmede bazı karışıklıklar ortaya çıkmıştır. Bu karışıklıkların aşılması yeni bir tanımlama olan "Nonalcoholic fatty liver disease" (NAFLD) / "Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH)" kavramını getirmiştir (4).

2.2. Epidemiyoloji

Günümüzde NAYKH, toplumda en sık görülen kronik karaciğer hastalığı olarak kabul edilmektedir. Klinikte de erişkinlerde, asemptomatik transaminaz yüksekliğinin en sık nedenidir. Olguların genellikle asemptomatik olması nedeni ile gerçek prevalansı bilinmemektedir. Erişkinlerde popülasyon bazlı tarama çalışmalarında NAYKH sıklığı %17-33, obezite varlığında %75, NASH sıklığı ise yaklaşık olarak %3'dür. NAYKH'nın sıklığı batı toplumlarında fazla olmakla birlikte tüm dünyada, diyet alışkanlıklarının değişmesi ve sedanter yaşama geçişle birlikte belirgin bir artış göstermektedir. Basit steatozlu olguların bir kısmı NASH, tartışmalı olmakla birlikte NASH olgularının yaklaşık %20'si progresif fibrozis ve siroz ile sonuçlanmakta, sirotiklerin de %30-40 kadarı karaciğer ile ilişkili nedenlerle hayatını kaybetmektedir (3).

NAYKH prevalansını ultrasonografi (USG) ile değerlendiren genel popülasyon çalışmalarında Avrupa ve Ortadoğu'da %20-30, Uzak Doğu'da %15 ve metabolik risk faktörü olmayan normal kilolu vakalarda ise %16 olarak bulunmuştur. Histolojik olarak eski post-mortem bazı çalışmalarda benzer bir şekilde %15-25 prevalans bildirilmiştir. Sağlıklı görünen canlı karaciğer vericilerinde Avrupa'da %12-18 ve Amerika Birleşik Devletleri'nde %27-38 gibi şaşırtıcı yüksek NAYKH

prevalansı bildirilmiştir. Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) gibi yüksek duyarlılığı olan bir teknikle yapılan çalışmada Amerikalı erişkinlerin %34'ünde NAYKH olduğu görülmüştür. Bir başka çalışmada ise Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde kronik karaciğer hastalığı tanımlanan yeni vakaların %39'unda NAYKH olduğu saptanmıştır. Bu durum NAYKH'yi gelişmiş ülkelerde karaciğer hastalığının en büyük nedeni yapmaktadır.

Üçüncü basamak merkezlerde yapılan yeni çalışmalarda da NAYKH vakalarında yüksek NASH prevalansı gösterilmiştir. Bu oran transaminaz yüksekliği olan olgularda %43-55, aşırı obez olan olgularda %49 bulunmuştur (2).

Yağlı karaciğer vakalarının çoğu orta ve ileri yaşlardadır. En sık görüldüğü yaş grubu 40-60'lı yaşlardır. İlk yapılan klinik çalışmalarda vakaların çoğu kadındır. Son zamanlarda hemen hemen kadınlara yakın veya daha yüksek oranda erkeklerde de saptandığı bildirilmiştir (20). Afrikan Amerikalıları (%24) ve Beyazlarla (%33) kıyaslandığında Siyahlarda (%45) daha yüksek prevalansın bulunmasıyla Amerika'da etnik kökenin NAYKH prevalansında etkili bir faktör olabileceği fark edilmiştir. Aynı durum NASH prevalansı için de benzer bulunmuştur (21).

2.3. Etiyoloji

NAYKH etiyojisinde başta diabetes mellitus, obezite, hiperlipidemi gibi metabolik nedenler yer almaktadır. En önemli primer faktör insülin direnci (İD) ve buna yol açabilen durumlardır. İnsülin direncinde ise genetik predispozisyon, enerji alımında artış, obezite ve sedanter yaşam en önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır (3). Ayrıca metabolizmanın doğuştan hasarı, medikal koşullar, çevresel faktörler veya kilo kaybı ile ilişkili ameliyatlar, çeşitli ilaçlar ve toksinlerden dolayı da olabilmektedir. Son zamanlarda, hipotalamik/pitüiter disfonksiyon hastalarının, polikistik over sendrom (PCOS) tanısı konmuş vakaların, aşırı vücut ağırlığı kazanımının, bozulmuş glikoz toleransının ve dislipideminin de ayrıca NAYKH sürecinde etkili olduğu görülmüştür (Tablo 2.1) (21).

Tablo 2.1. NAYKH risk faktörleri (2, 21)

Metabolik durumlar (kazanılan)	Genetik rahatsızlıklar	Beslenmeye ilişkin/Barsaklarla ilgili	Cerrahi işlemler	İlaç ve toksinler	Diğer
İnsülin direnci	Abetalipoproteinemi	TPN	Jejunoleal bypass	Amiodaron	AIDS
Obezite	Hipobetalipoproteinemi	Hızlı kilo kaybı	Gastrik bypass	Diltiazem	Kronik hepatit C
Diabetes mellitus	Weber-Christian sendromu	Açlık ve kaşeksi	Gastroplasti	Tamoxifen/sentetik östrojenler	Gebeliğin akut yağlı karaciğeri
Hipertrigliseridemi	Andersen hastalığı	Protein malnutrisyonu: Maramus, Kwashiorkor	Biliyopankreatik diversiyon	Metotreksat	
Hipertansiyon	Lipodistrofi	İnflamatuvar barsak hastalığı	Geniş ince barsak rezeksiyonu	Steroidler	
Metabolik sendrom	Mauriac sendrom	Bakteriyel aşırı gelişime bağlı jejunal divertiküller		Glikokortikoidler	
Hipopitüitarizm	Glikojen depo hastalıkları	Refeeding sendromu		Nükleosit analogları	
Hipotiroidi	Galaktozemi	Ciddi anemi		Retroviral ilaçlar	
PCOS	Tirozinemi			Ca kanal blokörleri	
Uyku apnesi	Sistemik karnitin eksikliği			Aspirin	
Vitamin B12 eksikliği	Refsum sendromu			Fosfor bileşikleri	
	Wilson hastalığı			Kokain	
	Ailesel hepatosteatoz			Petrokimyasallar	
	Hereditör fruktoz intoleransı			Mantar toksinleri	
	Schwachman sendromu			Organik solventler	

AIDS: Edinilmiş bağışıklık yetersizliği sendromu PCOS: Polikistik over sendromu TPN: Total parenteral nutrisyon

Tablo 2.2. NAYKH metabolik risk faktörleri (2)

Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm)
Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) (erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl)
Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl)
Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg)
Hiperglisemi (açlık kan şekeri ≥ 110 mg/dl)

2.4. Patogenez

NAYKH'nın başlangıcı hepatositlerde trigliserid (TG) birikimi şeklinde olmaktadır. Bunu basite indirgeyerek düşündüğümüzde hastalığın başlangıcının trigliserid sentez ile yıkımı arasındaki dengenin bozulması olduğunu ifade edebiliriz (4). Karaciğerde aşırı TG birikimi yağ dokusundan serbest yağ asitleri (SYA)'nin aşırı salınması, azalmış çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (VLDL-K) sekresyonu veya sentezine bağlı olarak karaciğerden SYA sekresyonunda azalma veya bozulmuş SYA β -oksidasyonu sonucu oluşabilir. TG'lerin majör kaynağı yağ dokusunda depolanan yağ asitleri ve karaciğerde yeniden sentezlenen yağ asitleridir (2). Bununla birlikte çok farklı nedenlerle oluşabilen karaciğer yağlanması tek ve basit bir patogenetik süreç içerisinde açıklanması olanaklı değildir. İnsülin direnci (İD), sitokin regülasyonundaki anormallikler, oksidatif stres, mitokondrial disfonksiyon gibi faktörlerin hastalığın gelişiminden sorumlu olabildiği düşünülmektedir (4).

2.4.1. İnsülin direnci (Two hit's hipotezi)

Hastalığın patogenezi uzun yıllardır "Two hits" hipotezi olarak adlandırılan bir model içerisinde açıklanmaya çalışılmıştır. Two hits hipotezinde karaciğer hastalığını oluşturan birinci darbe İD olup, bu hepatositlerde TG birikiminden sorumlu olan faktördür. Hastalığın diğer unsurları olan inflamasyon ve fibrozis yağlanmış karaciğere etki eden ikinci bir darbe ile gelişmektedir (4). İnflamasyon ve fibrozise neden olan bu ikinci darbeden ise oksidatif stres, mitokondrial fonksiyon bozuklukları, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi sitokinler ve adiponektin, leptin gibi hormonlar sorumludur. İkinci darbeden sorumlu faktörlerin normal bir

karaciğer üzerindeki etkisi adaptasyon mekanizmaları ile karşılanabilirken, yağlanmış bir karaciğerde bu mümkün olmaz ve hastalığın ilerleyici formlarına dönüşecek süreç başlamış olur (23).

NAYKH ile İD arasında belirgin bir ilişki bulunduğu bilinmekle birlikte İD bulunmaksızın yağlanma ve steatohepatit gelişen hastaların mevcudiyeti de bir gerçektir. İnsülin direncinin yağ birikimi dışındaki diğer bir sonucu TG ve kolesterol esterlerinin hepatositlerden perifere taşınmasında rol oynayan apolipoprotein B-100 sentezini baskılaması ve hepatositlerde de novo lipogenezisi arttırmasıdır. İD, insüline duyarlı hücrelerin insüline normal yanıt vermesindeki yetersizlik olarak tanımlanabilir. Yüksek kan şekeri ve yüksek insülin düzeyleri ile karakterizedir.

İD ve karaciğer yağlanmasının daha iyi anlaşılması için insülinin kas dokusu, periferik yağ dokusu ve karaciğerdeki etkilerinin ve İD'nin oluşturduğu diğer değişikliklerin birlikte düşünülmesi gereklidir (4) (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Karaciğer yağlanmasının İD'deki rolü (4)

	İnsülin Etkisi →	İnsülin direncinin sonucu
Kas dokusu	Glikoz tutulumu ↑	Glikoz tutulumu ↓
Yağ dokusu	Trigliserit sentezi ↑ Lipoliz ↓	Lipoliz ↑
Karaciğer	Glikoneogenezis ↓ Lipit sentezi ↑ Lipit katabolizması ↓	Lipit sentezi ↑

İnsülin iskelet kası ve yağ hücrelerine glikoz girişini arttırır, karaciğerde glikojen sentezini arttırır ve glikoneogenezisi inhibe eder. Bir başka önemli etkisi de hormona duyarlı lipaz aracılığı ile lipolizi inhibe etmesidir. İnsülin direncinde asıl mekanizma ise postreseptör yollardaki bozukluklardır. İnsülin reseptör substrat-1 (IRS-1), insülinin hücre içi etkilerinden sorumlu önemli bir proteindir ve IRS-1'in tirozin fosforilasyonu ile intrasellüler sinyal ileti yollarını aktiflenir. IRS-1'in tirozin

fosforilasyonundaki bozukluk ya da defosforilasyonu ve serin kalıntılarının fosforilasyonu insülin direncini doğuracaktır. Ayrıca sürecin devamında olaya katılan tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), rezistin, leptin, adiponektindeki azalma, anjiotensinojen, plazminojen aktivasyon inhibitörü-1 (PAI-1) İD gelişiminde rol alan moleküllerdir. İnsülin direnci ile birlikte karaciğer ve kas dokusuna glikoz girişi azalır, glikojenoliz ve glikoneogenez artar. Bunların sonucu oluşan hiperglisemidir ve oluşan bu karbonhidrat fazlası serbest yağ asitlerine çevrilmektedir. Ayrıca insülin direnci ile lipoliz üzerindeki inhibitör etki de ortadan kalkar ve artan lipoliz ile de serbest yağ asitleri açığa çıkar (3).

2.4.2. Yağ dokusu /adipokin ve sitokinler

Son yıllarda karaciğer yağlanması ve steatohepatitlerde yağ dokusu ile ilişkili sitokinlerin rolünü gösteren bulgular ortaya konulmuştur. Bu sitokinlerden adiponektin ve leptin insülin duyarlılığını artırıcı yönde etkili iken rezistin, TNF- α ve IL-6 İD veya bunun neticesinde ortaya çıkan metabolik düzensizlikleri artırıcı etkilere sahiptir (4).

2.4.2.1. Adiponektin: Adiponektin antiinflamatuvar, antidiyabetik ve antiobezite etkileri olan bir yağ dokusu spesifik proteindir. Enerji dengesi, glikoz ve lipid metabolizmasını düzenleyen ve insülinin etkisi ile salgılanan bir hormondur. Plazma adiponektin seviyesi; beden kütle indeksi (BKİ), plazma TG seviyesi, açlık insülin konsantrasyonu, leptin seviyesi ve visseral yağ dokusu miktarı ile negatif yönde bir ilişki gösterirken, plazma HDL-kolesterol ve glikoz seviyesi ile pozitif yönde ilişkilidir. Adiponektinin enerji dengesi ile ilgili fizyolojik işlevlerini insülin duyarlılığını arttırarak kas ve karaciğer dokusu üzerinden yaptığı gösterilmiştir. Karaciğerde glikoneogenetik enzimleri ve glikoz üretim hızını baskılar ancak glikoz alım hızı ve glikoliz ya da glikojen sentezi üzerine etki göstermez (24). Yapılan bir çalışmada, artmış karaciğer enzimlerine sahip NAYK'li grupta ortalama adiponektin seviyesi normal enzim seviyesine sahip ve sağlıklı kontrol gruplarına göre belirgin ölçüde düşük bulunmuştur. Artmış karaciğer enzimlerine sahip NAYK'li grubun insülin, kolesterol ve TG seviyeleri kontrol grubundan belirgin ölçüde yüksek

bulunmuştur. Bunun sonucu olarak adiponektinin karaciğeri koruyucu rolü olduğu öne sürülmüştür (25). Başka bir çalışmada, bariatrik cerrahi uygulanan hastalardan elde edilen doku örneklerinde karaciğerdeki adiponektin ve adiponektin reseptör II düzeylerinin düşük bulunduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada adiponektin reseptör II ekspresyonundaki azalmanın önemi çok daha büyüktür. Adiponektin reseptör I kas ve periferik dokularda lokalize iken adiponektin reseptör II öncelikli olarak karaciğerde bulunmaktadır (4).

2.4.2.2. Leptin: Leptin insülin duyarlılığı ve enerji dengesi kontrolünde anahtar rol oynar. Leptin yağ dokusu hücrelerinden ritmik olarak salgılanır. Aşırı yemek, insülin ve glikoz seviyesi ile glikokortikoidler ve proinflamatuvar sitokinler leptin üretimini artırırken; açlık, soğuk, β -adrenerjik agonistler ve testosteron ise leptin üretimini azaltır. Leptinin esas fizyolojik rolü merkezi sinir sistemine ve beyine mevcut enerji depoları yönünden uyarı göndermek ve gıda alımının azaltılmasını sağlamaktır. Leptin sempatik aktiviteyi artırır ve insülin direncini azaltır (24). Leptin obezite geninin(ob) bir ürünüdür. Leptin eksikliği; İD, glukoz intoleransı ve karaciğer yağlanması gibi klinik sorunlarla beraber görülmektedir. NAYKH'nda sorun doğrudan leptin düzeyi değil leptin rezistansı ile ilişkili görülmektedir (4). Serum leptin düzeyinin NAYKH'na bireylerde insülin direnci, oksidatif stres parametreleri ile ilişkisini incelemek amacıyla yapılmış bir çalışmada leptinin ilerlemiş karaciğer hasarından koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (26). Başka bir çalışmada; BKİ $>30 \text{ kg/m}^2$ ve AST/ALT oranı >1 olan NAYKH'na sahip hastalarda BKİ $<30 \text{ kg/m}^2$ ve AST/ALT oranı <1 olan hastalara göre belirgin ölçüde yüksek esterleşmemiş serbest yağ asidi (NEFFA), leptin, CRP ve düşük düzeyde adiponektin seviyesi bulunmuştur (27).

2.4.2.3. Rezistin: Rezistin, şişmanlık ve metabolik sendrom ile bağlantılı polipeptid yapılı bir hormondur. Rezistin vücut yağ kütlelerini düzenleyici etkisinin olduğu ve plazma düzeyinin şişmanlık ve insülin direnci gelişiminde yükseldiği görülmektedir. Bu etkisini insülinin uyardığı glukozun hücre içine alınımını bozarak karaciğer glukoz üretimini arttırıp ve glukoz toleransında bozulmaya neden olarak gösterip insülin direnci gelişmesine yol açar. Rezistin glukoz metabolizmasında etkili

insülin antagonisti gibi çalışan hormon olarak görev yapmaktadır. Kadınlardaki düzeyi erkeklere göre daha yüksektir (24).

Yapılan bir çalışmada, NAYKH'na sahip gruptaki erkek ve kadınlarda ortalama serum rezistin düzeyleri ve BKİ değeri kontrol grubundakilere göre belirgin ölçüde yüksek bulunmuştur. Çok değişkenli analizler hepatik steatozun, cinsiyetin, BKİ değerinin ve HOMA-IR'nin serum rezistin düzeyine bağlı olduğunu göstermiştir. Bu bulgular NAYKH'na sahip hastalarda rezistin, insülin direnci ve BKİ değerleri arasında bağlantı olduğunu desteklemektedir (28). Rezistin düzeyi NAYKH histolojisinde prediktiftir, bu yüzden NAYKH için tanı koyucu olarak kullanılması tavsiye edilmektedir (29).

2.4.2.4. TNF- α , IL-8, IL-6, PAI-1: Dolaşımdaki TNF- α 'nın en büyük kaynağı yağ dokusudur ve etkisini reseptörleri aracılığıyla gösterir. Vücut ağırlığının düzenlenmesinde leptine benzer rol oynar ve insülin sinyal mekanizmalarını etkileyerek çeşitli dokularda insülin direncine yol açar. Artan BKİ ve yağ doku miktarı ile TNF- α mRNA ekspresyonu arasında pozitif bir ilişkinin olduğu, aksine ağırlık kaybı ve yağ dokunun azalması ile TNF- α üretiminin azaldığı gösterilmiştir. TNF- α lipolizi uyarır, adiponektin ve insülin salınımını azaltır, leptin, IL-6 ve PAI-1 üretimini artırır. TNF- α 'nın karaciğer yağlanması ile ilerleyici hastalık formlarına dönüşmesinde belirleyici olan ikinci darbeyi oluşturduğu düşünülmektedir. IL-6'nın yağ dokusundaki üretimi ve dolaşımdaki miktarı şişmanlık, bozulmuş glikoz toleransı ve insülin direnciyle pozitif ilişki gösterirken, ağırlık kaybı ile arasında negatif ilişki görülür. IL-6 karaciğerde hepatik TG oluşumunu artırır ve hipertrigliseridemiye neden olur. IL-6 artmış plazma yağ asidi ve yağ oksidasyonu ile yağ dokusu lipoprotein lipaz faaliyetinin azalmasına yol açarak enerji depolanmasını azaltır. Glikojen sentazı baskılayarak ve glikojen fosforilaz aktivitesini uyararak karaciğer glikoz üretiminde artışa sebep olur. Adipogenezi baskılayıp adiponektin salgılanmasını da azaltır (24). IL-8'in ana rolü inflamasyonlu dokularda nötrofil onarımını düzenlemektir. NAYKH üzerindeki potansiyel rolüyle ilgili az bilgi bulunmaktadır (30). PAI-1, karaciğer ve yağ dokusunda sentezlenir. Visseral yağ hücre miktarına bağlı olarak artar. PAI-1 düzeyleri şişmanlıkta ve

insülin direnci durumunda artmıştır, metabolik sendrom bulgularıyla pozitif bir ilişki gösterir (24). Obez hastalarda, TNF- α düzeyi zayıf bireylere göre yüksek ve insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur. Serum IL-6 düzeyi NAYKH'na sahip bireylerde daha yüksek bulunmuştur. NASH'li bireylerde hepatositlerde IL-6 ekspresyonu ve NAYKH şiddeti arasında pozitif ilişki bulunmuştur. NASH'li bireylerde IL-8 serum düzeyleri hepatosteatozlu ve sağlıklı bireylerle kıyaslandığında belirgin ölçüde yüksek bulunmuştur (30).

2.4.3. Oksidatif stres

Reaktif oksijen metabolitleri temel olarak lipid peroksidasyonu, sitokin indüksiyonu ve fas ligand indüksiyonu ile steatohepatite sebep olur. Karaciğerdeki prooksidan maddeler arasında sitokrom P 450 enzim sisteminden CYP2E-1, mitokondri kökenli reaktif oksijen metabolitleri, mitokondriyal ya da peroksizom kaynaklı hidrojen peroksid, nitroradikaller, kupffer hücre kökenli bazı maddeler, aktive olmuş nötrofiller ve makrofajlar yer alır. Ancak karaciğer hasarına yol açan temel olay karaciğerin temel antioksidanlarından olan glutatyon sülfatın (GS) mitokondriyal alım sistemindeki defekte bağlı miktarının azalmasıdır. Serbest oksijen radikalleri doymamış yağları etkileyerek lipid peroksidasyonunu başlatır. Oksidatif stres sadece karaciğer hasarı yaparak değil, aynı zamanda başta TNF- α olmak üzere çeşitli kemokin ve sitokinlerle karaciğerdeki inflamatuvar olayın devamında rol oynayarak NASH etyopatogenezinde çift yönlü etkiler yapar (31).

Lipit peroksidasyonu ve serbest reaktif oksijen türleri (ROT) glutatyon, E vitamini, beta-karoten ve C vitamini gibi antioksidan enzimlerin azalmasına ve böylece karaciğerin oksidatif hasara duyarlı hale gelmesine neden olur. Bir ROT oluşumunu katalize eden enzim olan ksantin oksidazın serum düzeyleri NAYKH olanlarda kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek, buna karşın pek çok antioksidan enzim düzeyleri ise düşük bulunmuştur. Weltman ve arkadaşları (32) metionin-kolinden fakir diyetle oluşturdukları deneysel NASH modelinde steatohepatit ile oksidatif stres arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. Ayrıca lipit peroksidasyonu ile ilgili antikorların yaş, BKİ, AST/ALT oranı, diyabet

varlığından bağımsız olduğu ve yağlanmanın ciddiyetinden de etkilenmediği gösterilmiştir. Bununla birlikte, mitokondri tarafından fazla miktarda ROT oluşturulması ve hepatik demir birikmesi gibi diğer faktörlerin yağlı karaciğerde oksidatif hasarı arttırıcı rolleri olabilir (2).

2.4.4. Mitokondrial disfonksiyon

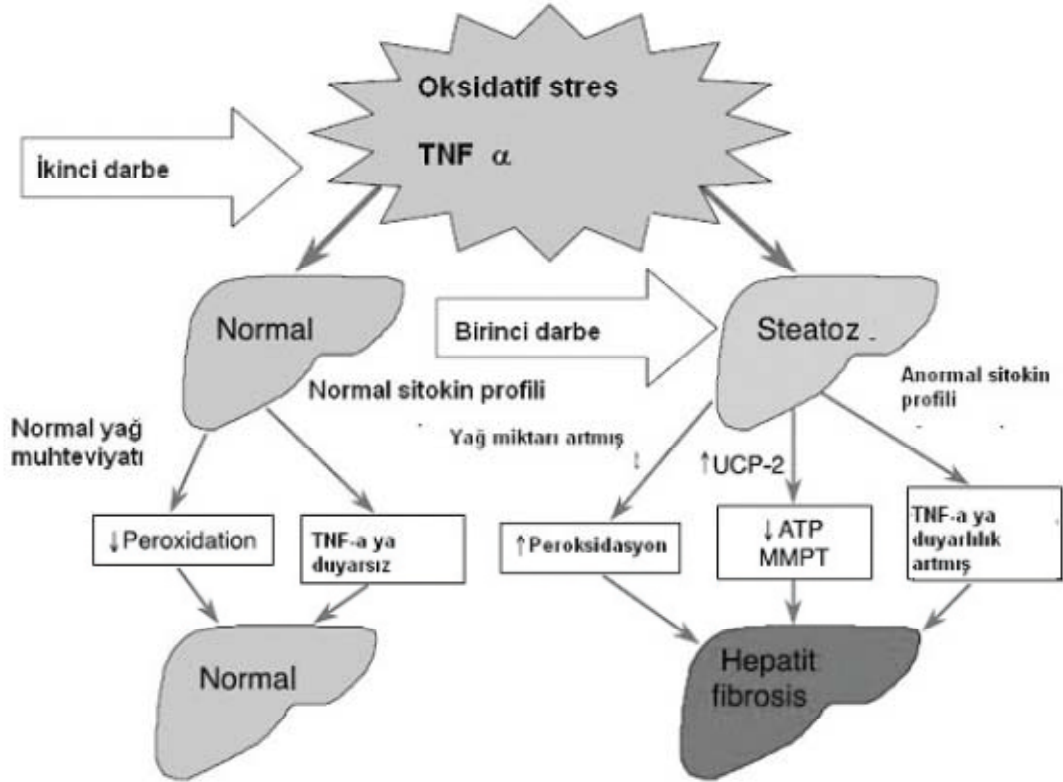
Mitokondri karaciğer serbest yağ asidi oksidasyonunda, adenozin tri fosfat (ATP) oluşumunda ve bazal reaktif oksijen metabolitleri oluşumunda temel rol oynar. Mitokondride uzun zincirli yağ asitlerinin β -oksidasyonu ve solunum zinciri polipeptidleri iç membranda, orta ve kısa zincirli yağ asitlerinin β -oksidasyonu ve trikarboksilik asit siklusu matrikste gerçekleşmektedir (31).

Mitokondriyal disfonksiyon NASH'te anahtar rol oynamaktadır. Aşırı miktardaki intrasellüler yağ asitleri, oksidatif stres, ATP azalması ve mitokondriyal disfonksiyon yağlanmış karaciğerde hepatosellüler hasarın önemli sebepleridir. Mitokondriyal disfonksiyon yalnızca yağ birikimine katkıda bulunmaz ayrıca reaktif oksijen türleri (ROT) oluşmasına sebep olur. Sonuçta çeşitli kısır döngüler; lipid peroksidasyonu, mitokondriyal hasar, ROT oluşumu, antioksidanların azalması ve sitokin salınımının neden olduğu oksidatif stres genetik olarak yatkın bireylerde nekroinflamasyon ve fibrogenezise neden olmaktadır (2). Mitokondriyal disfonksiyon oksidatif stresi oluşturan reaktif oksijen gruplarının temel kaynaklarından birisidir ancak NAYKH'daki rolü bununla sınırlı değildir. Serbest yağ asidi (SYA) metabolizmasındaki bozukluklar (beta oksidasyon), SYA sentezindeki artış, hepatositlerde SYA esterleşmesindeki artış da mitokondrial disfonksiyonla ilişkili olarak yağlı karaciğer hastalığının patogenezinde rol oynamaktadır (4).

2.4.5. Demir

İnsülin direnci (İD) artmış hepatik demir düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca iyi bir glisemik kontrol serum ferritin ve karaciğer demir konsantrasyonundaki düzelme ile ilişkilidir. Karaciğer fibrozisinin şiddeti ile artmış

karaciğer demir konsantrasyonu arasındaki ilişki pozitif bulunmuştur. Hepatik demirin nekroinflamasyona olan katkısını hangi mekanizma ile gerçekleştirdiği tam olarak bilinmemektedir. Bu etki +3 değerli demirden +2 değerli demir (indirgenmiş demir) oluşumu sürecinde üretilen ROT ile ilişkili olabilir. NASH hastalarında karaciğerde serbest radikal düzeylerinin anlamlı yüksek olduğu ve bunun karaciğerde aşırı demir yükü, insülin-glikoz metabolik anormalliği ve yağlanmanın şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (2). Bacon ve arkadaşları (33) NASH'li hastalarda serum ferritin ve/veya transferin saturasyon anormalliği ve artmış hepatic demir konsantrasyonu olduğunu göstermiştir.



Şekil 2.2. Karaciğer yağlanması ve NASH'in patogenezi (23)

2.5. Klinik Belirtiler ve Laboratuvar Bulguları

NAYKH tanısı olan hastalar genellikle asemptomatiktir, bununla beraber bazı olgular halsizlik ve sağ üst kadranda rahatsızlıktan yakınabilir. Ayrıca hastalar

obezite ile ilişkili olan osteoartrit, nonspesifik vücut ağrısı, uyku düzensizliği, egzersiz intoleransı, artmış terleme ve sosyal ayrışma gibi sorunlardan yakınabilir. Buna bağlı olarak hastaların yaşam kalitesi azalabilir ve depresyon gelişebilir. Daha ağır karaciğer hastalığı olanlarda kas atrofisi, sarılık, gastrointestinal sistem kanaması ve asit gelişebilir. Fizik muayenede ise sıklıkla hepatomegali görülür. Klinik değerlendirmede; karaciğer hastalığı yönünden risk faktörleri olan 45 yaş üzerinde olmak, diyabet varlığı, artmış BKİ ve AST/ALT oranının >1 olması gibi durumlara dikkat edilmelidir (2).

Karaciğer yağlanması bulunan birçok kişide rutin karaciğer fonksiyonları tamamen normal sınırlar içerisinde olabilir. Hastaların bir bölümünde ise değişik düzeyde karaciğer fonksiyon bozuklukları görülmektedir. Hastalığın en sık rastlanılan bulgusu, normalin 1-3 kat kadar üzerine çıkabilen ALT, AST yüksekliğidir. Fakat normal değerlerde de olabilir. Nadir bazı olgularda transaminaz artışı daha yüksek seviyelerde olabilir ancak bu durum genelde kısa süreli ve geçicidir (2).

AST/ALT oranı sirotik evredeki hastaların dışında 1'den küçüktür (ALT >AST). Bu bulgu AST'nin daha fazla arttığı alkolik karaciğer hastalığından ayırıcıda değer taşıyabilir. Gama Glutamil Transferaz (GGT) birçok hastada normalin üstündedir. Olguların yarısından azında hafif alkali fosfataz (ALP) artışı görülebilir. Serum bilirubin, albumin, globulin düzeyleri ve protrombin zamanı siroz gelişen olguların dışında normal sınırlardadır. Hastaların yaklaşık %25'inde immunglobulin A (IgA) düzeyleri yükselmiştir (2). Biyokimyasal bulguların (Tablo 2.4) diğer nedenlere bağlı karaciğer hastalıklarından belirgin bir farklılık göstermediği ve karaciğer yağlanmasının spesifik bir biyokimyasal profilinin bulunmadığı unutulmamalıdır. ANA (Anti Nükleer Antikor) ve SMA (Düz Kas Antikorları) pozitifliği görülebilir ve bazen klinik tanıda hatalara neden olabilir. Bunlardan en az birinin bulunma oranı %23-36'dır (3). Bazı hastalarda demir ve ferritin düzeylerinin yüksek olduğuna ilişkin yayınlar bulunmakla birlikte ülkemizde yapılmış olan bir araştırmada gösterilmiş olduğu gibi parankimal demir birikimi son derece sınırlı düzeydedir (4). Bacon ve arkadaşları (33) tarafından yapılan bir çalışmada serum

ferritin değeri ve transferrin saturasyonunda artış saptanmıştır. Hastalar biyokimyasal bulguları yönünden incelenirken aynı zamanda eşlik eden metabolik bozukluklar bakımından da araştırılmalıdır. Hastalarda açlık kan şekeri ile birlikte açlık insülin düzeyi de ölçülerek HOMA yöntemi ile İD'nin araştırılması yararlıdır. Bu yöntem $İD = \text{insülin} \times \text{açlık kan şekeri (mmol/L)} / 22.5$ formülü ile hesaplanır. Bu değer >3 olması İD ve karaciğer yağlanması varlığını destekler. Ayırıcı tanıda yararlanılacak testlerden hepatit serolojisi tüm hastalarda bakılmalı, otoimmün hepatit, hemokromatozis gibi hastalıklar ise klinik ve biyokimyasal bulguların bu hastalıkları işaret ettiği olgularda araştırılmalıdır (4).

Tablo 2.4. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında laboratuvar incelemeleri (4, 23)

Karaciğer hastalığının araştırılması için gereken incelemeler	Metabolik bozuklukların araştırılması ve ayırıcı tanı için gereken incelemeler
ALT/AST	Glikoz
Alkali fosfataz	Kolesterol (HDL-kolesterol, LDL-kolesterol)
GGT	TG
Bilirubin	OGTT
Albumin/Globulin	Açlık insülin düzeyi
PT	Tiroid testleri (T3, T4, TSH)
	Demir, demir bağlama, ferritin
	Seruloplazma
	Hepatit serolojisi
	Otoantikörler
	Diğer

ALT: Alanin Aminotransferaz AST: Aspartat Aminotransferaz PT: Protrombin Zamanı TG: Trigliserit OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi

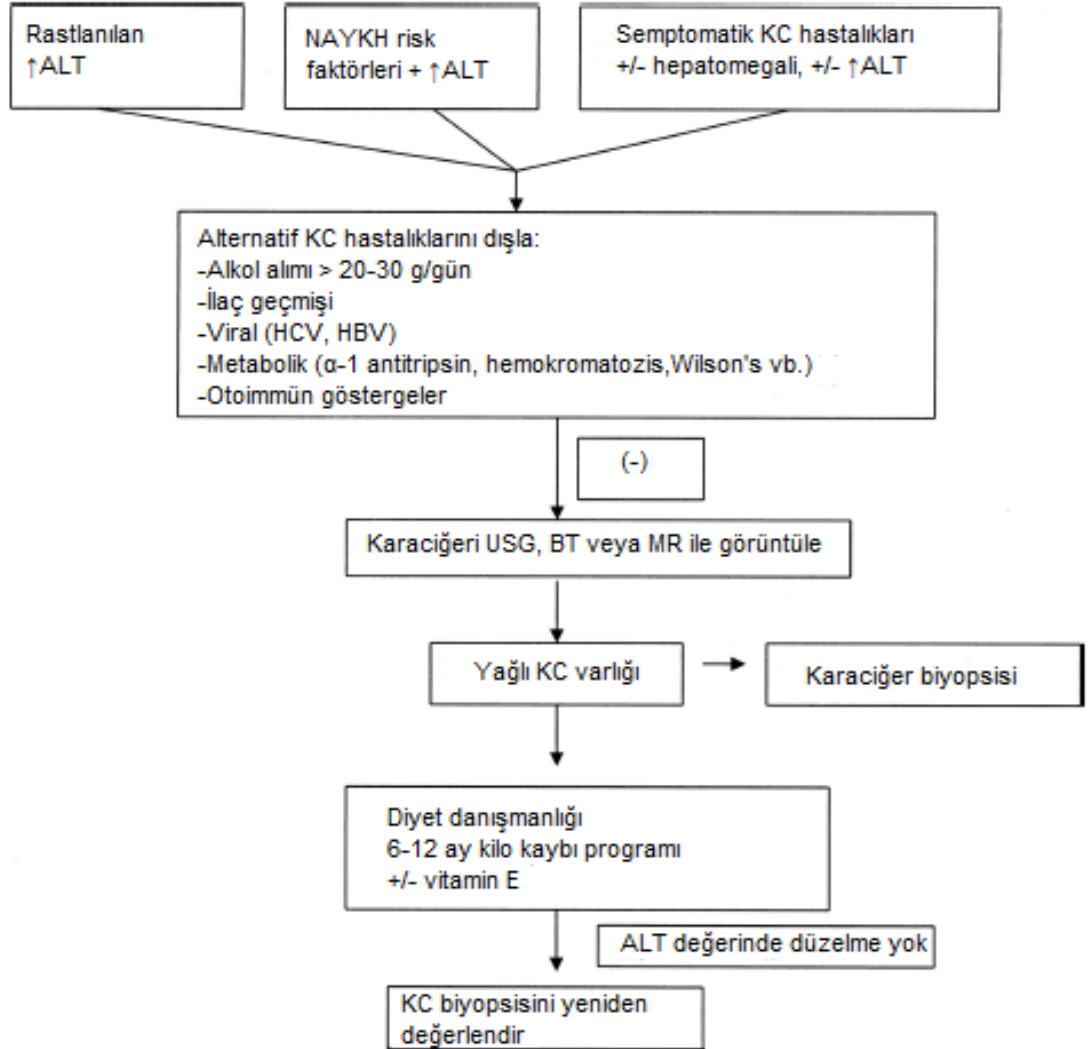
2.6. Tanı

Yağlı karaciğerin tanısı iyi bir geçmiş ve fizik muayene, laboratuvar değerlendirmesi, görüntüleme tekniği veya karaciğer biyopsisini içeren klinik bir değerlendirmenin kombine biçimde yapılmasıyla konulmalıdır. Daha spesifik olarak; klinik, rutin laboratuvar veya antropometrik bulgular sıklıkla yağlı karaciğer ile ilişkilendirilirken ultrasonografi (USG) ve spesifik laboratuvar testleri karaciğer

hastalıkları tanısı koymada yaygınlıkla kullanılır. Yağlı karaciğere ilişkin diğer nedenler ise mutlaka dışlanmalıdır (5). Laboratuvar testleri; bütün karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı, koagülasyon durumu, viral hepatit serolojisi, demir, serüloplazmin, α -1 antitripsin ve otoimmün göstergelerini içermelidir. İlk değerlendirmede sıklıkla USG gibi görüntüleme yöntemi kullanılmalıdır. USG ile muhtemel yağlanma varlığı değerlendirilir ve karaciğer veya safra kanallarının diğer yapısal anormallikleri dışlanır (Şekil 2.3) (21). Ağırlık geçmişi ve hızlı ağırlık kazanımı veya kaybı anormal karaciğer fonksiyon testi sonuçlarına ve yağlı karaciğere neden olabilir. AASLD (The American Association for the Study of Liver Diseases) NAYKH tanısı için karaciğerde yağ birikimi sınırını ağırlığın %5-10'u olarak belirlemiştir (5). Karaciğer yağlanması tanısında ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sık kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Bu yöntemler yağlanmanın varlığını saptamanın yanında karaciğer enzim yüksekliğine neden olan biliyer hastalıklar ve fokal karaciğer hastalıklarının ayırıcı tanısında da yararlıdır. Son yıllarda kullanıma giren ve hepatik yağlanmayı kantitatif olarak gösteren manyetik rezonans spektroskopisi (MRS); USG, BT ve MRG yöntemlerine göre daha avantajlı bir tanı aracıdır. Bununla birlikte sayılan görüntüleme yöntemlerinden hiçbirinin karaciğer yağlanması olanlarda NASH veya NASH-fibrozis ayırımını yapmada tanısal değeri yoktur. Yaşın >45 yıl ve ALT/AST >1 olduğu, visseral obezite, yüksek TG düzeyine sahip olmak gibi NASH ve fibrozis için ek bulgular olduğunda basit yağlanma ile NASH ayırımında NASH'in evreleme ve derecelendirmesinde (Tablo 2.5) altın standart karaciğer biyopsisidir (2, 5). NAYKH olanlarda biyopsinin klinik değerlendirmedeki rolü tartışmalıdır. Karaciğer biyopsisi NASH varlığını doğrulayabilir, fibrozis veya siroz olup olmadığını gösterebilir ve ayrıca kronik karaciğer hastalığının diğer nedenlerinin dışlanmasında faydalı olabilir (2). Diğer yandan, EASL (the European Association for the Study of the Liver) uzun süren veya ısrarcı karaciğer fonksiyon testi anormallikleri, yaşlılık, metabolik sendromun çoklu öğeleri ve portal hipertansiyon varlığı olan ilerlemiş fibroza sahip olanlarda biyopsi yapılmasını önermektedir (21).

Tablo 2.5. Karaciğer yağlanmasında ultrasonografik bulgular (4)

Grade 1	Hafif difüz eko artışı vardır. Diyafram ve intrahepatik damar duvarları normal görünümündedir.
Grade 2	Orta derecede ekojenite artışı vardır. Diyafram ve intrahepatik damar duvarları görüntüsünde hafif silinme mevcuttur.
Grade 3	İleri derecede ekojenite artışı vardır. Diyafram ve intrahepatik damar duvarlarında belirgin silinme, karaciğer sağ lob posteriorunun görüntüsünde silinme izlenir.



Şekil 2.3. NAYKH'na tanısal yaklaşım (22)

2.7. NAYKH ve İlişkili Hastalıklar

2.7.1. Obezite

Obezite küresel olarak yaygın bir hastalıktır. ABD’de bireylerin %66’dan fazlası aşırı kilolu veya obezdir. Obezitenin dünya çapında 1 milyar insanı etkilediği ve 2115 yılına kadar 1.5 milyara çıkacağı düşünülmektedir (40). Obezite NAYKH için yaygın bir risk faktörüdür. Hem yüksek miktar BKİ değeri hem de visseral obezite NAYKH üzerinde etkilidir. NAYKH prevalansı yüksek BKİ değeri ile artar. Klinik karaciğer biyopsisinin analizi sonucu steatoz ve steatohepatit prevalansı obez olmayan bireylerde yaklaşık %15 ve %3 iken I.sınıf obeziteye sahip bireylerde (BKİ 30.0–39.9 kg/m²) %65 ve %20, II. sınıf obeziteye sahip bireylerde (BKİ ≥ 40 kg/m²) sırasıyla %85 ve %40 bulunmuştur (34).

Bariatric cerrahi seviyesindeki şiddetli obezite hastalarında NAYKH prevalansı %90 oranını aşabilmektedir ve bunların %5’i beklenilmeyen siroza sahip olabilmektedir (19). Abdominal obezite insülin direnci için bağımsız bir risk faktörüdür ve NASH oluşumuna yardımcı bir etkidir (21). Bel kalça oranının yüksek ölçümüne bağlı görülen artmış visseral yağlanma da ayrıca hepatik steatoz derecesiyle önemli ölçüde ilişkilidir ve bu durum karın içi yağlanmanın NAYKH habercisi olması yönünden önemini vurgulamaktadır (35). Abdominal obezite fenotipi, artmış karın içi (iç organ) yağlanmasıyla da ilişkilendirilmiştir. İç organ adipoz dokusu subkutan adipoz dokusundan daha fazla lipolitik potansiyele sahiptir ve iç organlardan salınan serbest yağ asitlerinin (SYA) portal sirkülasyona direk salınımı “ilk geçiş” etkisini oluşturur. Artan SYA konsantrasyonu sırasıyla insülin direncinin temel aracısı olarak görülür. Buna karşılık, sıklıkla düşük oranda obeziteye sahip bireylerdeki SYA akışı BKİ değerine bakmaksızın normaldir. Bu nedenle, abdominal obeziteye sahip hastalar düşük oranda obeziteye sahip hastalara göre karakteristik olarak insülin direncine sahip ve bu bireylerde daha yaygın NAYKH mevcuttur (36).

2.7.2. Tip 2 diyabet

Yaklaşık 25.8 milyon insan ve Amerika popülasyonunun %8.3'ü tip 1 ve tip 2 diyabete sahiptir. Daha endişe verici olanı yetişkinlerin %35'i ve 60 yaşından büyük bireylerin ~%50'si T2DM gelişiminde daha yüksek riske sahip olmalarını sağlayan prediyabet durumundadırlar. NAYK hastalarında diyabet varlığı karaciğer hastalığından fibrozise kadar olan sürecin gelişmesi ve diğer bağlantılı komplikasyonlar (naykh ve metabolik sendrom arasındaki ilişki) için habercidir. Kesitsel çalışmalar T2DM'yi daha kötü NAYKH histolojisiyle ve hastalığın sürecinin daha agresif olmasıyla ilişkilendirmiştir. T2DM'li hastalarda fibrozis ve siroz gelişme riski daha yüksektir. Diyabetik olmayan bireylerle kıyaslandığında T2DM'li bireylerin NAYKH gelişmesinde artmış bir risk faktörüne sahip olduğuna inanılmaktadır, fakat NAYKH'na sahip kişilerde prediyabet ve T2DM'nin gerçek prevalansı için oral glikoz tolerans testi (OGTT) ortalamaları sistematik olarak değerlendirilmemiştir (37). T2DM'li bireylerde NAYKH prevalansı çok yüksektir. T2DM, hiperglisemi ve glikoz intoleransı gibi glikoz metabolizması bozuklukları NAYKH ile güçlü bir ilişkiye sahiptir ve risk obezite varlığıyla artar, steatohepatit gelişimi için bağımsız bir risk oluşturur. Diabetes Mellitus (DM), hiperglisemi ve insülin direncinin NASH'li yetişkin hastalarda %20-75 aralığında olduğu bazı çalışmalarda %91'e kadar çıktığı görülmüştür (21).

T2DM'li hastalarla ultrasonografi ile yapılmış bir çalışmada NAYKH prevalansı %69 bulunmuş, 204 diyabetik hastanın 127'sinde ultrasonda yağ infiltrasyonu görüntülenmiş ve biyopsi yapılan yağ infiltrasyonu olan bu hastaların %87'sinde NAYKH histolojik olarak onaylanmıştır (19).

2.7.3. İnsülin direnci

İnsülin direncinin patogenetik mekanizmalarında, karaciğer ve kas obezite kaynaklı yağ birikimine de bağlı olarak anahtar rol oynar. Karaciğerde üretilen glikozun bozulmuş emilimi, kas dokusunda artan glikoz ve adipoz dokusunda artan lipoliz karaciğerde yüksek yağ asidi depolanmasını sağlar. İnsülin direnci (İD) yalnızca karaciğere yüksek yağ asidi akışı ile ilişkilendirilmez aynı zamanda de novo

hepatik lipogenezle de ilişkilendirilir. Mitokondriyal oksidasyon nedeniyle lipid kullanımını bozuklukları TG birikimine, lipotoksisiteye ve hepatik hasara katkıda bulunur. Obez hastalardaki İD obez ve diyabetik olmayan yağlı karaciğere sahip hastalarda da görülmüştür. Bu durum İD'nin, NAYKH'dan sorumlu belirgin bir faktör olduğunu göstermektedir. Bu patofizyolojik durumu göstermek için İnsülin Direnci Testi (HOMAİR) kullanılabilir ve bir kontrol grubuyla karşılaştırılabilir. Bazı vakalarda 75 g'lık glikoz tolerans testi de anlık kesin insülin seviyelerini ve plazma glikoz düzeyini göstermek için kullanılabilir. İnsülin sekresyonu göstergesi olarak kullanılan açlık C-peptid düzeyi de NAYKH olan hastaları değerlendirmede önemlidir. Hepatik steatozun genellikle aşırı kilolu ve diyabetli kişilerde görüldüğü düşünülse de normal kilolu ve normal glikoz toleransa sahip hastalarda da görülmektedir. NAYKH'na sahip bireyler vücut ağırlığı ve açlık kan glikozundan bağımsız olarak açlık hiperinsülinemisi ve İD'ye sahiptir (38).

2.7.4. Dislipidemi

NAYKH'na sahip hastalarda dislipidemi aterojeniktir ve artmış serum TG ve azalmış HDL-kolesterol düzeyi ile karakterizedir. NAYKH'na sahip bireylerde LDL-kolesterol seviyesi farklı olmayabildiği halde LDL-kolesterol partiküllerinin alt gruplarında önemli farklılıklar vardır. LDL-kolesterolün tip A partiküllerinden daha aterojenik küçük LDL-kolesterol parçacıkları (tip A olmayan) NAYKH'na sahip bireylerde daha yüksek bulunmuştur. Çalışmalar ayrıca NAYKH'na sahip kişilerde belirgin ölçüde daha çok aterojenik olan yüksek okside LDL-kolesterol seviyesi olduğunu göstermiştir. NAYKH'na sahip kişilerde ayrıca HDL-kolesterol alt fraksiyonlarında da önemli farklılıklar vardır.

Kantartzis ve arkadaşları (39) 16 yağlı karaciğere sahip ve 24 kontrol grubunun bulunduğu bir çalışmada, yağlı karaciğerin belirgin ölçüde ve bağımsız olarak daha düşük seviyede daha antiaterojenik olan HDL2-kolesterol düzeyi üzerinde etkili olduğunu göstermiş, HDL3-kolesterol düzeyi üzerinde etkisini görmemişlerdir. NAYKH'ndaki lipid ve lipoprotein profilindeki bu değişikliklerin temel mekanizmaları çok iyi anlayamamıştır, fakat genel olarak VLDL

partiküllerinin hepatik aşırı üretimine ve dolaşımdaki çeşitli lipoproteinlerin kontrol altına alınamamış klerensine bağlanmıştır (40). Yüksek TG seviyeleri ve düşük serum HDL-kolesterol düzeyi NAYK hastalarında çok yaygındır. Dislipidemili bireylerin NAYKH prevalansı %50 hesaplanmıştır (19). NAYKH'na sahip bireylerin dislipidemi prevalansının %20-%92 olduğu bildirilmiştir (21). NAYK hastaları postprandiyal hepatik lipid metabolizmasında değişiklikler gösterebilmektedir. Oral yağ yükleme testi (TG absorpsiyon testi) uygulanan 15 NASH'li ve kontrol grubuyla yapılmış bir çalışmada total kolesterol ve VLDL postprandiyal plazma TG'i NASH'li grupta yüksek bulunmuştur. Bu durum postprandiyal periyotta artmış hepatik TG alımı ve azalmış hepatik VLDL-kolesterol sekresyonu olduğunu göstermiştir (41). Son literatürler NAYK hastalarının artmış doymuş yağ asidi (DYA) ve omega-6 poliansatüre yağ asidi (PUFA) oranı olduğunu ve azalmış omega-3 PUFA, monoansatüre yağ asidi (MUFA) oranına sahip olduğunu göstermiştir (42).

2.7.5. Hipertansiyon

Bedgoni ve arkadaşlarının (43) genel popülasyonda yaptığı bir çalışma, NAYKH'nın sistolik hipertansiyonla ilişkili olduğunu göstermiştir. Sağlıklı gönüllülerle yapılmış bir çalışmada, hastaların plazma inflamasyon göstergeleri ve endotelial disfonksiyonları NAYKH olmayan bireylerle karşılaştırılmıştır. NAKYH'na sahip bireylerin belirgin ölçüde yüksek bel çevresi, BKİ değeri, visseral yağlanma, diastolik kan basıncı, plazma TG düzeyi ve düşük HDL-kolesterol düzeyine sahip olduğu görülmüştür. Özellikle sistolik değil diastolik kan basıncı hastalarda belirgin ölçüde yüksek bulunmuştur. Metabolik sendrom özelliklerinde olduğu gibi insülin direnci ve sistemik hipertansiyon NAYKH'nın ilerlemiş formları ile bağımsız olarak ilişkilidir ve NASH göstergesi olarak düşünülebilir (38).

2.7.6. Metabolik sendrom

Metabolik sendrom (MetS) NAYK hastası kadınlarda %60, erkeklerde %30 oranında görülmektedir. NAYK hastalarındaki MetS bileşenleri cinsiyet, yaş ve

vücut kütlelerinden bağımsız olarak NASH sürecinde daha yüksek riskle ilişkilendirilmiştir. MetS kardiyovasküler hastalık için en tehlikeli risk faktörüdür. MetS aynı zamanda diyabet, abdominal obezite, hipertansiyon ve hiperlipidemi içerir. MetS prevalansı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde artmış bir epidemiyolojik dereceye sahiptir. Prevalansı %12 ile %41 arasında değişmektedir. Yetişkinlerde MetS, NAYKH'ni içeren diğer metabolik rahatsızlıklarla ilişkilendirilmiştir. Hepatik steatoz MetS süreci içinde salınan serbest yağ asitlerinin karaciğer tarafından tutulmasıyla meydana gelir. Ek olarak, oksidatif stres, disregüle apoptozis ve inflamatuvar maddelerin fazla salınması inflamasyon ve fibrozis ile sonuçlanabilir. NAYKH MetS'nin hepatic belirtisi olarak tanımlanmaktadır (44). Bu faktörlere dayanarak, NAYKH'na sahip bireylerin %80'ninin MetS'nin minimal kriteri (Tablo 2.6) ile uyduğu gözlenmiştir (35).

Tablo 2.6. Metabolik sendrom tanı kriterleri (ATP III) (45)

Artmış bel çevresi	Erkeklerde ≥ 102 cm; Kadınlarda ≥ 88 cm
Artmış trigliserit	≥ 150 mg/dL veya fibrat tedavisi altında olma
Azalmış HDL-kolesterol	Erkeklerde ≤ 40 mg/dL; Kadınlarda ≤ 50 mg/dL
Artmış kan basıncı	$\geq 130/85$ veya antihipertansif kullanımı
Artmış açlık kan şekeri	≥ 110 mg/dL veya hiperglisemi için ilaç kullanımı

2.7.7. Kardiyovasküler hastalıklar

NAYKH ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) sıklıkla metabolik sendromun iki farklı belirtisi olarak düşünülür ve visseral obezite, T2DM, dislipidemi ve insülin direnci gibi aynı risk faktörlerini paylaşır. Pek çok çalışma NAYKH'na sahip bireylerde daha yüksek ateroskleroz prevalansı olduğunu göstermiştir. Artmış inflamatuvar sitokin üretimini içeren olası moleküler mekanizmalar çoğunlukla NAYKH'nda görülür ve NAYKH'na muhtemelen anormal lipoprotein düzeyi, endotelial disfonksiyon ve oksidatif stres de eşlik eder. Ayrıca, bazı çalışmalar ana kardiyovasküler ve metabolik risk faktörleri uyarlandıktan sonra NAYKH'ni artmış KVH riskiyle ilişkilendirmiştir. Popülasyon bazlı çalışmalar, KVH'nin NAYK

hastaları için ya en yaygın ya da ikinci en yaygın ölüm nedeni olduğunu göstermiştir (46). Yağlı karaciğer koroner arter hastalığını öngörmeye önemli bir role sahiptir. Koroner anjiyograma giren 612 hastayla yapılmış prospektif bir çalışmada, 356'sının (%58.2) USG sonucu yağlı karaciğere sahip olduğu bulunmuştur. Koroner arter hastalığı yağlı karaciğere sahip hastaların %84.6'sında meydana gelmiştir. Bu çalışmada, koroner arter hastalığı yaş, cinsiyet ve metabolik faktörlerden bağımsız olarak yağlı karaciğerle ilişkilendirilmiştir (38).

2.7.8. Polikistik over sendromu (PCOS)

Kadınlar için çocuk yaşta beliren en yaygın rahatsızlıklardan biri PCOS'tur ve yalnızca overlerdeki yumurtaların normal gelişimini regüle eden hormonları etkilemez aynı zamanda diğer metabolik yolları da etkiler. Bu hastalığın kadınlardaki prevalansının %5-%10 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Daha önemlisi, PCOS obez kadınların %28'ini etkilerken zayıf kadınların %5'ini etkilemektedir. İD, PCOS'lu kadınların %50'si ile %80'i arasında görülmektedir. PCOS'ta, İD hastalık için bir gösterge değil patogenezinde direkt etkili olan faktördür. PCOS'ta artmış ALT düzeyi yaygın bir bulgudur. Üstelik, anormal ALT düzeyine sahip kadınlarda insülin duyarlılığı belirgin ölçüde azalmıştır. Bir çalışma, PCOS'lu kadınların %55'inin hepatik steatoza ve insülin direnci (HOMA-IR) skoruna sahip olduğunu bulmuştur. Bir başka çalışmada ise PCOS'lu kadınların %41'ine hepatik steatoz ve anormal ALT düzeyine bağlı tanı almış NAYKH eşlik etmektedir. Bu oran yaş ve ağırlığın eşleştirildiği kontrol grubunda %19'dur. Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada, 22-45 yaş arasındaki 14 NAYKH'na sahip kadının %71'inin 2003 Rotterdam tanı kriteriyle uyduğu görülmüştür. Bu bulgular, PCOS'lu kadınların NAYKH gelişimi için artmış riske sahip olduğunu göstermektedir. Ek olarak, abdominal obeziteye sahip kadınların hem NAYK hem de PCOS için yüksek risk grubunda olduğu ileri sürülmektedir (47).

2.7.9. Hipotiroidi

Hipotiroidinin, hipopitüitarizmin, hipogonadizmin ve uyku apnesinin obeziteden bağımsız olarak NAYKH varlığı için önemli risk faktörleri olduğuna dair

veriler bulunmaktadır (19). Tiroid disfonksiyonu özellikle hipotiroidi metabolik sendromun önemli bileşenleri olan insülin direnci, dislipidemi ve obezite ile ilişkilendirilmiştir (48). Yapılmış bir çalışmada, hipotiroidizme sahip hastaların %30.2'sinde ve sahip olmayan kontrol grubunun %19.5'inde NAYKH tespit edilmiştir ($p<0.001$). Başka bir çalışmada ise, NAYKH'nın ve anormal karaciğer enzim düzeylerinin hipotiroidizmin derecesiyle birlikte hızlı biçimde arttığı saptanmıştır. Aynı çalışmada, NAYK'li bireyler için prevalans subklinik hipotiroidiye (klinik belirtinin olmadığı, sadece hormon seviyesinin hafif yükseldiği hipotiroidi çeşidi) sahip olanlarda %29.9 ve gizli olmayan hipotiroidiye sahip olanlarda %36.3; anormal ALT düzeyine sahip bireyler için prevalans subklinik hipotiroidiye sahip olanlarda %20.1 ve gizli olmayan hipotiroidiye sahip olanlarda %25.9, $p<0.001$) bulunmuştur. Çok değişkenli regresyon analizi NAYKH'nı istatistiksel olarak belirgin ölçüde hipotiroidizmle ve hipotiroidizmin derecesini TSH dozuna bağlı biçimde ilişkilendirmiştir. Subklinik hipotiroidizm, TSH'nın normal seviyesinin üzerinde olsa dahi doza bağlı biçimde NAYKH ile bağlantılı bulunmuştur. Hipotiroidizm bilinen metabolik risk faktörlerinden bağımsız olarak anlamlı bir klinik ilişki göstererek NAYKH ile bağdaştırılmaktadır (49). Bir başka çalışmada, AST'nin ortalama düzeyi, ALT, alkalen fosfataz ve TSH kontrol grubu ile kıyaslandığında NAYK hastalarında daha yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). NAYKH prevalansı da kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (%21.1 ve %9.5, $p<0.001$). Hipotiroidizm ayrıca NASH'li hastalarda olmayanlara göre daha yaygın bulunmuştur (%25 ve %12.8) (48).

2.7.10. Böbrek hastalığı

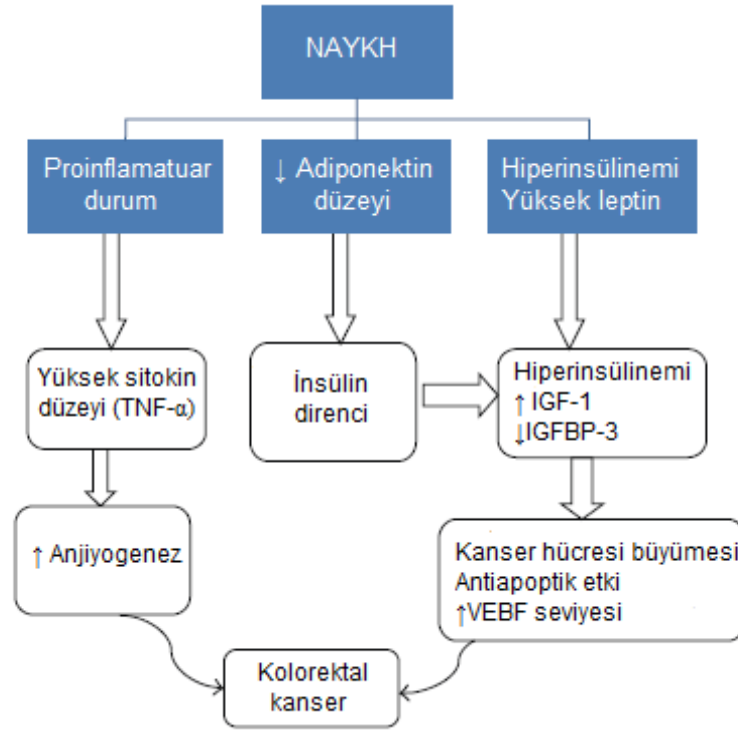
NAYKH ve Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) birçok önemli kardiyometabolik risk faktörleri, patojenik mekanizmaları paylaşırlar ve birlikte kardiyovasküler hastalıklar için artmış bir riskle bağlantılıdırlar. Farklı epidemiyolojik çalışmalar obezite, diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi gibi klasik KVH risk faktörlerinin ayrıca KBH gelişimi ve ilerlemesi için önemli risk faktörleri olduğunu göstermiştir. Son zamanlarda, ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) 9 yılı aşkın süredir metabolik sendromun KBH riskinin artmasında etkili olduğunu göstermiştir. Bu risk

yaş, cinsiyet, ırk, eğitim düzeyi, BKİ, alkol ve sigara kullanımı, daha önce varolan KVH ve fiziksel aktivite gibi faktörlerden bağımsızdır. Ayrıca, hipertansiyon ve diyabetle düzeltilme yapıldığında artmış bir KBH riski aşıkardır. Benzer olarak bazı çalışmalar, NAKYH'nda olduğu gibi KBH'nın azalmış adiponektin düzeyi, artmış oksidatif stres, yüksek sistemik inflamasyon, hiperkoagülasyon ve hipofibrinoliz ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Geniş çaplı yapılmış bir kohort çalışmasında, yaklaşık 2000 T2DM'li NAYKH'na sahip bireyde klasik risk faktörlerinden (metabolik sendrom bileşenleri gibi) bağımsız olarak KBH prevalansı %15, NAYKH'na sahip olmayanlarda prevalans %9 bulunmuştur ($p<0.001$). Bir başka çalışmada, 1361 anormal OGTT sonucuna sahip NAYK'li hastada steatoz olmayanlara göre çok yüksek prevalansta mikroalbüminüri görülmüştür. Mikroalbüminüri prevelansı prediyabetli NAYK hastalarında %19, prediyabetli NAYK hastalığı olmayanlarda %6.3; yeni diyabet tanısı almış NAYK hastalarında %32.6, NAYK hastalığı olmayanlarda %4.5 bulunmuştur ($p<0.0001$). Çok değişkenli lojistik regresyon analizi potansiyel risk faktörlerinden bağımsız olarak NAYKH ile mikroalbüminüri varlığının ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Yüksek serum karaciğer enzimi düzeyinin NAYKH göstergesi olarak kullanıldığı geniş popülasyon bazlı çalışmalar bu hastalığın artmış KBH prevalansı ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermiştir (50).

2.7.11. Kanser

NAYKH'nın ekstrahepatik kanserle ilişkisi şimdiye dek çok net değildir. Hepatik steatoz daha sıklıkla göğüs ve yumurtalık kanserli hastalarda görülmektedir. Hwang ve arkadaşları (51) yakın zamanda artmış kolorektal adenomatoz polip oranı ile NAYKH arasında ilişkiye dair ilk kanıtı ortaya koymuştur. Çalışmalarında, 2917 katılımcının kolonoskopi, abdominal USG ve karaciğer testleri araştırılmıştır. NAYKH prevalansı adenomatoz polip grubunda %41.5, kontrol grubunda %30.2 bulunmuştur. Wong ve arkadaşları (52) ise bu kanıtı daha da ileriye taşımış NASH'li bireylerde daha sık kolorektal tümör olduğunu göstermiştir. Çalışmalarında, NAYKH'na sahip bireylerde (%34.7) kolorektal adenom oranı sağlıklı kontrol grubuna göre (%21.5) daha yüksek oranda bulunmuştur. Buna ek olarak,

inflamasyon varlığı nedeniyle NASH adenom ve karsinom gelişimi için daha belirgin bir risk faktörüdür (53). NAYKH yoğun bir İD ve proinflamatuvar durumu simgelemektedir. İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörlerinin proliferatif ve antiapoptik etkilerinden dolayı kolorektal tümör gelişimini ilerletebileceği düşünülmektedir. NAYK'li hastalar azalmış adiponektin ve antiinflamatuvar etkileri olan adipokin ekspresyonuna sahiptir. Azalmış adiponektin düzeyi insülin direncine bağlı artmış insülin miktarına ve sırasıyla artmış insülin büyüme faktörü-1 (IGF-1)'e neden olmaktadır. İnsülin IGF-1 reseptörlerine bağlanır ve hücre proliferasyonu, apoptozis ve vasküler endotelial büyüme faktörü, kanser gelişimini destekleyen anjiyogenik faktörler üzerinde önemli rol oynar (Şekil 2.4) (54).



Şekil 2.4. Metabolik sendrom ve NAYKH'nın kolorektal kanser karsinogenezinde etkili olma mekanizması (IGF-1:İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1, IGFBP-3:İnsülin Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein, VEBF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü) (54)

Son yıllarda, NAYKH ve NASH son dönem karaciğer hastalığı ve hepatoselüler karsinomla ilişkileri sonucu dikkat çekmeye başlamıştır. Özellikle NASH, hepatoselüler karsinom sürecini ilerletmektedir. Son yapılan çalışmalar

göstermiştir ki; NAYK'li hastaların %26-37'si, NASH'li hastaların %9'u karaciğer fibrozu ve siroza kadar ilerlemektedir ve bu durum hepatosellüler karsinom için önemli risk faktörüdür. Hepatosellüler karsinom riskini araştıran NAYK'li ve NASH'li bireyleri 7.6 ve 19.5 yıl izleyen bazı uzun zamanlı çalışmalar %0.5-%2.8 arasında bir oran bildirmişlerdir (55).

2.7.12. Diğer

B12 vitamini ve folat düzeyi, NAYK'li hastalarda kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Yapılan bu çalışmada, özellikle grade 2 ve 3 hepatosteatozlu bireylerde B12 vitamini seviyesinde azalma olduğu görülmüştür (56).

Bazı çalışmalar, metabolik risk faktörlerinden bağımsız olarak USG ile tanı almış NAYKH ile yüksek ürik asit seviyesi arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Ek olarak, prospektif çalışmalar yüksek ürik asit seviyesinin zamanla gelişen USG ile tanı konmuş yağlı karaciğer için bağımsız bir öngösterge olduğunu gözlemlemiştir. Yakın zamanda yayınlanmış bir makale, ayrıca zamanla gelişmiş siroz veya siroza bağlı ölüm gelişimi ve yüksek ürik asit seviyesi arasında bağımsız bir ilişki olduğunu tespit etmiştir. Başka bir çalışmada, karaciğer biyopsisi ile değerlendirilmiş NAYK hastalarının ortalama ürik asit seviyesi 5.75 mg/dL ve yaklaşık %20'si hiperürisemiye sahiptir ve bu durum genç yaş, lobüler inflamasyon ve steatoz derecesinden bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (57).

2.8. Tedavi

2.8.1. Risk faktörleri tedavisi

Patogeneizde bahsedildiği üzere NAYKH, metabolik sendromun hepatik komponenti olarak kabul edilebilir. NAYKH tedavisinin de özünü metabolik sendrom ile mücadele oluşturmaktadır. Bu mücadelenin ilk basamağını yalnızca İD, obezite, T2DM, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi risk faktörlerini ortadan kaldırmak oluşturmaktadır (3). Bergqvist'in (58) çalışmasında, katılımcı hepatolojistlerin %95'i NAYKH'nın yönetimi için ağırlık kaybı, fiziksel aktivite ve metabolik risk

faktörlerini tedavi etmenin gerekli olduğu konusunda fikir birliğine varmıştır. Yaşam tarzı değişiklikleri dışında ağırlık kaybı sağlayan ilaçlar ve bariatrik cerrahi de NAYKH yönetimi içinde değerlendirilmektedir. Yapılan başka bir çalışma, hastaların %72'sinin sadece yaşam tarzı değişiklikleri ile tedavi edildiğini gösterirken %28'inin ilaç ve farmalojik olmayan yöntemlerle tedavi edildiğini göstermiştir. Kılavuzların analizi sonucunda evrensel görüş bütün hastalar için daha sağlıklı bir yaşam tarzı amaçlanması ve NAYKH ile ilişkili metabolik risk faktörlerinin kontrolü olmuştur. Bütün kılavuzlar yaşam tarzı değişikliklerini içeren ağırlık kaybı, diyet değişiklikleri ve fiziksel aktivitenin her zaman tüm NAYK hastaları için ilk seçenek olması gerektiği konusunda fikir birliği içerisindedir. Ayrıca, Avrupa dernekleri ve Çin kılavuzları ağırlık kaybını başarılı şekilde gerçekleştirmede davranış terapisinin de önemli olduğunu vurgulamışlardır (59).

2.8.2. Yaşam tarzı değişiklikleri ve kilo kaybı

İlk seçilecek yaklaşım yaşam tarzı değişiklikleri olmalıdır. Kilo kaybını hedef alan, negatif enerji dengesinin sağlanması, sature yağ ve karbonhidrat alımının azaltılması ve fiziksel aktivitede artış temel tedavi yaklaşımıdır. Son dönemde yapılmış çalışmalarda, enerji kısıtlaması ve egzersiz ile ılımlı bir ağırlık kaybının hem biyokimyasal bulgular hem de steatoz üzerine olan olumlu etkisi gösterilmiştir. Ancak hızlı ağırlık kaybının karaciğere sunulan yağ miktarında ve hastalık progresyonunda artışa yol açabileceği unutulmamalıdır. Enerji kısıtlamasının derecesi ve ne kadar zamanda ne kadar ağırlık kaybının olması gerektiği konusunda fikir birliği sağlanmamıştır (3). Amerikan Gastroenteroloji Derneği (AGA) tarafından 2002 yılında yayınlanan obezite tedavisi önerilerinde NAYKH, NASH aşamasında olmasa dahi obezite komplikasyonları içinde tanımlanmıştır. Bu nedenle BKİ'si 25 kg/m^2 'den fazla olanlarda obezite tedavisi önerilmektedir (60).

Ağırlık kaybı konusunda, İtalyan kılavuzu yüksek vücut ağırlığına sahip bireyler için haftada 0.5 kg ağırlık kaybı olması gerektiğini belirtirken Çin kılavuzu 6-12 ay içinde %5'ten fazla kilo kaybını önermektedir. Avrupa kılavuzu ise, yüksek vücut ağırlığına sahip ve ılımlı obez hastalarda %7 ağırlık kaybının uygun olduğunu

önermektedir. Son olarak, Amerikan derneklerinin daha spesifik önerileri vardır. Bunlar; yağlanmayı iyileştirmek için en az %3-5 ağırlık kaybı, nekroinflamasyonu iyileştirmek için %10'a kadar ağırlık kaybıdır (59). NAYKH/NASH üzerinde ağırlık kaybı terapisinin yaşam tarzına etkisini değerlendiren 14 çalışmanın karşılaştırmalı derlemesi ve yakın zamanda yapılmış prospektif diyet müdahale çalışmalarının verileri, %5-10 ağırlık kaybının karaciğer biyokimyasını, histolojisini (steatoz ve inflamasyon) ve intrahepatik TG içeriğini iyileştirdiği ve bununla birlikte hepatik ve iskelet kası insülin duyarlılığında artış ve hepatik VLDL-TG sekresyon oranında azalma meydana getirdiğini saptamıştır (34). Haftada 500 g ile 1 kg ağırlık kaybının güvenli ve etkili olduğu düşünülmektedir (61). Ağırlık kaybı haftada 1 kg'ı geçmemelidir. Ağırlık kaybı için tavsiye edilen hedef ise 6 aylık sürede bireyin ağırlığının %10'unun kaybıdır (62). Ağırlığının %5 ile 10 arasında kaybı ilk olarak hedeflenen yüksek vücut ağırlığına sahip bireyler için düşük kalorili, düşük yağlı diyet önerilir. Haftada 1.5 kg'dan fazla kilo kaybı karaciğere şiddetli yağ asidi mobilizasyonu ve NASH'i destekleyebilir (63). Ağırlık kaybı yöntemi olarak günlük 500 kkal'den daha düşük diyetler ve jejunoileal bypasstan fibrozis riskini kötüleştirmemesi açısından kaçınılmalıdır (64).

2.8.3. Fiziksel aktivite

Bütün kılavuzlar kuvvetle sedanter yaşamdan kaçınmayı ve fiziksel aktiviteyi hayata geçirmeyi önermektedir. Avrupa kılavuzu ise haftada en az 150 dakika orta şiddette fiziksel aktivite ve en az haftada 75 dakika şiddetli fiziksel aktivite, haftada 2 kez ise kası kuvvetlendirme üzerinde kesin olarak durmaktadır. Benzer olarak Çin kılavuzu, haftada 4 kez minimum 150 dakika olacak şekilde orta şiddette aerobik egzersizi önermektedir (65). Düzenli orta şiddette aerobik egzersiz yaşam tarzı olarak uygulanmalıdır, çünkü tüm vücut yağ oksidasyonunu iyileştirir, steatozu ve kardiyometabolik risk profilini ağırlık kaybından bağımsız olarak düzeltir. Ayrıca, NAYK hastalarını diyabet gelişme riskine karşı da koruyabilir (66). Egzersizin kas hücrelerinin oksijen kapasitesini ve oksidasyon için yağ asitlerinin kullanımını arttırdığı gösterilmiştir. Bu durum mitositlerde yağ asidi ve TG birikimini azaltır, böylece insülin duyarlılığını iyileştirir. İnsülin duyarlılığındaki iyileşme derecesi

egzersizin şiddetine bağlıdır. Egzersiz birçok bireyde tek başına ağırlık kaybını başarmada yetersizdir. Ancak, ağırlık kaybı başarıldığında hepatik histolojinin iyileşmesi ile ilişkilendirilir. Obez kadınlar üzerinde yapılan randomize çalışmalar, hem aerobik egzersizin hem de devamlı antrenmanın birlikte vücut ağırlığını azaltmada faydalı olduğunu, aralıklı egzersizin de ayrıca günlük egzersiz kadar etkili olduğunu göstermiştir (67).

2.8.4. Farmakolojik tedavi

Henüz doğrudan bu hastalığın tedavisi için ruhsatlandırılmış bir ilaç mevcut değildir. Bugüne kadar yapılan araştırmalar daha çok hastalığın metabolik faktörlerine yönelik ilaçların karaciğer yağlanması üzerindeki etkileri ve hepatoprotektif olabileceği düşünülen ilaçlar üzerinde yoğunlaşmıştır (Tablo 2.7) (4).

Tablo 2.7. Karaciğer yağlanmasında farmakolojik tedavi (3, 4, 60)

1.İnsülin Duyarlılığını Artıran İlaçlar
Glitazonlar (Roziglitazon, Pioglitazon)
Metformin
Kilo azaltıcı tedaviler (Orlistat)
Tiazolidinedionlar (TZD)
2.Lipid Düşürücüler
Fibratlar (Clofibrat, Fenofibrat)
Statinler
Gemfibrozilin
3.Hepatoprotektif İlaçlar
Ursodeoksikolik asit
E vitamini
Kolin ilavesi
Sartanlar
Betaine
Pentoksifilin
Omega-3 poliansature yağ asitleri
Anjiyotensin reseptör blokerleri
İnkretinler
Rimonabant

2.8.5. Cerrahi

Bariatrik cerrahi morbid obezler için en etkili ağırlık kaybı tedavisidir. Bariatrik cerrahi sonucu büyük çaplı ve hızlı ağırlık kaybının NAYKH'nı, hepatik inflamasyon ve fibrozisi arttırarak kötüleştirebileceği konusunda endişe duyulmaktadır. Ancak, daha yakın zamanda yapılmış cerrahi işlemlerin verileri steatozu, inflamasyonu ve fibrozisi azalttığını belirtmektedir. Ek olarak, bariatrik cerrahi kaynaklı kilo kaybı karaciğerde faydalı metabolik etkiler yaratır. Bunlar; hepatik glikoz üretimini, hepatik VLDL-TG sekresyonunu, hepatik inflamasyon ve fibrojen regüle eden gen ekspresyonu faktörlerini azaltmasıdır. Bu veriler bariatrik cerrahiye bağlı ağırlık kaybının NAYKH'nın patogenezi ve patofizyolojisindeki metabolik anormallikleri düzeltilmesi ve hepatik inflamasyon ve fibrozis sürecini önlemesi nedeniyle morbid obez NAYK hastaları üzerinde etkili bir tedavi olduğunu ortaya koymaktadır (34).

2.8.6. Diyet tedavisi

Hepatotoksisitenin potansiyel mekanizmaları olan yüksek enerji ve porsiyon büyüklüğü, yüksek yağ ve doymuş yağ, yüksek miktarda rafine karbonhidrat, düşük lif, yüksek fruktozlu mısır şurubu (HFCS), renklendiriciler, kırmızı et, endüstriyel üretim trans yağ asitleri karaciğere serbest yağ asidinin aşırı akışına neden olarak inflamasyonu tetiklemektedir (41). İtalya'da yapılan bir çalışmada, diyetin NAYKH için birincil ve en iyi yaklaşım olduğu belirtilmiştir. Bütün dernekler kilo kaybını desteklemek için enerjisi düşük diyeti önermede fikir birliğine varmışlardır. Ancak, Çin kılavuzu obez yetişkinler için günlük 500-1000 kkal enerji alımı ve neredeyse bütün kılavuzlar da düşük karbonhidrat ve doymuş yağ asidi, fruktozdan zengin içeceklerden uzak durma ve artmış lif, antioksidan açıdan zengin meyve, sebze tüketimi önerileri yapmıştır (59).

NAYKH için yararlı olan diyet önlemleri; diyetisyen, psikolog ve fizyoterapistin oluşturduğu multidisipliner bir takımla birlikte nutrisyonel danışmanlık (davranış, eğitim ve motivasyonel terapi); yağdan gelen enerjiyi <%30 olacak şekilde kısıtlamak, doymuş yağdan gelen enerjinin <%10 olması, trans yağ

asidi ve basit şeker içeren diyetin içeriğinin düzeltilmesi, günlük enerji alımını kg başına <30 kkal olacak şekilde kısıtlamak veya günlük alınan enerjiden 600-800 kalori azaltma, günlük alınan enerjinin %40-45'inin karbonhidrattan sağlanması, yüksek fruktozlu mısır şuruplu (HFCS) gıdalardan, fast food (trans yağlar, kırmızı ve işlenmiş et tüketimini azaltmak) ve genetiği değiştirilmiş mısırdan uzak durmak, günlük 400-800 IU E vitamini ve 1000 IU D vitamini almak, günlük omega-3 yağ asidi alımının 1g/gün olması ve omega 9 yağ asidi kullanımı; diyet lif içeriğini arttırma, alkol kullanımından kaçınmaktır (68).

Enerji kısıtlaması ve ağırlık kaybı NAYKH'na sahip obez bireyler için etkili bir tedavidir. Enerji kısıtlaması (~1100 kkal/gün diyet) sonrası 48 saatle birlikte intrahepatik TG içeriğinde azalma ve hepatik insülin duyarlılığında iyileşme çok hızlı bir şekilde meydana gelmektedir (34).

Diyetteki doymuş yağlar insülin direncini kötüleştirirken, diyet lifi insülin direncini iyileştirir. Poliansatüre yağ asidi (PUFA) ile diyet suplementasyonu insülin duyarlılığını ve kardiyovasküler risk profilini iyileştirir. PUFA'lar hepatik lipogenezi negatif olarak etkiler, inflamasyon derecesini düşürür ve PUFA alımının arttırılmasının yağlı karaciğer için koruyucu etkisi olduğu belirtilmiştir. Artmış omega-3 yağ asidi alımının NAYKH tanısı almış bireylerde transaminaz düzeylerini ve günde 2 g PUFA alımının ise inflamasyon göstergelerini azalttığı görülmüştür (21). Bütün kılavuzlar NAYK hastalarının ağır alkol tüketiminden kaçınmaları konusunda hemfikirdir. Hiçbir kılavuz orta derecede alkol tüketimini desteklememektedir. Kılavuzların %42'si hiç alkol tüketilmemeli derken, %50'si erkeklerde günlük 10-30 g, kadınlarda 10-20 g alkol tüketimine izin vermektedir (59).

2.9. NAYKH'nda Etkili Besin Ögeleri

2.9.1. Karbonhidrat

Literatürlere göre diyetteki karbonhidrat yüzdesi ve karbonhidratların glisemik indeks (GI) değeri NAYKH üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Karbonhidrattan zengin diyet izokalorik koşullarda bile yüksek açlık TG konsantrasyonlarına katkıda bulunan insülin konsantrasyonlarının sirkülasyonlarında artışa neden olur. Düşük yağlı, yüksek karbonhidratlı diyet de novo yağ asidi sentezini arttırarak yağlı karaciğer gelişimini destekler. NAYK'e ve metabolik sendroma sahip hastalarda daha yüksek karbonhidratlı ve daha düşük yağlı diyet daha şiddetli histolojik durumla ilişkilendirilmiştir. Bir çalışmada, total enerjinin %54'den fazlasının karbonhidrattan geldiği hastalar total enerjinin karbonhidrattan gelen oranının %35'den az olduğu hastalarla kıyaslandığında, total enerjinin %54'den fazlasının karbonhidrattan geldiği hastaların 6.5 kat daha fazla hepatik inflamasyon riskine sahip olduğu bulunmuştur. Ryan ve arkadaşları (69) hastaları 16 hafta boyunca eşit enerji değerine sahip olarak (750 kkal/gün) %60 karbonhidrat/%25 yağ ve %40 karbonhidrat/%45 yağ ve her ikisinde de proteinin %15 olduğu düşük enerjili diyetle kıyaslayarak randomize etmiştir. Daha düşük karbonhidratlı diyet alan hastalar eşit ağırlık kaybı yaşamalarına rağmen yüksek karbonhidratlı/düşük yağlı diyetle kıyasla daha düşük ALT konsantrasyonlarına sahip bulunmuştur. Bu durum düşük enerjili, düşük karbonhidratlı diyetin kilo kaybından bağımsız olarak NAYK'e sahip hastalar için yararlı olabileceğini önermektedir. Bir başka çalışmada, enerji kısıtlı diyet (1200-1500 kkal/gün) uygulayan NAYK'li hastalar karbonhidrat kısıtlı (<20g/gün) diyet uygulayan hastalarla karşılaştırılmıştır. Her iki grup benzer ağırlık kaybı yaşamıştır. Ağırlık kaybı hepatik yağda azalmayla sonuçlanmıştır. Ancak, kontrol grubuyla kıyaslandığında düşük karbonhidratlı diyet uygulayan hastalarda hepatik TG seviyesinde %55 azalma varken kontrol grubunda %28 azalma meydana gelmiştir (70).

2.9.2. Süzkroz/fruktoz

Basit karbonhidrat tüketimi son birkaç yüzyılda artmıştır ve metabolik rahatsızlıklarda fruktoz ve %50'sinin fuktoz olduğu süzkrozun rolünün büyük ölçüde olduğu gösterilmiştir. Endüstriyel ülkelerde diyet fruktoz tüketimi NAYKH, obezite ve diyabet ile paralel olarak artmıştır ve bazı çalışmalar ise direkt bir ilişki olduğunu savunmuştur. Yüksek fruktozlu mısır şurubunun öncelikli olarak meşrubatlardaki formu, metabolik sendrom komplikasyonları ve artmış karaciğer enzimleriyle bağlantılıdır. Glikozun aksine fruktoz, de novo yağ asidi sentezini direkt olarak stimüle etmektedir ve ağırlık kazanımına katkıda bulunmaktadır. Yine glikozdan farklı olarak fruktoz, insülin veya leptin sekresyonunu stimüle etmez, gıda alımı ve vücut ağırlığı regülasyonu için gerekli olan tokluk sinyallerini atlar. Yakın zamanda yapılmış 7 gün boyunca yüksek enerjili, yüksek fruktozlu diyet alan 16 sağlıklı erkeğin eş enerjili diyet uygulayan 8 erkekle karşılaştırıldığı bir çalışmada, fruktoz alan grup artmış hepatik yağ içeriğine ve azalmış hepatik insülin duyarlılığına sahip bulunmuştur. Böylece, fruktoz veya süzkroz ile tatlandırılmış içeceklerin tüketilmesi artmış enerji tüketimi ve ağırlık kazanımını destekleyen merkezi sinir sisteminde uzun dönem enerji dengesinde değişikliklere yol açabilir. Üstelik, fruktoz tüketimi proinflamatuvar olabilir ve endoplazmik retikulum stresine bağlı olarak tamamlanmamış protein yanıtı gibi hücrel stres yollarını direkt olarak aktive edebilir (70).

Süzkrozdan zengin diyet TG'nin hepatik sentezini artırır. Süzkroz veya fruktozdan zengin diyetle beslenen ratlar ve insanlarda yağlı karaciğer gelişir. Bu yüzden, NAYK hastalarının fruktoz tüketimi sınırlaması önerilmektedir. Ek olarak, glikasyon son ürünlerinden (AGE'ler) zengin olan karamel renklendirici içeren kola gibi içecekler insülin direnci ve inflamasyonu arttırabilir (41). Bir çalışmada, 7 genç sağlıklı erkek 6 gün boyunca yüksek fruktozlu diyetle beslenmiş sonrasında bu diyetin plazma TG'i, hepatik insülin direnci gibi fraksiyonel hepatik de novo lipogenezi 6 kat arttırdığı bulunmuştur.

Ancak, bir başka çalışmada ise 4 haftalık yüksek fruktoz tüketimi (1.5 g/kg/gün) plazma TG'inde artışla sonuçlanmıştır, fakat hepatik yağ içeriğinde artış

olmamıştır. Bunun nedeni de karaciğerde işlenen TG'lerin fazlasının VLDL TG içeriği olarak kullanılmasından olabileceği düşünülmüştür (5).

2.9.3. Yüksek fruktozlu mısır şurubu

Yüksek fruktozlu mısır şurubu (HFCS) meşrubatlar, gazlı içecekler ve meyve sularında yaygın olarak kullanılan bir tatlandırıcıdır. Son zamanlarda Amerikan tüketicilerin fruktozdan (öncelikli olarak HFCS) gelen enerji alımları total enerjinin ortalama %12'sidir (68). Fruktoz ve yüksek fruktozlu mısır şurubu popülasyon bazlı çalışmalarda ve randomize çapraz araştırmalarda NAYKH riski ve şiddetiyle bağımsız olarak bağlantılı bulunmuştur (66). Porikos ve arkadaşları (71) günlük kalorilerinin %25'inin yarısı fruktoz olan ve bunu sükröz formunda tüketen sağlıklı bireylerde transaminaz yüksekliğini bulmuştur.

NAYKH'na sahip 49 birey ile diğer kronik karaciğer hastalığı çeşitlerine sahip 24 kontrol grubunun diyet örneklerini karşılaştıran yakın zamanda yapılmış bir çalışmada, NAYK'li hastalarda 365 kkal, kontrol grubunda 170 kkal HFCS tüketimi bulunmuştur. Ailelerinde diyabet öyküsü olan 16 sağlıklı erkek ve yüksek enerjili, yüksek fruktozlu diyet veya eş enerjili diyeti 7 gün boyunca alan 8 kontrol grubuyla yapılan bir başka çapraz araştırmada sonuç manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ile değerlendirildiğinde hepatik yağ birikiminde artış gözlemlenmiştir (68).

2.9.4. Meşrubatlar

Son veriler Amerika'daki çocukların ve yetişkinlerin sırasıyla kişi başına 172 ve 175 kkal/gün şekerle tatlandırılmış içecek tükettiğini göstermektedir. Şekerle tatlandırılmış içeceklerin tüketimi yüksek enerji ve hızlıca yüksek miktarda emilen şeker sağlayarak obezite, diyabet, metabolik sendrom, yağlı karaciğer ve kalp hastalıklarına yakalanma riskini artırır (41). Yapılmış çalışmalar, NAYK hastalarıyla eşleştirilen kontrol grubu kıyaslandığında NAYK hastalarının iki veya daha fazla şeker ve şeker içeren içecek tüketimine sahip olduklarını bulmuştur. Ultrason sonuçlarına göre yağlı karaciğer hastalığı tüketilen meşrubat sayısının

artmasıyla birlikte kötüleşmektedir. Aşırı miktarda karbonhidrat/şeker alımı hepatositlerde de novo yağ asidi sentezini aktive eden transkripsiyon faktörü olarak rol oynayan sterol regülatör element bağlayıcı protein-1c (SREBP-1c)'yi aktive etmesiyle bu mekanizma anlatılabilir (72).

Son yıllarda, NAYKH ve meşrubat tüketimi arasında pozitif ilişki gösteren bazı çalışmalar yayınlanmıştır. İlkinde 375 kişilik bir gruba besin tüketim sıklığı sorulmuş ve NAYK hastalarının daha yüksek miktarda meşrubat tükettiği görülmüştür. Yüksek miktarda meşrubat tüketimi yaş, cinsiyet, BKİ ve total enerjiden bağımsız olarak NAYKH ile ilişkilendirilmiştir. Yaş ve cinsiyetleri eşleştirilmiş bilinen risk faktörlerine sahip olmayan 31 normal ağırlıkta NAYK hastası ve 30 sağlıklı kontrol grubuyla yapılmış bir çalışmada, NAYK hastalarının belirgin ölçüde yüksek miktarda şeker tükettiği ve bunun %43'ünün meşrubat ve meyve suyundan geldiği kontrol grubunda ise bu oranın %8 olduğu saptanmıştır. Aynı gruba yapılmış başka bir çalışma benzer sonuçlar göstermiştir; NAYK hastalarının %80'inin aşırı meşrubat tükettiği (>500cc/gün) bulunmuş bu oran kontrol grubunda ise %17 olarak belirtilmiştir (41).

2.9.5. Prebiyotik lif

Prebiyotik lifler sindirilmeyen karbonhidrat grubunda olup kolondaki bir veya sınırlı miktarda bakterinin gelişimini stimüle ederek barsak florasının aktivitesi, içeriği ve yapısını değiştirir. Prebiyotiklerin sağlık etkileri; glikoregülasyonu iyileştirmesi, lipid metabolizmasını ve barsak florasının seçici geçirgenliğini modifiye etmesidir. Prebiyotik olarak adlandırılan inülin tipi fruktanlar (FOS) ve galaktanlar (GOS) gibi çeşitli fermentasyon ürünleri vardır. Barsak florasındaki bozukluk asetil co-A karboksilaz (ACC) ve yağ asidi sentaz (FAS) gibi lipojenik enzimlerin ekspresyonunu arttırarak hepatik de novo lipogenezi tetikleyebilir. Prebiyotikler kısa zincirli yağ asitleri ile bakteriyel üretimi stimüle eder, endojen bifidobakteri ve laktobasili gelişimine katkı sağlar, lümen pH'ını düşürür ve böylece patojen gelişimine engel olur. Barsak florasını iyileştirmek için yer elması, hindiba gibi prebiyotik kaynağı besinlerin ve sıklıkla da suplementasyon olarak verilen

prebiyotiklerin insanlarda bifidobakteriyum ve laktobasillus türlerinin sayılarını arttırdığı iyi bilinmektedir. Yapılmış 5 müdahale araştırmasından 2'si sağlıklı katılımcılara inülin supplementasyonu sonucunda serum TG'inde (%16 ve 27 azalma) veya kolesterol düzeyinde (%7) azalma olduğunu bildirmiştir. T2DM'li ve hiperlipidemili hastalarda iyileşmeler daha güçlü bulunmuştur. Bir başka çalışmada, inülin veya oligofruktosakkarit (OFS)'ten birini tüketen katılımcılarda kolesterol düzeyinde %6-20 veya TG düzeyinde %14-27 azalma veya her ikisinde de azalma meydana gelmiştir.

Parnell ve Reimer (73) aşırı kilolu ve obez yetişkinlerde 3 ay süresince oligofruktoz supplementasyonu sonucunda belirgin ölçüde ağırlık kaybı olduğunu göstermiştir. Bir başka çalışmada NASH'li 7 hastaya 8 hafta boyunca günlük 16 g OFS ile supplementasyon önerilmiştir. AST ve insülin düzeylerinde azalma olduğu görülmüştür (74).

2.9.6. Protein

Metabolik sendrom ve NAYKH'na sahip bireylerde protein tüketiminin etkisi çok az çalışmada değerlendirilmiştir. Enerjinin proteinden gelen yüzdesinin genel olarak NAYKH'nda değişiklik göstermediği bildirilmiştir. Buna rağmen, Zelber-Sagi ve arkadaşları (75) yaş, cinsiyet, BKİ ve total enerji alımını eşleştirdikten sonra NAYKH'nda belirgin ölçüde yüksek protein tüketimi bulmuştur. Hayvan çalışmaları soya proteininin hepatik lipogenezi azaltabileceği ve insülin duyarlılığını iyileştirebileceğini belirtmiştir. İnsanlarda, yalnız bir çalışmada düşük enerjili diyetin bir parçası olarak soya proteininin kısa dönem tüketiminin obez bireylerde ağırlık kaybı üzerinde ek yarar sağlayabileceği gösterilmiştir (70).

Whey proteinleri (WP) heterojen protein grubundan (β -laktoglobulin, α -laktalbumin, serum albumin, immunglobulinler vb.) oluşur. WP'nin muhtemelen içerisindeki sisteinin fazla miktarda bulunmasına veya diğer besinlerin de içinde bulunan glutamilsistein gruplarına bağlı olarak antioksidan aktivitesine sahip olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, WP oksidatif stresle ilişkili rahatsızlıklarda

teröpatik bir araçtır. Denatüre olmamış sisteinden zengin whey proteini izolatının intrasellüler glutasyon sentezi için gerekli öncülleri sağlayarak glutasyon seviyelerini arttırdığı savunulmaktadır. Yapılmış bir çalışmada, whey proteini ürününün ağızdan alınması ratlarda vücut ağırlığını azaltmıştır. Test edilen proteinlerin hepatik TG'ler, karaciğer enzimleri (ALT ve AST), lipid peroksidasyonu (malondialdehit düzeyi) ve serum glikoz üzerinde belirgin ölçüde iyi yönde etkisi olduğu görülmüştür. Ayrıca whey proteiniyle beslenme sonucu azalmış glutatyonda artış meydana gelmiştir (76).

2.9.7. Yağ

Artmış yağ alımı insülin direnci ve bozulmuş postprandiyal lipid metabolizmasıyla bağlantılıdır. Batı diyetleri daha çok doymuş yağ, omega-6 PUFA'dan zengin bitkisel yağlar ve omega-3 PUFA bakımından zayıftır. NASH'li hastalar enerjilerinin büyük bir yüzdesini (%37) yağdan almaktadır ve bu durum NAYKH gelişim süreci için bağımsız bir nutrisyonel risk faktörü olabilir (70).

Yamamoto ve ark. (77) tarafından yapılan bir çalışmada yağ tüketiminin 6 ay boyunca %27'den %19'a azaltılması AST düzeyini 68 IU/L'den 33 IU/L'e, ALT düzeyini 104 IU/L'den 42 IU/L'e düşürmüştür (70).

Total diyet yağı ve hepatik yağ içeriği arasındaki ilişki 2 hafta boyunca eş enerjili olan, yağdan gelen enerjinin %16 ve %56 olduğu diyet uygulayan, karaciğer yağlanması proton spektroskopisi ile değerlendirilen 10 obez kadın üzerinde yapılmış bir çalışmada test edilmiştir. Karaciğer yağlanması düşük yağlı diyetle %20 azalmış ve yüksek yağlı diyetle %35 artmıştır ve yağlı karaciğerdeki bu değişiklikler açlık serum insülini konsantrasyonları ile paralellik göstermiştir (41). Yağ alımını araştıran müdahale araştırmalarında, total yağ oranı yüksek diyet karaciğer yağ içeriğinde artışa neden olmuştur. Farklı olarak, düşük yağlı diyetler insülin direnci göstergelerinde olduğu gibi yağlı karaciğer içeriğinde de düşüşle sonuçlanır. Bu etkiler izokalorik ve hipokalorik diyetlerde de meydana gelir (5).

2.9.8. Doymuş yağlar

Doymuş yağ asitlerinin (DYA) metabolik sendrom ve NAYKH, lipid ve glikoz homeostazı üzerinde olumsuz etkileri vardır ve bu da dönüşümlü olarak metabolik sendrom ve NAYKH progresyonunu kötüleştirmektedir. Yağlı karaciğerli hastalarda yapılmış iki çalışma da bu görüşü desteklemiştir ve NAYKH'na sahip bireylerin daha çok doymuş yağ, daha az PUFA, lif ve antioksidan tükettiğini göstermiştir. Ancak, %10'dan az doymuş yağ asidi içeren diyetlerin faydalı olmasına rağmen, daha çok miktarda yapılan azaltmanın plazma lipid seviyeleri üzerinde olumsuz etkileri olmaktadır. Sağlıklı erkeklerden oluşan %14'ü DYA olan %38 yağ içeren diyet uygulayan kontrol grubunun %9'u DYA olan %30 yağ içeren veya %6'sı DYA olan %25 yağ içeren diyet uygulayan bireylerle karşılaştırıldığı çift kör randomize bir çalışmada, her iki düşük yağlı diyet de LDL-kolesterol düzeyini düşürmüştür. Düşük yağlı diyet 6 haftalık müdahaleden sonra ayrıca HDL-kolesterol düzeyi de azaltmıştır ve TG düzeyini arttırmıştır. %10'dan az DYA tüketiminin NAYK hastalarında yararı olabileceği görülürken %6'dan düşük tüketiminin plazma lipid seviyesi üzerinde önemli ölçüde yapıcı etkileri vardır. İnsanlar üzerinde NAYKH ve yüksek DYA içeren diyetin etkileri arasında direkt bir ilişki olduğunu gösteren bir çalışma olmamasına rağmen, ratlar üzerinde yapılmış çalışmalar göstermiştir ki DYA'den zengin diyet tüketimi İD, NAYKH ve kardiyovasküler hastalıkları kötüleştirmiştir (70).

NASH'li 25 normal ağırlıkta hasta ile yaş, cinsiyet ve BKİ'si eşleştirilmiş kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, NASH hastalarının diyetleri doymuş yağ ve kolesterolden zengin, PUFA, lif, askorbik asit ve tokoferolden fakir bulunmuştur. Bu sonuçlar, NASH'li ve NAYKH'na sahip hastalarda PUFA/DYA oranının seçilen kontrol grubundaki bireylere göre daha düşük olduğu başka bir çalışmayla da desteklenmiştir. Besin sıklığı anketiyle diyet alışkanlıkları sorgulanan 43 NASH'li ve 33 sağlıklı kontrol grubunun analizi sonucu toplam yağ ve doymuş yağ alımında, azalmış plazma glutatyon/okside glutatyon oranında negatif ilişki bulunmuştur. Zıt olarak, karbonhidrat, lif, MUFA ve PUFA, özellikle omega-3 PUFA ile pozitif ilişki bulunmuştur (41).

2.9.9. Tekli doymamış yağ asidi (MUFA)

Yüksek karbonhidratlı diyetlerle kıyaslandığında, MUFA'dan zengin diyetler eğer yüksek enerji alımına neden olmayacaksa ve yüksek miktarda kolesterol içermeyecekse tercih edilebilir. MUFA alımındaki artış, özellikle doymuş yağ yerini almışsa, DYA'nın proinflamatuvar etkilerini düzeltebilir, İD ve hepatik steatozu azaltabilir. Epidemiyolojik çalışmalar, MUFA'dan zengin Akdeniz stili diyetin kardiyovasküler ve antiinflamatuvar yararlarını göstermiştir. Metabolik sendromun tedavisinde plazma lipid düzeyini iyileştirmek için zeytin yağının (%73 MUFA) direkt faydalı rolü ortaya çıkmaktadır. Omega-9 oleik asit diyetdeki en yaygın MUFA'dır (diğer kaynakları hindistan cevizi ve avokadodur). Zeytin yağından zengin bir diyet İD'li bireylerde glikoz yanıtını ve postprandiyal TG seviyesini iyileştirdiği gibi karaciğerdeki TG birikimini de azaltır. MUFA'yı Batı diyeti modeliyle birleştirmek (özellikle DYA yerine) metabolik sendrom ve NAYKH/NASH riskini azaltabilir (70). MUFA'nın lipid profili üzerinde olumlu etkisinin olduğu bu etkisini LDL-kolesterol ve total kolesterolün HDL-kolesterol oranını azaltarak yaptığı gösterilmiştir. Düşük DYA'lı, yüksek karbonhidratlı veya yüksek MUFA'lı diyetleri T2DM'li hastalar üzerinde karşılaştıran randomize, çapraz çalışmaları içeren bir meta analiz sonucunda yüksek MUFA'lı diyetin glisemik kontrolde olduğu gibi lipid profilinde de iyileşmeye katkı sağladığı görülmüştür. Yüksek MUFA'lı diyetler açlık plazma triaçilgliserol ve VLDL-kolesterol konsantrasyonlarını sırasıyla %19 ve %22 azaltmıştır ve LDL-kolesterol konsantrasyonunu olumsuz yönde etkilemeden HDL-kolesterol konsantrasyonlarında ılımlı ölçüde artışa neden olmuştur. Zeytin yağı insülin direncini iyileştirir, karaciğerden TG salınımını artırır, periferik adipoz dokudan karaciğere serbest yağ asitlerinin (SYA) geri dönüşünü azaltır. Zeytin yağının, PUFA içeren yağlara zıt olarak fibrozis gelişimine karşı koruyucu olduğu da kanıtlanmıştır (41).

2.9.10. Çoklu doymamış yağ asidi (PUFA)

Omega-3 ve omega-6 serilerindeki PUFA'lar diyetle karşılanması gerekli olan yağ asitleridir. Eikosapentaenoik asit (EPA) ve deikosaheptaenoik asitten

(DHA) zengin balık yağları en çok biyolojik olarak aktif omega-3 PUFA'lardır ve koruyucu etki sergilerler. Bu yağ asitleri peroksizom proliferatör aktive edilmiş reseptör- α (PPAR- α) aracılığıyla yağ asitlerinin oksidasyonuna yardımcı olmaktadır ve yağ asidi sentezini azaltmaktadır. İD'li hayvan modellerinde omega-3 PUFA'dan zengin diyetin plazma lipid düzeyi, kardiyovasküler hastalık, immün fonksiyon ve insülin regülasyonu üzerinde olumlu etkileri vardır. Üç yeni klinik araştırma, 6 ile 12 ay boyunca 1 ile 2.7 g/gün omega-3 PUFA uygulamasının NAYKH'na sahip bireylerin hepatik steatozunu, inflamasyonunu ve fibrozisini iyileştirdiğini göstererek bu sonuçları desteklemektedir. Capanni ve Spadaro (78) birlikte 6 ile 12 ay arasında 1 g/gün PUFA takviyesinin TG seviyesini sırasıyla ortalama 25 ile 37 mg/dL düşürdüğünü göstermiştir. Ayrıca, diğer çalışmalar artmış omega-3 PUFA tüketiminin metabolik sendroma bağlı dislipidemi ve kardiyovasküler hastalığı iyileştirdiğini göstermiştir. Omega-3 PUFA ile suplementasyon plazma TG seviyelerini sırasıyla normal lipid profili olanlarda %25, hipertrigliseridemili bireylerde %50 azaltmıştır. NAYKH yüksek TG düzeyi ve düşük HDL-kolesterol düzeyi ile karakterize olduğundan omega-3 PUFA spesifik olarak muhtemelen daha yararlıdır. Ek olarak cevizde bulunan alfa-linoleik asit de TG düzeyini azaltıp HDL-kolesterol düzeyini arttırarak faydalı olabilir. Omega-3 PUFA'nın düşük seviyede sirkülasyonu intrahepatik doymuş yağ içeriğini arttırarak daha çok de novo lipogenez, dolaşan serbest yağ asitlerinin hepatik alımının artması ve azalmış yağ asidi oksidasyonu gibi hepatik steatozu kötüleştiren faktörler ile ilişkilendirilmiştir. Mevcut veriler omega-3 yağ asidinin azalmış tüketiminin NAYKH ve ilişkili komorbiditeleri üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğunu savunmaktadır. Bu yüzden, omega-3 PUFA'dan zengin balık veya ceviz tüketimi NAYKH riskini azaltabilir veya eşlik eden dislipidemiyi iyileştirebilir (70). Yapılmış iki pilot klinik çalışma da NAYKH'nda omega-3 PUFA'nın koruyucu rolünü desteklemiştir. Bu çalışmalardan ilki 42 NAYK hastasına 1 yıl boyunca 1000 mg/gün dozda hem EPA hem DHA içeren omega-3 supplementasyonunun etkisini incelemiştir. PUFA supplementasyonu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında belirgin ölçüde serum karaciğer enzimleri düzeylerini (ALT, AST ve GGT) düşürmüştür ve karaciğer yağlanmasını azaltmıştır. İkinci çalışma 23 NASH'li hastaya 1 yıl boyunca 2700 mg/gün EPA supplementasyonu uygulamıştır.

Serum ALT düzeyleri belirgin ölçüde düzelmiştir. Bu 23 hastadan 7'si tedavi sonrası karaciğer biyopsisine girmiş 6'sında hepatik steatoz, fibrozis, hepatik balonlaşma ve lobüler inflamasyonda iyileşme olduğu saptanmıştır (41). Üç hayvan çalışmasından ikisi balık yağı uygulamasının karaciğerde ağırlıklı olarak bulunan sterol regülatör element bağlayıcı protein-1 (SREBP-1)'i baskıladığını göstermiştir. SREBP-1 karaciğerde TG'in depolanması ve sentezinin regülasyonundan sorumludur. SREBP-1'deki aksaklık hepatik steatozu düzeltebilir. Buna rağmen, bu çalışmalarda AST ve ALT düzeylerinde belirgin ölçüde azalma meydana gelmemiştir. Sadece bir çalışmada TG düzeyinde ve postprandiyal kan glikozunda belirgin bir azalma görülmüştür (61). Ratlarda, omega-3 yağ asidinden zengin diyetin sadece 2 haftanın sonunda inflamatuvar göstergeleri ve inflamasyon derecesini azalttığının farkına varılmıştır (21). Deneysel çalışmalar, omega-3 PUFA'dan zengin diyetlerin ratlarda insülin duyarlılığını arttırdığını, intra-hepatik TG içeriğini azalttığını ve steatohepatiti düzelttiğini göstermiştir (41).

2.9.11. Trans yağ asidi

Trans yağ asidi (TYA) LDL-kolesterol, TG, CRP düzeyini artırıp HDL-kolesterol düzeyini azaltarak insülin direncinin ve koroner kalp hastalığının artmasına neden olur. Bu durum da TYA'nın NAYKH patogenezinde önemli rolü olduğunu göstermektedir. PUFA ve doymuş yağ asidi ile beslenmiş farelerle kıyaslandığında, TYA ile beslenmiş fareler bozulmuş glikoz toleransı, yüksek Homeostaz Model Değerlendirmesi (HOMA) değeri ve hepatik lipogeneze bağlı olarak NASH benzeri lezyonlara sahip bulunmuştur. Başka bir deneyde, batı yaşam tarzı özelliklerinin kombinasyonunun etkisi test edilmiştir. TYA içeren yüksek yağlı bir diyet, HFCS ile beslenmiş, sedanter davranış sergileyen farelerde eş enerjili diyetin yerini TYA'nın alması sonucu TYA'nın hepatik steatoz ve hasar üzerinde önemli rol oynadığı gözlemlenmiştir (41). TYA'nın obezite, insülin direnci ve koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu görülmüştür. Hayvan çalışmaları NAYKH ve NASH patogenezinde TYA'nın rolü olduğunu kanıtlamıştır. Ancak, insanlardaki NAYKH üzerinde TYA'nın rolü hakkındaki çalışmalar yetersizdir (68).

2.9.12. Kolesterol

Yeni bir çalışma, NAYKH'nda diyet kolesterolünün rolü olduğunu desteklemiştir. Bu çalışmada, 12 normal ağırlıkta NAYK hastası 44 obez NAYK hastası ile karşılaştırılmıştır. Nonobez grupta belirgin ölçüde yüksek diyet kolesterol alımı varken PUFA alımı ise belirgin ölçüde düşük bulunmuştur. Benzer farklılıklar 15 sağlıklı obez olmayan kontrol grubuyla yapılmış bir çalışmada da görülmüştür. Bu yüzden, bu bozulmuş kolesterol ve PUFA alımı obez olmayan bireylerde NAYKH gelişimine neden olabilir. Ek olarak, obez olmayan hayvan modellerini kullanan çalışmalar, yüksek kolesterollü diyetin NASH'i tetikleyebileceğini göstermiştir. Diyetle kolesterolün artmasının LXRA (karaciğer X reseptör alfa)-SREBP-1c metabolik yolu ile hepatositlerde de novo yağ asidi sentezini uyardığı ortaya konmuştur. Sonuç olarak, normal ağırlıktaki NAYK hastalarında farklı diyet yağları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar nutrisyonel kompozisyonun direkt bir risk faktörü olduğunu açıklamıştır (41)

2.9.13. Vitaminler

2.9.13.1. E ve C vitamini

Antioksidan vitaminler oksidatif stresi ve inflamasyonu önleme yeteneklerinden dolayı özellikle steatohepatit ve fibrozis patogeneğinde yararlı etkilere sahiptir. Bu hipotezi destekler nitelikte NASH'li obez hastalar obez kontrollerle kıyaslandığında daha az E ve C vitamini tüketimine sahip bulunmuşlardır. Ayrıca, NASH'e ek tedavi olarak E vitamini suplementasyonu karaciğer yağ içeriğini azaltır (5). Antioksidanlar iki yıl uygulandığında veya iyi bir ağırlık kaybı gerçekleştirildiğinde histolojik hasarda ve karaciğer histolojisinde iyileşme gibi sonuçlara sebep olmuştur (66). Oksidatif stres, NASH'te kabul görmüş bir karaciğer hasarı nedenidir. E vitamini NAYKH tedavisi için kanıtlanmış en iyi antioksidandır. E vitamini suplementasyonu NASH'li hastalarda fibrozis ve inflamasyonu iyileştirir, oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunu baskılar. Bazı çalışmalar, günde 800-1000 IU E vitamini alımının hepatik steatozda belirgin ölçüde

iyileşme meydana getirdiğini göstermiştir. Günümüze kadar yapılmış olan büyük çaplı randomize kontrollü çalışmalardan birinde Sanyal ve arkadaşları (79) NASH'li 247 hastada E vitamininin etkinliğini değerlendirmiştir. 96 haftalık tedavinin ardından E vitamini (800 IU/gün) plasebo ile karşılaştırıldığında karaciğer histolojisini düzeltmiştir. Diğer çalışmalar E ve C vitamini kombinasyonuna bakmışlardır. Harrison ve arkadaşları (80) 45 NASH'li hastaya 6 ay boyunca günlük 1000 mg C vitamini ve 1000 IU E vitamini vermişlerdir. E ve C vitaminiyle tedavi bu kişilerde fibrozis derecesini belirgin ölçüde iyileştirmiştir. E ve C vitamini suplementasyonu ile inflamasyon/nekrozis skorunda veya ALT düzeyinde bir iyileşme olmamıştır (70). Bazı çalışmalar E vitamininin sağlıklı bireylerde kastaki egzersiz kaynaklı hücrel adaptasyonları engelleyerek egzersizin insülini duyarlı hale getiren etkilerini önlediğini bulmuşlardır. E vitamini suplementasyonu egzersiz kaynaklı peroksizom proliferatör aktive edilmiş reseptör gamma (PPAR- γ), PPAR- γ koaktivatörleri [koaktivatör 1 alfa (PGC1 α) ve koaktivatör 1 beta (PGC1 β)] ve antioksidan enzimler olan süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz üretimini önlemiştir (66).

2.9.13.2. D vitamini

D vitamininin T2DM, hipertansiyon ve kardiyovasküler rahatsızlıkları içeren kardiyometabolik sonuçları modifiye etmede önemli role sahip olabileceğine dair artan kanıtlar bulunmuştur. Serum 25(OH)D düzeyinin T2DM riskine sahip bireylerde hem beta hücre fonksiyonu ve insülin duyarlılığı ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda, serum 25(OH)D vitamini konsantrasyonlarının NAYKH ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir. Targher ve arkadaşları (81) 60 sağlıklı ve 60 biyopsi ile NAYKH tanısı almış hasta kişilerde dolaşımdaki 25(OH)D₃ düzeyine bakmışlardır ve NAYKH'na sahip olanlarda azalmış 25(OH)D₃ düzeyi bulmuşlardır (51.0 ± 22 nmol/L ve 74.5 ± 15 nmol/L, $p < 0.001$). Ayrıca, NAYK hastaları arasında azalmış 25(OH)D konsantrasyonları ile hepatik steatozun histolojik şiddeti, nekroinflamasyon ve fibrozis arasında yakından ilişki bulunmuştur. Yeni bir çalışmada, yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş 30 sağlıklı kontrol grubu ve 60 NAYK hastası karşılaştırılmış aralarındaki D vitamini

konsantrasyonu, yağlı karaciğer ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişki test edilmiştir. NAYKH'na sahip kişilerde daha düşük D vitamini konsantrasyonu (13 ± 8 ng/mL ve 31 ± 4 ng/mL, $p < 0.001$) ve şiddetli D vitamini eksikliği görülmüştür (41).

2.9.13.3. A vitamini

Retinoidle ilgili klinik deneyimler retinoidlerin TG metabolizmasını ve insülin yanıtını etkilediğini göstermişlerdir. İnsan popülasyonu çalışmaları NAYKH gelişimi ve diyetle retinoid ve karotenoid alımı arasında ilişki bulmuşlardır (82). Retinoidlerin antifibrotik, antisteatotik, antioksidan moleküler temeli β -karotenin antioksidan radikal temizleme aktivitesi ve retinoidlerin nükleer reseptör ligantları olarak fonksiyonu tarafından sağlanmaktadır. Karaciğer; retinoid X reseptör alfa (RXR- α), glutatyon homeostazı ve SYA β -oksidasyonunun regülasyonunda anahtar rol oynar. Ayrıca, retinoidler tümör büyüme faktörü beta 1 (TGF- β 1) kaynaklı hepatik proliferasyon ve hepatik kupffer hücreleri migrasyonunu baskılayabilir. Tutarlı bir şekilde, RXR- α agonistleri lipid peroksidasyonunu azaltır ve insan iskelet kasında lipid ve glikoz oksidasyonunu artırır (83). Yapılmış bir vaka-kontrol çalışmasında, çalışmaya dahil edilen 138 bireyden NAYKH'na sahip olanlarda diyetle düşük retinoid alımı kontrol grubu ile arasında tek farklı olan özellik olarak görülmüştür. Yapılmış bir kesitsel çalışmada, 91 çocuktan NAYKH hastalığı gelişim riskine sahip olanlarda serum retinoid seviyesinde yetersizliğe bir eğilim vardır. Yapılmış başka bir çalışmada, 145 obez bireyden NAYKH'na sahip olanların hasta olmayanlara göre belirgin ölçüde düşük serum β -karoten düzeyine sahip olduğu ve bu bireylerde insülin direnci, retinol ve β -karoten yetersizliği arasında belirgin pozitif bir ilişki var olduğu tespit edilmiştir (82).

2.9.13.4. Likopen

Likopen non-provitamin A karotenoididir ve domates ve ürünlerine, bazı meyve ve sebzelere karakteristik koyu kırmızı rengini veren temel pigmenttir. Likopen'in doğal olarak antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri dolayısıyla

insanlardaki oksidatif stres ve inflamasyonla ilgili rahatsızlıklar üzerindeki koruyucu etkisi dikkat çekmiştir. Çalışmalar, likopenin kardiyovasküler hastalık ve kanser gibi kronik rahatsızlıkları azaltmakla sorumlu en önemli biyoaktif bileşenlerden biri olduğunu göstermiştir. Bu ilişki yakın zamanda karaciğer kanseri ile likopen arasında da keşfedilmiştir. NASH hastalarının belirgin ölçüde düşük plazma likopenine sahip olduğu görülmüştür ki bu durum da likopen ve karaciğer hastalıklarının gelişimi arasında olası etkileşimleri gösteren önemli bir kanıttır (84). Önceden yapılmış çalışmalar, domates ve ürünleri tüketiminin insanlarda lipid peroksidasyonunu önlediğini ve antioksidan sistemi güçlendirdiğini göstermiştir. Yüksek yağlı diyetle NASH oluşturulmuş ratlarda likopenin hastalığı önleyici etkisini araştırmak için yapılmış bir çalışmada ratlar 4 gruba ayrılmışlardır. Standart diyet, yüksek yağlı diyet, yüksek yağlı diyet + 2 mg/kg başına likopen ve yüksek yağlı diyet + 4 mg/kg başına likopen ile ayrı ayrı 6 hafta boyunca beslenmiştir. İnflamasyon, steatoz, α -düz kas aktini (α -SMA) ve sitokrom P450 2E1 (CYP 2E1) ekspresyonu yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda artarken likopen eklenmiş ratlarda azalmıştır. Likopen ile suplementasyon malondialdehit (MDA) ve TNF- α düzeyini düşürmüş glutatyon düzeyini arttırmıştır ($p < 0.001$). Bu veriler likopen suplementasyonunun yüksek yağlı diyet kaynaklı hücrelerdeki oksidatif stresi azaltabileceğini göstermiştir (85).

2.9.13.5. Niasin

Niasin plazma TG'ini azaltır, fakat hepatik steatoz üzerindeki etkileri belirli değildir. Niasinin steatoz üzerindeki etkilerini araştırmak için, ratlar 4 hafta boyunca normal bir yemek, yüksek yağ içeren bir yemek ve %0.5 veya %1 niasin içeren yemekle beslenmişlerdir. Regresyon çalışmaları için, ratlar hepatik steatoz geliştirilmek üzere önce 6 hafta boyunca yüksek yağlı diyetle beslenmişlerdir ve ardından 6 hafta boyunca yüksek yağlı diyetle niasin ile tedavi edilmiştir. Bulgular %0.5 ve %1 niasin içeren yüksek yağlı diyet sonucunda karaciğer yağ içeriği, karaciğer ağırlığı, hepatik oksidatif ürünlerde belirgin ölçüde azalma olduğunu ve hepatik steatozu önlediğini göstermiştir. Önceden yüksek yağlı diyet sonucu hepatik steatoza sahip olmuş ratlarda niasin tedavisi belirgin ölçüde steatozu geriletmiştir. Niasinin yağ asidi sentezinin veya oksidasyon genlerinin (SREBP-1, asetil-CoA

karboksilaz 1, yağ asidi sentaz ve karnitin palmitoiltransferaz 1 gibi) mRNA ekspresyonu üzerinde etkisi bulunmamıştır; fakat TG sentezinde anahtar enzim diaçilgliserol açıltransferaz aktivitesi, protein ekspresyonunu belirgin ölçüde engellemiş ve mRNA düzeylerini düşürmüştür. Bu yeni bulgular göstermiştir ki niasin deneysel hepatik steatozun gerilemesine neden olmuş ve etkili bir şekilde önlemiştir (86).

2.9.13.6. Folik asit/B12 vitamini

Folik asit; fosfatidilkolinin (lesitin) oluşumunda ve homosisteinin metiyonine dönüşümünde metil donörü olarak hizmet eden sebze ve meyvelerde doğal olarak bulunan bir vitamindir (87). Folat eksikliği hepatik metiyonin metabolizmasını bozar ve sistationin, glutatyon ve S-adenozilmetiyonin sentezini azaltarak, homosistein remetilasyonunu engelleyerek, S-adenozilhomosisteini arttırarak, karaciğer hasarına neden olan hepatik kolin ve öncüllerini azaltarak diğer dokular ve karaciğerde homosistein katabolizmasının bozulmasına neden olur. Düşük metil grubu varlığı karaciğerde yağ birikimine bağlı steatoza neden olan VLDL-kolesterolün KC'den dışarı salınması için gerekli ana fosfolipid olan fosfatidilkolinin sentezini azaltır (88). Folat eksikliği antioksidan savunma sisteminde zararlı etkilere bağlı olarak ratların karaciğerinde oksidatif stresin oluşumunu tetikler. Glutatyon sentezi bozulur ve Cu-Zn süperoksit dismutaz (Cu-ZnSOD) ve glutatyon peroksidaz aktiviteleri azalır. Ayrıca, lipid peroksidasyon ürünlerinde belirgin ölçüde artış meydana gelir. B12 vitamini ise homosisteinden tetra hidro folik asit (THFA) aracılığıyla metionin sentezini sağlayan enzim sistemi için gereklidir. Eksikliğinde yine homosistein miktarında artış meydana gelir. Obez kadınlar üzerinde yapılmış bir çalışmada serum folat konsantrasyonları normal karaciğer veya minimal değişim olan gruba göre belirgin ölçüde düşük bulunmuştur (9.3 ± 3.5 ve 12.2 ± 3.1 ng/mL, $p=0.005$) (89). Frelut ve ark. (90) 57 obez kadında folat alımını değerlendirmiştir ve ALT düzeyiyle negatif ilişkili olduğunu bulmuştur. Fakat, 6 aylık pilot bir çalışma NASH'li yetişkinlerde folat suplementasyonunun serolojik iyileşmeye katkısını gösterememiştir (87). Benzer yaş ve BKİ değerindeki 45 NAYK hastası ve 30 sağlıklı kontrol grubuyla yapılmış bir çalışmada, açlık serum ALT, AST, ALP, folik

asit ve B12 vitamini düzeyi ölçülmüştür. B12 vitamini ve folat düzeyi kontrol grubuyla kıyaslandığında NAYK hastalarında istatistiksel olarak düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Düşük B12 vitamini düzeyi özellikle hepatosteatoz derecesi 2 den 3'e doğru geçerken daha fazla görülmüştür. (91).

2.9.13.7. Kolin

Kolin; başlıca karaciğerde depolanan ve metabolize edilen gerekli bir bileşendir. Kolin eksikliği anormal fosfolipid sentezine neden olarak, lipoprotein sekresyonunu engelleyerek, mitokondriyal disfonksiyon ve endoplazmik retikulum (ER) stresine bağlı oksidatif hasara neden olarak NAYKH patofizyolojisini etkileyebilir. Yakın zamanda karaciğer disfonksiyonunu önlemek için bireysel kolin ihtiyacının genetik çeşitlilik ve östrojen durumuna bağlı olduğu keşfedilmiştir. Ayrıca, barsak mikroflorası konağın diyet kolin biyoyararlılığını etkileyebilir ve NAYKH gelişimine katkıda bulunabilir (92).

2.9.14. Mineraller

2.9.14.1. Kalsiyum

NAYK hastalarında düşük 25(OH)D vitamini ve artmış paratiroid hormon (PTH) düzeyi gözlenmiştir. PTH düzeyinin yüksek olması serum kalsiyum miktarının bu bireylerde yüksek olmasına neden olmuştur. Artmış serum kalsiyum düzeyinin ise metabolik sendrom ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Yapılmış bir çalışmada, 1311 Koreli bireye USG ile NAYKH tanısı konmuş ve NAYKH ile serum kalsiyum arasındaki ilişkiyi araştırmak için, ortalama serum kalsiyum seviyesi hastalığa sahip olmayanlarla kıyaslanmış ve belirgin ölçüde yüksek bulunmuştur (9.23 ± 0.34 ve 9.14 ± 0.34 mg/dL, $p<0.001$). Serum kalsiyum düzeyleri en düşükten en yükseğe kadar kartillere ayrıldığında NAKYH erkeklerde %40.2'den %47.4'e, kadınlarda %17.2'den %27.3'e yükselmiştir. Bu sonuçlara göre, serum kalsiyum düzeyinin bilinen metabolik risk faktörlerinden bağımsız olarak NAYKH ile ilişkili olduğu ve NAYKH gelişiminde rol oynayabileceği ortaya çıkmıştır (93).

2.9.14.2. Magnezyum

Magnezyum vücutta 4.sırada en çok bulunan ve intrasellüler sıvıda 2.sırada en çok bulunan katyondur. 300'den fazla enzim reaksiyonunda özellikle ATP'nin oluşumu ve kullanımında rol oynar. Ayrıca önemli bir endokrin fonksiyona sahiptir ve protein sentezi için gereklidir. Etkili olduğu enzimlerin içinde glikoz metabolizması, yağ asidi sentezi ve yıkımı, DNA ve protein metabolizması vardır (94).

Normal hücrelerdeki magnezyum eksikliği hücrel insülin direnci yaratır. Magnezyum seviyeleri T1DM, T2DM ve diyabetik olmayanlardaki insülin direnci ile bağlantılıdır. T1DM'lilerde düşük serum ve plazma magnezyum düzeyleri olduğu bazı çalışmalarla da kanıtlanmıştır ve bu çalışmalarda T2DM'li bireylerin %25-48'inin düşük kan magnezyum seviyesine sahip olduğu görülmüştür. Düşük plazma magnezyumu T1 ve T2DM'lilerde azalmış glikoz kullanımı ile belirgin ölçüde ilişkilidir. Magnezyumun aynı zamanda bir antioksidan olarak görev aldığına dair kanıtlar mevcuttur. Magnezyum serbest radikalleri ortadan kaldırmaya yardımcı olan süperoksit dismutaz enzimi üretim oranını arttırırken, eksikliği oksidatif hasara karşı hücrel duyarlılığı arttırır. Yapılmış bir çalışmada, 25'i nonalkolik, 19'u alkolik hepatik steatozlu 44 ve 57 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiş, hem alkolik hem de nonalkolik karaciğer yağlanması olanlarda belirgin ölçüde düşük magnezyum düzeyleri bulunmuştur. Plazma triaçilgliserollerini yine her iki grupta da artmıştır. Bu çalışmanın sonunda, hipomagnezemiyanın yalnızca yağlı karaciğer sürecinde bir laboratuvar bulgusu olmadığı aynı zamanda yağlı karaciğerden steatohepatite geçişte oksidatif stresi arttıran bir faktör olabileceği görülmüştür (95).

2.9.15. Antioksidan enzimlerde görevli olan mineraller (bakır, çinko, manganez, selenyum)

Steatoz sellüler enzimatik (sitozolik ve mitokondriyal süperoksit dismutazlar (Cu/Zn-SOD ve Mn-SOD), glutatyon peroksidaz [(GPx), katalaz]) ve non-enzimatik sistemler tarafından oksidatif stresi arttırabilir (96). Bu antioksidan enzimler reaktif oksijen türlerini (ROT) etkili bir şekilde detoksifiye ederler. Süperoksit dismutazın

üç formu vardır; mitokondriyal manganez süperoksit dismutaz (MnSOD), sitozolik Cu-Zn dismutaz (Cu-ZnSOD) ve ekstrasellüler dismutaz (EcSOD). Bunlardan MnSOD'ın hücrelerdeki ROT detoksifikasyonunda en önemli enzim olduğuna inanılmaktadır (97).

2.9.15.1. Bakır/çinko

Bakır; antioksidan savunma, lipid peroksidasyonu ve mitokondriyal fonksiyonda role sahiptir. Bakır eksikliği aterosklerotik dislipidemi ile bağlantılı bulunmuştur. Bir çalışmada, NAYKH'na sahip 124 kişide, kronik hepatit C, hemokromatozis, alkolik karaciğer yağlanması, otoimmün hepatit gibi diğer karaciğer rahatsızlıklarına sahip olan bireylerde ve kontrol grubunda karaciğer histolojisinde diyet bakırının etkisi incelenmiştir. NAYK ve diğer karaciğer hastalarında hepatik bakır konsantrasyonları kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. NAYK'li hastalarda, düşük karaciğer bakırı daha çok hepatik steatoz, açlık glikozu ve metabolik sendrom bileşenleri ile ilişkilidir. Ratlarla yapılmış bir çalışmada, diyet bakırının kısıtlanması hepatik steatoz ve İD'ye neden olmuştur. Bu çalışmada, hepatik steatoz ve İD gelişmesi, bakırın yeterli miktarda bulunmasının NAYKH üzerinde rol oynadığını göstermiştir. (98).

2.9.15.2. Manganez

Manganez süperoksit dismutaz (MnSOD) ekspresyonu hepatik fibrozis gelişiminde etkili hücreler olan hepatik stellat hücrelerinin aktivasyonunu önemli ölçüde azaltır. Kronik karaciğer hastalıkları en çok ROT'nin aşırı üretiminin karaciğere zarar vermesi sonucu gerçekleşir. Ayrıca, ROT'nin stellat hücrelerinin aktivasyonunu ve proliferasyonunu sağladığı düşünülmektedir. Ratlarda yapılmış bir çalışmada, MnSOD indüksiyonunun aktive hepatik stellat hücrelerinin aktivasyonunu bozduğu sonucuna varılmıştır (97).

2.9.15.3. Selenyum

Hepatik rahatsızlıklarda kan ve karaciğer selenyum düzeyini araştırmak için yapılmış bir çalışmada, hasta bireylerde ortalama selenyum konsantrasyonunun kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hasta bireylerde %35 daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında karaciğer selenyum içeriği de %13 azalmış bulunmuştur. Sonuç olarak, bu çalışma karaciğer rahatsızlığı olanlarda selenyum düzeyinin sadece kanda değil karaciğer dokusunda da düşük olduğunu göstermiştir. Bu durum hepatik glutatyon peroksidaz aktivitesinin azaldığını ve oksidatif hücre hasarının artma ihtimalinin yüksek olduğunu kanıtlamıştır (99). Hepatik steatoz ve NASH'li bireylerde sataki selenyum düzeyini değerlendiren bir başka çalışmada, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında NASH'li hastalarda sataki selenyum konsantrasyonları arasında belirgin ölçüde farklılık meydana geldiği grlmştir (100).

2.9.16. Koenzim Q10

51 NAYKH'na sahip erkek hasta ve 30 erkek kontrol grubuyla yapılmış bir çalışmada, yağlı karaciğere sahip bireylerde artmış malondialdehit, azalmış koenzim Q10, Cu-ZnSOD ve katalaz aktivitesi saptanmıştır. Koenzim Q10 ve Cu-ZnSOD artan nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis ile negatif olarak ilişkilidir. Vücut yağı plazma koenzim Q10 düzeyiyle negatif ilişkiliyken, plazma katalaz ve TG düzeyi arasında ters bir ilişki bulunmuştur. Fakat, LDL-kolesterol ise plazma malondialdehit düzeyiyle pozitif ilişkili bulunmuştur (101).

2.9.17. Probiyotikler

Probiyotikler hepatotoksik oksidatif hasarın potansiyel kaynağı olarak hareket eden barsak florası üzerindeki dengeleyici rolünden dolayı NAYK'li ve NASH'li hastalarda tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir. İki pilot çalışma, probiyotiklerin iyi tolere edildiğini, karaciğer fonksiyon testlerini iyileştirebileceği ve lipid peroksidasyonu göstergelerini azaltabileceğini göstermiştir (102). En son yapılmış

bir pilot çalışma NAYK hastalarına günlük 500 milyon laktobasillus bulgarikus ve streptokokus termofilus içeren karışımın akut tedavisinin etkisini değerlendirmek için yürütülmüştür. Hastalar üç aylık süre boyunca iki gruba ayrılmıştır. I. grup her gün 500 milyon laktobasillus bulgarikus ve streptokokus termofilus ile tedavi edilmiştir. II. grup plasebo tabletle (120 mg nişasta) tedavi edilmiştir. I. grupta ALT, AST ve GGT düzeyleri azalmıştır. II. grupta tüm karaciğer fonksiyon testleri değişmemiştir. Başka bir çalışmada, probiyotik tedavisi NAYK hastalarında karaciğer fonksiyon testleri haricinde total kolesterol ve TNF- α düzeyini azaltmış ve İD'yi iyileştirmiştir (103).

2.9.18. Fitoöstrojenler

Değişik derecelerde östrojenik etkinliğe sahip olan fitoöstrojenler, organizmada bulunan doğal östrojenlerle yarışa girer, reseptörlere bağlanarak etkinlik gösterirler. Fitoöstrojenler; izoflavonoidler, stilbenler, lignanlar ve kumestanlar olmak üzere dört alt gruba ayrılmaktadır. İzoflavonlar; daha çok soya ve soya ürünlerinde ve diğer kurubaklagillerde, lignanlar; en çok keten tohumu, çavdar kepeği, kiraz, çilek gibi meyvelerde, stilbenler; yer fıstığı ve kırmızı şarapta, kumestanlar ise kurubaklagillerde bulunur. Fitoöstrojenler; östrojenik ve antiöstrojenik, antioksidan, antiproliferatif ve antianjiogenetik, antinflamatuar özellikler gösterebilmektedir (104). Soya tüketimi karaciğer yağlanmasını azaltıcı etkisinden dolayı NAYKH'nda potansiyel olarak etkilidir. Temel soya izoflavonları genistein ve daidzindir. Daha henüz insan müdahale çalışmaları rapor edilmemiştir, fakat birçok hayvan çalışmalarında izoflavonlar NAYKH'nı iyileştirmiştir. Altta yatan mekanizmanın PPAR'ler (yağ asidi oksidasyonu), karbonhidrata duyarlı element bağlayıcı protein (lipogenez) ve anti-adipogenik sinyalleme olduğu düşünülmektedir (92).

Çalışmalar lipogenezi azaltan soya aracılı mekanizmaların soya proteinindeki izoflavondan zengin bölümlerinden ve aminoasit yapısından dolayı olduğunu göstermiştir. Bu soya bileşenleri ilgili transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonu aracılığıyla karaciğerde karbonhidrat ve lipid metabolizmasını ayarlamaktadır.

Deneysel modellerden elde edilen veriler göstermiştir ki soya ve bileşenleri NAYKH fizyopatoloji mekanizmaları ile savaş halindedir. Soyanın poliansatüre yağ asitleri ve aminoasitten oluşan yapısının PPAR- α 'yı aktive ettiğine inanılmaktadır. Böylece mitokondriyal ve perokzimal β -oksidasyon artmaktadır ve karaciğer yağlanması azalmasına neden olmaktadır. Soya proteini SREBP transkripsiyon faktörlerinin inaktivasyonu ve yağ asidi sentezinde etkili genlerin baskılanması ile ilgili moleküler mekanizmalar aracılığıyla karaciğer lipogenezini, karaciğer dokusundaki kolesterol, TG ve lipid depolarını azaltabilir. Klinik çalışmalar ve hayvan modelleri, soya proteininin normal glikoz ve serum insülin düzeyini sürdürmede yardımcı olduğunu belirtmiştir. Soya ve bileşenleri, oksidatif stresi ve proinflamatuvar sitokinleri azaltarak periferik insülin duyarlılığını azaltabilir. Gudbrandsen ve arkadaşları (105) karaciğer steatozuna sahip obez ratlarla yaptığı bir çalışmada izoflavonlardan zengin soya proteini suplementasyonunun proinflamatuvar sitokinleri (TNF- α ve IL-1) azalttığını bulmuşlardır ve bu durum da karaciğeri oksidatif hasardan koruyucudur. Obez olmayan genç yetişkin farelerle genisteinin (GEN) etkisini değerlendirmek için yapılmış bir çalışmada üç farklı diyet uygulanmıştır. Bunlar; genisteinli veya genisteinsiz kazeinli ve genisteinli soya proteini izolatlı diyet. Soya proteini izolatlı diyetle beslenmiş ratlarda vücut ağırlığı, abdominal yağ ve karaciğer lipid ve TG düzeyi kazeinle beslenmiş olanlara göre belirgin ölçüde düşük bulunmuştur (106).

2.9.19. Popüler diyetler

Ağırlık kaybı için uygulanan birçok popüler diyet vardır. Bazı diyetler yıllarca süren medikal deneyimlerle bulunurken, diğerleri medikal tavsiyelerin talimatlarından büyük ölçüde sapmıştır. Ağırlık İzleme Programı (Weight Watchers Programme) porsiyon ölçülerini ve total enerji tüketimini kısıtlayan geleneksel modellerden biridir. Diğer popüler diyetler, yağ kısıtlaması olmadan karbonhidrat kısıtlamasını (Atkins diyeti), makronütrient ve glisemik yük değişikliğini (Zone diyeti) ve yağ kısıtlamasını (Ornish diyeti) içermektedir (62).

Popüler düşük karbonhidratlı diyetler; Atkins, Güney Sahili ve Zone diyetidir. Atkins diyeti Amerika'daki en popüler düşük karbonhidratlı diyettir.

Ağırlık azalması dört aşamada gerçekleştirilir. İlk aşamada karbonhidrat 20 g/gün'e sınırlanırken, sınırsız miktarda yağa izin verilir. İkinci aşamada, karbonhidrat sınırlamasının kolaylaştırılmasıyla süregelen ağırlık kaybı vardır. Üçüncü ve dördüncü aşamada, bireyler ağırlık kaybını sürdürürken tüketebilecekleri karbonhidrat miktarını belirlemişlerdir. Güney Sahili diyeti üç aşamayı içerir. Zone diyeti makronutrient alımı ile birlikte düşük karbonhidratlı, yüksek proteinli diyet önerir. Kalorinin %40'ı karbonhidrattan, %30'u proteinden ve %30'u ise yağdan gelmektedir. Düşük karbonhidrat yani ketozis sadece kilo kaybıyla sonuçlanmaz, aynı zamanda kan glikozu, insülin ve TG düzeylerini de azaltır. Çalışmalar bu diyetlerin kısa süreli ağırlık kaybı için etkili olduğunu göstermiştir. Hızlı ağırlık kaybı keton ve üre nitrojeni salgılanmasıyla ilişkili diürezle sonuçlanır. Foster ve ark. (107) 63 diyabetli olmayan obez bireye Atkins diyetine karşı düşük yağ, yüksek karbonhidrat ve kalori kısıtlı diyet uygulamıştır. Atkins grubu 3. ve 6. ayda çok daha fazla ağırlık kaybına sahip iken 12. ayda iki grup arasında bir fark gözlemlenmemiştir. Düşük karbonhidratlı grup büyük ölçüde TG düzeyinde azalma ve HDL-kolesterol düzeyinde artma ile ilişkili bulunmuştur. Fakat, insülin duyarlılıkları artmıştır. Başka bir çalışmada, 1 yılın üzerinde dört popüler diyet (Atkins, Zone, Weight Watcher's ve Ornish) karşılaştırılmıştır. Hepsinde de ağırlık azalmış, LDL-kolesterol/HDL-kolesterol oranı belirgin ölçüde düşmüştür. Bazı çalışmalar düşük karbonhidratlı diyetin bazı yan etkileri olduğunu göstermiştir. Bunlar; konstipasyon, baş ağrısı, ağız kokusu, kas krampları, diyare, döküntü ve genel halsizliktir. Düşük yağlı diyetler ise en çok sağlık profesyonelleri tarafından önerilen diyetdir. Zamanla, bu diyetlerin güvenilir, kalp koruyucu ve kilo kaybında etkili olduğu gösterilmiştir (108). Bir çok popüler diyetin yağlı karaciğer üzerine etkisi bilinmemektedir. Bu konuda pragmatik bir yaklaşım, Amerikan Kalp Cemiyeti tarafından önerilen gibi, düşük kalorili ve dengeli diyetdir (109).

2.9.20. Sigara

Metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olan sigara içmek, NASH'in şiddeti ve başlangıcıyla epidemiyolojik olarak bağlantılıdır. Çin'de yapılmış bir çalışmada, 40 yaş ve üstü 8580 bireyden (2691'i erkek) bir

anketle aktif ve pasif içicilik hakkında bilgi toplanmıştır. NAYKH sıklığı hiç sigara içmeyenlerde %29.4, önceden içmeye başlayanlarda %34.2, hafif içenlerde (<20 sigara/gün) %27.8, orta derecede içenlerde (≥ 40 sigara/gün) %30.8 ve ağır içicilerde (≥ 40 sigara/gün) %43.5 bulunmuştur. Hiç sigara içmeyenlerle kıyaslandığında önceden içmeye başlayanlar ve ağır içiciler artmış NAYKH ile ilişkilendirilmiştir. Aktif sigara içmek ve BKİ, NAYKH sıklığı riski üzerinde sinerjik etkiye sahiptir (110).

2.9.21. Batı diyeti ve fast food

Fast-food tüketimi ağırlık kazanımı ve İD ile kuvvetli pozitif bir ilişki içindedir. CARDIA çalışmasında, 3031 genç yetişkinle 15 yıl boyunca yapılmış bir izlem çalışmasında, fast-food restoranlara sık gidenler (haftada 2'den fazla) ekstra 4.5 kg almışlardır ve sık gitmeyenlerle (haftada 1'den az) kıyaslandığında 2 kat daha yüksek İD'ye sahip bulunmuşlardır. Ayrıca, kafeterya diyeti (fast food benzeri diyet) ile beslenmiş deney hayvanları ile yapılmış bir çalışmada, karaciğer hasarı olduğu gözlemlenmiştir. Başka bir çalışmada, 18 sağlıklı genç öğrenci 4 hafta boyunca günde en az iki defa fast food diyeti ile beslenmiştir. 4 hafta sonunda vücut ağırlığı ve HOMA değerleri 2 kat artmıştır. Hepatik TG içeriği ve serum ALT düzeyi de artmıştır (41).

2.9.22. Yeşil çay

Yeşil çay kafein ve kateşin adı verilen polifenolik bileşenleri içerir. Yeşil çayda en çok bulunan kateşin ise sağlık üzerinde birçok yararlı etkisi olan (-)-epigallokateşin-3-gallattır (EGCG). Çeşitli klinik çalışmalar, çay preparatının artan enerji harcaması, yağ oksidasyonu, ağırlık kaybı, yağ kütlesi ve ağırlık kaybının ardından ağırlığın korunması üzerindeki etkilerini bildirmişlerdir. 2005 yılında yapılmış bir çalışma, ≥ 94 EGCG'ye ve ≤ 0.1 kafeine sahip yeşil çay özütünün yüksek yağlı diyetle beslenmiş ratlarda vücut ağırlığını ve vücut yağını belirgin ölçüde azalttığını göstermiştir. Ağırlık kaybı üzerindeki etkilerine ek olarak, yeşil çayın obezite ile bağlantılı diğer anormallikleri hafiflettiğine dair çalışmalar vardır.

Bazı klinik araştırmalar, yeşil çay tedavisinin sağlıklı ve diyabetik bireylerde açlık kan glikozunu azalttığı ve glikoz toleransını iyileştirdiğini göstermiştir. Ayrıca, bazı çalışmalarda metabolik sendromlu hipertansif ratlarda kan basıncını azalttığı ve insülin duyarlılığını arttırdığı görülmüştür (111). Epidemiyolojik bulgular, yeşil çay tktiminin serum lipidleri ve serum aminotransferazları üzerindeki olumlu etkisi nedeniyle karaciğer rahatsızlıklarına karşı koruyucu olabileceğini işaret etmiştir.

Deneysel bulgular, yeşil çay ztnn NAYK’li ratlarda hepatik lipid peroksidasyonuna katkı sağlayan inflamatuvar yanıtı, oksidatif stresi ve karaciğer steatozu ve hasarını azalttığını göstermiştir. EGCG ayrıca NASH’li ratlarda hepatik lipid birikimini azaltmıştır. Ratlar üzerinde yapılmış başka bir çalışmada, ratlar 8 hafta boyunca düşük yağlı veya %1 veya %2 yeşil çay özütü içeren veya içermeyen yüksek yağlı diyetle beslenmişlerdir. Her iki yeşil çay özütü grubu da daha düşük ALT ve hepatik lipid düzeyine sahip bulunmuştur. Yüksek yağlı diyet grubunda karaciğerde glutasyon düzeyi daha düşük, TNF- α ’nın mRNA ve protein ekspresyonunda ve nükleer faktör kappa aktive edilmiş B hücreleri (NFkB) aktivasyonunda artış görülmüştür. Bu durum her iki yeşil çay özütü grubunda da tam tersi bulunmuştur. Bu sonuçlar glutasyon durumunda yeşil çay özütü aracılı iyileşmelerin NFkB tarafından aracılık edilen adipoz ve hepatik inflamatuvar yanıtı önlemesi ile ilişkili bulunmuştur ki bu NASH’e karşı koruyucu bir faktördür (112).

2.9.23. Kahve

Farklı ülkelerden epidemiyolojik çalışmalar, kahve tktiminin kronik karaciğer rahatsızlıklarının prevalansını düşürdüğü ve günde 2 kupadan fazla kahve tktiminin ise GGT veya ALT düzeylerinin artma riskini azalttığı yönünde olumlu bir etkiye sahip olduğu görülmüştür. Son olarak, kahvenin hepatosellüler karsinoma gibi ilerlemiş karaciğer rahatsızlıkları ve komplikasyonlarının riskini azalttığı belirtilmiştir. Kahvede birçok biyoaktif moleküller olmasına rağmen, klinik çalışmalar en çok kafein üzerinde durmuşlardır (113). Kahvenin ana bileşenlerinden biri olan kafein, glikoz metabolizması ve düz kasları içeren bazı biyolojik sistemlerin aktiviteleri üzerinde geniş bir spektruma sahiptir. Kafeine ek olarak kahve;

antioksidan, antimitasyon, antikanserojenik, antibiyotik, antihiperkolesterolemik, antihipertansif, antiinflamatuvar etkilere sahip klorojenik asidi de içerir (114). Ayrıca kahvedeki polifenoller ve melanoidinlerin konsantrasyonlarına bağlı olarak antioksidan, anti-inflamatuar ve prebiyotik özellikler gibi çok sayıda sağlık faydaları bulunmaktadır. Ratlarla yapılmış bir çalışmada, 70 kg bir insan için yaklaşık 6 kupa espresso veya 2 kupa filtre kahveye denk gelen günde 1.5 mL kafeinsiz kahve ve kahvenin polifenol veya melanoidin bileşenlerini içeren içecekler 8 hafta boyunca bir önceki 4 hafta boyunca yüksek yağlı ve kalorili sıvı diyetle beslenen ratlara içirilmiştir. Ratlarda; azalmış hepatik yağ ve kollajen, serum ALT ve TG düzeyi, serum ve karaciğerde iki kat azalmış okside glutatyon oranı, azalmış malondialdehit (lipid peroksidasyonu) ve demiri azaltan artmış antioksidan güç (azaltıcı aktivite), azalmış TNF- α ekspresyonu, doku transglutaminazı ve TGF- β ve karaciğer dokusunda adiponektin ve PPAR- α reseptörünün artmış ekspresyonu, ve azalmış proinflamatuvar TNF- α ve interferon-c konsantrasyonu ve artmış antiinflamatuvar IL-4 ve IL-10 gibi sonuçlar görülmüştür. Bu veriler, kahve tüketiminin hepatik yağ birikimini azaltarak yüksek yağlı diyet kaynaklı karaciğer hasarından koruyucu olduğunu göstermiştir. Bu etkisini artmış yağ asidi β -oksidasyonu aracılığıyla hepatik yağ birikimini, glutatyon sistemi ile sistemik ve karaciğer oksidatif stresini, genleri değiştirerek karaciğer inflamasyonunu ve inflamasyonla ilgili sitokinlerin ve proteinlerin konsantrasyonunu ve ekspresyonunu azaltarak gerçekleştirir (113).

2.9.24. Diğer etkili besinsel faktörler

Devedikeni sütünden elde edilen silimarin, kronik karaciğer hastaları tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır. Taurinle yapılan küçük bir çalışmada, serum ALT düzeylerinde iyileşme ve ağırlık kontrolü sağlanması üzerine karaciğer yağlanması adjuvan tedavi (kanser hastalığında ana tedaviye yardımcı tedavi) olarak kullanılmasının faydalı olabileceği vurgulanmıştır (109). Zencefil (zingiber officinale) NAYK hastalarına faydalı olabilecek tedavi edici özelliğe sahiptir. Hayvan çalışmaları zencefilin İD'yi iyileştirebilme ve hepatik yağ içeriğini azaltma özelliğine sahip olduğunu göstermiştir (70). Ratlarla yapılmış bir çalışma, α -lipoik asit (LA) uygulamasının karaciğerde malondialdehit ve nitrat+nitrit düzeyini

azalttığını bulmuştur. Benzer biçimde, LA total süperoksit dismutaz (SOD), MnSOD ve Cu-ZnSOD aktivitesini arttırdığı gibi glutasyon içeriğini de arttırmıştır. LA tedavisi palmitik, stearik, araşidonik asit ve DHA oranını arttırmıştır. DHA'da artış meydana getirmesi LA'nın NAYKH'nda antiinflamatuvar ve antioksidan etkilerinin olabileceğini göstermiştir (115).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Bu araştırma, Mart 2013-Haziran 2013 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Bölümü'ne başvuran ve yeni karaciğer yağlanması tanısı almış, yaşları 20-73 yıl olan 37'si erkek, 63'ü kadın 100 hasta üzerinde yürütülmüştür. Bu bireylerin karaciğer yağlanması dışında hiçbir karaciğer hastalığı tanısı almamış olmasına dikkat edilmiştir.

Çalışmaya başlamadan önce hasta grubuna "Hasta Onam Formu" okutulmuş ve çalışmaya katılmayı isteyip istemedikleri sorulmuştur. Çalışmaya gönüllü olarak katılmayı isteyen bireyler dahil edilmiştir.

Bu çalışma için Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 13/34 sayılı ve 20/03/2013 tarihli 'Etik Kurul Onayı' (Ek 1) alınmıştır.

3.2. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

3.2.1. Kişisel özellikler

Bireylerin kişisel özelliklerini saptamak için 58 sorudan oluşan bir anket formu (Ek-2) uygulanmıştır. Anket formu bireylerin demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durumu, meslek) ile karaciğer yağlanması ile ilişkili genel alışkanlıklarını ve sağlık bilgilerini (karaciğer yağlanması ile beraber görülen hastalık, sigara-alkol kullanımı, ek vitamin-mineral kullanımı, kullanılan ilaçlar, geçmişte popüler diyet uygulama durumu, fiziksel aktivite düzeyi, güneş ışığı altında kalma süresi, uyku süresi, stres düzeyi vb.) içermektedir. Anket formu, bireylerle karşılıklı görüşme yolu ile uygulanmıştır.

3.2.2. Beslenme alışkanlıkları, besin tüketim sıklığı

Bireylerin temel beslenme alışkanlıklarına ilişkin bilgileri (ana/ara öğün sayısı, ev dışında yemek yeme durumu, iştah durumu, sigara, alkol, son 6 aydır vitamin-mineral, tuz, probiyotik ürün ve tatlandırıcı kullanımları vb.) anket formunda sorgulanmıştır (Ek-2). Bireylerin beslenme durumunu saptamak amacıyla da 108 besin çeşidini içeren besin tüketim sıklık formu (Ek-3) son 1 ay için sorgulanmıştır.

Günlük diyetle alınan enerji ve besin öğeleri, Türkiye için geliştirilen “Bilgisayar Destekli Beslenme Programı, Beslenme Bilgi Sistemi (BEBİS)” kullanılarak analiz edilmiştir. Hesaplanan enerji ve besin öğeleri yaşa ve cinsiyete göre önerilen “Diyetle Referans Alım Düzeyi” (Dietary Reference Intake=DRI)’ne göre değerlendirilmiştir.

3.2.3. Antropometrik ölçümler

Araştırma kapsamına alınan bireylerin boy uzunlukları, vücut ağırlıkları, bel ve kalça çevresi ile vücut yağ, kas ve su oranları ölçülmüş ve Ek-4’deki forma kaydedilmiştir. Antropometrik ölçümler araştırmacının kendisi tarafından yapılmıştır.

Vücut ağırlığı ve boy uzunluğu: Bireylerin vücut ağırlığı az giysili, ayakkabısız ve çorapsız olarak Tanita BC 532 marka biyoelektriksel impedans analiz cihazı ile boy uzunlukları hastaların kendilerine sorularak kaydedilmiştir.

Beden Kütle İndeksi (BKİ): Hastaların vücut ağırlıkları ve boy uzunlukları kullanılarak BKİ aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır.

$$BKİ = [\text{Vücut ağırlığı (kg)} / \text{boy (m}^2\text{)}]$$

BKİ sonuçları Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre Tablo 3.1.’de değerlendirilmiştir.

Tablo 3.1. DSÖ'nün BKİ sınıflandırması (116)

BKİ (kg/m²)	Vücut Ağırlığının Durumu
< 18.5	Zayıf
18.5-24.9	Normal
25.0-29.9	Hafif Şişman
≥ 30	Şişman

Bel Çevresi: Bireylerin bel çevresi ölçümü alınırken, kollarının iki yanda ve ayaklarının birleşik durumda olmasına dikkat edilerek, alt kaburga kemiği ile kristailiyak (göbek deliği) arası bulunup orta noktasından geçen çevre, esnek olmayan mezura ile ölçülmüş ve Tablo 3.2.'ye göre değerlendirilmiştir.

Tablo 3.2. Bel çevresi ölçümlerine göre değerlendirme (117)

	Risk	Yüksek Risk
Erkek	≥ 94 cm	≥ 102 cm
Kadın	≥ 80 cm	≥ 88 cm

Kalça Çevresi: Bireylerin kalça çevreleri mezür ile bireyin yan tarafından en yüksek noktadan çevre ölçümü yapılarak belirlenmiştir.

Bel/Kalça Oranı: Bel/Kalça Oranı (BKO) Bel Çevresi (cm) / Kalça Çevresi (cm) formülü ile hesaplanmıştır ve Tablo 3.3.'e göre değerlendirilmiştir.

Tablo 3.3. BKO'nı değerlendirmede kullanılan kriterler (118)

Sınıflama	Erkek	Kadın
Normal Değerler	< 1	< 0.85
Obezite tanısı için değerler	≥ 1	≥ 0.85

Vücut Bileşiminin Saptanması: Bireylerin yağsız vücut kütlesi, vücut yağ kütlesi ve su oranı Tanita Body Composition 532 Innerscan marka biyoelektriksel impedans analiz cihazı ile ölçülmüş ve yağ oranları Tablo 3.4.'e göre değerlendirilmiştir. Yöntem; yağsız doku kütlesi ile yağın elektriksel geçirgenlik farkına dayalıdır. Yöntemde zayıf elektriksel akım (800 μ A; 50 KHz) impedansı ölçülür.

Ölçüm öncesinde bireylerin 24-48 saat öncesinde ağır fiziksel aktivite yapılmamasına, 24 saat öncesine kadar alkol kullanılmamasına, en az 2-4 saat önceye kadar yemek yenilmemesine, test öncesi çok su içilmemesine, testten 4 saat öncesi çay ve kahve içilmemesine, bireyin üzerinde metal bulunmamasına dikkat edilmiştir.

Tablo 3.4. Vücut yağ oranına göre değerlendirme (119)

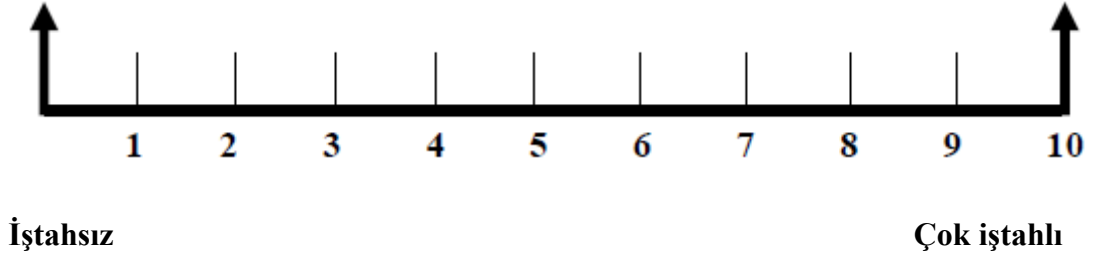
Vücut Yağ Oranı (%)		
Sınıflama	Erkek	Kadın
Zayıf	≤ 6	≤ 8
Normal (alt sınır)	6-15	9-23
Normal (üst sınır)	16-24	24-31
Şişman	≥ 25	≥ 32

3.2.4. Fiziksel aktivite kaydı

Araştırmaya katılan bireylere 24 saatlik fiziksel aktivite kayıt formu (Ek-5) doldurularak, günlük enerji harcamaları saptanmıştır. Aktiviteler için harcanan sürelerin toplamının 24 saat (1440 dakika) olmasına dikkat edilmiştir. Gün içinde yapılan her türlü fiziksel aktivite türü, düzeyi ve süresi değerlendirilerek; ortalama fiziksel aktivite düzeyi (PAL) ve dinlenme metabolizma hızı (DMH) belirlenmiştir. Bu iki faktörün çarpılması ile toplam enerji harcaması (TEH) hesaplanmıştır. Bireylerden ayrıca yaptıkları fiziksel aktivite süreleri de kendi beyanlarına dayanarak anket formuna (Ek-2) eklenmiştir.

3.2.5. VAS (Visual Analogue Scale)

Bireylerin iştah durumunu belirlemek için sayısal olarak ölçülemeyen bazı değerleri sayısal hale çevirmek için kullanılan VAS (Visual Analog Skala) kullanılmıştır (120). 100 mm'lik bir çizginin iki ucuna değerlendirilecek parametrenin (iştah durumu) iki uç tanımı yazılmıştır (1:iştahsız, 10:çok iştahlı) ve bireylerden bu çizgi üzerinde kendi durumunun nereye uygun olduğunu bir çizgi çizerek veya nokta koyarak veya işaret ederek belirtmesi istenmiştir. Değerlendirmek için bireylerden elde edilen değerlerin ortalaması alınmıştır. Kullanılan şablon şu şekildedir:



3.2.6. Biyokimyasal parametreler

Testlerin Analizi

Hastaların biyokimyasal bulgularına ilişkin veriler Ankara Başkent Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvar sonuçlarından retrospektif olarak elde edilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin akşam yemeğini takiben bir gecelik (10-12 saatlik) açlık sonrası sabah kan örnekleri hemşire tarafından bir kez alınmıştır. Açlık kan glikozu, açlık insülini, HbA1c (HemogloblinA1c), AST, ALT, hemogloblin (Hg), ferritin, B₁₂ vitamini, total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol, trigliserit (TG), tiroid stimüle edici hormon (TSH), ürik asit, C-reaktif protein (CRP) değerlerine bakılmıştır. Tüm biyokimyasal ve hematolojik değerlere ilişkin referans değerleri Ek 6'da belirtilmiştir.

3.2.7. İnsülin direnci

Araştırmaya katılan bireylerde insülin direnci olup olmadığı aşağıda belirtilen formül ile belirlenmiştir. Hesaplama sonucu ortaya çıkan değer 2.5 ve üzerinde bir değer ise insülin direncinin varlığından söz edilmektedir (4).

İnsülin direnci (HOMA-IR)= Açlık kan şekeri (mg/dL) × Açlık insülini (µU/mL)/405

3.2.8. Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 21.0 paket programında yapılmıştır. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma, median [minimum-maksimum] değerler ile özetlenmiştir. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterilmiştir. Bağımsız gruplar arasında kategorik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ki kare testi veya Fisher kesin test ile araştırılmıştır. Sayısal değişkenlerin normalliği Shapiro Wilks testi ile, varyansların homojenliği ise Levene testi ile incelenmiştir. Sayısal değişkenler bakımından iki bağımsız grup arasında farklılık olup olmadığı parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda bağımsız gruplarda t testi ile, sağlanmadığında ise Mann Whitney U testi ile araştırılmıştır. Sayısal değişkenler arası ilişki Pearson korelasyon katsayısı ile verilmiştir. Anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak alınmıştır.

4.BULGULAR

4.1. Bireylerin Demografik Özellikleri

Çalışmaya 63'ü (%63) kadın, 37'si (%37) erkek olmak üzere 100 karaciğer yağlanması tanısı almış hasta katılmıştır. Bireylerin yaş, cinsiyet, medeni ve eğitim durumlarının dağılımları Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Bireylerin yaş ortalaması 44.68 ± 13.58 yıl (erkeklerde 41.35 ± 11.37 yıl, kadınlarda $46,63 \pm 14,44$ yıl) olarak belirlenmiştir. Çalışmaya katılan erkeklerin %43.2'si 20-39 yaş, %48.6'sı 40-59 yaş, %8.1'i 60-79 yaş grubunda iken; kadınların %33.3'ü 20-39 yaş, %42.9'u 40-59 yaş, %23.8'i 60-79 yaş grubundadır. Erkeklerin %75.7'si, kadınların %73'ü evlidir (Tablo 4.1).

Bireylerin eğitim durumlarına bakıldığında %2'si okur yazar değil, %23'ü ilkokul, %10'u ortaokul, %28'i lise ve %37'si üniversite ve üzeri mezundur. Erkeklerin %18.9'unun ilkokul, %8.1'inin ortaokul, %24.3'ünün lise, %48.6'sının üniversite veya üzeri mezunu ve kadınların %3.2'sinin okur yazar olmadığı, %25.4'ünün ilkokul, %11.1'inin ortaokul, %30.2'sinin lise ve %30.2'sinin üniversite veya üzeri mezunu oldukları saptanmıştır. Çalışmaya katılan bireylerin %15'i memur, %37'si ev hanımı, %13'ü serbest meslek, %5'i emekli, %6'sı öğrenci ve %24'ü diğer meslek gruplarındandır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Bireylerin demografik özellikleri

	Erkek (n=37)		Kadın (n=63)		Toplam (n=100)	
	S	%	S	%	S	%
Yaş (yıl)						
20-39	16	43.2	21	33.3	37	37.0
40-59	18	48.6	27	42.9	45	45.0
60-79	3	8.1	15	23.8	18	18.0
$\bar{X} \pm SS$	41.35±11.37		46.63±14.44		44.68±13.58	
Medeni Durum						
Bekar	9	24.3	11	17.5	20	20.0
Evli	28	75.7	46	73.0	74	74.0
Dul/Boşanmış	-	-	6	9.5	6	6.0
Eğitim Durumu						
Okur yazar değil	-	-	2	3.2	2	2.0
İlkokul	7	18.9	16	25.4	23	23.0
Ortaokul	3	8.1	7	11.1	10	10.0
Lise	9	24.3	19	30.2	28	28.0
Üniversite ve üzeri	18	48.6	19	30.2	37	37.0
Meslek						
Memur	8	21.6	7	11.1	15	15.0
Ev hanımı	-	-	37	58.7	37	37.0
Serbest meslek	10	27.0	3	4.8	13	13.0
Emekli	1	2.7	4	6.3	5	5.0
Öğrenci	2	5.4	4	6.3	6	6.0
Diğer	16	43.2	8	12.7	24	24.0

4.2. Bireylerin Karaciğer Yağlanması Dışı Hastalık Tanıları

Çalışmaya katılan bireylerin karaciğer yağlanması dışı hastalık tanılarına göre dağılımları Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Hastaların %90’ında (n=90) doktor tarafından tanısı konmuş karaciğer yağlanması dışında bir hastalık belirlenmiştir. Bu hastalıklar içinde en çok karşılaşılanlar %45 ile insülin direnci, %36 ile obezite, %35 ile hiperlipidemi ve %31 ile hipertansiyondur.

Tablo 4.2. Bireylerin karaciğer yağlanması dışı ek hastalık bulunma durumları ve hastalıklara göre dağılımları

	S	%
Ek hastalık var	90	90.0
Ek hastalık yok	10	10.0
Konulmuş Hastalık Tanıları		
İnsülin direnci	45	45.0
Obezite	36	36.0
Hiperlipidemi/hiperkolesterolemi	35	35.0
Hipertansiyon	31	31.0
PCOS	23	23.0
Hipotiroidi	22	22.0
Hipertrigliseridemi	20	20.0
Vitamin B12 eksikliği	20	20.0
Diyabet	19	19.0
Bozulmuş glikoz toleransı	15	15.0
Mide rahatsızlığı	14	14.0
Kadın doğum rahatsızlıkları	7	7.0
Anemi	5	5.0
Kalp hastalığı	3	3.0

PCOS: Polikistik over sendromu

4.3. Bireylerin Genel ve Beslenme Alışkanlıkları

4.3.1. Bireylerin cinsiyete göre genel alışkanlıklarının dağılımı

Çalışmaya katılan bireylerin genel alışkanlıkları Tablo 4.3'te gösterilmiştir. Bireylerin sigara ve alkol tüketim alışkanlıklarına bakıldığında erkeklerin %81.1'i sigara kullanmaz iken %18.9'unun sigara kullanma alışkanlığının olduğu belirlenmiştir. Kadınların ise %69.8'inin sigara kullanma alışkanlığı yok iken %30.2'sinin sigara kullanma alışkanlığının olduğu tespit edilmiştir. Bireylerin alkol kullanma alışkanlıklarına bakıldığında, erkeklerin %43.2'si kadınların da %19'unun alkol tüketme alışkanlığına sahip olduğu belirlenmiştir. Günlük ortalama alkol tüketimi erkeklerde 52.4 ± 157.85 ml, kadınlarda ise 16.3 ± 58.23 ml olarak belirlenmiştir. Bireylerin fiziksel aktivite yapma durumlarına bakıldığında, erkeklerin %21.6'sı, kadınların ise %41.3'ünün düzenli fiziksel aktivite yaptıkları belirlenmiştir. Günlük ortalama fiziksel aktivite yapma süresi 67 ± 32.96 dakika

olarak saptanmıştır (Tablo 4.3). Vitamin-mineral desteği kullanım durumları değerlendirildiğinde, erkeklerin %2.7'sinin, kadınların ise %14.3'ünün vitamin-mineral desteği kullandığı belirlenmiştir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Bireylerin cinsiyete göre genel alışkanlıklarının dağılımı

	Erkek (n=37)		Kadın (n=63)		Toplam (n=100)	
	S	%	S	%	S	%
Sigara kullanım durumu						
İçiyor	7	18.9	19	30.2	26	26.0
İçmiyor	30	81.1	44	69.8	74	74.0
$\bar{X} \pm SS$ (adet/gün)	22.57±7.39		11.05±7.60		14.15±9.04	
$\bar{X} \pm SS$ (yıl)	16.57±9.91		16.68±10.79		16.65±10.36	
Alkol kullanım durumu						
Tüketiyor	16	43.2	12	19.0	28	28.0
Tüketmiyor	21	56.8	51	81.0	72	72.0
$\bar{X} \pm SS$ (ml/gün)	52.4±157.85		16.3±58.23		29.7±107.20	
Fiziksel aktivite yapma durumu						
Yapıyor	8	21.6	26	41.3	34	34.0
Yapmıyor	29	78.4	37	58.7	66	66.0
$\bar{X} \pm SS$ (dakika/gün)	86.25±29.73		61.07±32.11		67±32.96	
Vitamin mineral desteği kullanım durumu						
Kullanıyor	1	2.7	9	14.3	10	10.0
Kullanmıyor	36	97.3	54	85.7	90	90.0

Bireylerin ilaç kullanım durumları değerlendirildiğinde, erkeklerin %29.7'si ilaç kullanırken %70.3'ü hiçbir ilaç kullanmamaktadır. Kadınların %65.3'ü ilaç kullanırken %36.5'i hiçbir ilaç kullanmamaktadır. En çok kullanılan ilaç çeşidi %28 ile antihipertansif ilaçlar, %16 ile antidiyabetik ilaçlar, %12 ile mide ilaçları, %10 ile antidepresanlardır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Bireylerin ilaç kullanım durumlarına göre dağılımları

	S	%
İlaç kullanan	51	51.0
İlaç kullanmayan	49	49.0
Kullanılan ilaç çeşidi		
Antihipertansif	28	28.0
Antidiyabetik	16	16.0
Statinler	6	6.0
Antidepresan	10	10.0
Mide ilacı	12	12.0
Analjezik	11	11.0
Tiroid ilacı	4	4.0
Diğer	15	15.0

4.3.2. Bireylerin cinsiyete göre beslenme alışkanlıklarının dağılımı

Çalışmaya katılan bireylerin beslenme alışkanlıkları Tablo 4.5’de değerlendirildiğinde, erkeklerin %54.1’inin, kadınların ise %44.4’ünün düzenli öğün tüketmedikleri ve en az bir öğünü atladıkları belirlenmiştir. Erkek bireylerin %67.6’sının kadınların ise %38.1’inin hiç ara öğün tüketmedikleri belirlenirken, ara öğün tüketenler içerisinde erkeklerin %13.5’inin, kadınların %15.9’unun en az bir ara öğün tükettikleri saptanmıştır. Atlanan ana öğünlerin dağılımına bakıldığında erkeklerin %73’ü, kadınların %69.8’si öğün atlamaktadır. En sık atlanan öğün erkeklerde %74.1 ile sabah öğünü, kadınlarda ise %54.5 ile öğle öğünüdür. Bireylerin %52’si 3 ana öğün tüketirken, %10’u 3 ara öğün tüketmektedir. Bireylerin ev dışında yemek yeme alışkanlıklarına bakıldığında, erkek bireylerin %24.3’ünün ayda birkaç kez, %37.8’sinin haftada birkaç kez, %21.6’sının her gün ev dışında yemek yediği; kadın bireylerin %36.5’inin ayda birkaç kez, %9.5’inin 15 günde birkaç kez, %15.9’unun haftada birkaç kez, %11.1’inin her gün ev dışında yemek yediği belirlenmiştir. Erkeklerin %16.3’ünün, kadınların %27’sinin ev dışında yemek yeme alışkanlığının olmadığı saptanmıştır. Erkek bireylerin %37.8’si yemeklerini çok hızlı, %32.4’ü hızlı yediklerini belirtirken kadınların %14.4’ü çok hızlı, %30.1 hızlı yediklerini belirtmişlerdir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Bireylerin cinsiyete göre beslenme alışkanlıklarının dağılımı

	Erkek (n=37)		Kadın (n=63)		Toplam (n=100)	
	S	%	S	%	S	%
Ana öğün sayısı						
1	3	8.2	2	3.1	5	5.0
2	17	45.9	26	41.3	43	43.0
3	17	45.9	35	55.6	52	52.0
Ara öğün sayısı						
Hiç	25	67.6	24	38.1	49	49.0
1	5	13.5	10	15.9	15	15.0
2	6	16.2	19	30.2	25	25.0
3	1	2.7	9	14.3	10	10.0
4	-	-	1	1.6	1	1.0
Öğün atlama durumu						
Evet	27	73.0	44	69.8	71	71.0
Hayır	10	27.0	19	30.2	29	29.0
En sık atlanan öğün						
Sabah	20	74.1	14	31.8	34	47.9
Öğle	7	25.9	24	54.5	31	43.7
Akşam	-	-	4	9.1	4	5.6
Dışarıda yeme sıklığı						
Her gün	8	21.6	7	11.1	15	15.0
Haftada birkaç kez	14	37.8	10	15.9	24	24.0
15 günde birkaç kez	-	-	6	9.5	6	6.0
Ayda birkaç kez	9	24.3	23	36.5	32	32.0
Dışarda yemiyor	6	16.3	17	27.0	23	23.0
Yemek yeme hızı						
Yavaş	2	5.4	16	25.4	18	18.0
Orta	9	24.3	19	30.1	28	28.0
Hızlı	12	32.4	19	30.1	31	31.0
Çok hızlı	14	37.8	9	14.4	23	23.0

Bireylerin tuz tüketimi durumu değerlendirildiğinde, erkeklerin %21.6'sının çok tuzlu, %51.4'ünün normal tuzlu, %18.9'unun az tuzlu, %8.1'inin tuzsuz yemek yediği, kadınların ise %17.5'inin çok tuzlu, %41.3'ünün normal tuzlu, %34.9'unun az tuzlu, %6.3'ünün tuzsuz yemek yediği görülmüştür. Erkeklerin %73'ünün, kadınların %81'inin yemeklere ekstra tuz ekleme alışkanlığının olmadığı saptanmıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Bireylerin tuz tüketim durumlarının cinsiyete göre dağılımı

	Erkek (n=37)		Kadın (n=63)		Toplam (n=100)	
	S	%	S	%	S	%
Tuz tüketim miktarı						
Tuzsuz	3	8.1	4	6.3	7	7.0
Az tuzlu	7	18.9	22	34.9	29	29.0
Normal tuzlu	19	51.4	26	41.3	45	45.0
Çok tuzlu	8	21.6	11	17.5	19	19.0
Ekstra tuz ilavesi						
Var	10	27.0	12	19.0	22	22.0
Yok	27	73.0	51	81.0	78	78.0

Bireylerin probiyotik ürün ve tatlandırıcı kullanım durumlarına bakıldığında, erkeklerin tamamının kadınların ise %90.5'inin probiyotik ürün kullanmadığı belirlenmiştir. Erkek bireylerin %2.7'sinin, kadınların ise %12.7'sinin tatlandırıcı kullandığı saptanmıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Bireylerin probiyotik ürün ve tatlandırıcı kullanım durumunun cinsiyet dağılımı

	Erkek (n=37)		Kadın (n=63)		Toplam (n=100)	
	S	%	S	%	S	%
Probiyotik Kullanımı						
Var	-	-	6	9.5	6	6.0
Yok	37	100.0	57	90.5	94	94.0
Tatlandırıcı Kullanımı						
Var	1	2.7	8	12.7	9	9.0
Yok	36	97.3	55	87.3	91	91.0

Çalışmaya katılan bireylerden iştah durumlarını VAS'a göre 1'den (çok iştahsızım) 10'a (çok iştahlıyım) kadar değerlendirmeleri istendiğinde, erkek bireylerin iştah değerlendirme ortalaması 7.86 ± 1.33 , kadın bireylerin ise 6.85 ± 1.87 olarak bulunmuştur. Bireylerin akşam yemek yeme saatleri incelendiğinde, erkek bireylerin akşam yemeğini ortalama saat 19.30 ± 1.24 'te, kadın bireylerin ise ortalama 19.24 ± 1.17 'de yediği saptanmıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Bireylerin iştah durumlarının ve akşam yemeği yeme saatlerinin cinsiyete göre dağılımı

	Erkek (n=37)				Kadın (n=63)				Toplam (n=100)			
	\bar{X}	SS	Alt	Üst	\bar{X}	SS	Alt	Üst	\bar{X}	SS	Alt	Üst
VAS değerlendirmesi	7.86	1.33	4	10	6.85	1.87	3	10	7.23	1.75	3	10
	p=0.006*											
	Erkek (n=37)				Kadın (n=62)*				Toplam (n=99)			
	\bar{X}	SS	Alt	Üst	\bar{X}	SS	Alt	Üst	\bar{X}	SS	Alt	Üst
Akşam yemek saati	19.30	1.24	17.00	22.00	19.24	1.17	16.00	23.00	19.28	1.19	16.00	23.00
	p=0.611											

* p<0.05

Tablo 4.9’da bireylerin cinsiyete göre akşam yemeğinden sonra yemek yeme durumlarının dağılımı gösterilmiştir. Erkek bireylerin %97.3’ü akşam yemek yemeğinden sonra bir şeyler atıştırmakta, kadın bireylerin ise %84.1’i akşam yemeğinden sonra bir şeyler atıştırmaktadır. Akşam yemeğinden sonra en çok tercih edilen besinler; erkek bireylerde meyve (%69.4), yağlı tohum (%30.5), kek, pasta, kurabiye (%25), sütlü tatlılar (%22.2), çay,kahve (%22.2), gazlı içecekler (%13.8), kadın bireylerde meyve (%67.9), çay, kahve (%43.4), yağlı tohumlar (%33.9), sütlü tatlılar (%18.8), kek, pasta, kurabiye (%18.8), gazlı içecekler ve süt/süt ürünleridir (%13.2) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Bireylerin akşam yemeğinden sonra yemek yeme durumu

	Erkek (n=37)		Kadın (n=63)		Toplam (n=100)	
	S	%	S	%	S	%
Var	36	97.3	53	84.1	89	89.0
Yok	1	2.7	10	15.9	11	11.0
En çok tercih edilen besinler	Erkek (n=36)		Kadın (n=53)			
	S	%	S	%		
Meyve	25	69.4	36	67.9		
Yağlı tohumlar	11	30.5	18	33.9		
Cips	3	8.3	4	7.5		
Süt ve ürünleri	3	8.3	7	13.2		
Sütlü tatlı	8	22.2	10	18.8		
Pasta,kek,kurabiye	9	25.0	10	18.8		
Gazlı içecek	5	13.8	7	13.2		
Çay,kahve	8	22.2	23	43.4		
Çikolata	1	2.7	6	11.3		

Erkek bireylerin %59.5’inin kadın bireylerin ise %61.9’unun şeker ve şekerli yiyeceklere karşı aşırı bir istek duydukları belirlenmiştir. Erkeklerin en çok istek duydukları şeker ve şekerli yiyecekler; tatlılar (%77.2), çikolata, gofret (%31.8), kek, pasta, kurabiye (%13.6), meyve (%9.1), gazlı içeceklerdir (%9.1). Kadınların ise en çok istek duydukları şeker ve şekerli yiyecekler ise; tatlılar (%76.9), çikolata, gofret (%38.4), kek, pasta, kurabiye (%15.3), gazlı içecekler (%12.8) ve hamur işidir (%10.2) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Bireylerin şeker ve şekerli yiyeceklere karşı istek durumu

	Erkek (n=37)		Kadın (n=63)		Toplam (n=100)	
	S	%	S	%	S	%
Var	22	59.5	39	61.9	61	61.0
Yok	15	40.5	24	38.1	39	39.0
En çok istek duyulan besinler	Erkek (n=22)		Kadın (n=39)			
	S	%	S	%		
Meyve	2	9.1	2	5.1		
Çikolata,gofret	7	31.8	15	38.4		
Hamur işleri	1	4.5	4	10.2		
Tatlılar	17	77.2	30	76.9		
Gazlı içecekler	2	9.1	5	12.8		
Kek,pasta,kurabiye	3	13.6	6	15.3		
Bal	0	0.0	1	2.5		
Şekerli çay	0	0.0	1	2.5		

4.4. Bireylerin Ağırlık Geçmişleri ve Popüler Diyet Uygulama Durumları

Bireylerin son 6 ay içinde ayda 5 kg'dan fazla ağırlık kaybı yaşama durumları incelendiğinde; erkek bireylerin %81.1'i son 6 ay içinde hiç ağırlık kaybı yaşamadığını beyan ederken %18.9'u son 6 ay içinde ayda 5 kg'dan fazla isteyerek ağırlık kaybı yaşadığını belirtmiştir. Kadın bireylerin %82.5'i son 6 ay içinde hiç ağırlık kaybı yaşamadığını belirtirken %17.5'i son 6 ay içinde ayda 5 kg'dan fazla ağırlık kaybı yaşadığını belirtmiştir (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Son 6 ay içinde ayda 5 kg'dan fazla ağırlık kaybı yaşama durumunun cinsiyete göre dağılımı

	Erkek (n=37)		Kadın (n=63)		Toplam (n=100)	
	S	%	S	%	S	%
Son 6 içinde ağırlık kaybı durumu						
Var	7	18.9	11	17.5	18	18.0
Yok	30	81.1	52	82.5	82	82.0

Bireylerin popüler diyetleri uygulama durumlarına Tablo 4.12’de bakıldığında, erkek bireylerin %10.8’i kadın bireylerin ise %22.2’si popüler diyetleri uyguladığını bildirmişlerdir (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Popüler zayıflama diyetlerini uygulama durumunun cinsiyete göre dağılımı

	Erkek (n=37)		Kadın (n=63)		Toplam (n=100)	
	S	%	S	%	S	%
Diyet uygulama durumu						
Uygulayan	4	10.8	14	22.2	18	18.0
Uygulamayan	33	89.2	49	77.8	82	82.0

Popüler diyetleri uygulayan 18 bireyin (4’ü erkek, 14’ü kadın) tamamı popüler diyetleri bıraktıktan sonra kaybettikleri ağırlıkları geri aldıklarını ifade etmişlerdir. Erkek bireylerin popüler diyetle ortalama ağırlık kaybı 9.50 ± 4.93 kg iken, kadınların ağırlık kaybı ortalaması 9.07 ± 4.57 kg olarak saptanmıştır. Aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Popüler diyet uygulama sonucu geri ağırlık kazanım durumunun cinsiyete göre dağılımı

	Erkek (n=4)		Kadın (n=14)		Toplam (n=18)	
	S	%	S	%	S	%
Geri kilo alımı						
Geri alan	4	100.0	14	100.0	18	100.0
Geri almayan	-	-	-	-	-	-
$\bar{X} \pm SS$ (kg kaybı)	9.50	± 4.93	9.07	± 4.57	9.16	± 4.50

4.5. Bireylerin Cinsiyete Göre Antropometrik Ölçümleri

Tablo 4.14’de bireylerin cinsiyete göre antropometrik ölçümlerinin ortalamaları gösterilmiştir. Araştırmaya katılan bireylerin vücut ağırlık ortalamaları 87.8 ± 17.02 kg olarak belirlenmiştir. Vücut ağırlık ortalaması erkeklerde 96.8 ± 15.19 kg, kadınlarda 82.6 ± 15.90 kg olarak belirlenmiştir. Araştırmaya katılan erkek

bireylerin sırasıyla boy uzunluğu, bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranları ortalamaları 175.7 ± 6.46 cm, 106.9 ± 9.38 cm, 109.8 ± 10.71 cm, 1.0 ± 0.12 olarak belirlenmiştir. Kadın bireylerin ise, sırasıyla boy uzunluğu, bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranları ortalamaları 158.8 ± 5.79 cm, 99.3 ± 11.20 cm, 115.0 ± 13.82 cm, 0.9 ± 0.07 olarak belirlenmiştir. (Tablo 4.14).

Vücut bileşiminin biyoelektrik impedans analizi ile elde edilen ölçüm sonuçlarına göre vücut yağ oranı ortalaması, kas kütlesi ortalaması ve su oranı ortalaması erkeklerde sırasıyla 28.7 ± 4.61 , 65.3 ± 8.00 kg, 51.1 ± 2.95 iken, bu oranlar kadınlarda sırasıyla 40.4 ± 5.15 , 46.1 ± 5.82 kg ve 42.7 ± 3.77 olarak saptanmıştır (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Karaciğer yağlanması hastaların cinsiyete göre antropometrik ölçümlerinin \bar{X} , SS, Alt ve Üst değerlerinin dağılımı

Antropometrik Ölçümler	Erkek (n=37)				Kadın (n=63)				Toplam (n=100)			
	\bar{X}	SS	Alt	Üst	\bar{X}	SS	Alt	Üst	\bar{X}	SS	Alt	Üst
Vücut ağırlığı (kg)	96.8	15.19	73.40	146.60	82.6	15.90	59.20	132.70	87.8	17.02	59.20	146.60
Boy uzunluğu (cm)	175.7	6.46	162.00	193.00	158.8	5.79	149.00	174.00	165.1	10.18	149.00	193.00
Bel çevresi (cm)	106.9	9.38	86.00	128.00	99.3	11.20	80.00	139.00	102.1	11.14	80.00	139.00
Kalça çevresi (cm)	109.8	10.71	59.00	129.00	115.0	13.82	97.00	168.00	113.1	12.94	59.00	168.00
Bel/kalça oranı	1.0	0.12	0.84	1.60	0.9	0.07	0.72	1.02	0.9	0.11	0.72	1.60
Kas kütlesi (kg)	65.3	8.00	53.40	89.00	46.1	5.82	37.50	62.10	53.2	11.48	37.50	89.00
Yağ oranı (%)	28.7	4.61	19.00	36.20	40.4	5.15	29.90	51.60	36.1	7.54	19.00	51.60
Su oranı (%)	51.1	2.95	46.68	59.30	42.7	3.77	35.80	51.80	45.8	5.34	35.80	59.30

4.6. Bireylerin Cinsiyete Göre BKİ Sınıflarının Dağılımı

Dünya Sağlık Örgütü'nün BKİ sınıflandırması açısından bireyler değerlendirildiğinde, erkeklerin BKİ ortalaması $31.32 \pm 4.66 \text{ kg/m}^2$, kadınların BKİ ortalaması $32.76 \pm 6.12 \text{ kg/m}^2$ ve tüm bireylerin BKİ ortalaması $32.23 \pm 5.64 \text{ kg/m}^2$ olarak belirlenmiştir. Araştırmaya katılanların %6'sının normal kilolu, %32'sinin hafif şişman ($\text{BKİ}=25\text{-}29.9 \text{ kg/m}^2$) ve %62'sinin şişman ($\text{BKİ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) olduğu saptanmıştır.

Erkeklerde ve kadınlarda zayıf birey bulunmazken erkeklerin %45.9'unun hafif şişman, %54.1'inin şişman; kadın bireylerin ise %9.5'inin normal kilolu, %23.8'inin hafif şişman ve %66.7'sinin şişman olduğu belirlenmiştir. Cinsiyete göre BKİ grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farkın olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Karaciğer yağlanması hastalarının cinsiyete göre BKİ sınıflarının dağılımı

BKİ, kg/m^2	Erkek (n=37)		Kadın (n=63)		Toplam (n=100)	
	S	%	S	%	S	%
<18.5 (zayıf)	-	-	-	-	-	-
18.5 – 24.9 (normal)	-	-	6	9.5	6	6.0
25.0 – 29.9 (hafif şişman)	17	45.9	15	23.8	32	32.0
≥ 30.0 (şişman)	20	54.1	42	66.7	62	62.0
$\bar{X} \pm \text{SS}$	31.32 ± 4.66		32.76 ± 6.12		32.23 ± 5.64	
	$\chi^2=7.691$		$p=0.008^*$			

* $p < 0.05$

4.7. Bireylerin Cinsiyete Göre Vücut Yağ Oranlarının Dağılımı

Bireylerin cinsiyete göre vücut yağ oranlarının dağılımı Tablo 4.16'da gösterilmiştir. Kadınların %95.2'sinin vücut yağ oranının %32'den; erkeklerin ise %75.7'sinin vücut yağ oranının %25'den yüksek olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.16. Bireylerin cinsiyete göre vücut yağ oranlarının dağılımı

Kadın	S	%
≤ %8 (zayıf)	-	-
% 9-23 (normal-alt sınır)	-	-
% 24-31 (normal-üst sınır)	3	4.8
≥ %32 (şişman)	60	95.2
Toplam	63	100.0
Erkek		
≤ %6 (zayıf)	-	-
% 6-15 (normal-alt sınır)	-	-
% 16-24 (normal-üst sınır)	9	24.3
≥ %25 (şişman)	28	75.7
Toplam	37	100.0

p<0.05

4.8. Bireylerin Kan Biyokimyasal Bulguları

Bireylerin kan biyokimyasal bulgularının cinsiyete göre dağılımı, alt-üst sınır, ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4.17'de gösterilmiştir. Bireylerin kan biyokimyasal bulguları Ankara Başkent Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı referans değeri ile karşılaştırılmıştır.

Ortalama serum insülin, HbA1c, AST, hemoglobin, ferritin, B12 vitamini, TSH, CRP düzeylerinin normal sınırlar içerisinde olduğu; açlık kan şekeri (AKŞ), ALT, total kolesterol, TG, LDL kolesterol ve ürik asit düzeylerinin referans değerlerinden daha yüksek, HDL kolesterol düzeylerinin ise daha düşük olduğu belirlenmiştir. Kan biyokimyasal parametrelerin cinsiyete göre ortalamalarına bakıldığında, erkeklerin ve kadınların sırayla AKŞ düzeylerinin 110.2±20.38 mg/dL ve 116.5±25.19 mg/dL, ALT düzeylerinin 49.2±21.84 U/L ve 49.3±23.47 U/L, total kolesterol düzeyinin 216.4±36.67 mg/dL ve 210.7±37.92 mg/dL, TG düzeyinin

239.6±114.62 mg/dL ve 155±109.48 mg/dL, LDL kolesterol düzeyinin 139.5±29.27 mg/dL ve 130.9±36.48 mg/dL olduğu ve tüm bu parametrelerin referans değerlerin üzerinde olduğu belirlenirken; sadece erkeklerde ürik asidin 6.9±1.34 mg/dL ve CRP'nin 5.8±4.97 mg/L ile referans değerin üzerinde ve yine sadece erkeklerde HDL kolesterol düzeyinin 38.4±7.38 mg/dL ile referans değerin altında olduğu belirlenmiştir.

Cinsiyetler arasında hemoglobin, ferritin, ürik asit, TG ve CRP düzeyleri açısından farklar istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Bireylerin cinsiyete göre kan biyokimyasal bulgularının ortalaması

Biyokimyasal Bulgular	Erkek (n=17)				Kadın (n=42)				p değeri	Toplam (n=59)				Referans değerler
	\bar{X}	SS	Alt	Üst	\bar{X}	SS	Alt	Üst		\bar{X}	SS	Alt	Üst	
Glukoz (Açlık), mg/dL	110.2	20.38	86	165	116.5	25.19	81	180	0.35	114.7	23.91	81	180	70-100
İnsülin, μ U/mL	17.4	6.47	6	24.2	18.7	4.99	7.3	26	0.46	18.3	5.43	6	26	2.6-27
HbA1c, %	5.2	0.75	4	6.6	5.4	0.76	3.5	7.2	0.44	5.3	0.76	3.5	7.2	4.5-5.7
AST, U/L	22.4	8.23	12	39	24.0	18.88	10	107	0.24	23.5	16.46	10	107	12-40
ALT, U/L	49.2	21.84	12	90	49.3	23.47	11	101	0.99	49.3	22.82	11	101	8-40
T.Kolesterol, mg/dL	216.4	36.67	140	289	210.7	37.92	150	300.0	0.60	212.4	37.34	140	300	<200
TG, mg/dL	239.6	114.62	102	494	155.0	109.48	53	742.0	0.01*	179.4	116.59	53	742	<150
HDL, mg/dL	38.4	7.38	25	50	40.3	13.24	25	86	0.58	39.8	11.82	25	86	>40
LDL, mg/dL	139.5	29.27	84	182	130.9	36.48	80.0	200	0.38	133.4	34.54	80	200	60-130
Hemoglobin, g/dL	15.6	1.38	12.3	17.6	12.8	1.24	9.5	15.6	0.00*	13.6	1.80	9.5	17.6	12-16
Ferritin, ng/mL	76.9	45.21	34	235.5	16.9	15.06	3	90	0.00*	34.2	38.45	3	235.5	13-150
Vitamin B12, pg/mL	301.7	113.57	160	557	257.7	80.28	165	480	0.09	270.4	92.30	160	557	210-910
TSH, μ U/mL	2.2	1.05	0.5	4.8	2.5	1.40	0.4	6.6	0.55	2.4	1.31	0.4	6.6	0.27-4.2
Ürik asit, mg/dL	6.9	1.34	5	9.3	5.8	1.10	4	8.5	0.00*	6.1	1.29	4	9.3	2.4-6
CRP, mg/L	5.8	4.97	0.1	23	3.7	3.20	0.2	15	0.02*	4.3	3.87	0.1	23	0-5

*p<0.05

Bireylerin kan bulguları referans değerlerinin üst veya alt sınırlarının cinsiyete göre dağılımı değerlendirildiğinde; erkek ve kadın bireylerin sırasıyla %58.8'inin ve %61.9'unun ALT değeri ≥ 40 U/L, %82.4'ünün ve %54.8'inin total kolesterolü ≥ 200 mg/dL, %76.5'inin ve %42.9'unun LDL kolesterolü ≥ 130 mg/dL, %64.7'sinin ve %62'sinin HDL kolesterolü < 40 mg/dL, %76.5'inin ve %38'inin TG düzeyi ≥ 150 mg/dL, %23.5'inin ve %35.7'sinin B12 vitamini düzeyi < 210 pg/mL olduğu saptanmıştır. Sadece erkek bireylerin %76.5'inde ürik asit düzeyi ≥ 6 mg/dL iken kadın bireylerde %71.4'ünün ürik asit düzeyi < 6 mg/dL bulunmuştur. Erkek bireylerin %5.9'unun ferritin düzeyi ≥ 150 ng/mL iken kadın bireylerde ferritin değeri ≥ 150 ng/mL olan tespit edilmemiştir. Serum hemoglobin düzeyi < 12 g/dL olan erkek birey saptanmazken, kadın bireylerin %26.2'nin serum hemoglobin düzeyleri < 12 g/dL olarak saptanmıştır. Serum TSH düzeyi ≥ 6 μ U/mL olan erkek bireylerin oranı %5.9 iken kadın bireylerde bu oran %12 olarak belirlenmiştir. Erkek ve kadın bireylerin sırasıyla %58.8'inin ve %66.7'sinin serum açlık kan şekeri (AKŞ) düzeyleri ≥ 100 mg/dL, %35.3 ve %42.9'unun serum HbA1c düzeyleri ≥ 5.7 , %70.6'sının ve %88.1'inin HOMA-IR değeri ≥ 2.5 olarak bulunmuştur. Cinsiyetler arasında serum LDL kolesterol, hemoglobin, TG ve ürik asit düzeyleri açısından fark istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 4.18.).

Tablo 4.18. Bireylerin kan bulgularının referans değerlerine göre karşılaştırılmasının cinsiyete göre dağılımı

Biyokimyasal Parametreler	Erkek (n=17)		Kadın (n=42)		Toplam (n=59)		p değeri
	S	%	S	%	S	%	
Açlık glikozu <100 mg/dL	7	41.2	14	33.3	21	35.6	0.78
Açlık glikozu ≥100 mg/dL	10	58.8	28	66.7	38	64.4	
HbA1c% <5.7	11	64.7	24	57.1	35	59.3	0.80
HbA1c% ≥5.7	6	35.3	18	42.9	24	40.7	
HOMA-IR <2.5	5	29.4	5	11.9	10	16.9	0.13
HOMA-IR ≥2.5	12	70.6	37	88.1	49	83.1	
ALT <40 U/L	7	41.2	16	38.1	23	39.0	1.00
ALT 40≥ U/L	10	58.8	26	61.9	36	61.0	
AST <40 U/L	17	100.0	39	92.9	56	94.9	0.55
AST 40≥ U/L	-	-	3	7.1	3	5.1	
T.kolesterol <200 mg/dL	3	17.6	19	45.2	22	37.3	0.09
T.kolesterol ≥200 mg/dL	14	82.4	23	54.8	37	62.7	
LDL kolesterol <130 mg/dL	4	23.5	24	57.1	28	47.5	0.04*
LDL kolesterol ≥130 mg/dL	13	76.5	18	42.9	31	52.5	

Tablo 4.18. Bireylerin kan bulgularının referans değerlerine göre karşılaştırılmasının cinsiyete göre dağılımı (devamı)

	Erkek (n=17)		Kadın (n=42)		Toplam (n=59)		p değeri
	S	%	S	%	S	%	
HDL kolesterol <40 mg/dL	11	64.7	26	62.0	37	62.7	1.00
HDL kolesterol ≥40 mg/dL	6	35.3	16	38.0	22	37.3	
TG <150 mg/dL	4	23.5	26	62.0	30	51.0	0.01*
TG ≥150 mg/dL	13	76.5	16	38.0	29	49.0	
Ürik asit <6 mg/dL	4	23.5	30	71.4	34	57.6	0.00*
Ürik asit ≥6 mg/dL	13	76.5	12	28.6	25	42.4	
B12 vitamini <210 pg/mL	4	23.5	15	35.7	19	32.2	0.54
B12 vitamini ≥210 pg/mL	13	76.5	27	64.3	40	67.8	
Ferritin <150 ng/mL	16	94.1	42	100.0	58	98.3	0.28
Ferritin ≥150 ng/mL	1	5.9	-	-	1	1.7	
Hemoglobin <12 g/dL	-	-	11	26.2	11	18.6	0.02*
Hemoglobin ≥12 g/dL	17	100.0	31	73.8	48	81.4	
TSH <6 µU/mL	16	94.1	37	88.0	53	90.0	0.66
TSH ≥6 µU/mL	1	5.9	5	12.0	6	10.0	

*p<0.05 n=59 üzerinden değerlendirilmiştir

4.9. Bireylerin Enerji ve Besin Öğeleri Tüketim Durumları ve Enerji Harcama Düzeyleri

Bireylerin cinsiyete göre günlük diyetle enerji ve besin öğeleri tüketim ortalamaları Tablo 4.19’da gösterilmiştir. Erkeklerin günlük diyetle enerji tüketim ortalaması 3097.1 ± 787.36 kkal, kadınların ise 2708.9 ± 642.72 kkal olarak belirlenmiş ve cinsiyetler arası fark istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p < 0.01$) (Tablo 4.19).

Diyetle toplam karbonhidrat tüketim ve enerjinin karbonhidrattan gelen oranının her iki cinsiyette de düşük olduğu; bu oranın erkeklerde 325.6 ± 117.75 g (toplam enerjinin %42.9’u), kadınlarda 287.8 ± 75.39 g (toplam enerjinin %44.2’si) olduğu belirlenmiştir ve cinsiyetler arası fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 4.19).

Günlük diyetle protein tüketim ortalaması erkek bireyler için 105.8 ± 31.26 g (toplam enerjinin %14.1’i), kadın bireyler için 87.9 ± 24.80 g (toplam enerjinin %13.4’ü) olarak belirlenmiştir. Cinsiyetler arası farkın istatistiksel açıdan önemli olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$) (Tablo 4.19).

Bireylerin diyetle günlük yağ tüketim ortalamaları ise her iki grupta da yüksek olarak saptanmış; erkekler için 143.2 ± 38.84 g (toplam enerjinin %41.8’i), kadınlar için 127.5 ± 38.99 g (toplam enerjinin %42’si) olarak belirlenmiş ve cinsiyetler arasındaki fark istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p < 0.05$) (Tablo 4.19).

Günlük diyetle ortalama posa tüketimi erkeklerde 32.3 ± 11.08 g, kadınlarda 33.1 ± 8.43 g olarak saptanmıştır (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Bireylerin cinsiyete göre günlük diyetle enerji ve besin öğeleri tüketim ortalamaları

Enerji ve Besin Öğeleri	Erkek (n=37)				Kadın (n=63)				Toplam (n=100)				p değeri
	\bar{X}	SS	Alt	Üst	\bar{X}	SS	Alt	Üst	\bar{X}	SS	Alt	Üst	
Enerji (kkal)	3097.1	787.36	2164.3	5817.1	2708.9	642.72	1652.0	4154.7	2852.5	720.84	1652.0	5817.1	0.00*
Karbonhidrat (g)	325.6	117.75	136.2	627.7	287.8	75.39	161.3	480.4	301.8	94.53	136.2	627.7	0.08
Karbonhidrat (TE%)	42.9	9.21	22	57	44.2	7.05	29	64	43.7	7.90	22	64	0.41
Protein (g)	105.8	31.26	55.1	177.9	87.9	24.80	42.6	146.7	94.5	28.56	42.6	177.9	0.00*
Protein (TE%)	14.1	3.15	8	22	13.4	2.56	8	22	13.7	2.80	8	22	0.20
Yağ (g)	143.2	38.84	81.2	267.1	127.5	38.99	60.9	241.0	133.3	39.48	60.9	267.1	0.05
Yağ (TE%)	41.8	8.41	27	62	42.0	6.57	25	56	41.9	7.26	25	62	0.88
Posa (g)	32.3	11.08	12.7	68.5	33.1	8.43	15.0	59.3	32.8	9.45	12.7	68.5	0.67

*p<0.05 TE: Toplam enerji

4.10. Bireylerin Günlük Diyetle Tükettikleri Mikro Besin Öğeleri: Vitaminler

Bireylerin günlük diyetle tükettikleri mikro besin öğeleri olan vitamin ortalamaları Tablo 4.20’de gösterilmiştir. Bireylerin vitamin tüketim ortalamaları DRI ile karşılaştırıldığında, erkeklerin folik asit tüketimleri $389.0 \pm 108.02 \mu\text{g}$, kadınların $376.7 \pm 93.50 \mu\text{g}$ olup önerilerin altında olduğu belirlenmiştir. Erkek bireylerin günlük diyetleriyle tükettikleri A vitamini $1818.6 \pm 1135.79 \mu\text{g}$, E vitamini $29.1 \pm 12.97 \text{ mg}$, C vitamini $227.0 \pm 149.31 \text{ mg}$, tiamin $1.4 \pm 0.61 \text{ mg}$, riboflavin $2.0 \pm 0.53 \text{ mg}$, niasin $18.0 \pm 6.98 \text{ mg}$, B6 vitamini $1.8 \pm 0.64 \text{ mg}$, B12 vitamini $8.1 \pm 4.51 \mu\text{g}$ ve kadınların tükettikleri A vitamini $2071.1 \pm 919.30 \mu\text{g}$, E vitamini $23.5 \pm 8.27 \text{ mg}$, C vitamini $269.7 \pm 122.86 \text{ mg}$, tiamin $1.3 \pm 0.33 \text{ mg}$, riboflavin $1.9 \pm 0.55 \text{ mg}$, niasin $15.5 \pm 4.51 \text{ mg}$, B6 vitamini $1.7 \pm 0.39 \text{ mg}$, B12 vitamini $5.9 \pm 3.01 \mu\text{g}$ olup bu tüketim değerlerinin önerilerin üzerinde olduğu saptanmıştır (Tablo 4.20). Günlük diyetle tüketilen vitaminlerden E vitamini ve B12 vitamini açısından erkek bireyler ile kadın bireyler arasındaki farklar istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p < 0.05$).

Tablo 4.20. Bireylerin günlük diyetle tükettikleri vitamin ortalamaları ve DRI ile karşılaştırılması

Vitaminler	Erkek (n=37)				Kadın (n=63)				Toplam (n=100)				P değeri
	\bar{X}	SS	Alt-Üst	DRI Karşılama Yüzdesi %	\bar{X}	SS	Alt-Üst	DRI Karşılama Yüzdesi %	\bar{X}	SS	Alt-Üst	DRI Karşılama Yüzdesi %	
A vitamini (µg)	1818.6	1135.79	663.4-5653.7	202.0	2071.1	919.30	724.3-4759.4	295.8	1977.7	1006.67	663.4-5653.7	261.0	0.22
E vitamini (mg)	29.1	12.97	9.2-57.6	194.0	23.5	8.27	9.1-45.0	156.6	25.6	10.55	9.1-57.6	170.4	0.02*
C vitamini (mg)	227.0	149.31	19.2-756.2	252.2	269.7	122.86	77.7-676.3	359.6	253.9	134.12	19.2-756.2	319.8	0.13
Tiamin (mg)	1.4	0.61	0.5-4.0	116.6	1.3	0.33	0.5-2.3	118.1	1.3	0.46	0.5-4.0	117.5	0.38
Riboflavin (mg)	2.0	0.53	1.1-3.4	153.8	1.9	0.55	0.7-3.2	172.7	1.9	0.54	0.7-3.4	165.7	0.47
Niasin (mg)	18.0	6.98	10.0-38.5	112.5	15.5	4.51	8.1-30.0	110.7	16.5	5.65	8.1-38.5	111.3	0.06
B6 vitamini (mg)	1.8	0.64	0.9-3.8	134.9	1.7	0.39	0.9-2.7	128.2	1.7	0.49	0.9-3.8	130.7	0.59
Folik asit (µg)	389.0	108.02	195.5-683.1	97.2	376.7	93.50	181.2-588.0	94.1	381.2	98.76	181.2-683.1	95.2	0.55
B12 vitamini (µg)	8.1	4.51	2.0-21.2	337.5	5.9	3.01	1.4-16.1	245.8	6.7	3.77	1.4-21.2	279.7	0.01*

*p<0.05 DRI: Diyetle referans alım

4.11. Bireylerin Günlük Diyetle Tükettikleri Mikro Besin Öğeleri: Mineraller

Bireylerin günlük diyetle tükettikleri mikro besin öğeleri olan mineral ortalamaları Tablo 4.21’de gösterilmiştir. Erkek bireylerin günlük diyetleri ile tükettikleri kalsiyum miktarının 1153.9 ± 373.24 mg, magnezyum miktarının 431.1 ± 152.45 mg, fosfor miktarının 1665.2 ± 453.69 mg, demir miktarının 16.0 ± 4.69 mg, çinko miktarının 17.0 ± 4.87 mg, bakır miktarının 3.1 ± 0.99 mg, mangan miktarının 8.2 ± 2.49 mg olduğu belirlenmiş olup kadın bireylerde bu değerler sırasıyla; 1174.6 ± 394.32 mg, 411.2 ± 104.21 mg, 1526.4 ± 413.85 mg, 14.8 ± 3.3 mg, 14.2 ± 3.88 mg, 3.0 ± 0.7 mg, 6.8 ± 2.54 mg’dır. Günlük diyetle tüketilen minerallerden çinko ve mangan açısından erkek bireyler ile kadın bireyler arasındaki farklar istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

Erkeklerin günlük diyetleri ile aldıkları kalsiyum, magnezyum, çinko ortalamaları DRI önerilerine göre yeterli düzeyde iken fosfor, demir, bakır, mangan ortalamaları önerilerin üzerinde bulunmuştur. Kadınların günlük diyetleri ile aldıkları kalsiyum, magnezyum, demir ortalamaları DRI önerilerine göre yeterli düzeyde iken fosfor, çinko, bakır, mangan önerilerin üzerindedir (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Bireylerin günlük diyetle tükettikleri mineral ortalamaları ve DRI ile karşılaştırılması

Mineraller	Erkek (n=37)			DRI Karşılama Yüzdesi %	Kadın (n=63)			DRI Karşılama Yüzdesi %	Toplam (n=100)			DRI Karşılama Yüzdesi %	p değeri
	\bar{X}	SS	Alt-Üst		\bar{X}	SS	Alt-Üst		\bar{X}	SS	Alt-Üst		
Kalsiyum (mg)	1153.9	373.24	425.3-2045	111.1	1174.6	394.32	398.3-2352.5	108.8	1166.9	384.88	398.3-2352.5	109.6	0.80
Magnezyum (mg)	431.1	152.45	204.7-1019.1	103.4	411.2	104.21	198.1-610.6	129.3	418.6	123.87	198.1-1019.1	119.7	0.44
Fosfor (mg)	1665.2	453.69	989.8-2845.7	237.8	1526.4	413.85	671.2-2520.8	218.0	1577.7	432.02	671.2-2845.7	225.3	0.12
Demir (mg)	16.0	4.69	9.2-30.4	200.8	14.8	3.3	8.9-21.7	130.7	15.2	3.90	8.9-30.4	156.6	0.17
Çinko (mg)	17.0	4.87	9.5-27.2	154.5	14.2	3.88	7.1-24.3	177.5	15.2	4.46	7.1-27.2	168.9	0.00*
Bakır (mg)	3.1	0.99	1.5-6.6	344.4	3.0	0.7	1.6-4.7	333.3	3.0	0.81	1.5-6.6	337.4	0.51
Mangan (mg)	8.2	2.49	4.3-14.1	360.8	6.8	2.54	1.7-15.6	377.7	7.3	2.6	1.7-15.6	371.4	0.00*

*p<0.05 DRI: Diyetle referans alım

4.12. Bireylerin Vitamin ve Mineral Tüketimlerinin Yeterlilik Durumuna Göre Dağılımları

Çalışmaya katılan bireylerin günlük önerilen miktarlara göre vitamin ve mineral alımları değerlendirildiğinde (Tablo 4.22) erkeklerin %64.9'unda A vitamini, %78.3'ünde E vitamini, %73'ünde C vitamini, %62.2 riboflavin, %89.2'sinde B12 vitamini, %100'ünde fosfor, %94.6'sında demir, %62.2'sinde çinko, %100'ünde bakır, %100'ünde mangan fazla düzeydedir. Kadın bireylerin %95.3'ünde A vitamini, %57.1'inde E vitamini, %93.7'sinde C vitamini, %79.4'ünde riboflavin, %82.5'inde B12 vitamini, %93.7'sinde fosfor, %44.4'ünde demir, %81'inde çinko, %100'ünde bakır, %98.4'ünde mangan fazla düzeyde tüketilmektedir.

Erkeklerde ve kadınlarda tiamin (%73'ü, %63.5'i), niasin (%73'ü, %79.4'ü), B6 vitamini (%59.5'i, %58.7), folik asit (%78.4'ü, %79.4'ü), kalsiyum (%70.3'ü, %62'si) ve magnezyum (%75.7'si, %55.5'i) tüketiminin yeterli düzeyde olduğu saptanmıştır (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Bireylerin vitamin ve mineral tüketimlerinin yeterlilik durumuna göre dağılımı

	Erkek (n=37)						Kadın (n=63)						Toplam (n=100)					
	Yetersiz (<%67)		Yeterli (%67-133)		Fazla (>%133)		Yetersiz (<%67)		Yeterli (%67-133)		Fazla (>%133)		Yetersiz (<%67)		Yeterli (%67-133)		Fazla (>%133)	
	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%
A vitamini (µg)	-	-	13	35.1	24	64.9	-	-	3	4.7	60	95.3	-	-	16	16.0	84	84.0
E vitamini (mg)	1	2.7	7	19.0	29	78.3	1	1.6	26	41.3	36	57.1	2	2.0	33	33.0	65	65.0
C vitamini (mg)	4	10.8	6	16.2	27	73.0	-	-	4	6.3	59	93.7	4	4.0	10	10.0	86	86.0
Tiamin (mg)	1	2.7	27	73.0	9	24.3	2	3.2	40	63.5	21	33.3	3	3.0	67	67.0	30	30.0
Riboflavin (mg)	-	-	14	37.8	23	62.2	-	-	13	20.6	50	79.4	-	-	27	27.0	73	73.0
Niasin (mg)	1	2.7	27	73.0	9	24.3	4	6.3	50	79.4	9	14.3	5	5.0	77	77.0	18	18.0
B6 vitamini	1	2.7	22	59.5	14	37.8	2	3.2	37	58.7	24	38.1	3	3.0	59	59.0	38	38.0
Folik asit (mcg)	4	10.8	29	78.4	4	10.8	9	14.3	50	79.4	4	6.3	13	13.0	79	79.0	8	8.0
B12 vitamini (mcg)	-	-	4	10.8	33	89.2	1	1.6	10	15.9	52	82.5	1	1.0	14	14.0	85	85.0
Kalsiyum (mg)	3	8.1	26	70.3	8	21.6	7	11.0	39	62.0	17	27.0	10	10.0	65	65.0	25	25.0
Magnezyum (mg)	3	8.1	28	75.7	6	16.2	1	1.6	35	55.5	27	42.9	4	4.0	63	63.0	33	33.0
Fosfor (mg)	-	-	-	-	37	100.0	-	-	4	6.3	59	93.7	-	-	4	4.0	96	96.0
Demir (mg)	-	-	2	5.4	35	94.6	8	12.7	27	42.9	28	44.4	8	8.0	29	29.0	63	63.0
Çinko (mg)	-	-	14	37.8	23	62.2	-	-	12	19.0	51	81.0	-	-	26	26.0	74	74.0
Bakır (mcg)	-	-	-	-	37	100.0	-	-	-	-	63	100.0	-	-	-	-	100	100.0
Mangan (mg)	-	-	-	-	37	100.0	-	-	1	1.6	62	98.4	-	-	1	1.0	99	99.0

4.13. Bireylerin Diyetle Tükettikleri Karbonhidrat Tüketim Miktarı ve Toplam Enerjiden Gelen Oranları

Tablo 4.23'te bireylerin günlük diyetleri ile tükettikleri toplam karbonhidrat miktarı ve enerjiden gelen oranları, sükroz ve fruktoz tüketim ortalamaları ve enerjiden gelen oranları verilmiştir. Erkeklerin günlük diyetleriyle ortalama karbonhidrat tüketimleri 325.6 ± 117.75 g (%42.9) iken kadınların 287.8 ± 75.39 g (%44.2) olarak belirlenmiş ve günlük diyetle karbonhidrat tüketimi açısından cinsiyetler arası fark istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Bireylerin diyetle ortalama 33.0 ± 14.95 g fruktoz aldıkları belirlenmiştir. Fruktoz tüketimi açısından cinsiyetler arasındaki farka bakıldığında, kadınların 33.2 ± 13.28 g, erkeklerin 32.7 ± 17.63 g fruktoz tükettiği belirlenmiştir. Cinsiyetler arası bu fark istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p > 0.05$). Günlük diyetle alınan enerjinin fruktozdan gelen oranı incelendiğinde; bu değer erkeklerde 4.2 ± 1.99 , kadınlarda ise 4.9 ± 1.90 olduğu belirlenmiştir.

Bireylerin diyetle ortalama 72.8 ± 32.82 g sükroz tükettikleri saptanmıştır. Çalışmaya katılan erkek bireylerin günlük diyetleri ile tükettikleri sükroz miktarı erkeklerde 75.2 ± 32.02 g kadınlarda 71.4 ± 33.45 g olarak belirlenmiş ve cinsiyetler arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Günlük diyetle alınan toplam enerjinin sükrozdan gelen oranları erkeklerde %9.7, kadınlarda %10.5 olarak saptanmıştır (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. Bireylerin cinsiyete göre günlük diyetle tükettikleri karbonhidrat ortalamaları ile enerjiden gelen oranlarının ortalamaları

	Erkek (n=37)				Kadın (n=63)				Toplam (n=100)				P değeri
	\bar{X}	SS	Alt	Üst	\bar{X}	SS	Alt	Üst	\bar{X}	SS	Alt	Üst	
Karbonhidrat (g)	325.6	117.75	136.2	627.7	287.8	75.39	161.3	480.4	301.8	94.53	136.2	627.7	0.09
Karbonhidrat (TE%)	42.9	9.21	22.0	57.0	44.2	7.05	29.0	64.0	43.7	7.90	22.0	64.0	0.42
Sükroz (g)	75.2	32.02	38.6	176.5	71.4	33.45	15.6	158.7	72.8	32.82	15.6	176.5	0.58
Sükroz (TE%)	9.7	3.48	5.1	17.8	10.5	4.31	2.5	21.4	10.2	4.02	2.5	21.4	0.35
Fruktoz (g)	32.7	17.63	2.7	83.6	33.2	13.28	7.1	58.9	33.0	14.95	2.7	83.6	0.88
Fruktoz (TE%)	4.2	1.99	0.4	9.1	4.9	1.90	1.1	9.7	4.6	1.96	0.4	9.7	0.05

TE: Toplam enerji

4.14. Bireylerin Cinsiyete Göre Günlük Diyetle Tükettikleri Fruktoz ve Sükrozun Tüketim Düzeylerine Göre Dağılımları

Çalışmaya katılan bireylerin günlük diyetleriyle fruktoz ve sükroz tüketim durumları Tablo 4.24’de verilmiştir. Bireylerin %21’inin (erkeklerin %24.3’ü, kadınların %19’u) fruktozu günlük 50 g ve üzerinde tükettikleri saptanmıştır.

Diyetle sükroz tüketimi açısından bireyler değerlendirildiklerinde ise, erkeklerin %59.5’inin, kadınların ise %68.3’ünün diyetle tükettikleri sükrozun enerjiden gelen oranının %8 ve üzerinde olduğu saptanmıştır (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. Bireylerin cinsiyete göre günlük tükettikleri fruktoz ve sükrozun tüketim düzeylerine göre dağılımları

	Erkek (n=37)		Kadın (n=63)		Toplam (n=100)	
	S	%	S	%	S	%
Fruktoz, g						
< 50	28	75.7	51	81.0	79	79.0
≥ 50	9	24.3	12	19.0	21	21.0
			$\chi^2=0.138$		$p=0.71$	
Sükroz, TE%						
< 8	15	40.5	20	31.7	35	35.0
≥ 8	22	59.5	43	68.3	65	65.0
			$\chi^2=0.453$		$p=0.50$	

TE: Toplam enerji

4.15. Bireylerin Fruktoz ve Sükroz Tüketimleri ile Çeşitli Değişkenler Arasındaki İlişki

Bireylerin fruktoz tüketimleri ile çeşitli değişkenler arasındaki ilişkiye bakıldığında, HbA1c ($r=0.288$, $p=0.027$), total kolesterol ($r=0.296$, $p=0.023$), ürik asit ($r=0.348$, $p=0.007$) ve diyet enerjisi ($r=0.483$, $p=0.000$) ile arasında önemli pozitif ilişki belirlenmiştir. Bireylerin sükroz tüketimleri ile çeşitli değişkenler arasındaki ilişkiye bakıldığında ise, ürik asit ($r=0.281$, $p=0.030$), diyet enerjisi

($r=0.562$, $p=0.000$), enerji harcaması ($r=0.226$, $p=0.024$) ile arasında pozitif ilişki bulunmuştur (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. Bireylerin fruktoz ve sükröz tüketimleri ile çeşitli değişkenler arasındaki ilişki

Değişkenler	Fruktoz tüketimi (g/gün)		Sükröz tüketimi (g/gün)	
	r	p	r	P
Yaş (yıl)	0.014	0.886	-0.262	0.009*
Vücut ağırlığı (kg)	0.127	0.207	0.149	0.140
BKİ (kg/m^2)	0.118	0.243	0.055	0.584
Bel çevresi (cm)	0.028	0.785	-0.005	0.960
Yağ yüzdesi (%)	0.062	0.539	-0.056	0.581
Açlık kan şekeri (mg/dL)	0.134	0.313	0.009	0.943
Açlık insülin ($\mu\text{U/mL}$)	0.103	0.436	0.006	0.965
HbA1c (%)	0.288	0.027*	0.215	0.102
Total kolesterol (mg/dL)	0.296	0.023*	0.175	0.186
LDL-kolesterol (mg/dL)	0.230	0.080	0.124	0.349
HDL-kolesterol (mg/dL)	0.069	0.605	0.018	0.894
Trigliserit (mg/dL)	0.148	0.262	0.077	0.562
Ürik asit (mg/dL)	0.348	0.007*	0.281	0.030*
Diyet enerjisi (kkal)	0.483	0.000*	0.562	0.000*
Enerji harcaması (kkal)	0.143	0.156	0.226	0.024*

* $p<0.05$ BKİ: Beden Kütle İndeksi HbA1c: Hemoglobin A1c

4.16. Bireylerin Cinsiyete GÖre GÜnlük Diyetle Tükettikleri Yağ Ortalamaları ve Enerjiden Gelen Oranlarının Ortalamaları

Tablo 4.26’da bireylerin günlük diyetleriyle tükettikleri toplam yağ miktarları ve enerjiden gelen oranlarıyla doymuş yağ asidinin, tekli doymamış yağ asidinin, çoklu doymamış yağ asidinin, toplam omega-3 yağ asidinin enerjiden gelen oranları ve ortalama toplam omega-3 miktarı (g) verilmiştir.

Erkeklerin günlük diyetleriyle ortalama yağ tüketimleri 143.2 ± 38.84 g (%41.8) iken kadınların 127.5 ± 38.99 g (%42) olarak belirlenmiş ve günlük diyetle ortalama yağ tüketimi açısından cinsiyetler arası fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0.05$).

Çalışmaya katılan bireylerin günlük doymuş, tekli doymamış, çoklu doymamış, toplam omega-3 yağ asidinden gelen oranı erkeklerde sırasıyla %15.5, %15.2, %8.7, %0.7 iken kadınlarda da sırasıyla %15, %15.9, %8.5, %0.8 olarak belirlenmiştir. Erkek bireylerin günlük toplam omega-3 yağ asidi tüketim ortalaması 2.5 ± 1.14 g, kadınların ise 2.6 ± 1.13 g olarak saptanmıştır (Tablo 4.26).

Cinsiyetler arasında diyetle günlük doymuş, tekli doymamış, çoklu doymamış yüzdeleri ve toplam omega-3 yağ asidi miktarı açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p>0.05$) omega 3 yüzdesi açısından fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.26).

Tablo 4.26. Bireylerin cinsiyete göre günlük diyetle tükettikleri yağ ortalamaları ile enerjiden gelen oranlarının ortalamaları

	Erkek (n=37)				Kadın (n=63)				Toplam (n=100)				P değeri
	\bar{X}	SS	Alt	Üst	\bar{X}	SS	Alt	Üst	\bar{X}	SS	Alt	Üst	
Toplam yağ (g)	143.2	38.84	81.2	267.1	127.5	38.99	60.9	241.0	133.3	39.48	60.9	267.1	0.05
Toplam yağ (TE%)	41.8	8.41	27	62	42.0	6.57	25	56	41.9	7.26	25	62	0.88
DYA (%)	15.5	4.04	9.3	25.9	15.0	3.94	6.6	25.8	15.2	3.96	6.6	25.9	0.58
TDYA (%)	15.2	4.22	9.0	26.8	15.9	3.56	9.6	25.4	15.6	3.81	9.0	26.8	0.40
ÇDYA (%)	8.7	3.44	3.5	18.9	8.5	2.75	4.4	15.9	8.5	3.01	3.5	18.9	0.72
Toplam n-3 (g)	2.5	1.14	1.4	7.3	2.6	1.13	1.0	5.8	2.5	1.13	1.0	7.3	0.82
Toplam n-3 (%)	0.7	0.19	0.4	1.1	0.8	0.26	0.4	1.4	0.8	0.24	0.4	1.4	0.01*

*p<0.05 ÇDYA: Çoklu doymamış yağ asidi DYA: Doymuş yağ asidi TDYA: Tekli doymamış yağ asidi TE: Toplam enerji

4.17. Bireylerin Günlük Toplam Enerji Harcaması

Tablo 4.27’de bireylerin fiziksel aktivite faktörü, bazal metabolik hız ve günlük toplam enerji harcama ortalamaları değerlendirilmiştir. Erkek bireylerin fiziksel aktivite faktörü, bazal metabolik hız ve günlük toplam enerji harcaması (TEH) ortalamalarının sırasıyla; 1.37 ± 0.10 , 1989.4 ± 256.49 kkal ve 2732.9 ± 436.67 kkal olduğu, kadınlarda ise bu değerlerin sırasıyla 1.47 ± 0.13 , 1524.3 ± 202.35 kkal ve 2254.8 ± 381.28 kkal olduğu belirlenmiştir ve cinsiyetler arasındaki fark istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Bireylerin toplam enerji harcaması ve enerji alımları arasındaki farka bakıldığında erkeklerde ortalama -364.2 kkal, kadınlarda ortalama -454.1 kkal fark bulunmuştur. Cinsiyetler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.27. Bireylerin günlük toplam enerji harcaması ortalamaları

	Erkek (n=37)				Kadın (n=63)				P değeri
	\bar{X}	SS	Alt	Üst	\bar{X}	SS	Alt	Üst	
Aktivite faktörü	1.37	0.10	1.2	1.7	1.47	0.13	1.2	1.9	0.00*
BMH (kkal)	1989.4	256.49	1447.0	2899.0	1524.3	202.35	1196.0	2272.0	0.00*
TEH (kkal)	2732.9	436.67	1990.0	4348.0	2254.8	381.28	1630.0	3635.0	0.00*
TEH-Enerji alımı (kkal)	-364.2	592.80	-1859.5	650.9	-454.1	691.90	-2503.7	1434.3	0.511

* $p<0.05$ BMH: Bazal metabolizma hızı TEH: Toplam enerji harcaması

5. TARTIŞMA

NAYKH, alkol almayan kişilerde alkole bağı yağı karaciğer hastalığının histolojik bulgularının olduğu bir karaciğer hastalığıdır (121). NAYKH, artık dünyada en yaygın karaciğer hastalığı olarak kabul edilmektedir. Bu, basit steatozdan steatohepatite, son dönem karaciğer hastalığına (siroz) ve hepatosellüler karsinomaya kadar gidebilen farklı derecedeki durumlar için kullanılan genel bir isimdir (3). NAYKH, çoğunlukla obezite, tip 2 diyabet, hiperlipidemi ve insülin direnci sonucu olarak ortaya çıkan, gelişmiş ülkelerde en sık görülen kronik karaciğer hastalığıdır. NAYKH'nın klinik önemi toplumda sık görülmesi, siroza ve son dönem karaciğer hastalığına ilerleme potansiyelinden kaynaklanır. Basit steatozun benign klinik gidişi olmasına karşılık, NASH daha çok ilerleyici fibrozis ve siroz riski ile spesifik tanısal özellikleri olan bir alt gruptur. Çift vuruş teorisi basit steatozdan NASH, fibrozis ve siroza ilerleyişi en iyi tanımlar. Bu çift vuruşlar insülin direnci nedeniyle karaciğerde aşırı yağ birikmesi ve reaktif oksijen türleri nedeniyle oksidatif stresin birleşiminden oluşur. Laboratuvar testleri ve görüntüleme çalışmalarının steatozu, steatohepatitten ayırt edememesi karaciğer biyopsisini ve histopatolojik değerlendirmeyi zorunlu kılar. Günümüzde tedavi hiperlipidemi, diabetes mellitus, obezite gibi risk faktörlerini değiştirmeye odaklanmıştır. Olguların çoğunda tedavi 6 ayın üzerinde %10 civarında kilo vermeyi ve bunu sürdürmeyi başarmayı amaçlar. Kan şekerinin kontrolü, insülin duyarlılığının düzeltilmesi, hiperinsülineminin azaltılmasının tedavide etkili olduğu görülmektedir (121).

5.1. Bireylerin Genel Özellikleri

Yağı karaciğer prevalansı, artan yaş ile beraber artmaktadır (5). Artan yaşla prevalansının artması yaşla birlikte daha yüksek obezite prevalansı ve bozulmuş glikoz regülasyonu ile açıklanabilir. Bu duruma ek olarak yaşlı bireylerde insülin direncinin artmış olmasıyla da kısmen ilgili olabilir (122).

NAYKH ile ilgili literatür ve klinik çalışmaların incelenmesiyle yapılmış olan bir derleme çalışmasında, hastalığın şiddeti ile ilgili faktörlerin 50 yaş üstünde

olmakla bağlantılı olduğu görülmüştür (123). Başka bir çalışmada da diyabet, hipertrigliseridemi ve 40 yaş üzerinde olmanın hastalığın daha ilerlemiş klinik durumuyla ilgili olduğu gösterilmiştir (64).

Frith ve ark. (124), biyopsi ile tanı konulmuş yaşları ≥ 60 , ≥ 50 ve < 60 ve < 50 olarak gruplanmış 351 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, yaş ile NAYKH ve fibrozis prevalansı arasında pozitif yönde önemli bir ilişki olduğunu bulmuşlardır .

Bu çalışmada da bireylerin yaş ortalaması 44.68 ± 13.58 yıl (erkeklerde 41.35 ± 11.37 yıl, kadınlarda 46.63 ± 14.44 yıl) olarak belirlenmiştir. Çalışmaya katılan erkeklerin %48.6'sı, kadınların %42.9'u 40-59 yaş grubundadır (Tablo 4.1). Hastaların bu yaş ortalamaları yukardaki çalışmalarda karaciğer yağlanması görülme riskinin daha fazla olduğu ortaya konulan yaş grubu ile benzerlik göstermektedir.

5.2. Bireylerin Hastalık Durumları ile Karaciğer Yağlanması Risk Faktörleri

NAYKH'nın sıklığı toplumda metabolik sendrom bileşenlerinin görülme sıklığının artmasına paralel olarak artmaktadır. Herhangi bir nedenle İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji polikliniğe başvuran 1504 hastada yapılmış bir çalışmada, hastalarda diyabet, hipertansiyon, metabolik sendrom, obezite, polikistik over sendromu (PCOS) ve hipertrigliseridemi saptanmış ve hastalar ultrasonografi ile değerlendirildiğinde, 456'sında karaciğer yağlanması tespit edilmiştir. Bunların 161'inde Tip 2 diyabet (T2DM), 90'ında hipertansiyon ve obezite, 106'sında metabolik sendrom, 3'ünde PCOS ve obezite, 96'sında ise hiperlipidemi saptanmıştır (125).

Hastalığın prevalansı bilinen risk gruplarında toplum genelinden daha yüksektir. Bu nedenle T2DM, insülin direnci, obezite ve hiperlipidemili hastaların ön plana çıktığı görülmektedir. Risk grupları için beklenen NAYKH prevalansı toplum geneline oranla 1-2 kat daha fazladır (4).

Amerika popülasyonunun yaklaşık olarak üçte birinde obezite görülmektedir ve bu obez bireylerde NAYKH prevalansı yaklaşık %30'dur. Obezite NAYKH ile yakından ilişkilidir ve obez bireylerde basit steatoz prevalansı %30-37 aralığında değişmektedir, aşırı kilolu diyabetik olmayan bireylerde ise bu oran %57'den %98'e kadar çıkabilmektedir. Ayrıca, obezite karaciğer yağlanması etkilisi diğer faktörler için de öncülük etmektedir (126). Boza ve ark. (127) yaptığı obez hastaların bulunduğu bir kohort çalışmada NAYKH prevalansı %63 olarak bulunmuştur. Ong ve ark. (128) ise yaptıkları çalışmada, bariatrik cerrahi hastalarının %95'inin yağlı karaciğere, %20-30'unun NASH'e, %10'unun da fibrozise sahip olduklarını göstermişlerdir.

T2DM ve NAYKH çok yakın bir ilişkiye sahiptir. T2DM, hastalarda karaciğer yağlanmasının daha çok ilerlemesine katkıda bulunmaktadır. NASH ve ileri düzeyde fibrozis sıklıkla semptomlar, göstergeler veya karaciğer enzim anormallikleri olmadan diyabetik hastalarda sıklıkla görülür. T2DM'li hastalarla yapılmış bir çalışmada, ultrasonografik NAYKH prevalansının %69 olduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada, 204 diyabetik hastadan 127'sine ultrasonla yağlı karaciğer tanısı konulmuştur (126).

İnsülin direnci NAYKH'nın patofizyolojik nedenidir ve bazı çalışmalar insülin direnci ile NAYKH arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir (129). İnsülin direnci, NAYKH patogenezinde temel rol oynar, ılımlı insülin direnci NAYKH'nın erken aşamalarında çok yaygındır, şiddetli insülin direnci (metabolik sendrom veya T2DM gibi) NAYKH'nın ilerlemiş aşamalarıyla ilişkilidir (130). Farklı derecedeki insülin direnci ve sekresyonunun yağlı karaciğer ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla 308 diyabetik olmayan bireyle yapılmış bir çalışmada, steatozu olmayan grupla ılımlı ve şiddetli düzeyde steatoza sahip gruplarda HOMA-IR değerleri kaydedilmiştir ($p < 0.05$). Daha belirgin düzeyde insülin direncine sahip metabolik sendromlu bireyler daha şiddetli steatoz prevalansına sahip bulunmuşlardır ($p < 0.01$) (131).

Yağlı karaciğerli bireylerde görülen pro-aterojenik serum lipid profili yağlı karaciğer hastalığından sorumludur. Bu profil düşük HDL kolesterol düzeyi ve yüksek TG, LDL kolesterol ve apolipoprotein B100 düzeyini içerir. İkincil olarak düşük HDL kolesterol ve artmış LDL kolesterol ile sonuçlanan artmış hepatik TG sentezi ve VLDL partikülü üretimi bu tip dislipidemiden sorumludur (5).

Dislipideminin (hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi veya her ikisi) NAYKH'na sahip bireylerin %20-92'si arasında görüldüğü bildirilmiştir (21). Yapılmış bir çalışmada, oral yağ yükleme testi (TG absorpsiyon testi) uygulanan 15 NASH'li ve kontrol grubuyla yapılmış bir çalışmada total ve VLDL postprandiyal plazma TG'i NASH'li grupta daha yüksek bulunmuştur (41).

Yapılmış başka bir çalışmada, serbest yağ asidi (SYA), diaçilgliserol (DAG), triaçilgliserol (TAG), serbest kolesterol (SK), kolesterol ester ve fosfolipid içeriği normal karaciğere sahip bireylerle NAYK'e ve NASH'e sahip bireylerle karşılaştırılmıştır. Ortalama (dokuda nmol/g) DAG (normal/NAYK/NASH: 1922, 4947 ve 3304) ve TAG (13.609, 128.585 ve 104.036) NAYKH'na sahip bireylerde belirgin ölçüde arttığı saptanırken, SYA'nin belirgin ölçüde değişmediği belirlenmiştir (5533, 5929 ve 6115). Ortalama TAG/DAG oranı normal karaciğere sahip olanlardan NAYK ve NASH'e doğru yavaş yavaş artmaktadır (7, 26 ve 31, $p<0.001$). Ayrıca benzer durum hepatik SK'de de saptanmıştır (7539, 10.383 ve 12.863, NASH için $p<0.05$). Total fosfatidilkolin (PC) düzeyinin hem NAYK'li hem NASH'li bireylerde azaldığı bulunmuştur. SK/PC oranının ise NASH'li hastalarda giderek arttığı belirlenmiştir (0.34, 0.69 ve 0.71, $p<0.008$). NASH'li bireylerde SYA, TAG ve PC'deki linoleik asit (18:2,n-6) ve α -linolenik asit (18:3,n-3) düzeyi değişmemişken, araşidonik asit (20:4,n-6) düzeyi azalmıştır ($p<0.05$). NASH'li bireylerde EPA (20:5,n-3) ve DHA (22:6,n-3)'nin azaldığı, omega-6:omega-3 SYA oranının ise arttığı rapor edilmiştir ($p<0.05$) (132).

NAYKH, hipertansiyonla ilişkili bulunmuştur. Genel popülasyondan yaşları 50-75 yıl arasındaki bireylerden rastgele seçilmiş 454 katılımcıyı içeren gözlemsel bir çalışmada, hipertansif olmayan katılımcılar ve NAYKH'na sahip yüksek ve

normal sistolik (130-139 mmHg) ve diastolik (85-89 mmHg) kan basıncına sahip olanların bağımsız ilişkisi değerlendirilmiştir. NAYKH prevalansı, tüm bireylerde %38.5 iken (%95 CI, 34.0-43.0) hipertansif olanlarda %49.5 (%95 CI, 44.9-54.1) olarak bulunmuştur. Hipertansiyonlu NAYKH'na sahip bireylerde olmayanlara göre %21.2 daha yüksek bulunmuştur (%95 CI, 11.8-30.6, $P<0.0005$). NAYKH hipertansiyonla 1.71 odds ratio oranıyla bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir (%95 CI, 1.10-2.65, $P=0.017$) (133).

Son zamanlarda PCOS'un metabolik sendromun yumurtalıktaki göstergesi olduğu düşünülmektedir. Yapılmış bir çalışmada, PCOS'a sahip kadınların %55'inde (48/88) hem yüksek hepatik steatoz hem de yüksek HOMA-IR skoru bulunmuştur. Başka bir çalışmada, PCOS'lu olmayan kontrol grubunda NAYKH insidansı %19 iken, PCOS'lu bireylerde NAYKH tanısı alanların oranı %41 (17/41) olarak saptanmıştır ($p<0.05$) (47).

Metabolik sendromun çeşitli bileşenleri ile ilişkisi nedeniyle hipotiroidinin NAYKH ile ilişkili olduğu savunulmaktadır. Yapılmış bir kohort çalışmada, NAYKH'na sahip bireylerde hipotiroidizm prevalansı değerlendirilmiş ve bu hasta popülasyonunda hipotiroidi ile ilişkili potansiyel faktörler incelenmiştir. Çalışmaya 246 NAYK hastası ve 430 benzer özellikte (yaş, cinsiyet, ırk ve BKİ eşleştirilmiş) kontrol grubu dahil edilmiştir. Hipotiroidizm, kontrol grubuyla kıyaslandığında NAYK hastalarında daha sık (%21 ve %9.5; $p<0.01$) ve NASH'li bireylerde NAYK hastalarına oranla daha sık (%25 ve %12.8, $p=0.03$) bulunmuştur. Hipotiroidizmlili bireylerin 2.1 kat (%95 CI: 1.1,3.9, $p=0.02$) NAYK'e ve 3.8 kat (%95 CI:2,6.9, $p<0.001$) daha fazla NASH'e sahip oldukları belirlenmiştir. Ayrıca kadın cinsiyetin ($p<0.001$) ve artmış BKİ değerinin ($p=0.03$) hipotiroidizmle ilişkili olduğu saptanmıştır (48).

Bu çalışmada, bireylerin %45'inin insülin direncine, %36'sının obeziteye, %35'inin hiperlipidemiye, %31'inin hipertansiyona, %23'ünün PCOS'a, %22'sinin hipotiroidiye, %20'sinin hipertrigliseridemiye ve %19'unun ise diyabete sahip

olduğu bulunmuştur (Tablo 4.2). Bu sonuçlar karaciğer yağlanmasıyla birlikte görülen hastalıklarla benzerlik göstermektedir.

5.3. Bireylerin Genel Alışkanlıkları

Sigaranın hepatosellüler apoptozisi ve oksidatif stresi artırarak NAYKH şiddetini arttırdığı düşünülmektedir. Azzalini ve arkadaşlarının (134) obez ratlar üzerinde yaptığı deneysel bir çalışmada sigaranın oksidatif stresi arttırdığı görülmüştür. Sigara içen ratlar 4 hafta boyunca haftada 5 gün günde 2 adet sigaraya maruz bırakılmıştır. Obez ratlarda hiperkolesterolemi, insülin direnci ve NAYKH histolojisinin özellikleri görülmüştür. Sigara içmek obez ratlarda kontrol grubuna göre ALT düzeyini arttırmış ve karaciğer hasarını artırmıştır (135).

Bir başka retrospektif çalışmada, 2029 birey 1998 ve 2008 yılında sağlık kontrolünden geçmişlerdir. 1998 yılındaki 1560 bireyden 266'sına 2008 yılında yeni NAYKH tanısı konulmuştur (%17.1). Çoklu lojistik analizi, yaşı [odds ratio (OR) 0.95, %95 CI) 0.94-0.97], erkek cinsiyeti (OR 1.46, %95 CI 1.01-2.10), BKİ 25 kg/m² ve üzerinde olması (OR 3.08, %95 CI 2.20-4.32), dislipidemi (OR 1.79, %95 CI 1.25-2.58) NAYKH gelişiminde risk faktörü olarak tanımlamıştır. Bu çalışma sonucunda, sigara içmenin NAYKH sürecinde önemli bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (136).

Yapılan bu çalışmada, bireylerin %26'sının sigara içtiği belirlenmiştir. Erkek ve kadınlardaki dağılımına bakıldığında erkeklerin %18.9'unun, kadınların ise %30.2'sinin sigara içtiği saptanmıştır. Kadınların sigara içme oranı erkeklerden daha fazla bulunmuştur. Ortalama günlük içilen sigara adedi erkeklerde 22.57±7.39, kadınlarda 11.05±7.60'tır (p<0.05). Sigara içilen süre ise erkeklerde ortalama 16.57±9.91 yıl, kadınlarda ise 16.68±10.79 yıl olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.3). Bu çalışmada sigara içenlerin oranı düşük olduğu için NAYKH üzerinde direk etkili bir faktör olmayabilir.

Fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı değişikliklerinin birçok NAYKH risk faktörlerini azalttığı bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada, ağırlık kaybından bağımsız olarak bir aerobik egzersiz programının, NASH'li hastalarda aminotransferaz düzeylerinde belirgin ölçüde azalma meydana getirdiğini gösterilmiştir. Erkek hastalarla yapılmış başka bir çalışmada, kardiyo-solunum egzersizin BKİ değerine bakılmaksızın NAYKH prevalansı ile ters ilişkiye sahip olduğu bulunmuştur (137). Bir diğer çalışmada, yağlı karaciğer hastalığına sahip hastalarda 3 aylık fiziksel aktivitenin metabolik profil üzerindeki değişikliği değerlendirilmiştir. NAYKH'na sahip 141 hasta düşük ve orta yoğunluklu aktivite ve kontrol grubu olarak ayrılmıştır. Hastaların %96'sı 3 aylık takip sürecine alınmıştır. Orta ve düşük yoğunluklu aktivite grubundaki katılımcılarının kontrol grubuna kıyasla fiziksel aktiviteleri haftada bir saat veya daha fazla artırılarak başlangıca göre 9 kat artırılmıştır. Fiziksel aktivitelerini haftada 150 dakikadan fazla arttıran ve bunu sürdüren hastalar karaciğer enzimlerinde en iyi gelişmeyi göstermiş, bu etki ağırlık kaybından bağımsız olarak saptanmıştır (138).

Yapılan bir çalışmada, 3 ay boyunca egzersiz programı uygulayan 20 obez kadınla 3 ay boyunca hareketi kısıtlı benzer özelliklere sahip 20 obez kadın karşılaştırılmıştır. Uygulanan egzersiz programı ilk ay 1 haftada 3 kez 15 dk tempolu yürüyüş ve sabit bisikletle 12-15 dk egzersiz, ikinci ay haftada 4 kez 20-30 dk egzersiz ve üçüncü ay haftada 5 kez 30-45 dk egzersiz olarak belirlenmiştir. Her iki grupta BKİ değerinde, açlık glikozunda ve postprandiyal glikozda iyileşme gözlenirken, azalmış yağ ağırlığı (BIA ile ölçülmüş), LDL-kolesterol ve İD sadece aerobik egzersiz yapan grupta görülmüştür (139).

Bu çalışmada, bireylerin ortalama %66'sı fiziksel aktivite yapmamaktadır. Erkek bireylerin %78.4'ü fiziksel aktivite yapmazken kadın bireylerin %58.7'sinin fiziksel aktivite yapmadığı görülmüştür. Bu sonuçlar erkek bireylerin kadın bireylere göre daha pasif olduğunu göstermiştir. Erkeklerin ortalama fiziksel aktivite süresi 86.25±29.73 dk/gün, kadınların ortalama fiziksel aktivite süresi ise 61.07±32.11 dk/gün bulunmuştur. Yapılan fiziksel aktivite ortalama süresi erkeklerde daha yüksek bulunmuştur.

Bu çalışmada bireylerin büyük çoğunluğunun fiziksel aktivite yapmıyor olması (%66) karaciğer yağlanması açısından daha riskli durumda olduklarını gösterebilmektedir. Kadınların erkeklere göre daha çok oranda fiziksel aktivite yapmasına rağmen her iki cinsiyetin de süre olarak yapılan çalışmalarla (138, 139) kıyaslandığında, fiziksel aktiviteye yeterli düzeyde zaman ayırmadıkları söylenebilir (erkeklerde 86.25 ± 29.73 dk/gün, kadınlarda 61.07 ± 32.11 dk/gün, $p=0.05$) (Tablo 4.3).

5.4. Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları

Yenilen yemek miktarının artması; ev dışında yemek yeme, daha büyük yemek porsiyonları ve açık büfe tarzı yemek yeme gibi durumlara bağlıdır. Evde yemeye göre dışarda yemek yeme sırasında enerji alımı genellikle daha fazladır. 1977-1978 yılları arasında dışarda yemek yemenin toplam enerji alımını %14 arttırdığı bildirilmiştir. Bu oran 1994-1996 yılları arasında %32'ye kadar çıkmıştır. Ek olarak, sodyumdan zengin atıştırılabilir gıdaların porsiyonlarının artması, hamburger, gazlı içecekler, kızartılmış patates ve dışarda yenilen yemekler 1977 yılından başlayıp 1998 yılına kadar bireylerde incelenmiş ve giderek artış gösterdiği saptanmıştır (140).

Enerji alımı açık büfe tarzı yemek yenen restoranların artması ile de artışa geçmiştir çünkü bu restoranlarda bireylere çok fazla çeşitte yemek sunulabilmektedir. Yemek çeşitliliğinin artmasının gıdaların tat, lezzet, çeşni gibi duyuşal özellikleri nedeniyle en az %25 kadar gıda alımını arttırdığı bulunmuştur. Gıda alımı dışarda yemek yeme sıklığının azaltılmasıyla düşürülebilir. Üstelik, evde yemek yenildiğinde, yenilecek yemeğin bireylerin kendi alışkanlıklarına göre enerji ihtiyaçları doğrultusunda porsiyon ölçüleri de ayarlanabilir (140).

Yapılan bu çalışmada, bireylerin beslenme alışkanlıkları değerlendirildiğinde erkeklerin %45.9'unun, kadınların %55.6'sının 3 ana öğünü düzenli tükettikleri görülmüştür. Öğün sayıları düzensiz olanların (2 ana öğün ve daha az) oranı

erkeklerde %54.1, kadınlarda %44.4'tür. Bu oranlara baktığımızda erkeklerin kadınlara göre daha düzensiz öğün tükettikleri görülmekte ancak aralarındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Ara öğünü 3 ve daha fazla tüketenlerin oranı erkeklerde %2.7, kadınlarda %15.9'dur. Hiç ara öğün yapmayanların oranı erkeklerde %67.6, kadınlarda %38.1 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre erkek bireyler kadın bireylerden çok daha az oranda 3 ve daha fazla ara öğün tüketirken hiç ara öğün tüketmeyenlerin oranı erkek bireylerde kadın bireylerden fazladır ($p<0.05$). Erkek bireyler çoğunlukla haftada birkaç kez (%37.8) dışarda yemek yerken kadın bireyler çoğunlukla ayda birkaç kez (%36.5) dışarda yemek yemektedir ve aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p>0.05$) (Tablo 4.5).

Besin alımının, akşam yemeğinde çok fazla yenmesi, gece yemek, sabah kahvaltısının atlanması ve çok hızlı yemek yenmesi gibi uygunsuz şekilde olması obez ve NAYKH'na sahip bireylerde sıklıkla görülmektedir. Gece yeme sendromuna çoğunlukla obez hastalarda rastlanmaktadır. İş gereği gece geç saatlerde çalışanlar veya vardiyalı işi olanların obezite, metabolik sendrom ve yağlı karaciğer hastalığı açısından daha çok risk altında olduğu gösterilmiştir. Gıda alımının uygunsuz saatlerde olması kronik uyku rahatsızlıkları ve artmış yağ alımı isteği nedeniyle obezite ve diyabetle sonuçlanabilmektedir. Sabah kahvaltısının atlanması genellikle diğer öğün zamanlarında gıda alımını arttırmaktadır. Akşam yemeğinde yüksek oranda enerji alımına sahip farelerin daha yüksek vücut ağırlığı, daha fazla visseral yağ ve daha yüksek açlık kan glukoz düzeyine sahip oldukları belirlenirken, kahvaltılık/akşam yemeği enerji oranı 3/1 olduğunda bu parametrelerde azalma olduğu rapor edilmiştir (140).

Bu çalışmada en sık atlanan öğün erkeklerde %74.1 ile sabah öğünü, kadınlarda %54.5 ile öğle öğünüdür ($p<0.05$). Toplamda en çok atlanan öğün ise %47.9 ile sabah öğünüdür (Tablo 4.5). En sık atlanan öğünün sabah öğünü olması günün en önemli öğününün en çok atlandığını göstermektedir. Çalışmaya katılan bireylerin %89'unun akşam yemeğinden sonra yemek yeme alışkanlığı olduğu belirlenmiştir. Akşam yemeğinden sonra en çok tercih edilen besinlerin erkeklerde ve

kadınlarda sırasıyla meyve (%69.4 ve %67.9), yağlı tohumlar (%30.5 ve %33.9), sütlü tatlılar (%22.2 ve %18.8), pasta, kek, kurabiye (%25 ve %18.8), çay, kahve (%22.2 ve %43.4) ve gazlı içecekler (%13.8 ve %13.2) olduğu saptanmıştır (Tablo 4.9). Bu çalışmadaki bireylerin % 61'i şeker ve şekerli yiyeceklere aşırı istek duymaktadır. En çok tercih edilen şekerli besinler erkek ve kadınlarda sırasıyla çikolata, gofret (%31.8 ve %38.4), tatlılar (%77.2 ve %76.9) ve kek, pasta, kurabiye (%13.6 ve %15.3) (Tablo 4.10).

Çok hızlı yemek yiyen bireyler daha fazla miktarda yemek yemektedirler ve daha yavaş yemek yiyen (her lokmada 20-30 çiğneme yapan) bireylere göre daha azalmış doyum hissine sahiptirler. Daha hızlı yemek yiyen kişiler daha yüksek BKİ ortalamasına ve artmış oranda BKİ değerine sahiptirler. Her lokmada çiğnemenin artmasının aşırı yemeyi önlediği ve genel ve oral sağlığı iyileştirdiği bildirilmiştir. Benzer olarak, her lokmada 20 çiğnemenin fazla olması NAYKH'na sahip bireylerde nutrisyonel eğitim sırasında aşırı yemeyi önlemek için önerilmektedir (140). Bu çalışmada da bireylerin %31'inin hızlı yemek yediği belirlenmiştir (Erkeklerin %37.8'i çok hızlı, %32.4'ü hızlı, kadınların %30.1'i hızlı) (Tablo 4.5).

5.5. Bireylerin Besin Tüketim Durumları

NAYKH'na sahip hastaların nutrisyonel problemleri aşırı enerji, karbonhidrat ile yağ alımı ve PUFA, vitaminler ve minerallerden eksik olmalarıdır. NAYKH'na sahip hastaların nutrisyonel problemlerini tanımlamak için her birinin nutrisyonel geçmişinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Diyet alışkanlıkları değerlendirildiğinde, uygun olmayan yeme alışkanlıkları gibi aşırı veya eksik tüketilenlerin de bireysel olarak değerlendirilmesi önemlidir. Fast-food gıdalar, dışarda yenen yemekler ve kızartılmış gıdalar yüksek enerji yoğunluklu diyet örnekleridir (140).

NAYKH için temel olarak önerilen diyet; düşük karbonhidratlı (günlük enerjinin %40-45'i), düşük yağlı (enerjinin <%30'u), doymuş yağ oranının fazla olmadığı (enerjinin <%10'u), omega-3 yağ asidinin (1g/gün balık yağı), E vitamini

(400-800 IU/gün), C vitamini (500 mg/gün) ve D vitamininin (1000 IU/gün) yeterli olduğu bir diyettir (68).

Bireylerin günlük diyetlerinde enerjinin karbonhidrat, yağ ve proteinlerden gelen oranının dengeli olması karaciğer yağlanması iyileşme süreci için önemlidir. Bu çalışmaya katılan bireylerin günlük diyetle aldıkları enerji ortalamaları 2852.5 ± 720.84 kkal (erkek bireylerde 3097.1 ± 787.36 kkal, kadın bireylerde 2708.9 ± 642.72 kkal) olarak belirlenmiştir (Tablo 4.19).

Günlük alınan enerjinin ortalama $\%43.7 \pm 7.9$ 'u karbonhidratlardan gelmektedir ($\%22-64$). Kadınlarda enerjinin karbonhidrattan gelen yüzdesi ($\%44.2$) erkeklere göre ($\%42.9$) daha fazla bulunmuştur. Bireylerin ortalama posa tüketimi ise 32.8 ± 9.45 g'dır. Günlük alınan enerjinin ortalama $\%13.7 \pm 2.8$ 'i proteinden gelmektedir. Erkeklerde enerjinin proteinden gelen yüzdesi $\%14.1$, kadınlarda ise $\%13.4$ 'tür ve aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 4.19).

Yağın çok tüketilmesi, fazla enerji alımı ve yetersiz enerji harcaması sonucu vücut yağ birikimiyle sonuçlanır. Artmış visseral yağ karaciğere serbest yağ asidi akışında artışa sebep olarak hepatik steatozla sonuçlanır. Doymuş yağ asitlerinin aşırı tüketiminin insülin direnci ve T2DM'ye neden olabileceği düşünülmektedir. Yedi günlük bir diyet araştırması göstermiştir ki sağlıklı kontrol grubuna göre NAYKH'na sahip hastalar belirgin ölçüde yüksek doymuş yağ asidi tüketimine sahiptirler (140).

PUFA alımı sağlıklı bireylere göre NAYKH'na sahip bireylerde aşırı yağ alımından bağımsız olarak daha düşüktür. Üstelik, obez olmayan NAYK hastalarına göre obez NAYK hastalarında PUFA alımı belirgin ölçüde düşük bulunmuştur. Hayvan modeli çalışmalarında omega-3 PUFA uygulanmasının karaciğer yağ içeriğini azalttığı ve hepatik inflamasyonu iyileştirdiği bildirilmiştir. Bu sonuçlar, NAYKH'na sahip hastalara yapılan nutrisyonel müdahalelerle de desteklenmektedir. DYA, NAYKH gelişimi olasılığını artırırken PUFA'lar bu hastalar için faydalı olmaktadır. Yapılan bir çalışmada, NAYK hastalarını 12 ay boyunca 1 g/gün omega-

3 PUFA ile tedavi etmek karaciğer yağlanması düzeyini azaltmıştır. Başka bir çalışmada da, diyet tedavisi ile birlikte 6 ay boyunca 2 g/gün omega-3 PUFA alan ve almayan hastalardan diyete ek olarak omega-3 tedavisi alanlarda yağlı karaciğerde daha büyük ölçüde azalma meydana gelmiştir (140).

Hiçbir diyet danışmanlığı yapılmamış 96 NAYKH'na sahip hastayla yapılmış bir çalışmada, bütün hastalardan besin tüketim sıklığı ve 24 saatlik besin tüketim kaydı alınmıştır. Hastaların %51.5'i enerji alımı, %58.5'i toplam yağ ve %61.7'si doymuş yağ bakımından önerilerin üzerinde bulunmuştur. Bütün hastaların önerilerin altında MUFA tükettiği, %52.1'inin ve %76.6'sının önerilenden daha az PUFA ve lif tükettiği görülmüştür. Hastaların büyük çoğunluğunda kalsiyum, sodyum, potasyum, piridoksin ve C vitamini alımının önerileri karşılamadığı ve bireylerin %10.5-15.5'inde sodyum için tolere edilebilir üst limitin aşılmış olduğu tespit edilmiştir. Hastaların belirgin ölçüde fazla et, yağ, şeker, baklagil ve sebze alımı olduğu, önerilerle karşılaştırıldığında düşük derecede tahıl, meyve ve süt ürünleri tüketimi olduğu görülmüştür (141).

Musso ve ark. (142), 25 kontrol grubuyla 25 NASH'li hastayı günlük besin alımı bakımından karşılaştırmıştır. Her iki grup arasında benzer total enerji alımı tespit edilmiştir, fakat protein alımı NASH'li grupta biraz daha yüksek bulunmuştur. Karbonhidrat alımı ve total yağ alımı benzer görülmüştür, fakat NASH'li hastalar kontrol grubuna göre daha fazla doymuş yağ asidi ve daha az PUFA tüketmişlerdir.

Solga ve ark. (143), 70 obez hastada yaptığı çalışmada steatoz derecesi, inflamasyon ve fibrozislilerin DYA, MUFA ve PUFA alımları arasında bir ilişki bulmamıştır. Ek olarak, bu üç parametre ile total enerji alımı arasında da ilişki saptanmamıştır. Total karbonhidrat alımı ise inflamasyon derecesi ile pozitif olarak bağlantılı bulunmuştur, fakat aynı durum steatoz veya fibrozis ile bağlantılı bulunmamıştır. Zıt ilişki total yağ alımı için bulunmuştur. Zelber-Sagi ve ark. (144), 241 NAYKH olmayan bireyle 108 NAYKH'na sahip hastanın diyet alışkanlıklarını incelemiştir. NAYKH'na sahip hastaların daha çok gazlı içeceklerden karbonhidrat alımı, etlerden de protein alımına sahip oldukları görülmüştür. Omega-3'ten zengin

balıklardan alınmış proteinin NAYKH riskini azaltmaya meyilli olduğu da gösterilmiştir. Cortez-Pinto ve ark. (145), NASH'li hastaların daha az miktarda protein alımları olduğunu fakat doymuş yağ, MUFA ve omega-6 PUFA alımlarının daha çok olduğu tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada, 20 NASH'li erkek hasta ve 20 erkek kontrol grubu değerlendirmeye alınmıştır ve NASH'li hastalarda belirgin ölçüde yüksek enerji alımı bildirilmiştir (146).

Bu çalışmaya katılan bireylerde günlük diyetleri ile tükettikleri total enerjinin yağdan gelen oranı ortalama 41.9 ± 7.26 'dır (Tablo 4.19). Yağdan gelen enerjinin doymuş yağ asitlerinden (DYA), tekli doymamış yağ asitlerinden (MUFA), çoklu doymamış yağ asitlerinden (PUFA), toplam omega-3'ten gelen oranları ortalaması sıra ile 15.2 ± 3.96 , 15.2 ± 4.22 , 8.7 ± 3.44 ve 0.8 ± 0.24 olarak saptanmıştır. Ortalama tüketilen omega-3 miktarı ise 2.5 ± 1.13 g bulunmuştur. Erkek bireylerde ortalama omega-3 tüketim oranı 0.7 ± 0.19 , kadın bireylerde 0.8 ± 0.26 olarak belirlenmiş ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 4.26).

Yapılan bu çalışmadaki sonuçları değerlendirdiğimizde bireylerin ortalama karbonhidrattan gelen enerjisi (43.7 ± 7.9) düşük iken, ortalama yağdan gelen enerjisi 41.9 ± 7.26 olup yüksek yağlı diyet grubuna girmektedir. Proteinin enerjiden gelen ortalaması ise düşük bulunmuştur (13.7 ± 2.8) (Tablo 4.19). Bireylerin doymuş yağ asidinden gelen enerji ortalaması önerilerin biraz üzerinde iken (15.2 ± 3.96) omega-3 yağ asidi miktarı ortalaması önerilere uygun bulunmuştur (2.5 ± 1.13 g) (Tablo 4.26).

Bu çalışmada, bireylerin diyetleri ile A vitamini, E vitamini ve C vitamini tüketim ortalamaları sırası ile 1977.7 ± 1006.67 µg/gün, 25.6 ± 10.55 mg/gün ve 253.9 ± 134.12 mg/gün olarak belirlenmiştir. Günlük diyet ile tiamin, riboflavin, niasin, B6 vitamini, folik asit ve B12 vitamini tüketim ortalaması sıra ile 1.3 ± 0.46 mg/gün, 1.9 ± 0.54 mg/gün, 16.5 ± 5.65 mg/gün, 1.7 ± 0.49 mg/gün, 381.2 ± 98.76 µg/gün ve 6.7 ± 3.77 µg/gün olarak belirlenmiştir (Tablo 4.20). Bireylerin günlük kalsiyum, magnezyum, fosfor, demir, çinko, bakır, mangan tüketim ortalaması sıra

ile 1166.9 ± 384.88 mg/gün, 418.6 ± 123.87 mg/gün, 1577.7 ± 432.02 mg/gün ve 15.2 ± 3.90 mg/gün, 15.2 ± 4.46 mg/gün, 3 ± 0.81 mg/gün, 7.3 ± 2.6 mg/gün'dür (Tablo 4.21).

Yapılan bu çalışmada, bireylerin günlük tüketmesi önerilen miktarlara göre besin öğesi alımları değerlendirildiğinde, erkeklerin %10.8'inin C vitaminini, %10.8'inin folik asidi yetersiz tükettiği görülürken kadınların %14.3'ünün folik asidi, %12.7'sinin demiri yetersiz tükettiği görülmüştür (Tablo 4.22).

5.6. Bireylerin Fruktoz ve Sükroz Tüketimleri

Yüksek fruktozlu mısır şurubu (YFMS) mısır nişastasından enzimatik hidroliz ile üretilen, sakkaroz alternatif sıvı bir tatlandırıcıdır. YFMS sakkarozdan daha ucuzdur ve bazı gıdalara arzu edilen özellikleri kazandırmaktadır. 1970'den günümüze YFMS tüketimi önemli derecede artmıştır. Bazı üstün özelliklerine rağmen, son yıllarda, YFMS sağlık açısından sorgulanmaya başlanmış ve YFMS tüketiminin birçok hastalık üzerine etkisi araştırılmıştır. Özellikle, uzun süre YFMS bakımından zengin diyetle beslenme şişmanlık, kardiyovasküler hastalıklar ve diğer metabolik sendromların riskini artırabilmektedir. Batı ülkelerinde 1970'li yıllarda kişi başına yıllık tüketim yaklaşık 0.5 kg iken bu rakam 2000'li yıllarda 35 kg'ı geçmiştir. Günümüzde kullandığımız gıdaların %40'ından fazlasında YFMS bulunabilmektedir. Temel kullanım alanları gazlı içecekler başta olmak üzere tüm tatlandırılmış hazır içecekler, çikolata, kek, şekerleme türleri, reçel, marmelat ve diğer jöle türü yiyeceklerdir. Tadını fruktozdan alan yiyecek ve içecekler doyma hissini geciktirmekte, daha çok tüketilmesine neden olmakta ve ikinci acıkma hissini öne çekmektedir. Yapılan araştırmalarda, yüksek fruktozlu mısır şurubunun ve aşırı fruktoz tüketiminin daha ziyade şişmanlık, koroner hastalıklar, olumsuz metabolik değişimler, plazma trigliserit seviyesinin artması ve hepatik insülin direnci gibi insan sağlığını olumsuz etkileyen faktörlerle ilişkisi belirlenmeye çalışılmıştır. Yüksek fruktoz içeren bir diyetin, çeşitli patolojik değişiklikler, oksidatif stres, glikoz intolerans, insülin direnci, tip 2 diabetes mellitus (T2DM), şişmanlık, hipertansiyon

ve kardiyovasküler hastalıklara neden olduğu, hatta zararlı etkisinin beyne kadar gidebildiği bildirilmektedir (147).

Fruktozun yağ asidi reesterifikasyonu ile VLDL-TG sentezini destekleyerek hepatik lipit oksidasyonunu inhibe ettiği düşünülmektedir. Böylece, fruktoz hızla ve hiçbir kontrol mekanizması olmadan glikoz, glikojen, laktat, pirüvat oluşumuna neden olabilmektedir. Bu yolağın düzenlenmesindeki yetersizlik, karaciğerde VLDL-kolesterole dönüşen büyük miktarda TG sentezi ile sonuçlanır. Fruktozun karaciğerde metabolize edilerek TG'lere dönüştürülmesi ayrıca karın yağ hücrelerinden salgılanan serbest yağ asitlerinin portal ven aracılığı ile karaciğere taşınması, immün mediatörler, inflamatuvar mediatörler ve oksijen radikalleri NAYKH oluşumunda etkili olmaktadır (148). Yapılmış bir çalışmada 20 sağlıklı erkek ve kadına standart yemek verilmiş ve 7 saatin sonunda TG'leri ölçülmüştür. Her test yemeği en az 3 gün ara verilerek birbirinden ayrılmıştır. Bu testlerle sükroz, glikoz veya fruktozun 7 saatlik TG'ler üzerindeki etkisi su ve diğer uygun kontrollerle karşılaştırılarak ölçülmüştür. 100 g sükroz tüketimi, 50 g fruktoz ve 50 g glikozla karşılaştırılmıştır. TG'ler benzer bir şekilde sükroz veya fruktoz sonrası artmıştır ve her ikisi de glikozdan belirgin ölçüde yüksek bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda sükrozun içindeki fruktozun bu etkiden sorumlu olduğu sonucuna varılmıştır (149).

Bu çalışmada, bireylerin günlük diyetle fruktoz tüketim ortalamaları saptanmıştır. Bireylerin diyetle ortalama 33 ± 14.95 g (2.7-83.6 g) fruktoz tükettikleri belirlenmiştir. Fruktoz tüketimi açısından cinsiyetler arasındaki farka bakıldığında; kadınların erkeklere göre daha fazla fruktoz tükettikleri saptanmış, cinsiyetler arasındaki bu fark istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.23).

Bireylerin diyetle ortalama 72.8 ± 32.82 g (15.6-176.5 g) sükroz tükettikleri tespit edilmiştir. Sükroz tüketimi açısından cinsiyetler arasındaki farka bakıldığında; erkeklerin kadınlardan daha fazla sükroz tükettikleri görülmüş olup bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Günlük diyetle alınan toplam enerjinin sükrozdan gelen oranı ise %10.2 (%2.5-21.4) olarak belirlenmiştir (Tablo

4.23). Ayrıca bireylerin %21'inin fruktozu ≥ 50 g/gün'den fazla tükettikleri, %65'inin sükrözden gelen enerji yüzdesinin ≥ 8 olduğu saptanmıştır (Tablo 4.24). Bu çalışmada bireylerin günlük diyet enerjisinin fruktozdan gelen oranının güvenilir tüketim düzeyinde olduğu saptanmıştır (%4.6).

5.7. Hastaların Antropometrik Ölçümleri

BKİ hepatic steatoz için ve ayrıca steatohepatit gelişimi için önemli bir göstergedir. Anormal karaciğer testine sahip obez ve aşırı kilolu hastalarda karaciğer biyopsisi sonucu %30'unda fibrozis ve %10'unda siroz tespit edilmiştir. Steatohepatit (NASH) zayıf bireylerin %3'ünde, obez popülasyonun %19'unda ve morbid obezlerin %50'sinde görülmektedir. USG ve karaciğer testleri ile NAYKH tanısı konmuş hastalarla yapılmış bir çalışmada BKİ'si ≥ 25 kg/m² olan hastaların %24.5'inde, 25-30 kg/m² olan hastaların %67'sinde ve BKİ >30 kg/m² olan hastaların %91'inde NAYKH saptanmıştır (38).

Bu çalışmada bireylerin %6'sının normal kilolu (BKİ=18.5-24.9 kg/m²), %32'sinin hafif şişman (BKİ=25-24.9 kg/m²) ve %62'sinin şişman (BKİ ≥ 30 kg/m²) olduğu tespit edilmiştir. Çalışmaya katılan bireyler içinde hiç zayıf olan (BKİ <18.5 kg/m²) bulunmamaktadır. Erkek bireylerin hepsi hafif şişman (%45.9, n=17) ve şişman (%54.1, n=20) iken kadın bireylerin büyük çoğunluğu şişman (%66.7, n=42) bulunmuştur. Cinsiyete göre BKİ grupları arasındaki fark istatistiksel açıdan önemli saptanmıştır (p<0.05) (Tablo 4.15). Araştırmaların sonuçlarıyla bizim çalışmamızın sonucu benzerlik göstermektedir.

Bel çevresi visseral obezitenin bir göstergesidir ve kardiyovasküler ve metabolik rahatsızlıklar için bir risk faktörüdür. Visseral obezite portal ven aracılığıyla karaciğere yağ asidi akışını arttırarak yağlı karaciğer patogenezinde merkezi bir rol oynar (150). Yetmiş diyabetik ve diyabetik olmayan bireyle yapılmış bir çalışmanın sonuçlarına göre, herhangi bir BKİ ve bel çevresi değerinde olan diyabetik olmayan bireylerle karşılaştırıldığında, T2DM'li hastaların %80'i daha fazla yağlı karaciğere sahip, %16'sı da daha fazla karın içi yağlanmaya sahip olduğu

bulunmuştur. Başka bir çalışmada, visseral yağ ve vücut yağ yüzdesi değerlendirilen steatozlu ve steatozlu olmayan hastalarda steatoza sahip bireylerde daha yüksek BKİ değeri ve bel çevresi saptanmıştır (38). Bir başka çalışmada ise 96 NAYKH'na sahip hastaların %67.7'sinin obez olduğu ve %80.2'sinin de bel çevresinin yüksek olduğu belirlenmiştir (141).

Bu çalışmada bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranları ortalamaları erkeklerde sırasıyla 106.9±9.38 cm, 109.8±10.71 cm ve 1±0.12, kadınlarda sıra ile 99.3±11.20 cm, 115±13.82 cm ve 0.9±0.07 olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.14). Hem erkek hem kadın bireylerin bel çevresi ortalamaları yüksek riskli bulunmuştur (Erkekler için yüksek risk ≥ 102 cm, kadınlar için yüksek risk ≥ 88 cm, Tablo 3.2). Bireylerin bel/kalça oranlarına baktığımızda, hem erkek hem de kadınların bel/kalça oranları obezite tanısı kriter değerinde saptanmıştır (Erkek için ≥ 1 , kadın için ≥ 0.85 , Tablo 3.3).

Çalışmamızda bireylerin cinsiyete göre yağ dağılımı incelendiğinde erkeklerin vücut yağ oranı ortalaması %28.7, kadınların vücut yağ oranı ortalaması %40.4'tür (Tablo 4.16.). Her iki cinsiyetin de yağ oranı ortalamaları şişman sınıftadır (Erkekler için ≥ 25 şişman, kadınlar için ≥ 32 şişman, Tablo 3.4.). Cinsiyetler arasındaki fark istatistiksel açıdan önemli ölçüde anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

5.8. Hastaların Kan Biyokimyasal Bulguları

Karaciğer yağlanmasına sahip olan ve olmayan bireylerin özelliklerini incelemek için yapılmış bir çalışmada, yağlı karaciğere sahip bireylerin bazı biyokimyasal bulguları sırasıyla şöyle saptanmıştır: AKŞ 108.7 mg/dL, HOMA-IR değeri 3.88, TG 157 mg/dL, HDL kolesterol 46.2 mg/dL, total kolesterol 197.9 mg/dL. Karaciğer yağlanmasına sahip olanların %62.7'sinde ise insülin direnci tespit edilmiştir (40).

NAYKH'na sahip 166 bireyde hiperürisemiye inceleleyen bir başka çalışmada, ortalama serum ürik asit düzeyi 5.75 mg/dL bulunmuş ve bireylerin %20'sinde hiperürisemi saptanmıştır. Diğer kan biyokimyasal bulguları ise sırasıyla; ALT 79.3±58.8 IU, total kolesterol 203.3±47.4, HDL kolesterol 48.1±16.1 mg/dL, TG 148.6±76.2 mg/dL, AKŞ 96.8±29.3 mg/dL, insülin 17.2±10.5 µU/mL, HOMA-IR skoru 4.26±3.42 olarak bulunmuştur. Ayrıca hiperürisemiye sahip olanlarda olmayanlara göre bel çevresi (99.7±12.4 cm ve 103.6±10.0 cm), ALT (74.7±59.0 IU ve 97.8±54.8 IU), total kolesterol (202.7±46.6 mg/dL ve 206.1±51.2 mg/dL), TG (147.2±78.8 mg/dL ve 154.5±65.1 mg/dL), insülin (16.9±11.0 µU/mL ve 18.7±8.2 µU/mL) daha yüksek düzeyde belirlenmiştir (57).

T2DM'li bireylerde NAYKH risk faktörleri ve prevalansının incelendiği bir çalışmada ise, 61-76 yaş aralığındaki 939 katılımcı çalışmaya alınmıştır. Steatoz için ikincil nedenler dışlandıktan sonra 939 katılımcının %42.6'sında NAYKH tespit edilmiştir. NAYKH için bağımsız göstergeler olarak BKİ, serum HbA1c ve serum TG düzeyi belirlenmiştir. Bireylerin ortalama HbA1c (%) değerinin ise steatoz derecesi arttıkça arttığı görülmüştür (Derece 1: HbA1c %7.02 ± 0.97 ve Derece 3: HbA1c %7.33 ± 1.12) (151).

Bu çalışmada bireylerde ortalama serum açlık kan glukozunun (114.7±23.91 mg/dL), serum ALT (49.3±22.82 U/L), total kolesterol (212.4±37.34 mg/dL), TG (179.4±116.59 mg/dL), LDL-kolesterol (133.4±34.54 mg/dL) ve ürik asit (6.1±1.29 mg/dL) düzeylerinin referans değerlerin üzerinde, HDL-kolesterol düzeyinin (39.8±11.82 mg/dL) ise referans değerinin altında olduğu belirlenmiştir. Serum hemoglobin, ferritin, ürik asit, TG ve CRP düzeyleri açısından cinsiyetler arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 4.17).

Bireylerin kan bulguları referans değerlerinin üst veya alt sınırlarının cinsiyete göre dağılımı değerlendirildiğinde; erkek ve kadın bireylerin sırasıyla %58.8'inin ve %61.9'unun serum ALT düzeyi ≥40 U/L, %82.4'ünün ve %54.8'inin serum total kolesterol düzeyinin ≥200 mg/dL, %76.5'inin ve %42.9'unun LDL-kolesterol düzeyinin ≥130 mg/dL, %64.7'sinin ve %62'sinin HDL-kolesterol

düzeyinin <40 mg/dL, %76.5'inin ve %38'inin serum TG düzeyinin \geq 150 mg/dL olduğu saptanmıştır. Bireylerin HOMA-IR değerleri incelendiğinde, erkeklerin %70.6'sının ve kadınların %88.1'inin HOMA-IR değeri \geq 2.5 olarak saptanmıştır. Erkek ve kadın bireylerin sırasıyla %35.3 ve %42.9'unun HbA1c (%) değeri \geq 5.7 iken toplam hastada bu oran %40.7 olarak belirlenmiştir (Tablo 4.18). Bu değerler çalışmamızdaki bireylerin büyük çoğunluğunun insülin direncine sahip olduğunu göstermektedir.

5.9. Hastaların Enerji Alımı ve Harcamasına İlişkin Bulguları

Fiziksel aktivite metabolik kontrolün anahtar belirleyicisidir ve NAYKH olanlar için ağırlık kaybı ve diyet değişikliği yanı sıra genellikle önerilir (152). NAYKH'na sahip bir grup çocukta enerji harcaması, sedanter ve fiziksel aktiviteyi değerlendirmek için yapılmış bir çalışmada NAYKH'na sahip olmayan çocuklarla kıyaslama yapılmıştır ve fiziksel aktivite düzeyleri değerlendirilmiştir. Çalışmaya 40 NAYKH'na sahip, 41 zayıf ve 30 obez çocuk alınmıştır. Sedanter aktivitesi düzeyi NAYKH ve zayıf grupta benzer bulunmuştur. Metabolik holter ile NAYKH'na sahip olanların fiziksel aktivite için daha az zaman ayırdığı ve zayıf bireylere kıyasla daha sedanter aktiviteye sahip oldukları gösterilmiştir (153).

Başka bir çalışmada, 7 gün boyunca 37 NAYKH'na sahip yetişkin bireyde sedanter yaşam tarzı, fiziksel aktivite ve enerji harcaması değerlendirilmiştir. NAYKH'na sahip bireylerin sedanterlik açısından günlük ekstra yaklaşık 1.5 saat zaman harcadığı (1318 ± 68 ve 1289 ± 60 dk/gün; $p < 0.05$) ve %18 daha az adım attığı (8483 ± 2926 ve 10377 ± 3529 adım/gün; $p < 0.01$) belirlenmiştir. Sonuç olarak, NAYKH'nda aktif enerji harcaması %40 azaldığı (432 ± 258 ve 732 ± 345 kkal/gün; $p < 0.01$) ve total enerji harcamasının da daha düşük olduğu bulunmuştur (2690 ± 440 ve 2901 ± 511 kkal/gün; $p < 0.01$). NAYKH'na sahip bireyler sağlıklı kontrol grubuna göre daha çok sedanter zaman harcamakta ve daha az fiziksel aktivite üstlenmektedir. Sedanter yaşam tarzının yüksek düzeyde ve fiziksel aktivitenin düşük düzeyde olması NAYKH'na sahip bireylerde metabolik koşulların sürecini ve

ağırlık kazanımını önleyebilir ve böylece hastalık için terapötik etki sağlayabilir (152).

Metabolik sendroma sahip olan ve olmayan 20 obez NAYK'e sahip erkek bireyde bazal metabolizma hızı ölçülerek enerji üretiminden yararlanmayı saptamak amacıyla yapılmış bir çalışmada bazal metabolizma hızı indirek kalorimetre ile ölçülmüş ve obez olan metabolik sendromlu hastada metabolik sendroma sahip olmayanlara göre büyük ölçüde daha yüksek bulunmuştur (2.496 ± 358 kkal/gün ve 2.126 ± 253 kkal/gün, $p=0.001$). Bu çalışmada, artmış bazal metabolizma hızının metabolik sendrom için bir işaret olabileceği düşünülmüştür (154).

Bu çalışmada, bireylerin bazal metabolizma hızları yaş gruplarıyla beraber cinsiyete özel bazal metabolizma hız formülü ile hesaplanmıştır. Bazal metabolizma hızları ile fiziksel aktivite faktörleri çarpılarak bireylerin günlük toplam enerji harcamaları bulunmuştur. Buna göre erkek bireylerin ortalama enerji harcaması 2732.9 ± 436.67 kkal/gün, kadınların ise 2254 ± 381.28 kkal/gün olarak belirlenmiştir. Toplam enerji harcaması ve enerji alımı yönünden incelendiğinde erkeklerde 2732.9 ± 436.67 kkal/gün harcamaya karşın 3097.1 ± 787.36 kkal/gün alımı, kadınlarda 2254 ± 381.28 kkal/gün harcamaya karşın 2708.9 ± 642.72 kkal/gün alımı dikkat çekmektedir (Tablo 4.27). Bu bulgulara göre bireylerin enerji alımı ve harcaması arasında bir dengenin olmadığı görülmektedir. Fazla enerji alımına karşılık daha düşük enerji harcaması tespit edilmiştir. Bireylerin büyük çoğunluğunun (erkeklerin %78.4'ü, kadınların %58.7'si, Tablo 4.3.) fiziksel aktivite yapmıyor olması ve yine büyük çoğunluğunun BKİ sınıfının şişman olması (erkeklerin %54.1'i, kadınların %66.7'si, Tablo 4.15) da bu bulguyu desteklemektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

Bu çalışmada Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Bölümü'ne başvuran ve yeni karaciğer yağlanması tanısı almış 100 karaciğer yağlanması hastasının beslenme durumları ile antropometrik ölçümleri ve kan biyokimyasal bulguları incelenmiş ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Çalışmaya 37'si erkek (%37) 63'ü kadın (%63) olmak üzere 100 yeni karaciğer yağlanması tanısı almış hasta katılmıştır.
2. Bireylerin yaş ortalaması 44.68 ± 13.58 yıl (erkeklerde $41,35 \pm 11,37$ yıl, kadınlarda $46,63 \pm 14,44$ yıl) olarak belirlenmiştir. Çalışmaya katılan erkeklerin %43.2'si 20-39 yaş, %48.6'sı 40-59 yaş, %8.1'i 60-79 yaş grubunda iken; kadınların %33.3'ü 20-39 yaş, %42.9'u 40-59 yaş, %23.8'i 60-79 yaş grubundadır.
3. Katılımcıların %20'si bekar, %74'ü evli ve %6'sı dul/boşanmıştır. Erkeklerin %75.7'si, kadınların %73'ü evli ve erkeklerin %24.3'ü, kadınların %17.5'i bekardır.
4. Bireylerin eğitim durumlarına bakıldığında %2'si okur yazar değil, %23'ü ilkokul, %10'u ortaokul, %28'i lise ve %37'si üniversite ve üzeri mezundur.
5. Çalışmaya katılan bireylerin %15'i memur, %37'si ev hanımı, %13'ü serbest meslek, %5'i emekli, %6'sı öğrenci ve %24'ü diğer meslek gruplarındandır.
6. Hastaların %90'nında (n=90) doktor tarafından tanısı konmuş karaciğer yağlanması dışında bir hastalık belirlenmiştir. Bu hastalıklar içinde en çok karşılaşılanlar %45 ile insülin direnci, %36 ile obezite, %35 ile hiperlipidemi ve %31 ile hipertansiyon, %23 ile PCOS, %22 ile hipotiroidi, %20 ile hipertrigliseridemidir.

7. Bireylerin sigara tüketim alışkanlıklarına bakıldığında erkeklerin %81.1'i sigara kullanmaz iken %18.9'unun sigara kullanma alışkanlığının olduğu belirlenmiştir. Kadınların ise %69.8'inin sigara kullanma alışkanlığı yok iken %30.2'sinin sigara kullanma alışkanlığının olduğu tespit edilmiştir.
8. Bireylerin alkol kullanma alışkanlıklarına bakıldığında erkeklerin %43.2'si ve kadınların %19'u alkol tüketme alışkanlığına sahiptir. Günlük ortalama alkol tüketim miktarı 29.7 ± 107.20 ml/gün'dür.
9. Fiziksel aktivite yapma durumlarına bakıldığında erkeklerin %21.6'sı ve kadınların %41.3'ü düzenli fiziksel aktivite yapmaktadır. Günlük ortalama fiziksel aktivite yapma süresi 67 ± 32.96 dakikadır.
10. Vitamin mineral desteği kullanım durumları değerlendirildiğinde ise, erkeklerin %97.3'ü vitamin mineral desteği kullanmazken %2.7'si kullanmaktadır. Kadınların %85.7'sinin vitamin mineral desteği kullanmadığı, %14.3'ünün kullanmakta olduğu tespit edilmiştir.
11. Bireylerin ilaç kullanım durumları değerlendirildiğinde, erkeklerin %29.7'si ilaç kullanırken %70.3'ü hiçbir ilaç kullanmamaktadır. Kadınların %65.3'ü ilaç kullanırken %36.5'i hiçbir ilaç kullanmamaktadır.
12. En çok kullanılan ilaç çeşitleri %28 ile antihipertansif ilaçlar, %16 ile antidiyabetik ilaçlar, %12 ile mide ilaçları, %10 ile antidepresanlardır.
13. Çalışmaya katılan bireylerin beslenme alışkanlıkları değerlendirildiğinde, erkeklerin %54.1'inin, kadınların ise %44.4'ünün düzenli ana öğün tüketmedikleri ve en az bir öğünü atladıkları belirlenmiştir.
14. Bireylerin %52'si 3 ana öğün tüketirken, %10'u 3 ara öğün tüketmektedir.

15. Atlanan öğünlerin dağılımına bakıldığında erkeklerin %73'ü, kadınların %69.8'si ana öğün atlamaktadır.
16. En sık atlanan öğün erkeklerde %74.1 ile sabah öğünü, kadınlarda ise %54.5 ile öğle öğünüdür.
17. Bireylerin ev dışında yemek yeme alışkanlıklarına bakıldığında, erkek bireylerin %21.6'sının her gün ev dışında yemek yediği, kadın bireylerin %11.1'inin her gün ev dışında yemek yediği belirlenmiştir. Erkeklerin %16.3'ünün, kadınların %27'sinin ev dışında yemek yeme alışkanlığının olmadığı saptanmıştır.
18. Erkek bireylerin %37.8'si yemeklerini çok hızlı, %32.4'ü hızlı yediklerini belirtirken kadınların %14.4'ü çok hızlı, %30.1'i hızlı yediklerini belirtmişlerdir.
19. Bireylerin tuz tüketimi durumu değerlendirildiğinde, erkeklerin %21.6'sının çok tuzlu, kadınların ise %17.5'inin çok tuzlu yemek yediği görülmüştür.
20. Erkeklerin %73'ünün, kadınların %81'inin yemeklere ekstra tuz ekleme alışkanlığının olmadığı saptanmıştır.
21. Bireylerin probiyotik ürün kullanım durumlarına bakıldığında, erkeklerin hiç probiyotik ürün kullanmadığı, kadınların ise %90.5'inin probiyotik ürün kullanmadığı belirlenmiştir.
22. Bireylerin tatlandırıcı kullanım durumlarına bakıldığında, erkek bireylerin %97.3'ünün tatlandırıcı kullanmadığı, kadınların ise %87.3'ünün tatlandırıcı kullanmadığı saptanmıştır.
23. Çalışmaya katılan erkek bireylerin VAS'a göre iştah numaralandırması ortalaması 7.86 ± 1.33 , kadın bireylerin ise 6.85 ± 1.87 bulunmuştur.

24. Bireylerin akşam yemek yeme saatleri incelendiğinde, erkek bireylerin akşam yemeğini ortalama saat 19.30±1.24'te, kadın bireylerin ise ortalama 19.24±1.17'de yediği saptanmıştır.
25. Erkek bireylerin %97.3'ü akşam yemek yemeğinden sonra bir şeyler atıştırmakta, kadın bireylerin ise %84.1'i akşam yemeğinden sonra bir şeyler atıştırmaktadır.
26. Akşam yemeğinden sonra en çok tercih edilen besinler; erkek bireylerde meyve (%69.4), yağlı tohum (%30.5), kek, pasta, kurabiye (%25), sütlü tatlılar (%22.2), çay, kahve (%22.2), gazlı içecekler (%13.8), kadın bireylerde meyve (%67.9), çay, kahve (%43.4), yağlı tohumlar (%33.9), sütlü tatlılar (%18.8), kek, pasta, kurabiye (%18.8) ve gazlı içeceklerdir (%13.2).
27. Erkek bireylerin %59.5'i şeker ve şekerli yiyeceklere karşı istek duyarken kadın bireylerin %61.9'u ise şeker ve şekerli yiyeceklere karşı istek duymaktadır.
28. Erkeklerin en çok istek duydukları şeker ve şekerli yiyecekler; tatlılar (%77.2), çikolata, gofret (%31.8), kek, pasta, kurabiye (%13.6), meyve (%9.1), gazlı içeceklerdir (%9.1). Kadınların en çok istek duydukları şeker ve şekerli yiyecekler ise; tatlılar (%76.9), çikolata, gofret (%38.4), kek, pasta, kurabiye (%15.3), gazlı içecekler (%12.8) ve hamur işidir (%10.2).
29. Bireylerin son 6 ay içinde ayda 5 kg'dan fazla ağırlık kaybı yaşama durumları incelendiğinde, erkek bireylerin %18.9'u son 6 ayda 5 kg'dan fazla ağırlık kaybı yaşarken kadın bireylerin %17.5'i son 6 ayda 5 kg'dan fazla ağırlık kaybı yaşamıştır.
30. Bireylerin popüler diyetleri uygulama durumlarına bakıldığında, erkek bireylerin %89.2'si popüler diyetleri uygulamazken %10.8'i popüler diyetleri uygulamıştır. Kadın bireylerin %77.8'si popüler diyet uygulamamışken %22.2'si popüler diyetleri uygulamıştır.

31. Popüler diyetleri uygulayan 18 bireyin (4'ü erkek, 14'ü kadın) hepsi popüler diyetleri bıraktıktan sonra kaybettikleri kiloları geri almışlardır.
32. Erkek bireylerin popüler diyetle ortalama kilo kaybı 9.50 ± 4.93 iken kadınların ortalama kilo kaybı 9.07 ± 4.57 'dir.
33. Çalışmaya katılan bireylerin vücut ağırlık ortalamaları 87.8 ± 17.02 kg olarak belirlenmiştir. Vücut ağırlık ortalaması erkeklerde 96.8 ± 15.19 kg, kadınlarda 82.6 ± 15.90 kg'dır.
34. Bu çalışmada bel çevresi, kalça çevresi ortalamaları erkeklerde sıra ile 106.9 ± 9.38 cm, 109.8 ± 10.71 cm, kadınlarda sıra ile 99.3 ± 11.20 cm, 115 ± 13.82 cm olarak tespit edilmiştir.
35. Hem erkek hem kadın bireylerin bel çevresi ortalamaları yüksek riskli bulunmuştur (Erkekler için yüksek risk ≥ 102 cm, kadınlar için yüksek risk ≥ 88 cm).
36. Bu çalışmada bel/kalça oranları ortalamaları erkeklerde 1 ± 0.12 , kadınlarda 0.9 ± 0.07 olarak bulunmuştur.
37. Bel/kalça oranlarına baktığımızda hem erkek hem kadınların bel/kalça oranları obezite tanısı kriter değerinde saptanmıştır (Erkek için ≥ 1 , kadın için ≥ 0.85).
38. Cinsiyete göre bel çevresi, bel/kalça oranı ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).
39. Vücut bileşiminin biyoelektrik impedans analizi ile elde edilen ölçüm sonuçlarına göre vücut yağ oranı yüzdesi ortalaması erkeklerde $\%28.7\pm 4.61$ iken bu oran kadınlarda $\%40.4\pm 5.15$ olarak saptanmıştır.

40. Hem erkek hem de kadın bireylerin yağ oranı yüzdesinin şişman sınıfında olduğu saptanmıştır (Erkek için \geq % 25 şişman, kadın için \geq % 32 şişman).
41. Kadınların %95.2'sinin ve erkeklerin %75.7'sinin vücut yağ oranının sırası ile %32 ve %25'den yüksek olduğu tespit edilmiştir.
42. BKİ sınıflandırması açısından bireyler değerlendirildiğinde erkeklerin BKİ ortalaması $31.32 \pm 4.66 \text{ kg/m}^2$, kadınların BKİ ortalaması $32.76 \pm 6.12 \text{ kg/m}^2$ ve tüm bireylerin BKİ ortalaması $32.23 \pm 5.64 \text{ kg/m}^2$ 'dir.
43. Çalışmaya katılanların %6'sının normal kilolu, %32'sinin hafif şişman (BKİ=25-29.9 kg/m^2) ve %62'sinin şişman (BKİ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) olduğu tespit edilmiştir.
44. Erkeklerde ve kadınlarda zayıf birey bulunmazken erkeklerin %45.9'unun hafif şişman, %54.1'inin şişman; kadın bireylerin ise %9.5'inin normal kilolu, %23.8'inin hafif şişman ve %66.7'sinin şişman olduğu belirlenmiştir. Cinsiyete göre BKİ grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farkın olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$).
45. Bireylerin kan biyokimyasal bulguları referans değerler ile karşılaştırıldığında, ortalama serum insülin, HbA1c, AST, hemoglobin, ferritin, B12 vitamini, TSH, CRP düzeylerinin normal sınırlar içerisinde olduğu; açlık kan şekeri (AKŞ), ALT, total kolesterol, TG, LDL kolesterol ve ürik asit düzeylerinin referans değerlerinden daha yüksek, HDL kolesterol düzeylerinin ise daha düşük olduğu belirlenmiştir.
46. Cinsiyetler arasında hemoglobin, ferritin, ürik asit, TG ve CRP düzeyleri açısından farklar istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p < 0.05$)
47. Bireylerin kan bulguları referans değerlerinin üst veya alt sınırlarının cinsiyete göre dağılımı değerlendirildiğinde; erkek ve kadın bireylerin sırasıyla %58.8'inin ve %61.9'unun ALT değeri $\geq 40 \text{ U/L}$, %82.4'ünün ve %54.8'inin total

kolesterolu ≥ 200 mg/dL, %76.5'inin ve %42.9'unun LDL-kolesterolu ≥ 130 mg/dL, %64.7'sinin ve %62'sinin HDL-kolesterolu < 40 mg/dL, %76.5'inin ve %38'inin TG düzeyi ≥ 150 mg/dL olduğu saptanmıştır.

48. Cinsiyetler arasında serum LDL-kolesterol, hemoglobin, TG ve őrık asit düzeyleri açısından fark istatistiksel açıdan ۆnemli bulunmuştur ($p<0.05$).

49. Bireylerin HOMA-IR değerleri incelendiğinde erkeklerin %70.6'sının ve kadınların %88.1'inin HOMA-IR değeri ≥ 2.5 olarak saptanmıştır.

50. Erkek ve kadın bireylerin sırasıyla %35.3 ve %42.9'unun HbA1c (%) değeri ≥ 5.7 iken toplamda bu oran %40.7'dir. Bu değerler çalışmamızdaki bireylerin bۆyۆk çoğunluğunun insۆlin direncine sahip olduğunu gۆstermektedir.

51. Bu çalışmaya katılan bireylerin gۆnlük diyetle aldıkları enerji ortalamaları 2852.5 ± 720.84 kkal olarak belirlenmiştir. Erkeklerin gۆnlük diyetle enerji alımı ortalaması 3097.1 ± 787.36 kkal, kadınların ise 2708.9 ± 642.72 kkal olarak belirlenmiş ve cinsiyetler arası fark istatistiksel açıdan ۆnemli bulunmuştur ($p<0.05$).

52. Diyetle toplam karbonhidrat tۆketim ve enerjinin karbonhidrattan gelen oranının her iki cinsiyette de dۆřۆk olduğu; bu oranın erkeklerde 325.6 ± 117.75 g (toplam enerjinin %42.9'u), kadınlarda 287.8 ± 75.39 g (toplam enerjinin %44.2'si) olduğu belirlenmiştir ve cinsiyetler arası fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

53. Gۆnlük diyetle posa alımı erkeklerde 32.3 ± 11.08 g, kadınlarda 33.1 ± 8.43 g olarak saptanmış ve gۆnlük alınan posa miktarının yeterli olduğu gۆrۆlmüřtür (>25 g/gۆn).

54. Günlük diyetle protein tüketim ortalaması erkek bireyler için toplam enerjinin %14.1'i, kadın bireyler için toplam enerjinin %13.4' olarak belirlenmiştir. Cinsiyetler arası farkın istatistiksel açıdan önemli olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$).
55. Bireylerin vitamin tüketim ortalamaları DRI ile karşılaştırıldığında, erkeklerin ve kadınların günlük diyetle tükettikleri folik asidin önerilerin altında olduğu belirlenmiştir.
56. Hem erkek hem de kadın bireylerde A, E, C vitamini, tiamin, riboflavin, niasin, B6 vitamini ve B12 vitamininin günlük tüketim miktarlarının önerilerin üzerinde olduğu saptanmıştır.
57. Erkeklerin günlük diyetleri ile aldıkları kalsiyum, magnezyum, çinko ortalamaları DRI nerilerine göre yeterli düzeyde iken fosfor, demir, bakır, mangan ortalamaları önerilerin üzerinde bulunmuştur.
58. Kadınların günlük diyetleri ile aldıkları kalsiyum, magnezyum, demir ortalamaları DRI nerilerine göre yeterli düzeyde iken fosfor, çinko, bakır, mangan önerilerin üzerindedir.
59. Bireylerin diyetle ortalama 33.0 ± 14.95 g fruktoz aldıkları belirlenmiştir.
60. Fruktoz tüketimi açısından cinsiyetler arasındaki farka bakıldığında, kadınlar 33.2 ± 13.28 g, erkekler 32.7 ± 17.63 g fruktoz tüketmişlerdir. Cinsiyetler arası bu fark istatistiksel açıdan önemli değildir ($p > 0.05$).
61. Günlük diyetle alınan enerjinin fruktozdan gelen oranı incelendiğinde; bu değerin erkeklerde 4.2 ± 1.99 , kadınlarda ise 4.9 ± 1.90 olduğu belirlenmiştir.
62. Bireylerin diyetle ortalama 72.8 ± 32.82 g sükroz tükettikleri saptanmıştır.

63. Çalışmaya katılan erkek bireylerin günlük diyetleri ile tükettikleri sükröz miktarı erkeklerde 75.2 ± 32.02 g, kadınlarda 71.4 ± 33.45 g olduğu belirlenmiş ve cinsiyetler arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).
64. Günlük diyetle alınan toplam enerjinin sükrözden gelen oranları erkeklerde %9.7, kadınlarda %10.5 olarak saptanmıştır. Her iki cinsiyetin de enerjilerinin sükrözden gelen oranlarının %8'in üzerinde olduğu tespit edilmiştir.
65. Erkeklerin %59.5'inin, kadınların ise %68.3'ünün diyetle tükettikleri sükrözün enerjiden gelen oranının %8 ve üzerinde olduğu saptanmıştır. Cinsiyetler arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).
66. Bireylerin %21'inin (erkeklerin %24.3'ü, kadınların %19'u) fruktozu günlük 50 g ve üzerinde tükettiği saptanmıştır. Cinsiyetler arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).
67. Bireylerin fruktoz tüketimleri ile çeşitli değişkenler arasındaki ilişkiye bakıldığında, HbA1c ($r=0.288$, $p=0.027$), total kolesterol ($r=0.296$, $p=0.023$), ürik asit ($r=0.348$, $p=0.007$) ve diyet enerjisi ($r=0.483$, $p=0.000$) ile arasında önemli pozitif ilişki belirlenmiştir.
68. Bireylerin sükröz tüketimleri ile çeşitli değişkenler arasındaki ilişkiye bakıldığında ise, ürik asit ($r=0.281$, $p=0.030$), diyet enerjisi ($r=0.562$, $p=0.000$), enerji harcaması ($r=0.226$, $p=0.024$) ile arasında pozitif ilişki bulunmuştur.
69. Erkeklerin günlük diyetleriyle ortalama yağ tüketimleri 143.2 ± 38.84 g (%41.8) iken kadınların 127.5 ± 38.99 g (%42) olarak belirlenmiş ve günlük diyetle ortalama yağ tüketimi açısından cinsiyetler arası fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0.05$).
70. Bireylerin yağ tüketim ortalamalarının yüksek olduğu saptanmıştır.

71. Cinsiyetler arasında diyetle günlük doymuş, tekli doymamış, çoklu doymamış yağ asidi yüzdeleri ve toplam omega-3 yağ asidi miktarı açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p>0.05$) omega 3 yüzdesi açısından fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$).
72. Erkek bireylerin fiziksel aktivite faktörü, bazal metabolik hız ve günlük toplam enerji harcaması (TEH) ortalamalarının sırasıyla; 1.37 ± 0.10 , 1989.4 ± 256.49 kkal ve 2732.9 ± 436.67 kkal olduğu, kadınlarda ise bu değerlerin sırasıyla 1.47 ± 0.13 , 1524.3 ± 202.35 kkal ve 2254.8 ± 381.28 kkal olduğu belirlenmiştir ve cinsiyetler arasındaki fark istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

6.2. Öneriler

NAYKH 21.yüzyılın en önemli halk sağlığı problemlerindedir. Patogenezinde çok çeşitli sebepler ve etkili faktörler vardır. Etkili olan faktörler içinde beslenmeye dayalı olanlar olduğu gibi beslenmeye dayalı olmayanlar da bulunmaktadır. Bu faktörler; yüksek enerjili ve yüksek yağlı diyet, yüksek fruktozlu mısır şurubu içeren tüm besinlerden zengin beslenme, glisemik yükü yüksek besinleri çok tüketmek ve basit karbonhidrattan zengin diyet, sedanter yaşam biçimi, düzensiz öğün tüketimi, gece ve dışarda sık yemek yeme, insülin direnci, metabolik sendrom bileşenlerine (obezite, hipertansiyon, dislipidemi, T2DM) sahip olmak, ileri yaş gibi faktörlerdir. Beslenmeye bağlı olan faktörlerin azaltılabilmesi için bireylere diyetisyen tarafından iyi planlanmış dengeli bir diyet verilmeli ve multidisipliner yaklaşım uygulanmalıdır.

Bireylerin diyetleri planlanırken dengeli ve yeterli beslenme için günlük enerji gereksinmesi, karbonhidrat, protein ve yağ örüntüsü karaciğer yağlanması için önerilen oranlarda olmalıdır. Obezitenin NAYKH üzerindeki olumsuz etkilerinden dolayı bireylerin ideal ağırlıklarını korumaları ve fiziksel olarak aktif olmaları önemlidir. Obezite gibi NAYKH ile ilişkili komorbiditeleri de mutlaka tedavi edilmelidir. Günlük diyetle alınan basit şeker ve yüksek fruktozlu mısır şurubu ve sükroz miktarı da sınırlandırılmalı ve en alt düzeye indirilmeli, yerine kompleks

karbonhidratlar konulmalıdır. Diğer inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi, NAYKH'ında da omega-3 yağ asidi desteği koruyucu veya teröpatik amaçlı kullanılabilir. Aynı zamanda, bu hastalarda oksidatif stresin azaltılması için antioksidan vitamin ve mineraller hem diyetle eğer gerekirse doktor kontrolünde besinsel destek olarak verilmelidir. Hastalara MUFA'dan zengin akdeniz stili diyet benimsetilmelidir. Trans yağ asidi içeren bütün gıdalardan uzak durulmalıdır. D vitaminin NAYKH üzerinde çok önemli etkisi olduğundan hastalar mutlaka güneş ışığı altında yeterli zaman geçirmelidirler. Barsak florasını dengeleyici rolünden dolayı probiyotiklerden de hastalığın olumsuz etkilerini gidermek için yararlanılabilir. Oksidatif stres yaratan sigara kullanımından mutlaka kaçınılmalıdır. Popüler diyetler ise hızlı kilo kaybına neden olup hastalığın seyrini kötüleştirebileceğinden kesinlikle tercih edilmemelidir.

Sonuç olarak, birçok hastalıkta olduğu gibi NAYKH'nın oluşumunda ve tedavisinde beslenmenin çok önemli bir rolü vardır. Yeterli ve dengeli beslenmeyi içine alan yaşam tarzı hastalığın oluşumunda koruyucu etkiye sahipken, doğru planlanmış beslenme tedavisi ile hastalarda komorbiditeler azaltılabilir ve yaşam kalitesi arttırılabilir. Bu nedenle, hastalar antropometrik ölçümler, kan biyokimyasal parametreleri, beslenme ve genel alışkanlıkları ile birlikte değerlendirilmeli ve hastalara beslenme tedavisi konusunda sürekli eğitimler verilmelidir. Yapılan bu çalışmanın, yetişkin bireylerin karaciğer yağlanması risk faktörleri açısından değerlendirilmesi nedeniyle yol gösterici olacağı düşünülmektedir. Ancak, bu çalışmanın, riskli grup olarak belirlenen çocuklar ve adolesanlar üzerinde de tekrarlanması faydalı olabileceği düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Cankurtaran M, Arslan S. Nonalkolik steatohepatit etyopatogenezinde oksidatif stres, lipid peroksidasyonu, mitokondriyal hasar, sitokinler ve endotoksinlerin rolü. *Güncel Gastroenteroloji* 6(1): 5-8, 2002.
2. Kara M, Erdal M. Sıklığı artan bir halk sağlığı sorunu: nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı. *TAF Prev Med Bull* 10(5): 593-604, 2011.
3. Çolak Y, Tuncer İ. Nonalkolik karaciğer yağlanması ve steatohepatit. *İst Tıp Fak Derg* 2010; 73(3): 85-89, 2010.
4. Sonsuz A, Baysal B. Karaciğer yağlanması ve non alkolik steatohepatit. *Güncel Gastroenteroloji* 15(2): 98-105, 2011.
5. Stefan N, Kantartzis K, Häring HU. Causes and metabolic consequences of fatty liver. *Endocrine Reviews* 29(7): 939-960, 2008.
6. Güner Ş, Üzüm A, Niyazoğlu M. Nonalkolik steatohepatit (NASH). *T Klin Gastroenterohepatoloji* 14:54-60, 2003.
7. Torres DM, Harrison SA. Nonalkolik steatohepatit tanı ve tedavisi. *Gastroenterology Türkçe Baskı* 3: 152-170, 2008.
8. Tendler D, Lin S, Yancy WS. The effect of low carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Dig Dis Sci* 52:589-593, 2007.
9. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R. Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based study. *J Hepatol* 47:711-717, 2007.
10. Sekiya M, Yahagi N, Matsuzaka T. Polyunsaturated fatty acids ameliorate hepatic steatosis in obese mice by SREBP-1 suppression. *Hepatology* 38:1529-1539, 2003.
11. Cortez-Pinto H, Jesus L, Barros H. How different is the dietary pattern in non-alcoholic steatohepatitis patients. *Clin Nutr* 25:816-823, 2006.
12. Spadaro L, Magliocco O, Spampinato D. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: a pilot trial in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 44:264-269, 2006.
13. Uysal AR. Metabolik sendrom ve hepatosteatoz. *Güncel Gastroenteroloji* 9(1): 53-57, 2005.
14. Bose M, Lambert JD, Ju J. The major green tea polyphenol, (-)-epigallocatechin-3-gallate, inhibits obesity, metabolic syndrome, and fatty liver disease in high-fat-fed mice. *J. Nutr.* 138: 1677-1683, 2008.

15. Molloy JW, Calcagno CJ, Williams CD. Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis. *Hepatology* 55(2): 429-36, 2012.
16. Bahçecioğlu İH, Kuzu N, Metin K, et.al. Lycopene prevents development of steatohepatitis in experimental nonalcoholic steatohepatitis model induced by high-fat diet, *Veterinary Medicine International*, 2010, <http://dx.doi.org/10.4061/2010/262179>
17. Rocha R, Cotrim RH, Siqueira AC. Non alcoholic fatty liver disease: treatment with soluble fibres. *Arq Gastroenterol* 44(4): 350-2, 2007.
18. Oliveira LP, Freire TO, Oliveira CP. Possible molecular mechanisms soy-mediated in preventing and treating nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Hosp.* 27:991-998, 2012.
19. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice guideline by the american association for the study of liver diseases, american college of gastroenterology, and the american gastroenterological association. *Hepatology* 55(6): 2005-2018, 2012.
20. Bayrakçı B, Günşar F. Nonalkolik steatohepatit. *Güncel Gastroenteroloji* 9(2): 167-175, 2005.
21. Kopec KL, Burns D. Nonalcoholic fatty liver disease: a review of the spectrum of disease, diagnosis, and therapy. *Nutrition in Clinical Practice* 26(5): 565-573, 2011.
22. Sass DA, Chang P, Chopra KB. Nonalcoholic fatty liver disease: a clinical review. *Digestive Diseases and Sciences* 50(1): 171-180, 2005.
23. Sonsuz A. Nonalkolik karaciğer yağlanması. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi 58: 91-98, 2007.
24. Cesur G, Gökçimen A. Yağ dokusunun işlevsel sırları. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 13(2): 47-53, 2012.
25. Aygun C, Şentürk Ö, Hulagu S. Serum levels of hepatoprotective peptide adiponectin in non-alcoholic fatty liver disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 18(2): 175-180, 2006.
26. Canbakan B, Tahan V, Balcı H. Leptin in nonalcoholic fatty liver disease. *Annals of hepatology* 7(3): 249-254, 2008.
27. El-Attar MM, El-Melegy NT. Serum levels of leptin and adiponectin in patients with nonalcoholic fatty liver disease: potential biomarkers. *JASMR* 5(2): 101-108, 2010.

28. Murad A, Hassan H, Husein H. Serum resistin levels in nonalcoholic fatty liver disease and their relationship to severity of liver disease. *JEMDSA* 15(1): 53-56, 2010.
29. Elsayed ED, Mohamed AS, Elal HA. Diagnostic role of resistin in nonalcoholic fatty liver disease. *Nature and Science* 8(4): 64-68, 2010.
30. Brauersreuther V, Viviani GL, Mach F. Role of cytokines and chemokines in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 18(8): 727-735, 2012.
31. Cankurtaran M, Arslan S. Nonalkolik steatohepatit etyopatogenezinde oksidatif stres, lipid peroksidasyonu, mitokondriyal hasar, sitokinler ve endotoksinlerin rolü. *Güncel Gastroenteroloji* 6(1): 5-8, 2002.
32. Weltman MD, Farrell GC, Liddle C. Increased hepatocyte CYP2E1 expression in a rat nutritional model of hepatic steatosis with inflammation. *Gastroenterology* 111: 1645-1653, 1996.
33. Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Non alcoholic steatohepatitis. *Medical Clinics of North America*. 80(5): 1147-65, 1996.
34. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic and clinical implications. *Hepatology* 51(2): 679-689, 2010.
35. Yan E, Durazo F, Tong M. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis, identification, progression, and management. *Nutrition in Clinical Care* 65(8): 376-384, 2007.
36. Angulo P. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrition Reviews* 65(6): 57-63, 2007.
37. Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, Orsak B. Prevalence of prediabetes and diabetes and metabolic profile of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Diabetes Care* 35: 873–878, 2012.
38. Caceane E. The relationship between nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Proc. Rom. Acad.* 2: 143–150, 2012.
39. Kantartzis K, Rittig K, Cegan A. Fatty liver is independently associated with alterations in circulating HDL2 and HDL3 sub-fractions. *Diabetes Care* 31(2): 366–368, 2008.
40. Chatrath H, Vuppalanchi R, Chalasani N. Dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 32(1): 22–29, 2012.
41. Zelber-Sagi S, Ratzu V, Oren R. Nutrition and physical activity in nafld: an overview of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol* 17(29): 3377-3389, 2011.

42. Molendi-Coste O, Legry V, Leclercq IA. Dietary lipids and nafld: suggestions for improved nutrition. *Acta Gastroenterol Belg* 73(4): 431-6, 2010.
43. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 42: 44-52, 2005.
44. Chen SH, He F, Zhou HL. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Journal of Digestive Diseases* 12: 125–130, 2011.
45. Uysal AR. Metabolik sendrom ve hepatosteatoz. *Güncel Gastroenteroloji* 9(1): 53-57, 2005.
46. Stepanova M, Younossi ZM. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. *Clinical Gastroenterology And Hepatology* 10: 646–650, 2012.
47. Baranova A, Tran TP, Binerdinc A. Systematic review: association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 33: 801–814, 2011.
48. Pagadala MR, Zein CO, Dasarathy S. Prevalence of hypothyroidism in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci.* 57(2): 528–534, 2012.
49. Chung GE, Kim D, Kim W. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *J Hepatol.* 57(1):150-6, 2012.
50. Targher G, Chonchol M, Zoppini G. Risk of chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: is there a link?. *Journal of Hepatology* 54: 1020–1029, 2011.
51. Hwang ST, Cho YK, Park JH. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease to colorectal adenomatous polyps. *J Gastroenterol Hepatol* 25:562-7, 2010.
52. Wong VW, Wong GL, Tsang SW. High prevalence of colorectal neoplasm in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 60: 829-36, 2011.
53. Tilg H, Diehl AM. NAFLD and extrahepatic cancers: have a look at the colon. *Gut* 60(6): 745-746, 2011.
54. Muhidin SO, Magan AA, Osman KA, *et al.* The relationship between nonalcoholic fatty liver disease and colorectal cancer: the future challenges and outcomes of the metabolic syndrome, *Journal of Obesity*, 2012, <http://dx.doi.org/10.1155/2012/637538>
55. Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the united states: A study in the SEER-medicare database. *Hepatology* 54: 463-471, 2011.

56. Kolpay M, Gulcan E, Ozkan F. Association between serum vitamin B12 levels and the degree of steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Investig Med.* 59(7): 1137-40, 2011.
57. Petta S, Camma C, Cabibi D. Hyperuricemia is associated with histological liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 34: 757–766, 2011.
58. Bergqvist CJ, Skoien R, Horsfall L. Awareness and opinions of non-alcoholic fatty liver disease by hospital specialists. *Intern Med J* 43:247–253, 2013.
59. Nascimbeni F, Pais R, Bellantani S. From nafld in clinical practice to answers from guidelines. *Journal of Hepatology* 59: 859–871, 2013.
60. Duman DG, Tözün N. Nonalkolik yağlı karaciğer: karaciğerin en sık görülen hastalığı. *Türk Aile Hek Derg* 8(1): 9-13, 2004.
61. Yunianingtias D, Volker D. Nutritional aspects of non-alcoholic steatohepatitis treatment. *Nutrition & Dietetics* 63: 79–90, 2006.
62. Sheriff DS. Non-alcoholic fatty liver disease (nafld), adipocytokines and diabetes mellitus. Erişim: ([http:// www.intechopen.com](http://www.intechopen.com)). Erişim tarihi: 5/3/2014.
63. Bugianesi E, Bellentani S, Bedogni G. Clinical update on non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis. *Annals of Hepatology* 7(2): 157-160, 2008.
64. Raman M, Allard J. Nonalcoholic fatty liver disease: a clinical approach and review. *Can J Gastroenterol* 20(5): 345-348, 2006.
65. Fan JG, Jia JD, Li YM. Guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: update 2010. *Journal of Digestive Diseases* 12: 38–44, 2011.
66. Musso G, Cassader M, Rosina F. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (nafld): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia* 55: 885–904, 2012.
67. Jakicic JM, Winters C, Lang W. Effects of intermittent exercise and use of home exercise equipment on adherence, weight loss, and fitness in overweight women: a randomized trial. *JAMA* 282:1554–1560, 1999.
68. Parrish CR. Nutritional recommendations for patients with non-alcoholic fatty liver disease: an evidence based review. *Practical Gastroenterology* 82: 8-14, 2010.

69. Ryan MC, Abbasi F, Lamendola C. Serum alanine aminotransferase levels decrease further with carbohydrate than fat restriction in insulin-resistant adults. *Diabetes Care*. 30(5): 1075-1080, 2007.
70. McCarthy EM, Rinella ME. The role of diet and nutrient composition in nonalcoholic fatty liver disease. *J Acad Nutr Diet*. 112: 401-409, 2012.
71. Porikos KP, Van Itallie TB. Diet induced changes in serum transaminases and triglyceride levels in healthy men. Role of sucrose and excess calories. *Am J Med* 75: 624-630, 1983.
72. Yasutake K, Kohjima M, Nakashima M, *et al*. Nutrition therapy for liver diseases based on the status of nutritional intake, *Gastroenterology Research and Practice*, 2012, <http://dx.doi.org/10.1155/2012/859697>
73. Parnell JA, Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr* 89: 1751-9, 2009.
74. Parnell JA, Raman M, Rioux KP, *et al*. The potential role of prebiotic fibre for treatment and management of non-alcoholic fatty liver disease and associated obesity and insulin resistance, 2012, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02730.x>
75. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R. Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (nafld): a population based study. *J Hepatol*. 47(5): 711-717, 2007.
76. Hamad EM, Taha SH, Sitohy MZ. Protective effect of whey proteins against nonalcoholic fatty liver in rats. *Lipids in Health and Disease* 10: 1-7, 2011.
77. Yamamoto M, Iwasa M, Iwata K. Restriction of dietary calories, fat and iron improves non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 22(4): 498-503, 2007.
78. Capanni M, Calella F, Biagini MR. Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 23: 1143-1151, 2006.
79. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 362(18): 1675-1685, 2010.
80. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 98(11): 2485-2490, 2003.

81. Targher G, Bertolini L, Scala L. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 17: 517-524, 2007.
82. Yang JZ, Blaner WS. Carotenoids, their retinoid and non-retinoid metabolites and the metabolic syndrome. *Sight and Life* 2: 6-15, 2009.
83. Musso G, Gambino R, Michieli FD. Nitrosative stress predicts the presence and severity of nonalcoholic fatty liver at different stages of the development of insulin resistance and metabolic syndrome: possible role of vitamin A intake. *Am J Clin Nutr* 86: 661–71, 2007.
84. Ip BC, Wang XD. Non-alcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma: implications for lycopene intervention. *Nutrients* 6: 124-162, 2014.
85. Bahcecioglu IH, Kuzu N, Metin K, *et al.* Lycopene prevents development of steatohepatitis in experimental nonalcoholic steatohepatitis model induced by high-fat diet, *Veterinary Medicine International*, 2010, <http://dx.doi.org/10.4061/2010/262179>
86. Ganji SH, Kukes GD, Lambrecht N. Therapeutic role of niacin in the prevention and regression of hepatic steatosis in rat model of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 306(4): 320-7, 2014.
87. Vos MB, McClain CJ. Nutrition and nonalcoholic fatty liver disease in children. *Current Gastroenterology Reports* 10: 308–315, 2008.
88. Polyzos SA, Kountouras J, Patsiaoura K. Serum homocysteine levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Annals Of Hepatology* 11(1): 68-76, 2012.
89. Hirsch S, Poniachick J, Avendaño M. Serum folate and homocysteine levels in obese females with non-alcoholic fatty liver. *Nutrition* 21(2): 137-41, 2005.
90. Frelut M, Emery-Fillon N, Guillaud J. Alanine amino transferase concentrations are linked to folate intakes and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism in obese adolescent girls. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 43: 234–239, 2006.
91. Koplay M, Erim G, Fuat O. Association between serum vitamin B12 levels and the degree of steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Investigative Medicine* 59(7): 1137-1140, 2011.
92. Wit NJW, Afman LA, Mensink M. Phenotyping the effect of diet on non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology* 57: 1370–1373, 2012.
93. Hashemi Kani A, Alavian SM, Esmailzadeh A. Dietary quality indices and biochemical parameters among patients with non alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Hepat Mon.* 13(7): 1-9, 2013.

94. Turecky L, Kupcova V, Szantova M. Serum magnesium levels in patients with alcoholic and non-alcoholic fatty liver. *Bratisl Lek Listy* 107(3): 58-61, 2006.
95. Patrick L. Nonalcoholic fatty liver disease: relationship to insulin sensitivity and oxidative stress. Treatment approaches using vitamin E, magnesium, and betaine. *Altern Med Rev* 7(4): 276-291, 2002.
96. Perlemuter G, Davit-Spraul A, Cosson C. Increase in liver antioxidant enzyme activities in non-alcoholic fatty liver disease *Liver International* [25\(5\)](#): 946–953, 2005.
97. Tiebosch MH, Dunning S, Rehman A. Glutathione and antioxidant enzymes serve complementary roles in protecting activated hepatic stellate cells against hydrogen peroxide-induced cell death. *Biochim Biophys Acta*. 1832(12): 2027-2034, 2013.
98. Aigner E, Strasser M, Haufe H. A role for low hepatic copper concentrations in nonalcoholic fatty liver disease *The American Journal of Gastroenterology* 105: 1978-1985, 2010.
99. Välimäki M, Alfthan G, Pikkarainen J. Blood and liver selenium concentrations in patients with liver diseases. *Clinica Chimica Acta* 166(2): 171-176, 1987.
100. Pan D, Huang H. Hair selenium levels in hepatic steatosis patients. [Biological Trace Element Research](#) 152(3): 305-309, 2013.
101. Yesilova Z, Yaman H, Oktenli C. Systemic Markers of Lipid Peroxidation and Antioxidants in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *The American Journal of Gastroenterology* 100: 850–855, 2005.
102. Eslami L, Merat S, Nasseri-Moghaddam S. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review. *Middle East Journal of Digestive Diseases* 1(2): 89-96, 2009.
103. Aller R, De Luis DA, Izaola O. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 15: 1090-1095, 2011.
104. İnanç N, Tuna Ş. Fitoöstrojenler ve sağlıktaki etkileri. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg* 2(2): 91-95, 2005.
105. Gudbrandsen OA, Wergedahl H, Berge RK. A casein diet added isoflavone-enriched soy protein favorably affects biomarkers of steatohepatitis in obese Zucker rats. *Nutrition* 25(5): 574-80, 2009.

106. Oliveira LPM, Jesús RP, Freire TO. Possible molecular mechanisms soy-mediated in preventing and treating nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Hosp.* 27(4): 991-998, 2012.
107. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med* 348: 2082-2090, 2003.
108. Gill HK, Wu GY. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: effects of weight loss and a review of popular diets. Are low carbohydrate diets the answer?. *World J Gastroenterol* 12(3): 345-353, 2006.
109. Işık AT, Mas MR, Cömert B. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında klinik tanı ve tedavi. *Güncel Gastroenteroloji* 9(1): 63-67, 2005.
110. Liu Y, Dai M, Bi Y. Active smoking, passive smoking, and risk of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population-based study in China. *J Epidemiol* 23(2): 115-121, 2013.
111. Bose M, Lambert JD, Ju J. The major green tea polyphenol, (-)-epigallocatechin-3-gallate, inhibits obesity, metabolic syndrome, and fatty liver disease in high-fat fed mice. *J. Nutr.* 138: 1677–1683, 2008.
112. Park HJ, Lee JY, Chung MY. Green tea extract suppresses NFkB activation and inflammatory responses in diet-induced obese rats with nonalcoholic steatohepatitis. *J. Nutr.* 142: 57–63, 2012.
113. Vitaglione P, Morisco F, Mazzone G. Coffee reduces liver damage in a rat model of steatohepatitis: the underlying mechanisms and the role of polyphenols and melanoidins. *Hepatology* 52: 1652-1661, 2010.
114. Gutiérrez-Grobo Y, Chávez-Tapia N, Sánchez-Valle V. High coffee intake is associated with lower grade nonalcoholic fatty liver disease: the role of peripheral antioxidant activity. *Annals of Hepatology* 11(3): 350-355, 2012.
115. Stanković MN, Mladenović D, Ninković M. The effects of α -lipoic acid on liver oxidative stress and free fatty acid composition in methionine-choline deficient diet-induced nafld. *Med Food* 17(2): 254-61, 2014.
116. World Health Organization. Obesity and Overweight Fact Sheet No:311, Geneva, WHO. Erişim:(<http://who.int/mediacentre/factsheets/fs3117en/print.html>).Erişim tarihi: 25/6/2014.
117. Han TS, Van Leer M, Seidell JC. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: Prevalence study in a random sample. *British Medical Journal*.311:1401-1405, 1995.

118. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Technical Report Series No: 829, Geneva, WHO, 2000. Erişim: (<http://www.who.int/healthinfo>). Erişim tarihi: 25/6/2014.
119. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric Standardization Reference Manual. Sixth Edition. Abridged ed. Champaign, IL: Human Kinetics Books, 1988.
120. Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Research in Nursing & Health* 13: 227-236, 1990.
121. Gren B, Fen T. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 25: 841-850, 2005.
122. Radu C, Grigorescu M, Crisan D. Prevalence and associated risk factors of non-alkoholic fatty liver disease in hospitalized patients. *J Gastrointestin Liver Dis* 17(3): 255-260, 2008.
123. Grattagliano I, Portincasa P, Palmieri VO. Managing nonalcoholic fatty liver disease. *Can Fam Physician* 53: 857-863, 2007.
124. Frith J, Day CP, Henderson E. Non-alkoholic fatty liver disease in older people. *Gerontology* 55: 607-13, 2009.
125. arlıoğlu A, Işık A, Trkay C. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan olgularımızın klinik zellikleri. *Yeni Tıp Dergisi* 24: 209-212, 2007.
126. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alkoholic fatty liver disease and non-alkoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 34: 274-285, 2011.
127. Boza C, Riquelme A, Ibanez L, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in obese patients undergoing gastric bypass. *Obes Surg* 15:1148-53, 2005.
128. Ong JP, Elariny H, Collantes R, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 15:310-5, 2005.
129. Kotronen A, Yki-Jarvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28(1): 27-38, 2008.
130. Kang H, Greenson JK, Omo JT. Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity, higher carbohydrate, and lower fat diet in patients with NAFLD. *Am J Gastroenterol* 101(10): 2247-2253, 2006.

131. Angelico F, Del Ben M, Conti R. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol* 90(3): 1578-82, 2005.
132. Puri P, Baillie RA, Wiest MM. A lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 46: 1081-1090, 2007.
133. Lopez-Suàrez A, Guerrero JM, Elvira-Gonzàles J. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with blood pressure in hypertensive and nonhypertensive individuals from the general population with normal levels of alanine aminotransferase. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 23(11): 1011-7, 2011.
134. Azzalini L, Ferrer E, Ramalho LN. Cigarette smoking exacerbates nonalcoholic fatty liver disease in obese rats. *Hepatology* 51(5): 1567-76, 2010.
135. Ponciano-Rodríguez G, Méndez Sánchez N. Cigarette smoking and fatty liver. *Annals of Hepatology* 9(2): 215-218, 2010.
136. Hamabe A, Uto H, Imamura Y. Impact of cigarette smoking on onset of nonalcoholic fatty liver disease over a 10-year period. *J Gastroenterol* 46(6): 769-78, 2011.
137. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R. Role of leisure-time physical activity nonalcoholic fatty liver disease: a population-based study. *Hepatology* 48: 1791-1798, 2008.
138. George AS, Bauman A, Johnston A. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 50: 68-76, 2009.
139. Finelli C, Tarantino G. Have guidelines addressing physical activity been established in nonalcoholic fatty liver disease?. *World J Gastroenterol* 18(46): 6790-6800, 2012.
140. Yasutake K, Kohjima M, Kotoh K. Dietary habits and behaviors associated with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 20(7): 1756-1767, 2014.
141. Ferolla SM, Abreu Ferrari TC, Pereira Lima ML. Dietary patterns in Brazilian patients with nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *Clinics* 68(1): 11-17, 2013.
142. Musso G, Gambino R, De Michieli F. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 37:367-372, 2003.
143. Solga S, Alkhuraishe AR, Clark JM. Dietary composition and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 49: 1578-1583, 2004.

144. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R *et al.* Long term nutritional intake and the risk for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based study, *J Hepatol*, 2007, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep>.
145. Cortez-Pinto H, Jesus L, Barros H. How different is the dietary pattern in nonalcoholic steatohepatitis patients? *Clin Nutr* 25: 816–823, 2006.
146. Mensink RP, Plat J, Schrauwen P. Diet and nonalcoholic fatty liver disease. *Current Opinion in Lipidology* 19: 25–29, 2008.
147. Karaoğlu MM. Yüksek fruktozlu mısır şurubu. *Gıda Mühendisliği Dergisi* 33: 1-12.
148. Nseir W, Nassar F, Assy N. Soft drinks consumption and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*, 16(21): 2579-2588, 2010.
149. Bray GA. Energy and fructose from beverages sweetened with sugar or high-fructose corn syrup pose a health risk for some people. *Adv. Nutr.* 4: 220–225, 2013.
150. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 42: 44-52, 2005.
151. Williamson RM, Price JF, Glancy S. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study. *Diabetes Care* 34: 1139–1144, 2011.
152. Hallsworth K, Thoma C, Moore S. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with higher levels of objectively measured sedentary behaviour and lower levels of physical activity than matched healthy controls. *Gastroenterology* 0: 1–8, 2014.
153. Fintini D, Pietrobattista A, Morino G. Energy expenditure and insulin sensitivity evaluation in obese children affected by hepatosteatois. *Pediatr Obes.* 7(2): 7-14, 2012.
154. Tarantino G, Marra M, Contaldo F. Basal metabolic rate in morbidly obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Invest Med* 31(1): 24-29, 2008.


EK 1: Etik Kurul Onayı


BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

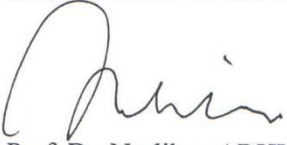
KARAR

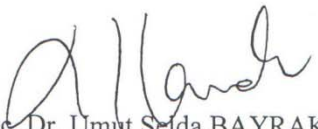
KARAR TARİHİ	KARAR SAYISI	PROJE NO
20/03/2013	13/34	KA13/55

Sağlık Bilimleri Enstitüsü / Beslenme ve Diyetetik Yüksek Lisans Programı öğrencisi Pınar Kıvanç tarafından yürütülecek olan KA13/55 nolu ve "Karaciğer yağlanması olan hastaların beslenme alışkanlıkları ile antropometrik ölçümlerin belirlenmesi" başlıklı araştırma projesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelendi ve etik açıdan uygun olduğuna karar verildi.


• Prof. Dr. Hakan ÖZKARDEŞ


• Prof. Dr. Füsün ÖNER EYÜBOĞLU


• Prof. Dr. Neslihan ARHUN


• Doç. Dr. Umut Selda BAYRAKÇI

Katılmadı (Yurt dışında)
• Prof. Dr. Araş PİRAT

Katılmadı.
• Prof. Dr. Hulusi B. ZEYNELOĞLU

Katılmadı,
• Doç. Dr. H. Seyra ERBEK


• Öğr. Gör. Dr. Rifat Vedat YILDIRIM

EK 2: Anket Formu

KARACİĞER YAĞLANMASI OLAN HASTALARIN BESLENME ALIŞKANLIKLARI İLE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİNİN BELİRLENMESİ ANKET FORMU

ANKET NO:.....

UYGULAMA TARİHİ:.....

I. TANIMLAYICI BİLGİLER

- 1) Ad-
Soyad:.....
- 2) Yaş:.....
- 3) Cinsiyetiniz:
 - Erkek
 - Kadın
- 4) Eğitim düzeyiniz:
 - Okur yazar değil
 - Okur yazar
 - İlkokul
 - Ortaokul
 - Lise
 - Üniversite ve üzeri
- 5) Mesleğiniz:.....
- 6) Medeni Durumunuz:
 - Bekar
 - Evli
 - Dul/Boşanmış

II. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

- 7) Vücut ağırlığı (kg):
- 8) Boy uzunluğu (m):
- 9) BKİ (kg/m²):
- 10) Bel çevresi (cm):
- 11) Kalça çevresi (cm):
- 12) Bel kalça oranı:

Vücut Analizi:

Yağsız vücut kütlesi, kg :.....
Yağsız vücut kütlesi, % :.....
Vücut yağ kütlesi, kg :.....
Vücut yağ kütlesi, % :.....
Su oranı, % :.....

III. GENEL SAĞLIK BİLGİLERİ

13) Karaciğer yağlanması dışında herhangi bir hastalığa sahip misiniz ?

- Evet
 Hayır

14) Evet ise karaciğer yağlanmasıyla beraber aşağıdaki hastalıklardan hangisine sahipsiniz ? (Birden fazla işaretlenebilir.)

- Diyabet
 İnsülin Direnci
 Bozulmuş glikoz toleransı
 Hipertansiyon
 Hiperlipidemi/Hiperkolesterolemi
 Hipertrigliseridemi
 Kalp Hastalığı
 Obezite
 Hipotiroidi
 Diğer(belirtiniz).....

15) Sigara kullanıyor musunuz ?

- Evet Hayır

16) Cevabınız evet ise, ne kadar süredir sigara içiyorsunuz ? yıl

17) Cevabınız evet ise günde kaç adet sigara içiyorsunuz ? adet

18) Alkol kullanıyor musunuz ?

- Evet
 Hayır

19) Cevabınız evet ise, ne miktarda, ne sıklıkla ve hangi tür alkolü tüketiyorsunuz?

Alkol Çeşitleri	Miktar	Tüketim Sıklığı
Bira		
Rakı, Vodka Cin		
Viski		
Şarap		
Diğer.....		

20) Sürekli kullandığınız bir ilaç var mı ?

- Evet
 Hayır

21) Cevabınız evet ise hangi ilaçları kullanmaktasınız?

..... /gün
..... /gün

22) Düzenli olarak vitamin mineral desteği kullanıyor musunuz?

- Evet
 Hayır

23) Cevabınız evet ise adını ve kullanım şeklini belirtiniz.

..... /gün
..... /gün

24) Son 6 ay içinde istemli ya da istemsiz ayda 5 kg'dan fazla ağırlık kaybınız oldu mu ?

- Evet
 Hayır

25) Şimdiye kadar olan en yüksek ağırlığınız nedir ? kg

26) Şimdiye kadar olan en düşük ağırlığınız nedir ? kg

27) Popüler zayıflama diyetlerini uyguladınız mı ?

- Evet
 Hayır

28) Evet ise ne kadar kilo kaybınız oldu ? kg

29) Uyguladığınız popüler diyet sonucu verdiğiniz kiloları geri aldınız mı ?

- Evet
 Hayır

30) Düzenli olarak fiziksel aktivite yapıyor musunuz?

- Evet Hayır

31) Cevabınız evet ise, türünü, sıklığını ve süresini belirtiniz.

.....saatgün / haftada

32) Menopoz döneminde iseniz menopoza girme yaşıınız: _____

33) Menopoza girme nedeninizi belirtiniz.

- Doğal İlaçlar Cerrahi Diğer _____

34) Doğum yaptınız mı?

- Evet Hayır

35) İlk gebelik yaşıınız: _____

36) Toplam gebelik sayınız: _____

37) Gebelik süresince ağırlık artışı miktarı: _____ kg
38) Günde kaç dakika güneş ışığı altında kalırsınız ? _____ dakika/gün

39) Probiyotik ürünler kullanır mısınız ?

Evet Hayır

40) Cevabınız evet ise ne miktarda, ne sıklıkta tüketiyorsunuz ?

Miktar: Tüketim sıklığı:.....

41) Gece ne kadar uyursunuz?

.....

42) Düzenli olarak stres altında mısınız ?

Evet
 Hayır

IV. BESLENME ALIŞKANLIKLARI

43) Günde kaç ana ve ara öğün tüketirsiniz ?

Ana öğün sayısı:.....
 Ara öğün sayısı:.....

44) Öğün atlar mısınız? Evet Hayır

45) Cevabınız evet ise sıklıkla hangi öğün veya öğünleri atlıyorsunuz? (Birden fazla seçeneği seçebilirsiniz.)

Sabah Kuşluk Öğle ikindi Akşam Gece

46) Dışarda ne sıklıkla yemek yersiniz ?

Her gün
 Haftada birkaç kez
 15 günde birkaç kez
 Ayda birkaç kez
 Diğer(belirtiniz).....

47) Yemek yeme hızınız nasıldır?

Yavaş Orta Hızlı Çok Hızlı

48) İştahınızı 1 ile 10 arasında numaralandırmanız istense hangi rakamı işaretlerdiniz?



49) Yemeklerinizi nasıl tüketirsiniz?

- Tuzsuz Az tuzlu Normal tuzlu Çok Tuzlu

50) Yemeklerinize ekstra tuz ilave eder misiniz?

- Evet Hayır

51) Günde ne kadar su tüketiyorsunuz? _____ bardak/litre

52) Akşam yemeğinizi genellikle saat kaçta yersiniz?

53) Akşam yemeğinden sonra yiyecek/içecek tüketir misiniz?

- Evet Hayır

54) Cevabınız evet ise, genellikle ne tür yiyecek ve içecek tüketirsiniz?

.....
.....

55) Şeker ve şekerli yiyecek ve içeceklere karşı aşırı istek duyar mısınız?

- Evet (belirtiniz)
 Hayır

56) Gece uykudan uyanıp yiyecek içecek tüketir misiniz?

- Evet (belirtiniz).....
 Hayır

57) Yapay tatlandırıcıları kullanır mısınız ?

- Evet
 Hayır

58) Evet ise türünü, sıklığını ve tüketim miktarını belirtiniz.

Türü:.....

Miktarı:.....

Sıklığı:.....

EK 3 Besin Tüketim Sıklığı Formu

BESİNLER	KOD	TÜKETİM		TÜKETİM SIKLIĞI							MİKTAR		
		Evet	hayır	Her öğün	Her gün	Haftada 1 kez	Haftada 2-3	Haftada 3-4	Haftada 5-6	Ayda 2-3 kez	Ayda 1 ve	Ölçü	Ağırlık/hacim
Süt -tam yağlı													
Süt-yarım yağlı													
Süt-light													
Yoğurt-tam yağlı													
Yoğurt-yarım yağlı													
Yoğurt-light													
Probiyotik yoğurt-sade													
Probiyotik yoğurt-meyveli													
Beyaz Peynir (koyun, inek, keçi)													
Beyaz peynir-light													
Kaşar Peynir (taze,eski)													
Kaşar peynir-light													
Krem peyniri													
Ayran													
Kefir													
Kırmızı et (dana)													
Kırmızı et (kuzu, koyun)													
Tavuk-bütün													
Tavuk, derili													
Tavuk, derisiz													
Hindi, derili													
Hindi, derisiz													
Balık (küçük)													
Balık (büyük)													
Deniz ürünleri(.....)													
Dana salam-sosis (...)													
Sucuk (...../.....)													
Sakatatlar (.....)													
Fast-food (.....)													
Yumurta													
Yağlı tohumlar (ceviz)													
Yağlı tohumlar (fındık, badem, fıstık)													
Ay/kabak çekirdeği													
Çerezler (kaju,mısır kavurğa vb.)													
Kurubaklagiller													

EK 3 Besin Tüketim Sıklığı Formu (devam)

BESİNLER	KOD	TÜKETİM		TÜKETİM SIKLIĞI							MİKTAR		
		Evet	hayır	Her öğün	Her gün	Haftada 1 kez	Haftada 2-3	Haftada 3-4	Haftada 5-6	Ayda 2-3 kez	Ayda 1 ve	Ölçü	Ağırlık/hacim
Ekmek, beyaz													
Ekmek, esmer													
Ekmek, tam buğday													
Ekmek, yulaf-çavdar													
Ekmek, kepekli													
Ekmek, mısır													
Bazlama,beyaz/esmer un													
Makarna, erişte													
Pirinç													
Bulgur													
Hamur işleri(.....)													
Bisküvi													
Pasta													
Kek													
Yeşil yapraklı sebzeler													
Sarı sebzeler													
Patates													
Domates													
Havuç													
Diğer sebzeler(.....)													
Turunçgiller													
Yaz meyveleri(.....)													
Diğer (.....)													
Kurutulmuş meyveler													
Zeytin													
Zeytinyağı													
Fındık yağı													
Ayçiçek yağı													
Mısırözü yağı													
Kanola yağı													
Soya yağı													
Diğer (.....)													
Margarin													
Tereyağı													
Şeker, çay													
Şeker, kahve													
Şeker, tatlılar													
Reçel/marmelat													
Bal													
Pekmez													
Çikolata (bitter, sütü)													

EK 3 Besin Tüketim Sıklığı Formu (devam)

BESİNLER	KOD	TÜKETİM		TÜKETİM SIKLIĞI								MİKTAR	
		Evet	hayır	Her gün	Her gün	Haftada 1 kez	Haftada 2-3	Haftada 3-4	Haftada 5-6	Ayda 2-3 kez	Ayda 1 ve	Ölçü	Ağırlık/hacim
Sütlü tatlılar													
Hamur tatlıları													
Dondurma													
Su													
Siyah çay													
Yeşil çay													
Bitki çayları													
Türk kahvesi													
Nescafe													
Hazır toz kahveler													
Boza, sahlep													
Hazır meyve suları													
Taze meyve suları													
Toz meyve suları													
Taze sebze suları													
Gazlı içecekler (.....)													
Enerji içecekleri													
Maden suyu													
Soda													
Alkollü içecekler (...)													
Kahvaltılık gevrekler													
Krema/süt tozu													
Hazır soslar													
Mayonez													
Ketçap													
Et suyu tableti													
Hazır çorbalar													
Dondurulmuş gıdalar													
Konserve gıdalar													
Turşu, salamura													
Patates cipsi													
Patlamış mısır													
Diğer(.....)													

EK 4: Antropometrik Ölçümler

ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER		
		BİRİM
Yaş		yıl
Boy Uzunluğu		cm
Şu Anki Vücut Ağırlığı		kg
Beden Kütle İndeksi (BKİ)		kg/m ²
Bel Çevresi		
Kalça Çevresi		cm
Bel Kalça Oranı		cm
Vücut Yağ Oranı		%
Vücut Yağ Kütlesi		kg
Vücut Kas Oranı		%
Vücut Kas Kütlesi		kg
Vücut Su Oranı		%

EK 5: Fiziksel Aktivite Saptama Formu

Aktiviteler	Süre (saat)	Enerji maliyeti	Toplam maliyet (kkal)
Uyku	×1.0	=
Kişisel bakım (el,yüz, banyo vb)	×2.3	=
Yemek yeme	×1.5	=
Yemek pişirme	×2.1	=
Oturma, oturarak çalışma	×1.5	=
Ev işleri, hafif düzeyde	×2.8	=
Ev işleri, orta düzeyde	×3.7	=
Ayakta gezinme (alışveriş vb)	×2.2	=
Uzanıp dinlenme	×1.2	=
Araba kullanma	×2.0	=
Toplu taşıma araçları kullanma	×1.2	=
Yürüyüş,yavaş, yük taşımadan	×3.2	=
Yürüyüş,10 kg yük taşıma	×3.5	=
Bahçe işleri, hafif, (makine kullanmadan)	×1.6	=
Bahçe işleri, ağır, makine kullanmadan	×4.1	=
Boş zaman aktiviteleri (TV, Bilgisayar vb.)	×1.4	=
Spor aktiviteleri (.....)	×	=
TOPLAM	24 saat		=

Aktivite faktörü =/24=

BMH hesabı:

Yaş (yıl)	BMH-kkal/gün	
	Erkek	Kadın
18-30	15.057 × ağırlık (kg) + 692.2	14.818 × ağırlık(kg) + 486.6
30-60	11.472 × ağırlık(kg) + 873.1	8.126 × ağırlık(kg) + 845.6
≥60	11.711 × ağırlık (kg) + 587.7	9.082 × ağırlık (kg) + 658.5

GÜNLÜK ENERJİ HARCAMASI: aktivite faktörü × BMH=kkal /gün

EK 6: Biyokimyasal Bulgular Sonuç Formu

BİYOKİMYASAL BULGULAR SONUÇ FORMU		
	SONUÇ	REFERANS ARALIĞI
AKŞ		70-100 mg/dL
İnsülin		2.6-27 µU/mL
HbA1c(%)		4.5-5.7
ALT		8-40 U/L
AST		12-40 U/L
T.Kolesterol		<200 mg/dL
LDL		60-130 mg/dL
HDL		>40 mg/dL
TG		<150 mg/dL
Ürik Asit		2.4-6 mg/dL
B12 Vitamini		210-910 pg/mL
Ferritin		13-150 ng/mL
Hemoglobin		12-16 g/dL
TSH		0.27-4.7 µU/Ml
CRP		0-5 mg/L