

**T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
DAHİLİYE ANABİLİM DALI**

**ALKOL KULLANIMINA BAĞLI OLMAYAN YAĞLI  
KARACİĞER (NAYKH)'Lİ HASTALARDA, ANTI-OKSİDANLARDAN  
ZENGİN ORTA ASYA-RUSYA GELENEKSEL DİYETİNİN  
KLİNİK BELİRTİLERE VE MİTOKONDRIAL FONKSİYONLARA ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Ayşenur KARAGÖL**

**SAMSUN-2012**



**T.C.**  
**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**DAHİLİYE ANABİLİM DALI**

**ALKOL KULLANIMINA BAĞLI OLMAYAN YAĞLI**  
**KARACİĞER (NAYKH)'Lİ HASTALARDA, ANTI-OKSİDANLARDAN**  
**ZENGİN ORTA ASYA-RUSYA GELENEKSEL DİYETİNİN**  
**KLİNİK BELİRTİLERE VE MİTOKONDRIAL FONKSİYONLARA ETKİSİ**

;

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ayşenur KARAGÖL**

**TEZ DANIŞMANI**

**Yrd. Doç. Dr. İbrahim GÖREN**

**SAMSUN-2012**

## **TEŞEKKÜR**

Tezimin hazırlık aşamasında çok fazla emeği geçen ve tez konumun fikir kaynağı olan sayın hocam Prof.Dr. Tülay BAKIR'a tezimdeki katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

Tez danışmanım Yrd.Doç.Dr. İbrahim GÖREN'e, tezimde yardımcı araştırmacı olan Biyokimya AB.D'den Yrd.Doç.Dr. Hasan ALAÇAM'a, Radyoloji A.B.D.'den Uz.Dr. Çınar BALÇIK'a teşekkürlerimi sunarım.

Proje çalışmamda doğru yönlendirmeleriyle bana destek olan Enfeksiyon Hastalıkları AB.D'den sayın hocam Prof.Dr.Şaban ESEN'e çok teşekkür ederim.

Ayrıca benim bu konuma gelmemde, yetişmemde en büyük katkıyı yapan anneme ve babama minnetlerimi sunar, kardeşlerime ve yeğenlerime hayatıma kattıkları mutluluktan dolayı teşekkür ederim.

Dr. Ayşenur KARAGÖL

## İÇİNDEKİLER

|   |      |
|---|------|
| TEŞEKKÜR  | i    |
| İÇİNDEKİLER                                     | ii   |
| KISALTMALAR                                     | v    |
| TABLolar VE ŞEKİLLER                            | viii |
| ÖZET  | x    |
| ABSTRACT  | xi   |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ.                                | 1    |
| 2.GENEL BİLGİLER                                | 4    |
| 2.1.Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanımı | 4    |
| 2.2. Epidemiyoloji ve Prevelans                 | 5    |
| 2.3.Etyoloji                                    | 6    |
| 2.4.Patogenez                                   | 8    |
| 2.4.1.İki Vuruş Hipotezi                        | 8    |
| 2.4.2.İlk Vuruş                                 | 9    |
| 2.4.3.İkinci Vuruş                              | 12   |
| 2.4.4. Malondialdehit (MDA)                     | 12   |
| 2.5.Tanı  | 14   |
| 2.5.1.Klinik ve Laboratuvar özellikleri         | 14   |
| 2.5.2.Radyolojik Görüntüleme                    | 15   |
| 2.5.2.1.USG                                     | 15   |
| 2.5.2.2.BT VE MRI                               | 15   |

|   |    |
|---|----|
| 2.5.3.Histoloji                                     | 16 |
| 2.6.Tedavi  | 17 |
| 2.6.1.Eşlik Eden Durumların Tedavisi                | 18 |
| 2.6.1.1.Metabolik ve Kalıtsal Durumlar              | 18 |
| 2.6.1.2.Kilo Verme                                  | 18 |
| 2.6.1.3.İnsülin Direncinin Tedavisi                 | 18 |
| 2.6.1.4. Lipit Düşürücü Ajanlar                     | 19 |
| 2.6.2.Antioksidan Ajanlar                           | 19 |
| 2.6.2.1.Ursodeoksikolik Asit (UDKA)                 | 19 |
| 2.6.2.2.Vitamin E                                   | 19 |
| 2.6.2.3.N-Asetil Sistein                            | 20 |
| 2.6.3. Sitokinler                                   | 21 |
| 2.6.4.Demir Yükünün Azaltılması                     | 21 |
| 2.6.5.Karaciğer Transplantasyonu                    | 21 |
| 2.7.Geleneksel Orta Asya-Rusya Hepatosteatoz Diyeti | 22 |
| 2.7.1.Tam Tahıllı Ekmek ve Kepek Ekmeği             | 22 |
| 2.7.2.Elma  | 24 |
| 2.7.3.Yoğurt  | 26 |
| 2.7.4.Greyfurt                                      | 29 |
| 2.7.5.Egzersiz                                      | 30 |
| 2.7.6.Sebzeler                                      | 30 |
| 2.7.7.Yeşil Çay                                     | 31 |

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| 3.MATERYAL VE METOD              | 33 |
| 3.1. Diyet İçeriği ve Uygulanışı | 36 |
| 3.2.İstatistiksel İncelemeler    | 38 |
| 4.BULGULAR                       | 39 |
| 5.TARTIŞMA ve SONUÇ              | 54 |
| 6.KAYNAKLAR                      | 62 |

## KISALTMALAR

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| <b>HS</b>                       | : Hepatosteatoz                           |
| <b>AST</b>                      | : Aspartat aminotransferaz                |
| <b>ALT</b>                      | : Alanin aminotransferaz                  |
| <b>NAYKH</b>                    | : Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı   |
| <b>NASH</b>                     | : Non-alkolik steatohepatit               |
| <b>TPN</b>                      | : Total parenteral nutrisyon              |
| <b>MDA</b>                      | : Malondialdehit                          |
| <b>YD</b>                       | : Yağ Dokusu                              |
| <b>TNF- <math>\alpha</math></b> | : Tümör nekrotizan faktör- $\alpha$       |
| <b>IL</b>                       | : İnterlökin                              |
| <b>ALP</b>                      | : Alkaleen fosfataz                       |
| <b>GGT</b>                      | : Gama glutamil transferaz                |
| <b>PMRS</b>                     | : Proton manyetik rezonans spektroskopisi |
| <b>BT</b>                       | : Bilgisayarlı Tomografi                  |
| <b>MRI</b>                      | : Manyetik rezonans incelenmesi           |
| <b>VKİ</b>                      | : Vücut kitle indeksi                     |
| <b>UDCA</b>                     | : Ursodeoksikolik asid                    |



|                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| <b>HNE</b>                        | : 4-hidroksi 2-nonenal                         |
| <b>CPT</b>                        | : Carnitine palmitoyl transferase              |
| <b>FFA</b>                        | : Serbest yağ asiti                            |
| <b>NEFA</b>                       | : Non esterifiye yağ asiti                     |
| <b>MTP</b>                        | : Mitochondrial trifunctional protein          |
| <b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b>  | : Süperoksit anyonu                            |
| <b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b> | : Hidrojen peroksit                            |
| <b>OH<sup>-</sup></b>             | : Hidroksil iyonu                              |
| <b>PUFA</b>                       | : Poliansatüre yağ asiti                       |
| <b>ROS</b>                        | : Reaktif oksijen radikalleri                  |
| <b>PPAR</b>                       | : Peroxisome prolifator-activated reseptor     |
| <b>SREBP</b>                      | : Sterol Regulatory Element Binding Protein    |
| <b>ChREBP</b>                     | : Carbohydrate responseelement-binding protein |
| <b>LDL</b>                        | : Düşük Dansiteli Lipoprotein                  |
| <b>HDL</b>                        | : Yüksek dansiteli lipoprotein                 |
| <b>TK</b>                         | : Total kolesterol                             |
| <b>TG</b>                         | : Trigliserid                                  |
| <b>TAG</b>                        | : Triaçilgliserol                              |
| <b>ACE</b>                        | : Anjiotensin Converting Enzim                 |
| <b>PTH</b>                        | : Parathormon                                  |
| <b>DZAA</b>                       | : Dallı zincirli aminoasit                     |
| <b>UCP</b>                        | : Uncoupling protein                           |

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| <b>ACAT</b>                      | : Ail KoA kolestrol ail transferaz         |
| <b>SYD</b>                       | : Subkutanöz Yağ Dokusu                      |
| <b>VYD</b>                       | : Visseral Yağ Dokusu                        |
| <b>Alb</b>                       | : Albumin                                    |
| <b>EK</b>                        | : Epikateşin                                 |
| <b>EGK</b>                       | : Epigallokateşin                            |
| <b>EKG</b>                       | : Epikateşin gallat                          |
| <b>EGKG</b>                      | : Epigallokateşin gallat                     |
| <b>SOD</b>                       | : Süperoksitdismutaz                         |
| <b>CRP</b>                       | : C Reaktif Protein                          |
| <b>11 <math>\beta</math>-HSD</b> | : 11- $\beta$ Hidroksi- steroid dehidrogenaz |
| <b>TAS</b>                       | : Total Antioksidan Kapasite                 |
| <b>ÜA</b>                        | : Ürik Asit                                  |
| <b>Cre</b>                       | : Kreatinin                                  |
| <b>SH</b>                        | : Steatohepatit                              |

## TABLolar VE ŞEKİLLER

|                 |    |
|-----------------|----|
| Tablo-1 : ..... | 34 |
| Tablo-2 : ..... | 37 |
| Tablo-3 : ..... | 39 |
| Tablo-4 : ..... | 39 |
| Tablo-5 : ..... | 40 |
| Tablo-6 : ..... | 40 |
| Tablo-7 : ..... | 41 |
| Tablo-8 : ..... | 42 |
| Tablo-9 : ..... | 44 |
| Tablo-10: ..... | 46 |
| Tablo-11: ..... | 50 |
| Tablo-12: ..... | 52 |
| Tablo-13: ..... | 53 |
| Tablo-14.....   | 53 |

|                |    |
|----------------|----|
| Şekil- 1 ..... | 8  |
| Şekil- 2 ..... | 27 |
| Şekil-3 .....  | 43 |
| Şekil-4 .....  | 43 |
| Şekil-5 .....  | 44 |
| Şekil-6 .....  | 45 |
| Şekil-7 .....  | 46 |
| Şekil-8 .....  | 47 |
| Şekil-9 .....  | 47 |
| Şekil-10.....  | 48 |
| Şekil-11 ..... | 49 |
| Şekil-12 ..... | 50 |
| Şekil-13 ..... | 51 |

## ÖZET

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı anlamlı alkol kullanmayanlarda görülen, genellikle şişmanlık, diabet, insülin direnci ve kan yağlarındaki yükseklikten kaynaklanan kronik karaciğer hastalığı nedeni ve önemli bir toplum sağlığı sorunudur. Diyet ve hayat tarzı düzenlemesi, antioksidan ve insülin duyarlılığını artırıcı ajanlardan yararlanılmakla beraber kesinleşmiş bir tedavisi yoktur. Biz Orta Asya ve Rusyada uygulanan geleneksel bir diyet ve yaşam tarzının NAYKH üzerine iyileştirici etkilerini araştırdık.

Çalışmaya, 2010–2012 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran, diğer karaciğer hastalıkları dışlandıktan sonra NAYKH tanısı konulan 21-60 yaşlarında (ortalama 45.3) 47 hasta (21 erkek, 26 kadın) alındı. OMÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan ve hastalardan yazılı onam alındı.

Hastalar 21 gün antioksidan gıdalardan zengin, düşük kalorili, (elma, greyfurt, yeşilçay, yoğurt, patates hariç çiğ ve yağsız tuzsuz pişmiş tüm sebzeler), tam tahıllı ya da kepekli diyet ve hafif egzersiz programına alındı. Diyetin 16-18. günlerinde yalnız greyfurt suyu ve elma ve 18. günü akşamı bir defada 250ml. zeytinyağı içirildi. Diyetten önce ve sonra kilo, VKİ, bel-kalça çevresi ve oran, USG ile karaciğer boyutu ve hepatosteatoz derecesi, AKŞ, AST, ALT, GGT, ALP, T.Kolestrol, LDL, TG, HDL, Alb, Ürik asit ve bir lipit peroksidasyon ürünü olan MDA (Malondialdehit)'ya düzeyi araştırıldı. HDL ve Alb hariç hepsinde istatistiksel anlamlı azalma saptandı. MDA ve diğer parametreler arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

Orta Asya ve Rusyada uygulanan geleneksel diyet ve yaşam tarzı düzenlemesinin NAYKH ve metabolik parametreler üzerine iyileştirici etkilerini gösterdik. Çalışmamızın kısa süreli olması kompliyans için güçlü bir özelliğidir. Bununla beraber kontrollü ve daha çok katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## ABSRTACT

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), seen among people who don't consume alcohol and that derived usually from obesity, diabetes mellitus, insulin resistance and high levels of serum lipid parameters, is a cause of chronic liver disease and a crucial community-health issue. Regulating diet and lifestyle with antioxidants and agents increasing insulin sensitivity may be beneficial, however there is no current definitive treatment choice. In this study; we examined the therapeutic effects of a traditional diet and lifestyle used in Middle Asia and Russia.

This study included 47 (21 male, 26 female) patients, with age range between 21 and 60 years (mean age 45.3 years), who referred to Ondokuzmayis University Medical Faculty Hospital Gastroenterology Outpatient Clinic and diagnosed as NAFLD, after the exclusion of other liver diaseases, between 2010 and 2012. A written informed consent was taken from patients and ethical committee.

Patients underwent a 21-day diet program, rich from antioxidant food, with low calorie (apple, grapefruit, gren tea, yoghurt, patato were excluded and all vegetables uncooked and also cooked fat-free and salt-free) and consisted of whole cereal or wheat diet and also they were included in a mild exercise program. They were given only grapefruit juice and apple on days between 16 and 18 and on the 18th evening, they were drunk 250 mL olive oil at once. Weight, BMI, waist-hip circumference and ratio, liver size and degree of hepatosteatosi by ultrasonography, serum fasting glucose, AST, ALT, GGT, ALP, total cholesterol, LDL, triglyceride, HDL, albumin, creatinin, uric acid and the level of MDA (malondialdehyde), a product of lipid peroxidation, were examined. Except for HDL, creatinin and albumin; all parameters had decrease patern that were statistically significant. There were no statistically significant relationship between MDA and the other parameters.

We showed the therapeutic effects of the setting of diet and lifestyle carried out in Middle Asia and Russia on NAFLD and metabolic parameters. The short duration of the study is a powerful characteristic for the compliance. However; controlled studies with large participation are required.

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) önemli miktarda alkol kullanmayanlarda görülen ve alkole bağlı yağlı karaciğer hastalığının histolojik özelliklerini gösteren bir durumdur. Başlıca şişmanlık, diabetes ve kan yağlarındaki yükseklikten kaynaklanır (1,2). NAYKH, iki ayrı hastalığı bir arada ifade etmek için kullanılır: Birincisi inflamasyon ve fibrozisin eşlik etmediği sadece yağlı karaciğer (NAYK), diğeri ise steatoz ile birlikte nekroinflamatuvar aktivitenin olduğu nonalkolik steatohepatittir (NASH) (3). NAYKH kesin tanısı için diğerkronik karaciğer hastalıklarının; özellikle aşırı alkol tüketiminin ve serolojik olarak tanımlanabilir diğerkaraciğer hastalıklarının dışlanması şarttır (4).

NAYKH'nın doğal seyri histolojik tipine göre farklılık gösterir. Sadece yağlı karaciğer hastalığında genelde benign bir klinik gidiş vardır, bugünkü bilgiler eşliğinde kronik hepatit veya fibrozise ilerleme göstermemektedir. NASH'de ise tanı konduğu anda bile birçok hastada yerleşmiş kronik karaciğer hasarı ve hatta siroz gözlenmektedir. Obez hastalarda ve tip-2 diabetli hastalarda NAYKH %70-80 bulunur, %25-70 oranında NASH ve fibrozise ilerleyebilir (5,6).

Bir çalışmada NAYKH hastalarının %47'sinin NASH'e ilerlediği ve bu hastaların, %25-50'sinde 8-13 yılda fibroz veya siroza ilerlediği izlenmiştir. NAYKH'ye bağlı sirozda 10 yıllık survey çok düşüktür: Hastaların %50'si karaciğer nakli gerektirir, %20'si karaciğer kaynaklı komplikasyonlardan hayatını kaybeder ve %7'sinde hepatoselüler karsinom gelişir (7).

Dünya çapında çocuklarda obezitenin artmasına paralel olarak son üç dekatta çocuklarda da NAYKH insidansı artmıştır (8). Bu durum kardiovasküler risk faktörleri, ateroskleroz, karotis intima-media kalınlığı ile yakından ilişkilidir (9). Son çalışmalarda çocuklarda NAYKH'nin son dönem karaciğer hastalığına ilerlediği ve ölüme neden olduğu görülmüştür (10). NAYKH patogenezinde karaciğerde yağ birikimini izleyen oksidatif stres, lipit peroksidasyon anormallikleri, mitokondrial fonksiyon bozuklukları, sitokinler (tümör nekrozis faktör; TNF- $\alpha$ ) ve hormonal etkilerin sonucunda (adinopektin, leptin) inflamasyon ve fibrozis yer almaktadır (11,12).

Obez erişkinlerde ve çocuklarda kilo verdikten sonra karaciğer test sonuçları hemen hemen daima düzelir.

Ancak hızlı kilo kaybında periferik yağ dokusundan karaciğere gelen yağ asitleri artarak hepatostatoza ve NASH' a neden olur, nekroinflamasyonun ve fibrozun derecesi kötüleşebilir (13,14). Bu yüzden zayıflamanın sürati önemlidir fakat bu konuda saptanmış belli bir kilo verme miktarı yoktur. Bazı çalışmalarda haftada 1600 mg' a kadar sorun çıkmayacağı bildirilmiştir (15).

Pioglitazon, rosiglitazon, metformin, betain ve UDKA (Ursodeoksikolik asit) yapılan çalışmalarda karaciğer testleri sonuçlarında ve histolojik bulgularda düzelme sağlanmıştır. Gemfibrozil, klofibrat, prabukol, E vitamini, N-asetilsistein ile karaciğer testlerinde düzelme gösterilmiştir. Diğer yandan, hiçbir ilacın kilo kaybından bağımsız olarak karaciğer hasarını azalttığı veya giderdiği ispatlanmamıştır (16). Hastalığın ilerlemesini önleyen veya iyileşmesini sağlayan konsensus oluşmuş etkili bir tedavi yoktur.

NASH tedavisi için kullanılacak çok etkin bir ilaç tedavisi henüz yoktur. İnsülin rezistansı, hiperlipidemi, oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunun düzeltilmesini esas alan ilaç tedavilerine sıklıkla başvurulmaktadır. Pioglitazon, rosiglitazon, metformin, betain ve UDKA ile yapılan yapılan çalışmalarda karaciğer testleri sonuçlarında ve histolojik bulgularda düzelme sağlanmıştır. Gemfibrozil, klofibrat, prabukol, E vitamini, N-asetilsistein ile karaciğer testlerinde düzelme gösterilmiştir. Diğer yandan, hiçbir ilacın kilo kaybından bağımsız olarak karaciğer hasarını azalttığı veya giderdiği ispatlanmamıştır (16). Hastalığın ilerlemesini önleyen veya iyileşmesini sağlayan konsensus oluşmuş etkili ilaç tedavi yoktur.

Toplum sağlığını tehdit eden ve geniş epidemiyolojik dağılım gösteren bu hastalıkta halen en etkili tedavi yöntemi diyet ve egzersiz uygulanmasıdır. Diyet ve egzersizin yaşam stilinin modifikasyonu çerçevesinde uygulanması başarı için en önemli koşuldur. Besin seçenekleri egzersize göre daha geniş seçenek imkanı verir. Ancak tedavi amaçlı "düşük kalorili diyet" kilo fazlalığı olan kişilerin çoğunun birden fazla uyguladıkları yöntemdir. Hastala Bu diyeti yaşam stilinin değişmesine götüremedikleri için tekrar eski durumlarına dönerler. Bu hastalar artık çoğunlukla, diyetten beklentileri azalmış, diyeti yapabilme motivasyonları azalmış, fakat karaciğer hastalıkları bu çabanın tekrar gösterilmesi gereğini devam ettirmektedir.



Bu hastalara, kısa sürede sonuç alabilecekleri, doğal yiyeceklerin tüketildiği, ani ve dengesiz kilo kaybına yol açmayan, klinik olarak iyi sonuç verebilecek, aynı zamanda biyokimyasal parametreler düzelmenin de desteklediği, karaciğer yağ metabolizmasını ve özellikle mitokondri fonksiyonlarını rahatlatacak bir diyet programına ihtiyaç vardır.

Biz bu çalışmada Rusya-Orta Asya bölgesinde NAYKH de kullanılan üç haftalık geleneksel bir diyeti NAYKH ve beraberindeki metabolik bozukluklara, aşırı kilonun antropometrik parametrelerine, lipid peroksidasyonu üzerine düzeltici etkileri olduğunu düşünerek araştırmak istedik. Bu diyet antioksidanlardan zengin öğelerden (Tam tahıllı buğday ekmeği, kepek ekmeği, elma, kırmızı greyfurt, yeşil çay, patates hariç tüm sebzeler, yoğurt ve az miktarda portakal suyu) oluşmakta ve ortalama 1400-1600 kcal içermektedir. Sadece elma ve/veya elması ile greyfurt suyu içildiği 2 gün diyetin kalorisi 960 kcal düşerken, zeytinyağı ve meyve suyu tüketilen diyetin 18. Günü kalori 3310'a yükselmektedir.

Diyetteki tüm besinlerin ortak yönünün antioksidanlardan zengin olmasından yola çıkıldı. Antioksidanların NASH gelişiminde ikinci vuruşta lipid peroksidasyonunu azaltarak (bunun göstergesi olarak MDA'daki azalma kullanıldı) karaciğer boyutunda, karaciğer fonksiyon testlerinde, lipid panelinde, açlık kan şekerinde, bel-kalça çevresinde, vücut kitle indeksinde, karaciğer steatohepatit seviyesinde azalma yapabileceği hipotezinden yola çıktık. Bu diyet kardiorespratuvar egzersizin lipid oksidasyonunu azaltıcı etkisinden yararlanmak için hastalara her gün 30dk. süren yürüyüş yaptırıldı (17). Bu amacımızı diyetin başlangıcında ve sonunda lipid peroksidasyonunun ürünü ve oksidasyon sisteminin göstergesi olan MDA seviyesine bakarak araştırdık.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanımı**

Anlamlı alkol kullanımı olmayan (Kadınlarda<10 g/gün erkeklerde<20g/gün) hastalarda alkole bağlı karaciğer hastalığında gözlenen morfolojik özelliklerle karakterize, klinikopatolojik bir durumu ifade eder (18).

Karaciğer yağlanması uzun yıllardır biliniyor olmasına rağmen yakın zamana kadar özel bir hastalık olarak dikkate alınmamış ve histopatolojik incelemelerde sıklıkla karşılaşılan bu bulgu genellikle sebep olan hastalığın klinik tablosu içerisinde değerlendirilmiştir. 1962 yılında Thaler çok az alkol kullanılmasına rağmen alkolik karaciğer hastalığı bulgularını taşıyan bir olguyu yayınlamış, 1979 yılında ise Miller ve arkadaşları alkolik hepatiti taklit eden bulgular gösteren bir olgu serisini bildirmişlerdir (19). Konuyu dikkat çeken bu iki çalışmanın ardından, 1980 yılında Ludwig ve arkadaşlarının alkolik hepatit bulgularına benzemesine rağmen alkol kullanmayan kişilerde görülen bir karaciğer hastalığını tanımlayıp buna ‘Nonalcoholic steatohepatitis’ ismini vermesi karaciğer yağlanması konusuna bugünkü bakışımızın başlangıcını teşkil etmiştir. Karaciğer yağlanması, hepatositlerde %5-10'nun üzerinde trigliserid birikmesidir (20).

Nonalkolik karaciğer hastalığının klinik önemi, genel popülasyonda sık görülmesinden, siroza ve karaciğer yetmezliğine ilerleme ihtimalinden kaynaklanmaktadır(21).

## 2.2. Epidemiyoloji ve Prevelans

VKİ (vücut kitle indeksi) kilonun metre cinsinden boyun karesine oranı ile hesaplanır. VKİ'nin 30'un üzerinde olması obezite, 25-30 arası fazla kilolu, 25'in altında olması normal kilolu olarak sınıflandırılır (22). Obez hastalarda ve tip-2 diabetli hastalarda NAYKH %70-80 oranında görülür; %25-70 oranında NASH ve fibroze ilerleyebilir (23). NAYKH çocukların % 2.6'sında, obez çocukların % 22.5 ile %52.8'inde görülmektedir (24). Karaciğer hastalığının diğer sebepleri dışlandıktan sonra, aminotransferaz seviyelerinde asemptomatik yükselme vakalarının %90'ını NAYKH açıklayabilir(25). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, ABD'deki erişkinlerde anormal karaciğer testinin en sık nedenidir (26).

ABD' de nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının prevalansı, tip 2 diabetes mellitus ve obezitenin prevalanslarından hareketle tahmin edilmektedir (27). Obez nüfusun üçte ikisinde ( diyabetten bağımsız olarak ), morbid obez insanların ( ideal vücut ağırlıklarının % 200' ünden daha ağır olanlar) % 90'ından fazlasında steatoz bulunmaktadır. Steatohepatit zayıf (ideal vücut ağırlıklarının % 110'undan daha hafif olanlar) nüfusun %3'ünü, obez nüfusun %19'unu, morbid obezlerin hemen hemen yarısını etkilemektedir(28). Sonuç olarak, ABD' nin 2000 yılı nüfusuna bakarak, bu ülkede tahminen 30.1 milyon obez erişkinde steatoz, yaklaşık 8.6 milyon obez erişkinde de steatohepatit olduğu söylenebilir.

Diyabetle obezitenin birlikteliği, ek bir risk daha getirmektedir: Diyabetik, şiddetli obez hastaların % 100'ünde en azından hafif steatoz, %50'sinde steatohepatit, %19'unda siroz bulunmaktadır (8). ABD' de nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının prevalansı, hepatit C virüs enfeksiyonunun % 1.8 olan prevalansından çok daha yüksektir (29). Yine de bu rakamlar, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının gerçek prevalansının altında olabilir. Çünkü pek çok hasta ne obezdir ne de diyabetiktir. Ayrıca hastalığın tanısı çocuk ve adolesanlarda gittikçe daha sık konulmaktadır.

### 2.3.Etyoloji

Obezite ile NASH arasında yakın ilişki vardır. Obezlerde NASH sıklığı, kilosu normal kişilere göre 6 kat daha fazla bulunmuştur. Morbid obezlerin %75'inden fazlasında karaciğer steatozu, %24'ünde NASH, %3-11'inde siroz görüldüğü bildirilmiştir. Obezite; diyabet ve yaştan bağımsız olarak fibrozis şiddeti ile ilişkili bir risk faktörüdür (30,31). Diyabetes mellitus ile NASH arasında güçlü bir ilişki vardır. NASH hastalarının tanı anında %30'undan fazlasında diyabetes mellitus tespit edilmiştir. Diyabetiklerde steatohepatit riski 2.6 kat artmıştır. Diyabetes mellitus, NASH olan hastalarda karaciğer fibrozisi için güçlü bir bağımsız göstergedir. Şiddetli fibrozisi olan hastaların çoğu diyabetiktir (32).

NASH'li hastaların %8-20'sinde lipid metabolizması bozuktur. Hipertrigliserideminin özellikle NASH patogenezi ile ilgili olduğu, hipertrigliseridemi tedavisi ile karaciğer testlerinin düzeldiği bildirilmiştir (33). Çölyak hastalığında glutensiz diyet ile tedavi sonrası hızlı kilo alınmasının NASH'e yol açtığı rapor edilmiştir. Wilson hastalığında karaciğerde steatoz ve Mallory cisimcikleri görülmesi, hastalığın karakteristik özelliğidir (34). Uzun süreli total parenteral nutrisyon (TPN) tedavisi verilen çocuklarda sıklıkla kolestaz gelişmesine karşılık erişkinlerde karaciğer steatozu ve NASH gelişir. NASH'in mikronodüler siroza ilerlediği bildirilmiştir. TPN verilen hastalarda NASH gelişiminde kolon, taurin eksikliği, barsakta aşırı bakteri çoğalmasının neden olduğu ileri sürülmüşse de kesin sebebi anlaşılamamıştır (29, 31, 35). Obezite için uygulanan cerrahi girişimler, geniş barsak rezeksiyonları, uzun süreli açlık sonrası hızlı kilo kaybı sekonder bir karaciğer hastalığı varlığında NASH gelişimine yatkınlık oluşturabilir. Açlık lipolizi artırarak ve karaciğerde mitokondriyal glutatyonu azaltarak steatoza neden olur. Jejunoileal bypass sonrası hepatosteatoz, steatohepatit, siroza ilerleyen fibrozis gelişebilir. Steatohepatit maksimum kilo kaybı döneminde oluşurken, karaciğer fibrozisi kilo kaybı döneminden sonra oluşur. Jejunoileal bypass, kilo kaybı, beslenme eksikliği, fonksiyonsuz barsakta aşırı bakteri çoğalması sonucu oluşan endotoksinler ile NASH'e neden olur. Gastroplastik, biliyopankreatik diversiyon, gastrik bypass morbid obezite tedavisinde tercih edilen cerrahi girişimlerdir. Bu cerrahi girişimlerde kilo kaybı daha yavaş ve jejunoileal bypassa göre metabolik komplikasyonlar daha azdır. (36).

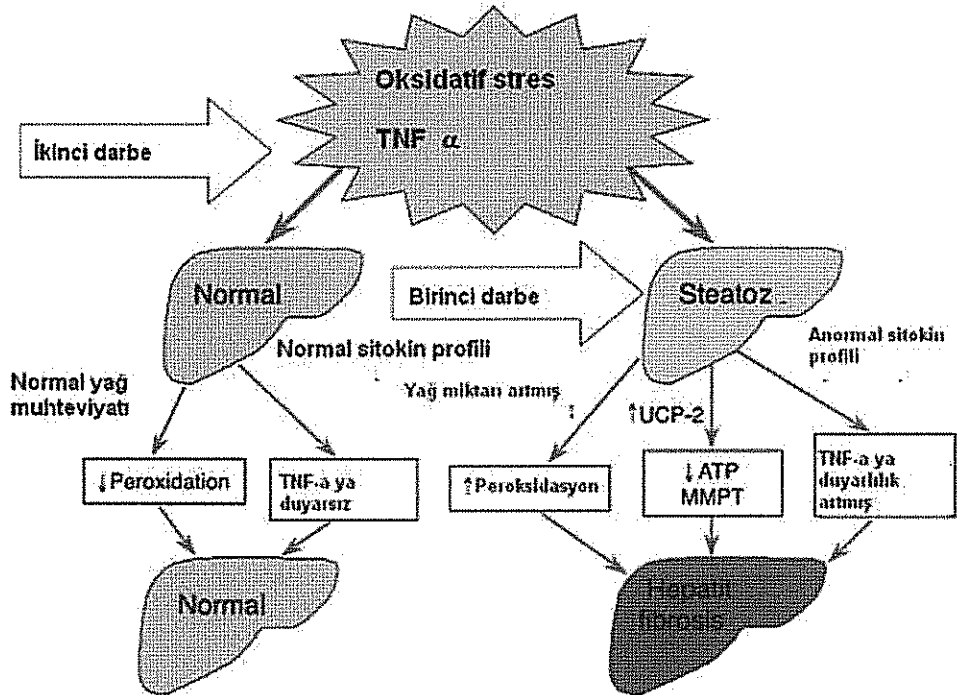
Lipoprotein B'nin sekresyon kusuru nedeni ile karaciğer ve ince barsakta trigliserid toplanmasına neden olan otozomal geçişli abetalipoproteinemili hastalarda NASH gelişebilir. Bu hastalarda orta zincirli trigliserid ile zenginleştirilmiş diyet tedavisi sonrası mikronodüler siroz geliştiği bildirilmiştir (37).

Meme kanseri tedavisinde kullanılan östrojen reseptör antagonisti tamoksifenin hepatosteatoz, NASH ve siroza neden olduğu bildirilmiştir. Yüksek doz kortikosteroid kullanan hastalarda NASH oluşabilmektedir. Elli yaş üzeri, obez, tip 2 diyabetik ya da eşlik eden karaciğer hastalığı olan hastalarda methotreksat kullanımı NASH oluşumu için yatkınlık oluşturur. Methotreksat kullanımının neden olduğu NASH'ın karaciğer fibrozisi gelişiminde risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür. Kalsiyum kanal blokerlerinden nifedipin ve diltiazemin NASH'e neden olduğu bildirilmiştir. Avrupa'da angina pectoris tedavisinde yaygın olarak kullanılmış olan perheksilin adlı ilacın, hastaların 1/3'ünde steatohepatitis ve mikronodüler siroza neden olduğu rapor edilmiştir. Karbon tetraklorür, DDT, sarı fosfor içeren maddelerin alımı akut yağlı karaciğer yetmezliğine neden olabildiği rapor edilmiştir. Hepatik steatoz sadece yağ artışı ile karakterize obezitede değil şiddetli yağ dokusu (YD) kaybıyla karakterize lipodistrofide, şiddetli yağ kaybıyla orantılı olarak sıklıkla görülür. Şiddetli insülin direnci olan lipodistrofi, insülin reseptör mutasyonları gibi herediter sendromlarda NASH gelişebilmektedir(29,36,38). Mekanizması YD'nin depolama kapasitenin azalması sonucu TAG'nin diğer dokulara dağılması ile ilişkilidir (39).

## 2.4.Patogenez

### 2.4.1.İki Vuruş Hipotezi

1998'de Day tarafından ortaya atılan iki darbeli nonalkolik steatohepatit modeli halen patogeneizde en çok kabul edilen modeli oluşturur(41). Son zamanlarda hangi faktörlerin rol oynadığı net olarak ifade edilmemiş olsa da "three/four hit" ile de siroz ve hepatosellüler kanserin geliştiği ileri sürülmektedir(42). İlk önce karaciğerde hepatositlerde yağlanma oluşur ve yağlı hepatositler hasar yapabilecek diğer etkenlere karşı duyarlı hale gelir. Yağlanma en yaygın 3. zonda olmak üzere makrovezikülerdir, hastalığın şiddetli formlarında steatozis diffüz de olabilir(43,44). Sonrasında ikinci vuruş gerçekleşir ve hepatosit hasarı, inflamasyon sonunda da karaciğerde fibroz gelişir (45) (Şekil 1). Nonalkolik steatohepatit teşhisini koymak için gerekli unsur inflamasyon varlığıdır, sentrilobüler yerleşimlidir. Portal ve periportal inflamasyon yoktur. Ciddi portal inflamasyon varlığı alternatif tanıları düşündürmelidir(46).



Şekil 1. Karaciğer Yağlanması ve NASH'ın Patogenezi (40)

### 2.4.2.İlk Vuruş

Yapılan çalışmalarda yağlanmanın derecesinin steatohepatit, fibroz ve siroza ilerleme riski ile kuvvetli ilişkili bulunması, yağlanmanın masum bir olay olmadığını, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı sürecinde ilk basamak olduğunu düşündürmektedir(45). Normalde karaciğerdeki lipidlerin %15'ini oluşturan trigliseridler yağlanma ile beraber %50'ye çıkar. Kolesterol, kolesterol esterleri ve fosfolipidlerdeki artış daha geri plandadır (47).

Mitokondriyal yağ asid oksidasyonu azalması ve lipid metaboizmasında bozulma (Trigliserit sentezinde artma ) karaciğer yağlanmasına neden olur. Peroksizom-proliferatör aktive reseptör- $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ ) karaciğerde mitokondriyal yağ asid oksidasyonunu düzenler. Bu aşamadaki herhangi bir defekt, enerji metabolizmasını etkileyerek yağlanmanın derecesini belirlemektedir. Yağ hücrelerinde lipolizi aktifleyerek karaciğere gelen serbest yağ asidlerini artırırken, hepatositte serbest yağ asidleri sentezini uyarmakta, aynı zamanda hepatositlerde yağ asid oksidasyonunu da inhibe etmektedir. Böylece karaciğer hücresi içinde serbest yağ asidleri yoğunluğu artar ve hücre içinde trigliserid şeklinde depolanır (48).

Yağ asidi (YA) oksidasyonu, yağ dokusundan serbestleşen serbest yağ asitlerinin plazma konsantrasyonları ile bağlantılıdır. Yağ dokusundan yağ asidi mobilizasyonu, glukagon ve diğer hormonlarla uyarılır, insülinle inhibe edilir. Karaciğerde yağ asidi oksidasyonu, üç subselüler organelde yürütülür: Mitokondri, peroksizom ve endoplazmik retikulum. Mitokondri ve peroksizomlarda beta-oksidasyon, endoplazmik retikulumda CYP4A ile katalize edilen sigma-oksidasyon. Kısa ve orta zincirli YA oksidasyonu sadece mitokondride olurken çok uzun ve uzun zincirli yağ asiti oksidasyonu peroksizom ve mikrozomda başlayıp mitokondride biter (49).

Hepatositler tarafından yağ asidi alınımının artması, mitokondriyal  $\beta$ -oksidasyon yüklenmesine neden olur. Bu da hepatositler içinde yağ asitlerinin birikmesi ile sonuçlanır. Mitokondriyal beta oksidasyon, esas olarak kısa zincirli (<C<sub>8</sub>), orta zincirli (C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub>) ve uzun zincirli (C<sub>12</sub>-C<sub>20</sub>) yağ asitlerini içerir ve amaç hücre işlevleri için enerji sağlamaktır.

Bu oksidasyonla, yağ asitleri asetil CoA haline adım adım inerek kısalır, böylece ya keton cisimleri olarak enerji gereksinimini karşılar veya trikarboksilik asit döngüsüne girerek su ve CO<sub>2</sub>'e dönüşür. Uzun zincirli serbest yağ asitlerinin (FFA) mitokondri içine girişini carnitine palmitoyl transferase I enzimi sağlar (CPT-I; bu enzim bir dış membran enzimidir ve aktivitesi malonyl-CoA ile inhibe edilir). Malonyl-CoA, asetil CoA'dan sentezlenir ve yağ asidi sentezinde ilk adımdır. Karbonhidrat yemeğinden sonra yüksek şeker ve insülin düzeyleri karaciğerde yağ asidi sentezini artırır. Yüksek malonyl-CoA düzeyleri CPT-I'yi inhibe eder ve FFA'nın mitokondri içine girerek beta oksidasyonunu engeller. Bu nedenle, FFA okside edilemez, birikir ve trigliserit sentezine katılıp VLDL olarak serbestleşir. Aksine açlık durumunda, yağ dokusundan FFA serbestleşir ve karaciğer tarafından alınır (46,47).

Mitokondrial beta oksidasyonunda birinci adım, dört çeşit zincir uzunluğuna spesifik düz zincir açıl CoA dehidrogenaz ailesi ile açıl CoA esterinin beta-oksidasyonudur. Bunlar, çok uzun zincir, uzun zincir, orta zincir ve kısa zincirli enzimlerdir. Bu enzimlere ait kalıtsal hastalıklarda veya genetik olarak bu enzim defekti geliştirilen farelerde karaciğerde yağ asidi oksidasyonu bozularak, mikro ve makro veziküler karaciğer yağlanması meydana gelmektedir. Mitokondrial beta oksidasyonda, ikinci, üçüncü ve dördüncü adımlar, 2-enoyl-CoA hidratase, 3-hydroxyacyl-CoA dehidrogenase ve 3-ketoacyl-CoA thiolase enzimleri ile sağlanır. Bu üç enzimin aktivitesi, mitochondrial trifunctional protein (MTP) ile sağlanır. Bu proteinin kalıtsal defekti olan çocuklarda, karaciğerde mikroveziküler yağlanma görülür. Deneysel olarak homozigot MTP hormon eksikliği olan fareler doğumdan hemen sonra karaciğerde yağlanma ortaya çıkar ve 6-36 saatte kaybedilirler. Mitokondrial yağ asidi oksidasyonunu etkileyen çeşitli ilaç ve toksinler (alkol de bunlardan biridir), mitokondride beta-oksidasyonu engelleyerek karaciğerde yağlanmaya neden olurlar (48).

Karaciğerde de novo yağ asidi sentezi bilinen üç transkripsiyon faktörü ile düzenlenir: SREBP-1c (Sterol Regulatory Element Binding Protein), ChREBP (carbohydrate response element binding protein) ve PPAR. Bu üç faktör, karaciğerin yağlanması ile yakından ilgilidir. SREBP-1 ve ChREBP DNL ile ilgili genleri aktive eder. Hiperglisemi direkt olarak ChREBP'yi aktive ederek lipogenezi artırır (50).



PPAR- $\gamma$  nükleer hormon ailesinin üyesidir ve normal adiposit diferansiasyonu için gereklidir. Karaciğerde PPAR transkripsiyonu çok düşük seviyelerde sürdürülür, bunun overekspresyonu karaciğerde yağ birikimine neden olur. Normalde karaciğerde çok az sentezlenirken hayvan modellerinde insülin direnci ve yağlı karaciğerde önemli miktarda arttığı saptanmıştır. Fakat mekanizması tam açıklanamamıştır. Yağ asidi oksidasyonundaki bozukluklar, karaciğerde aşırı yağ depolanmasına neden olur (51).

Peroksizomal beta oksidasyon, daha az kullanılan, oldukça toksik, biyolojik olarak 20 veya daha fazla karbonlu çok uzun zincirli yağ asitlerini, 2-methyl-dallanmış yağ asitlerini, dikarboksilik asitleri, prostanoidleri, 27 karbonlu safra asidi ürünlerini ilgilendirmektedir. Çok uzun zincirli yağ asitleri( C>20) oksidasyonu peroksizomlarda gerçekleştirilerek zincir kısaltıldıktan sonra mitokondriler devreye girmektedir. Dikarboksilik asitler çok uzun zincirli yağ asitlerinden daha toksiktir ve mitokondrial yağ asidi oksidasyon sistemini inhibe ederler. Etkin bir peroksizomal beta oksidasyon sistemi, dikarboksilik asit ve diğer toksik yağ asitlerinin zararlı etkilerini minimize ederek karaciğerde yağlanmanın  nlenmesine yardım eder.

Yağ asitleri, mikrozomal sigma oksidasyon sisteminde CYP4A enzimleri kullanılarak doymuş ve doymamış yağ asitlerinin hidrosilasyonu ile de okside olabilmektedir. Mikrozomal yağ asidi oksidasyonunda birinci adım, endoplazmik retikulumda, mikrozomal yağ asidi oksidasyonu ile hidrosiyağ asitlerinin oluşmasıdır, bunlar sitozolde daha sonra dikarboksilik asitlere dehidrojene olurlar. Dikarboksilik asitler, dikarboksilik CoA'ya okside olurlar. Mikrozomal  $\omega$ -oksidasyon, minör bir yağ asidi metabolizma yoludur, ancak obezite ve diabette karaciğerde yağ asidi yükü arttığında önemli miktarda, klinik olarak anlamlı ve toksisite potansiyeli bulunan dikarboksilik asit oluşturur. Yağ asidi metabolizmasının bu yolu, mitokondriyal  $\beta$ -oksidasyonla ve peroksizomal  $\beta$ -oksidasyonla yakından ilişkilidir (52).

Peroksizomal  $\beta$ -oksidasyon enzimlerinin eksikliğinin, makrovesik ler steatozun ve steatohepatitin önemli bir sebebi olduğu anlaşılmıştır. Acil-koenzim A oksidaz eksikliği (ACAT) ok uzun zincirli yağ asitlerinin ve dikarboksilik asitlerin oksidasyonunu bozarak yaygın mikroveziküler steatoza ve steatohepatite yol açar.

Bu enzimin kaybı aynı zamanda, PPAR- $\alpha$ 'nın uzun süreli aktivasyonuna sebep olarak PPAR- $\alpha$  ile regüle olan genlerin transkripsiyonal up-regulasyonunu uyarabilir.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastaların karaciğerlerinde eksprese edilen uncoupling protein-2'nin hepatik sentezini uyarmada da PPAR- $\alpha$ 'nın rolü olduğu vurgulanmıştır (52).

### **2.4.3.İkinci Vuruş**

Basit yağlanmadan steatohepatite geçişte hepatositlerde biriken serbest yağ asitleri mitokondri, mikrozoim veya peroksizomlarda okside olurlar. Serbest yağ asitleri lipid peroksidasyonunu katalize eden sitokrom P 4502E1 (CYP 2E2)'in de up regülasyonunu sağlar. CYP 2E1'in artmış ekspresyonu süperhidroksit, hidroksil ve hidroksietil radikallerinin üretiminden sorumludur. (47,53). Nonalkolik steatohepatit gelişiminde lipid peroksidasyonuna aracılık eden reaktif oksijen radikalleri önemli rol oynamaktadır. NASH'lı hastaların karaciğerinde lipit peroksidasyon ürünlerinde artış saptanması artmış oksidatif stresin kanıtı olabilir (54).

Oksidatif stres pro-oksidan ve oksidan kimyasal ürünlerdeki dengesizlik sonucu hücrelerdeki makromoleküllerde hasarla sonuçlanan bir durumdur (55). Yağlı karaciğerde baskın prooksidan kimyasallar: Tekli oksijen molekülü ( $O_2$ ), süperoksit anyonu ( $O_2^-$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve hidroksil (OH) radikalidir ve bu moleküller topluca reaktif oksijen radikalleri (ROS) olarak adlandırılırlar. Yağlı karaciğerde YA oksidasyonu önemli bir ROS kaynağıdır (16, 56,57).

### **2.4.4.Malondialdehit (MDA)**

Karaciğerdeki trigliserid birikimi insan ve hayvanlarda oksidatif stresin artmasına neden olur (16, 57, 58). Mitokondride bozulmuş MRC (mitokondrial respratuvar chain) aktivitesi  $O_2^-$  ve  $H_2O_2$  artışına neden olur. Poliunsature yağ asitleri (PUFA) lipit peroksidasyonu sonucu ROS oluşturmak için duyarlıdır. Lipit peroksidasyonu sonucu oluşan adehitler malondealdehit (MDA) ve 4-hidroksi-2-nonenal (HNE)'dir. Bu aldehitler sitotoksiktir ve serbestçe hücre dışına difüzyonla geçip uzaktaki hücreleri etkileyebilir.

ROS , HNE ve MDA doğal antioksidan glutasyonu azaltarak, oksidatif stres oluşturarak DNA ve protein yıkımına, ATP ve NAD'de azalma ile hücre ölümüne neden olurlar. Ayrıca TNF-alfa sitokinini artırıp inflamatuvar sitokinleri karaciğere çekerek ve hepatik stallet hücreleri ekstraselüler matriks proteinlerinin sentezlenmesi yönünde aktive ederek kollajen depolanmasına ve fibrozise neden olurlar. HNE ve MDA karaciğer proteinlerine kovalan bağlanarak hasar yapıcı immun yanıtı başlatır. ROS lokal etkileri olan kısa ömürlü moleküllerdir. PUFA'leri etkileyip hücrede lipit peroksidasyonunu başlatıp MDA ve HNE oluştururlar (59). Bu moleküller ROS'tan daha uzun yarı ömürlüdürler ve diğer alanlara difüze olup uzaktaki intraselüler ve ekstraselüler hedeflere ulaşım oksidatif stresin etkisini arttırırlar.

MDA ve HNE sadece lipit peroksidasyonunda oluşur. Kemirgenlerde PUFA peroksidasyonunun VLDL sekresyonunda azalma yaptığı ve karaciğerde trigliserit birikimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (60) .

Non esterifiye yağ asitlerinin (NEYA)  $\beta$ -oksidasyonunun artması serbest oksijen radikallerini artırır. NAYKH'de mitokondrial defek tanımlanmıştır ve respratuvar zincirdeki bozulma reaktif oksijen türleri üretimine neden olur. Bu durum NEYA oksidasyonunu peroksizom ve mikrozoma kaydırır ve ek reaktif oksijen türlerinin oluşmasına, protein-DNA hasarına ve hücre ölümüne neden olur. Lipid peroksidasyonu derecesi ile yağlanma derecesi arasında ilişki bulunmaktadır. Plazma ve intrasellüler membranların peroksidasyonu, doğrudan hücre nekrozuna ve/veya apopitozuna ve megamitokondriye neden olarak hücre ölümüne yol açmaktadır (45 ,53, 61,62).

Herhangi sebepten dolayı örneğin portal endotoksemi gibi tümör nekrotizan faktör  $\alpha$  ( TNF  $\alpha$ ) artışı da mitokondriyal serbest oksijen radikalleri arttırarak NAYKH patogenezinde rol oynar (26). TNF  $\alpha$  oksidatif stress veya endotoksin gibi bir uyarı sonrasında makrofajlar tarafından üretilir. Endotel hücrelerini uyararak çeşitli adezyon moleküllerinin salınmasını sağlar. Doku içine lökosit göçünü kolaylaştırır. Hasarlı dokuya göç eden lökositleri uyararak onların yeni sitokinler ve reaktif oksijen molekülleri salgılamalarına neden olarak akut faz yanıtının alevlenmesini sağlar. Hücre apopitozunu da tetiklemektedir. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığındaki inflamasyon ve fibrozis artışı TNF  $\alpha$  düzeyi artışı ile paralellik gösterir (61).

Oksidatif stresi arttıran faktörlerden biri de hepatositlerde demir birikimidir. Serbest yağ asidlerinin peroksizomal  $\beta$  oksidasyonu ile hidrojen peroksit açığa çıkar. Eğer ortamda demir var ise hidrojen radikalleri oluşur(61,62). Aşırı reaktif oksijen bileşiklerinin açığa çıkması, hücre membranında lipid peroksidasyonunu tetikleyerek TNF  $\alpha$  ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur. Bunu sitokinler aracılığıyla olan nötrofil kemotaksisini, hücre apoptozisi ve fibrozis izler. Obezitede kupffer hücre fonksiyonlarında çeşitli bozukluklar tarif edilmiştir. Kupffer hücreleri normalde; interferon  $\gamma$ , TNF  $\alpha$ , interlökin 10, interlökin 12, prostaglandin E2, süperoksit, hidrojen peroksit gibi TNF  $\alpha$  aktivitesini düzenleyen sitokinleri sekrete ederler. Interferon  $\gamma$  ve IL 6 proinflamatuvar, IL 10 antiinflamatuvar sitokindir (62).

## **2.5.Tanı**

### **2.5.1.Klinik ve Laboratuvar Özellikleri**

Hastaların çoğu asemptomatiktir (%45-100). Semptomatik olanlarda sağ üst kadranda ağrısı, karında huzursuzluk hissi, yorgunluk veya halsizlik görülebilir. Hepatomegali her hastada sıklıkla tek bulgudur (63). En sık rastlanan biyokimyasal anormallik; genellikle normalden 2 ile 5 kat oranında aspartat (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerindeki artıştır. Ancak aminotransferazlar normal de olabilir. Histolojik bulgular ile ALT düzeyi paralel değildir. Nonalkolik yağlı karaciğerde, alkole bağlı karaciğer hastalığının aksine AST/ALT oranı birin altında bulunur. Bu oranın birin üzerinde olması ise, hastalığın ileri devrede olduğunu düşündürmelidir. Alkalin fosfataz (ALP) ve gama glutamil transferaz (GGT) yüksekliği %50'den az vakada görülür, genellikle bu artış 2-3'e katlanmaz. Serum bilirubin ve albümin düzeyleri ise genellikle normal bulunur. Karaciğer yağlanması, Wilson hastalığı, otoimmün karaciğer hastalığı, hepatit-C infeksiyonu ve alkolik karaciğer hastalığı gibi pek çok hastalıkla birlikte görülebilir. Bu nedenle nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı konulmadan önce, mutlaka diğer hastalıklar özellikle de hepatit C virüsü ve alkol kullanımı (kadınlarda > 10g/gün, erkeklerde > 20 g/gün) değerlendirilmelidir (63, 64, 65).

## 2.5.2. Radyolojik Görüntüleme

### 2.5.2.1. Ultrasonografi

Ultrasonografide karaciğerin yağlı infiltrasyonu, böbreklerle karşılaştırıldığında, ekojenitesinde diffuz bir artışa yol acar. Sebebi ne olursa olsun sirozun ultrasonografideki görünümü benzerdir. Ultrasonografinin steatozu saptamada duyarlılığı %89, özgüllüğü %93; artmış fibrozu saptamada duyarlılığı %77, özgüllüğü %89'dur (66). Ultrasonografik değişiklikler hepatositlerin %15-20' sinde yağlanma geliştiğinde ortaya çıkar.

Hepatosteatozun ultrasonografik değerlendirilmesinde kullanılan kriterler şu şekildedir(67):

**Grade I (Hafif derecedeki vakalar):** Hepatik ekojenitede minimal diffuz bir artış vardır. İntrahepatik damar sınırları ve diyafragma net bir şekilde izlenir.

**Grade II (Orta derecedeki vakalar):** Hepatik ekojenitede orta derecede diffuz bir artış vardır. İntrahepatik damarların ve diyafragmanın görünümleri hafif derecede bozulmuştur.

**Grade III (Şiddetli derecedeki vakalar):** Hepatik ekojenite belirgin derecede artmıştır. Karaciğer sağ lob posterior segmenti, intrahepatik damarlar ve diyafragma ya hiç görülmez ya da net olamayan bir şekilde görülebilir.

### 2.5.2.2. Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans İncelenmesi

Karaciğerin yağlı infiltrasyonu, bilgisayarlı tomografide karaciğer parankiminin düşükdansiteli görünmesine neden olur. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan kişilerin çoğunda steatoz yaygın, bir bölümünde ise fokaldır. Dolayısı ile ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografideki görüntüler yanlışlıkla malign karaciğer kitlesi olarak değerlendirilebilir (68). Bu gibi hallerde manyetik rezonans (MRI) görüntüleme ile yer kaplayan lezyonlar fokal yağlı infiltrasyondan ( izole yağ infiltrasyonu alanları ile karakterize ) veya fokal yağ korunması (izole normal karaciğer alanları ile karakterize ) birbirinden ayırt edilebilir. Manyetik rezonans spektroskopisi, karaciğerin yağlı infiltrasyonunun kantitatif değerlendirilmesine imkan verir (69).

Proton manyetik rezonans spektroskopisi (PMRS), karaciğer yağ miktarını hesaplamada güvenilirdir. MRI incelemesinde hepatik trigliserid içeriği hesaplanmış ve karaciğer biyopsisiyle uyumlu bulunmuştur.

Direkt BT ve USG karşılaştırıldığında, USG yağlı değişikliği saptamada daha duyarlı bulunmuştur. Fakat fokal ya da yamalı yağlı infiltrasyonda BT ve MRI daha üstündür. Kontrastsız BT hepatik steatozu tespit etmede en doğru BT tekniği olmuştur. Kontrastlı BT yağlı karaciğer için daha düşük duyarlılığa sahiptir(69). Kantitatif bir değerlendirme gerekliyse veya multipl karşılaştırmalı bir çalışma planlandıysa BT ve PMRS, USG'ye göre daha üstün olduğundan tercih edilmelidir(70). Bu görüntüleme yöntemlerinin hiç biri yağlı karaciğer ve steatohepatit ayırımını yapamaz. Bu ayırmda klinik bulgulara ilaveten biyokimyasal, radyolojik ve histolojik verilerden yararlanılır.

### 2.5.3.Histoloji

Klinik olarak nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının şiddetinin ortaya konulması için karaciğer biyopsisine ihtiyaç vardır (71). Obezite, diyabet, hiperlipidemi, 45 yaş üzerinde olmak ve ALT/AST oranının birin üzerinde olmasının hastalığın progresyonu için risk faktörleri olduğu bilinmektedir(72). Biyopsi her hastaya olmasa bile bu riski taşıyan hastalara yapılabilir. NAYKH'nın tam tanısı için etiyoloji kadar hastalığın evre ve sınıfını içeren histoloji de belirtilmelidir. Hepatosteatoz tipik olarak makrovezikülerdir ve hepatosit sitoplazmasında nükleusun periferite itildiği geniş bir vakuol olarak görülür. Steatohepatite bağlı siroz geliştiğinde ise steatoz gözlenmez (43).

Steatoz dışında NAYKH'da önemli bulgular inflamatuvar infiltratlar, hepatosit zedelenmesi ve parankimal fibrozistir. Cleveland grubu NAYKH histolojik bulgularını basitçe 4 tipe ayırmıştır (73).

- 1 • Tip I : Yağlı karaciğer,
- 2 • Tip II : Yağ + lobüler inflamasyon,

3 • Tip III : Yağ + balonlaşma dejenerasyonu,

4 • Tip IV : Yağ + balonlaşma dejenerasyonu ve Mallory hyalen cisimciği veya fibrozisin herhangi birisi.

NASH için literatürde klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikler sunulmuş ve patogeneze dair birden fazla mekanizma ileri sürülmüştür. Çoğu yazar NASH hastalığı için karaciğer biopsisinin gerektiği konusunda hemfikirdir. Karaciğer biopsisi nekroinflamasyonun şiddetini anlamak, fibrozisin varlığı ve yaygınlığını belirlemek ve zaman içindeki değişiklikleri saptamak için gereklidir. Şu ana dek klinik testler bu sayılan özelliklerle orantılı değildir (37).

## 2.6.Tedavi

Çalışmalar NAYKH'nın kriptojenik sirozun en önemli nedeni olduğunu göstermektedir (74). NASH vakalarının %3'ü karaciğer nakli gerektiren son dönem karaciğer yetmezliğine ilerlemektedir (75). Bu ilerlemenin patogenezi tam açıklanamasa da çeşitli risk faktörleri ortaya atılmıştı : Antioksidan vitaminlerin az alınması, sature yağ asitlerinin çok tüketilmesi , ince barsak bakterilerinin artışı, obstrüktif uyku apnesi gibi (76) .

Obezite ve insülin direnci fibrozis derecesi ve ilerlemesinde bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur (77).Hiperglisemi profibrinojenik sitokinlerin (konnektif doku büyüme faktörü gibi) sekresyonunu stimüle eder (78) .

Hepatoselüler karsinom aktivasyonunda oksidatif stresin arttığı ve oksidatif stres ürünlerinin profibrojenik etkisi in vitro çalışmalarda gösterilmiştir (79). Günümüzde kilo vermek dışında NAFLD'nin kesin ve etkili bir tedavisi yoktur.

## **2.6.1.Eşlik Eden Durumların Tedavisi**

### **2.6.1.1.Metabolik ve Kalıtsal Durumlar**

Klinik ve epidemiyolojik bilgiler, obezite ve tip 2 diyabetin birlikte görülen iki majör hastalıklar ve hastalık olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla bunların önlenmesi ve uygun tedavileri de iyileşmeye veya hastalığın kontrol altına alınmasına yardımcıdır(80).

### **2.6.1.2.Kilo Verme**

Obezite yağ dokusunun artışı ile karakterize kronik inflamasyon oluşturan bir durumdur. Bu durum yağ dokusunun normal depolama ve endokrin fonksiyonlarını bozar. NAFLD, metabolik sendromla yakın ilişkide bir tablodur. ABD’de metabolik sendrom sıklığı %22 ve NAYKH sıklığı %20’dir ve şaşırtıcı şekilde benzerdir (81).

Kilo kaybı eğer yavaş ve aşamalı ise histopatolojide düzelme sağlanabilir. Karaciğer histolojisini normale döndürmek için gerekli kilo kaybı derecesi tanımlanmamıştır. Yüksek derece yağlı infiltrasyonu olan hastalarda hızlı kilo kaybı ve belirgin yağ azalması portal inflamasyon ve fibrozisi arttırır. Benzer olarak uzun süren açlık da perisellüler ve portal fibrozis, safra stazı ve fokal nekroz yapabilir. Bu paradoksal etki, yağ mobilizasyonuna sekonder artmış serbest yağ asidi seviyelerine bağlı olabilir. Tip 2 diyabetli ve/veya obez hastalar düzenli diyet ve egzersiz programına alınmalıdır (82).

### **2.6.1.3.İnsülin Direncinin Tedavisi**

Metforminin, hepatositlerdeki insülin etkisini güçlendirerek hepatik glukoneogenezi baskılamaktadır. Bu etkinin TNF- $\alpha$  düzeylerindeki azalma ve dolayısıyla insülin ihtiyacındaki azalma, UCP-2 m-RNA’sında azalma ile olduğu düşünülmektedir (83). Tiazolidinedionlar nükleer PPAR- $\gamma$ ’nın selektif agonistidirler böylece insülini uyaran genleri aktive edip insülin direncini azaltırlar (84).



#### **2.6.1.4. Lipid Düşürücü Ajanlar**

Klofibrat ve gemfibrozil kullanılmıştır amaç trigliseriti azaltarak ve VLDL klirensini arttırmaktır. Atorvastatinle ilgili yapılan çalışmalarda transaminazlarda azalma saptanmıştır (85,86).

#### **2.6.2. Antioksidan Ajanlar**

Oksidatif stresin ikinci vuruşla NASH' da inflamasyona neden olduğu düşünülmektedir ve merkezi role sahiptir. Biz Tez çalışmamızda da NASH'a besinlerin antioksidan etkisi araştırdık.

##### **2.6.2.1.Ursodeoksikolik Asid (UDKA)**

UDKA, oksidatif strese katkıda bulunan hidrofobik safra tuzlarını safra asidi havuzundan uzaklaştırarak etki eder. Ayrıca membran koruyucu, sitoprotektif ve immünolojik etkileri de vardır. NASH olan hastalarda UDCA tedavisi ile serum aminotransferaz, alkalin fosfataz, GGT seviyelerinin düzeldiği, hepatik steatozun gerilediği gösterilmiş fakat inflamasyon ve fibroziste düzelme olmamıştır(87). Altı randomize kontrollü çalışmanın analizinde NAFLD tanılı antioksidan kullanan hastalarda karaciğer enzimlerinde önemli bir düzelme görülmesine rağmen histolojik ve radyolojik veriler kısıtlıdır (88).

Yirmidört aylık randomize kontrollü bir çalışmada Vitamin E ve UDKA kombinasyonu steatozu önemli miktarda düzeltirken, histolojik değişiklik saptanmamış(89).

##### **2.6.2.2.Vitamin E**

Vitamin E önemli bir antioksidandır ve özellikle membran lipid peroksidasyonunda etkilidir. ALT seviyeleri yüksek obez hastalarda, ALT seviyeleri normal olanlar ile karşılaştırıldığında serum alfa-tokoferol (vitamin E), askorbik asit ve beta karoten (vitamin A) seviyelerinin düşük olduğu gösterilmiştir (90).

Vitamin E ile ilgili iki pilot çalışmada NAFLD’de karaciğer enzimlerini düzelttiği saptanmıştır. Başka iki randomize kontrollü çalışmada ise herhangi bir yarar gösterilememiştir (91).

NAFLD için çocuk ve adolesanlarda kanıtlanmış bir tedavi yöntemi yoktur. Nobili ve ark. yaptığı çalışmada yaş aralığı 5.7-18.8 olan 53 NAFLD tanılı hasta iki gruba ayrıldı. Her iki gruba da diyet ve egzersiz programı uygulandı. Bir gruba ek olarak günlük 600IU alfa-tokoferol ve 500mg askorbik asit verilirken diğer gruba plasebo verildi. Çocuklar 24 ay boyunca izlendiler. Başlangıçta ve sonunda karaciğer biyopsisi yapıldı. Her iki grupta da kiloda, NAFLD histolojik aktivite skorunda, aminotransferaz düzeyinde, kolestrol, trigliserid, açlık glukozunda önemli düzelme izlenirken, her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Tüm gruplarda karaciğer histolojisinde düzelme saptanırken karaciğer enzimlerindeki düzelme ile karaciğer histolojisindeki değişiklikler tam korele değildi. Tüm grupların zaten sebze ve meyveden zengin beslenmesi antioksidan vitaminlerin etkisini azaltmış olabileceği düşünülmüş. Bu çalışmada tek başına Alfa tokoferol ve askorbik asitin yaşam tarzı değişikliklerinin etkisini arttırmadığı saptandı. (92). Vitamin E membran lipid peroksidasyonunu engelleyen ve sitokinleri baskılayan güçlü bir antioksidandır.

### **2.6.2.3.N-Asetil Sistein**

Hepatositlerde glutatyon seviyelerini arttırarak oksidatif stresi önler. NASH’li hastalarda kullanımıyla serum aminotransferaz ve GGT seviyelerinde önemli oranda düşme olmuştur (93).

ALT seviyeleri yüksek obez hastalarda, ALT seviyeleri normal olanlar ile karşılaştırıldığında serum alfa-tokoferol (vitamin E), askorbik asit ve beta karoten (vitamin A) seviyelerinin düşük olduğu gösterilmiştir (90).

Metionin döngüsünün normal bir komponenti olup S-adenozilmetionin seviyesini arttırır. Antioksidan etkisi vardır, hayvan deneylerinde aminotransferaz seviyelerinde, steatozda ve fibroziste azalma yaptığı görülmüştür (94).

### **2.6.3. Sitokinler**

TNF- $\alpha$  üretiminin veya aktivitesinin engellenmesi ile NASH olan hastalarda karaciğer fibrozisi gelişiminin önlenebileceği düşünülmektedir. Anti TNF- $\alpha$  etkisi olan pentoksifilin akut alkolik hepatitte yararlı olduğu görülmüştür (95,96).

### **2.6.4. Demir Yükünün Azaltılması**

Karaciğer demiri fibrozisi ve oksidatif stresi artırır. NASH olan metabolik sendromlu hastalarda hiperferritinemi ve orta derece demir yükü sıklıkla bulunur (97)

6-12 ay flebotomi uygulanan NASH'lı hastalarda serum aminotransferaz seviyelerinde önemli oranda düşme, flebotomi sonrası yapılan karaciğer biyopsilerinde inflamatuvar reaksiyonlarda gerileme gösterilmiştir (98)

### **2.6.5. Karaciğer Transplantasyonu**

NASH karaciğer transplantasyonu gereken siroza ilerleyebilir (99). NASH transplantasyon sonrası sıklıkla tekrar eder. Bunun nedenlerinin obezite, hipergliseminin ve hiperlipidemi, kortikosteroidler olduğu düşünülmektedir (100).

## 2.7. Geleneksel Orta Asya-Rusya Hepatosteatoz Diyeti

### 2.7.1. Tam Tahıllı Ekmek ve Kepek Ekmeği

FDA'nın tanımına göre tam tahıllı; buğday tohumunun bozulmadan kepek, endosperm ve germ kısımlarını içermesi anlamına gelir (101).Dıştaki kepek kısmı sindirilemez, çözünmez, çok az fermente edilen karbonhidrat içerir (selüloz, hemiselüloz gibi). Daha içerdeki germ ve endosperm viskoz çözünebilir lifler, fermente edilebilen karbonhidratlar, vitaminler , mineraller, sert nişasta , polifenoller, yağ ve diğer fitonutrient'leri içerir (102). Tam tahılın beyaz una rafine edilmesi esnasında dıştaki kepek ve iteki germ tabakası atılır, endosperm un oluşturma işlemine tabi tutulur. Tam tahıl, rafine tahıla göre %80 daha fazla diyet lifi içerir. Rafine işlemi esansiyel mineral, vitamin ve fitonutrient kaybına neden olur (102,103).

2010 Amerikan Diyet Kılavuzu günde 3 ons (1ons=28,35 g) ya da daha fazla tam tahıl ürününü tktmeyi önermektedir. Kullandığımız tahıl ürünün tamamı ya da en az yarısı tam tahıldan oluşmalıdır. Örneğin porsiyon başına 16 g tam tahıl içermesi, o gıdanın iyi bir kaynak olduğunu gösterir (104).

Yaygın kullanılan tam tahıl kaynakları buğday, mısır, avdar, yulaf ve kahverengi pirinç olarak sayılabilir (103).Tam tahıllılar zengin birer vitamin, mineral, lif, b-glukan, lignanlar, inulin, çok çeşitli fitokimyasallar, fitosteroller, fitin ve sfingolipit kaynağıdır (103,105). Kepek, tahılın dış kısmında çok katmanlı bir tabakadan oluşur, germ ve endospermi dış etkenlerden korur. Endosperm tam tahılın en büyük komponentidir, kabonhidrat, protein, vitamin ve mineral içerir, bitkiye gıda desteğinin sağlandığı kısmıdır. Germ yeni bitkiyi oluşturacak olan embryo tabakasıdır, vitamin, mineral, yağ ve bazı proteinleri içerir. Diyetteki fitokimyasallar kronik hastalıkları azaltıcı etkisi olan biyoaktif, besleyici olmayan bitki içerikleridir (105).

Adom ve ark. yararlı fitokimyasalların majör olarak kepek ve germ kısmında bulunduğunu tespit etmişlerdir (106). Prospektif kohort çalışmalarından gıdalarla alınan fitokimyasalların kronik hastalıklardan ve bazı kanserlerden önemli koruyucu etkileri olduğu görüşü ortaya çıkmıştır(102). Benzer etkiler bitki fenolik asitlerinde de saptanmıştır. Tam tahılın fenolik içeriği çeşitli benzoik ve sinnamik asit türevlerinden oluşur (106). Ferulik asitten en fazla çalışılan fenolik asittir ve bol miktarda germ kısmında az miktarda endosperm tabakasında bulunur.

Mısır, buğday ve pirinçte ferulik asit daha çok bağlı (%93) ve daha az serbest ve çözünebilir-konjuge halde bulunur(106,107). Sindirim sırasında kolonda fenolik içeriklerin bağları açılır, lokal ve sistemik sağlığa yararlı etkileri başlar (108).

Andreasen ve ark. Tam tahıl tüketimiyle tahıl kepeğindeki ferulik asitin intestinal mukozada mikroorganizmaların etkisiyle açığa çıktığını ve kolon kanseri gibi bazı kanser risklerinde azalmaya katkı sağlandığını gösterdiler (109).

Tam tahıllardaki fenolik içerikler vücutta serbest radikallere hidrojen atomu vererek antioksidan etki gösterir (102). Tam tahıllarda vitamin E bulunur ve en çok bulunan formu  $\beta$ -tokotrienol' dür. Vitamin E, hücre membran bütünlüğünü koruma özellikli olan bir antioksidandır.

Tam tahıllılar özellikle oleik asit, linoleik asit gibi kan kolesterol seviyelerini düşüren doymamış yağ asitleri içerir. Tam tahıllılarda bulunan lignan'ların, fitoöstrojenik ve güçlü antioksidan etkileri vardır. İntestinal mikroflorada reaksiyona girerek hormon ilişkili kanserlerden, diabetten ve kalp hastalıklarından koruyucu etkileri olan enterolakton ve enterodiole dönüşürler (102,110).

Tam tahıllılarda bulunan bitki steroller ve stenoller kolesterol absorpsiyonunu azaltıp atılımını artırırlar ve kan kolesterolünü düzenleyici etkileri vardır (102). Tam tahıllılar rafine tahıla göre daha fazla antioksidan ve fitonutrient içeriğine sahiptir. Rafine buğday unu tam buğday ununa göre total fenolik içeriğinin %83'ünü, flavonoidlerin % 79'unu, ferulik asitin %93'ünü, total lutein'in %42'sini kaybeder (106).

Tam buğday ve diyet lifinin inflamatuvar mediatörlerle ilişkisini araştıran Nurses Health Çalışmasına 902 diabetik kadın alındı. Yaşam tarzları, VKI, yaş , diyetteki ortak değişkenler ayarlandığında tam buğday ve kepek alımıyla C-reaktif protein (CRP) ve tümör nekrozis faktör-reseptör 2 (TNF-R2)'yi düşürme arasında anlamlı bir ilişki saptandı. CRP ve TNF-R2, en yüksek tahıl alan ve en düşük tahıl alan grup karşılaştırıldığında sırasıyla %18 ve %8'idi. Diyetteki glisemik indeksle CRP arasında doğru orantı saptandı. En yüksek glisemik indeksli gıdalar tüketen grupla en düşük glisemik indeksli gıdalar tüketen grup karşılaştırıldığında TNF-R2 ve CRP sırasıyla %32, %11'di (111).

### 2.7.2.Elma

Meyve ve sebzelerin koruyucu etkilerinin çoğu fitokimyasallara dayanmaktadır. Bunlar flavonoidler, karotenoidler, izoflavonoidler ve fenolik asitler gibi besin özelliği olmayan bitkisel içeriklerdir. Gıdalarda binlerce fitokimyasal tanımlanmıştır. Kronik hastalıklarda korumaya yardımcı değişik aktiviteleri de olan farklı fitokimyasallar bulunmuştur. Örneğin fitokimyasallar kanser hücre proliferasyonunu inhibe edebilir, inflamatuvar ve immun cevabı düzenleyebilir ve lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu rol oynayabilir (112).

Fitokimyasalların ana rolü oksidasyona karşı korumadır. Fitokimyasalların önemli bir kısmı flavonoidler denen meyve ve sebzelerde bulunur. Avrupa ve Amerikadaki insanların diyetinde elma çok önemli bir flavonoid kaynağıdır. Amerikada meyvelerden alınan fenoliklerin %22' sinin elmadan alınması elmayı fenoliklerin en büyük kaynağı yapar (113). Yaklaşık 10.000 insanda yapılan bir çalışmada, flavonoid alımının total mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Antioksidanlardan yani sebze ve meyvelerden zengin bir diyet oksidatif stresten korumaya yardımcıdır ve kronik hastalıklardan korunmaya, yaşlanmayı yavaşlatmaya yardımcı olabilir. Elma kalp hastalıkları, kanser, astım riskini azalttığı gibi diyabet riskini azaltmakla da ilişkisi olabilir. 10.000 kişide yapılan bir çalışmada elma tüketimiyle Tip-2 diyabet risk azalması arasında ilişki bulunmuştur (114).

Yaklaşık 400 hiperkolestrollü sigara içmeyen kadın randomize üç gruba ayrıldı. Her grup 12 hafta boyunca günde üç kez yulafli bisküvi, elma yada armut tüketti. Meyve tüketen iki grupta 12 hafta sonunda anlamlı bir kilo kaybı olurken (1.2 kg) Yulafli bisküvi tüketen grupta anlamlı bir kilo kaybı olmadı. Ayrıca elma ve armut tüketen iki grupta yulafli bisküvi tüketen gruba oranla plazma glukozunda anlamlı bir düşme oldu (115).

Pearson ve arkadaşları 6 ticari elma suyunun ve kırmızı elmanın ( bütün elma, kabuğu ve kabuksuz kısmı) in vivo LDL üzerine etkisini inceledi. Tüm farklı elma grupları 5 mM galik asit içecek şekilde standardize edildi. LDL oksidasyon inhibisyon oranına bakıldığında; ticari elma sularında %9-34 gibi markalar arası anlamlı bir farklılık saptandı. Bütün elma %34, elma kabuğu %34, kabuksuz elma %21 LDL oksidasyon inhibisyon oranı gösterdi (116).

Elma, yüksek konsantrasyonda flavonoid içeriğine sahiptir. Bu içerik elmanın çeşidi, elmanın toplanma, depolanma ve işlenmesi gibi pek çok faktöre bağlıdır. Elmanın antioksidan içeriği en iyi yapılmış çalışmalara göre:

Kuersetin-3-galaktozide, kuersetin-3-glukozide, kateşin, epikateşin, kumarik asit, klorojenik asit, gallik asit ve floridzindir. Altı tür elmada yapılan çalışmaya göre 100 gr. meyvada bulunan ortalama fenolik içerikler:

Kuersetin-3-galaktozide: 13.2mg, vitamin C: 12.8mg, prosiyanidin B:9.35mg, epikateşin:8.5mg, kumarik asit, klorojenik asit:9.02mg, floretin glikozid: 5.5mg.

Bu içerikler elmanın etli kısmından ziyade kabuğunda daha fazla bulunur. Özellikle kuersetin elma kabuğunda fazladır. Kuersetin güçlü bir antioksidandır. Meme kanserindeki mutant p53 gen ekspresyonunda azalma yaptığı saptanmıştır. Etanole maruz bırakılan fare karaciğerinde kuersetin lipit peroksidasyonunu azaltıp, glutasyonu arttırarak karaciğeri oksidatif hasardan korumuştur (117,118). Araştırmalar elma kabuğunda fenolik içeriğin 2-6 kat (elma türüne göre), flavonoidlerin 2-3 kat daha fazla olduğunu, bu durumun lipit peroksidasyon inhibisyonunda ve plazma antioksidan kapasitesinde artışla paralellik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Elmanın türüne, olgunluğuna ve fertilize ediliş yöntemine göre antioksidan kapasitesi değişiklik göstermektedir (119).

Ayrıca Award (2000), güneş ışığına maruz kalmış iki elma türünde, gölgede yetişenlere göre daha yüksek oranda antosiyanin ve kuersetin glikozid tespit etti (76). Amerikada yaygın kullanılan Golden, Elstar, Cox, Orange elma türlerinde depolamanın etkisine bakılan bir araştırmada; klorojenik asit düzeyinde herhangi bir azalma saptanmazken, kateşin miktarında her üç tipte hafif azalma saptandı. Hiç bir elma türünde depolamanın antioksidan aktiviteyi azaltıcı etkisi saptanmadı (120).

Wolfe KL ve arkadaşlarının Amerikada yaygın kullanılan meyvelerin hücresel antioksidan aktivitesiyle ilgili araştırmasında; 25 meyvenin hücresel antioksidan aktivitesine, oksijen radikali absorbe etme düzeyine ve total fenolik içerik miktarına bakıldı. Nar ve asmalı meyvelerde (yaban mersini, böğürtlen, frambuaz) hücresel antioksidan aktivite en yüksek, muz ve kavunda en düşük bulundu. Amerikan diyetinde kullanım açısından total fenolik içeriği en yüksek meyve elma iken en yüksek antioksidan kapasiteli meyve elma ve çilekti (121).

### 2.7.3.Yoğurt

*Streptococcus thermophilus* ve *Lactobacillus delbruecki ssp. bulgaricus*la fermente edilmiş yoğurt en çok tüketilen süt ürünlerindedir. Besleyici özelliğinin yanında sağlığa yararlı etkileri de bildirilmiştir.

- Süt proteinine göre daha az alerjiktir.
- Laktoz intoleransını iyileştirici etkisi vardır.
- Gastrointestinal infeksiyonlardan korur.
- İmmun sistemi aktive eder.
- Antikarserojeniktir.
- Büyümeyi hızlandırır.
- Kolestrolü düşürür ve uzun ömürlülükle bağlantısı vardır.

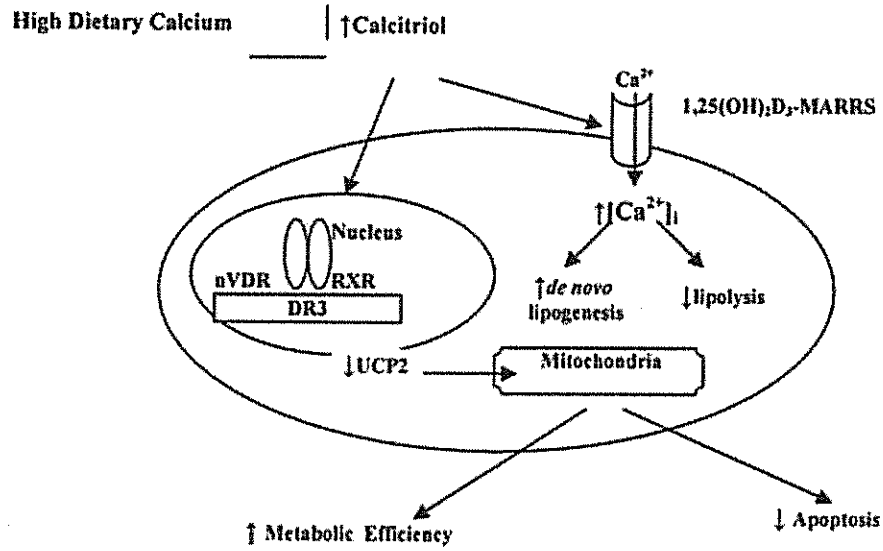
Yoğurt mikroorganizmalarının sağlığı korumadaki kanıtlanmış etkileri probiotik olarak kullanımlarını faydalı kılmaktadır (122).

Yoğurdun içeriğindeki hidrosimetilglutaril aracılığı ile kolestrol sentezindeki hız kısıtlayıcı basamak enzimi olan HMG-CoA Redüktazı inhıbe ederek ve/veya içinde bulunan kazeinin hipokolestrolemik etkisi ile kandaki kolesterol düzeyini düşürdüğü öngörülmektedir (123).

Bir çalışmada süt ürünlerinde alınan kalsiyumun, dışardan kalsiyum desteğine oranla iki kat fazla anti-obezite etkisi olduğu görüldü. Süt ürünlerinin kalsiyuma ek olarak içerdiği ACE inhibitörü etkisi ve dallı zincirli aminoasitlerin bu anti-obezite etkilerinin kaynağı olabileceği bildirilmiştir (124).

Son çalışmalar 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> (Calsitriol)'ün adiposit apoptozisini inhıbe ederek yağlanmayı düzenlediğini göstermektedir. Düşük Ca<sup>++</sup> lu diyetle beslenen farelerde 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> miktarı artar, UCP-2 salınımı azalır, adiposit sitozolündeki Ca<sup>++</sup> 'un endoplazmik retikuluma ve mitokondriye akışı artar. Böylece mitokondriyel potansiyel ve lipogenez artar, adiposit apoptozisi azalır (125,Şekil 2).





**Şekil 2.** Ca<sup>++</sup> dan zengin diyetin yağlanmaya etkisi (125)

Klinik çalışmalar yüksek kalsiyumlu diyetle beslenmenin feçesle yağ asiti atılımını arttırdığını göstermektedir. Bu istatistiksel anlamlı fakat anti-obezite etkisini açıklayacak seviyede değildir (126). Randomize, kontrollü dört yıl süren bir çalışmada, kalsiyum tedavisi alınan diyetle her hangi bir kalori değişimi yapmayan kişilerde yılda 0,352kg. kaybına neden olduğu saptandı. Ayrıca diyetle günlük Ca alımını 1mg. arttırmamanın yılda 8 kilo kaybına neden olacağı sonucuna varıldı (127).

Michael B. ve ark. hem paratiroid hormonun (PTH ) hem de 1,25-(OH)<sub>2</sub> D vitamininin insan adipositlerinde intraselüler kalsiyum seviyesini arttırdığını saptadılar. Bu hormonlar diyetdeki kalsiyumun artmasıyla suprese olur ve diyetten gelen enerjinin lipit depolamadan lipit oksidasyonuna ve termogeneze kayması kolaylaşır. 1,25-OH<sub>2</sub>-D adipositlerdeki lipit metabolizmasını düzenleyici rolü büyük oranda kanıtlanmış olup, PTH'un etkisi netleşmemiştir. İnsan adiposit membranı vitamin D reseptörü içerir (128).

1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> tedavisi adipositlerde yağ asit sentezini arttırıp, lipolizi baskılar ve yağ birikimine neden olur (129). Bunlar insan adipositlerindeki in vitro çalışmalardır, kalsitropik hormonların adipositler üzerindeki etkileri in vivo teknikler ile değerlendirilmemiştir.

Diğer bir çalışmada nükleer Vitamin D reseptöründe saptanan polimorfizmle obeziteye yatkınlık arasında bağlantı bulunmuştur (130). Obez insanların serumlarında artmış 1 $\alpha$ , 25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> saptanması vitaminD-endokrin sistemdeki değişimin obeziteye etkisi olduğunu kanıtlar niteliktedir (131).

1 $\alpha$ , 25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>, adipositteki non-genomik membran reseptörünü (MARRS proteini) ve klasik nükleer vitamin D reseptörünü etkileyerek UCP2 salınımını inhibe eder (132). Yüksek kalsiyumla beslenen farelerde, yağ dokusunda UCP2 salınımının arttığı ve kalori kısıtlamasında görülen termogenezdaki azalmanın daha az görüldüğü sonuçları elde edildi (133). İnsanlarda diyetdeki kalsiyumun ya da süt ürünlerinin termojenik etkileri tam anlamıyla açıklanamamıştır.

Son bilgiler 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>' ün adipositlerdeki apoptozu azalttığını göstermiştir. Düşük kalsiyumla beslenen farelerde düşük 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> seviyesiyle adipositlerdeki apoptozda önemli miktarda azalma arasında bağlantı bulundu. Aynı zamanda yüksek kalsiyum ya da süt ürünleriyle beslenenlerde adiposit apoptozunda artış saptandı (134).

Süt ürünlerinin, dışardan kalsiyum desteğine oranla adipositleri iki kat daha fazla inhibe etmeleri süt ürünlerindeki dallı zincirli aminasitler ve bioaktif whey türevi proteinleri gibi diğer maddelere dikkati çekmiştir. Whey proteinlerinin ACE inhibitörü aktivite içermeleri, adiposit lipit metabolizmasıyla ilişkili olabilir. Adipositlerdeki Anjiotensin-2 (AII) upregulasyonu yağ asidi sentezini arttırır (135). ACE inhibisyonu hem farelerde hem de hipertansif hastalarda obeziteyi bir miktar azaltır. Bu nedenle yağ dokusunda otokrin renin-anjiotensin bir sistem olması whey derivelerinin ACE inhibitörü etkisinin anti-obeziteye yol açmasını açıklayabilir. Süt ürünleri yüksek kalitede protein ve %26 oranında dallı zincirli aminoasit içerir (DZAA=lösin, izolosin ve valin). DZAA'in enerji kaynağı olarak ve kas protein sentezinde özel rolleri vardır. Hem kazein hem de whey proteini lösinde zengindir. Lösinin protein sentezinin başlangıcındaki translasyon aşamasında çok önemli rolü vardır (136).

Süt ürünlerindeki yüksek miktardaki DZAA'ler, özellikle lösün diyetten gelen enerjinin yağ dokusundan iskelet kasına yeniden-dağılmasında önemli rol oynayabilirler (137). Süt ürünlerindeki yüksek kalsiyumun DZAA'ler ile ve muhtemel diğer bioaktif bileşiklerle etkileşiminin yağlı dokuyu azaltıp yağsız dokuyu arttırmada rolü olduğu düşünülmektedir. Hem kemirgenlerde hem de insanlarda yapılan çalışmalarda enerji kısıtlamasıyla beraber yüksek kalsiyumla beslenmenin vücuttaki visseral ve trunkal bölgedeki yağlanmada azalma yaptığı saptandı (129).

Adipoz dokuda otokrin kortizol üretiminin de benzer etkisi olduğu çalışmalarda tanımlandı. İnsan adipoz dokusunda 11 B-HSD-1 sentezlenir ve kortizonu kortizole dönüştür. Visseral adipoz dokuda subkutanöz yağ dokuya oranla daha fazla 11 B-HSD-1 sentezlenir. Farelerde yağ dokuda 11-B-HSD-1'in selektif artışının santral obeziteye neden olduğu tespit edildi (138). Son yapılan çalışmalarda 1.25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>'ün uyarması ile adipoz dokuda 11 B-HSD-1 sentezini iki kat artırıp net kortizol üretimini altı kat artırır. Düşük kalsiyum diyetinde visseral adipoz dokuda selektif 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>'ün arttığı saptandı. Yüksek kalsiyumlu diyetle beslenenlerde görülen santral yağ dokusundaki selektif doku kaybı, visseral yağ dokusundaki kortizol üretimindeki azalmaya bağlanabilir (139).

#### 2.7.4.Greyfurt

Greyfurt flavonoidi olan naringenin'nin ve diğer turunçgil flavonoidlerinin hastalıkları önleme ve tedavide kullanımları -özellikle antikanser ve antiaterojenik olarak- son zamanlarda ilgi çeken bir konudur. Naringenin, greyfurtta naringin denen glikozid formunda bulunur, barsak bakterileri tarafından aktif formu naringenine hidrolize edilir (140).Pek çok çalışmada naringenin'in hipokolestrolemik etkisi gösterilmiştir (141, 142, 143, 144) .

Borradaile ve ark. bir çalışmalarında; naringenin'in insan hepatoma (HepG2) hücrelerindeki apolipoprotein B (apo B) sekresyonunu bazal şartlarda doz bağımlı olarak azalttığı kanıtlanmıştır. ApoB'deki azalma hücredeki kolestrol esterlerinin miktarının azalmasıyla doğru orantılıdır. Maksimum inhibisyon (%82) 200 mcg naringeninle sağlanmıştır. Naringenin'in ACAT-1 (açıl KoA kolestrol açıltransferaz) ve ACAT-2 aktivitesini azalttığı ve ACAT-2 sentezini azalttığı saptanmıştır.

Aynı zamanda mikrozomal transfer protein (MTP) sentezini ve aktivitesini azaltması, LDL reseptör sayısını arttırması hipokolestrolemik etkisini açıklayabilir (142)

### **2.7.5.Egzersiz**

Diyetteki yaşam tarzı değişiklikleri, fiziksel aktiviteyi arttırmak NAYKH'de yağlanmayı azaltmada etkilidir. Ancak benzer kilolar veren insanlarda karaciğer yağ miktarındaki azalma çok fazla çeşitlilik göstermektedir. Ayrıca total yağ da visseral yağdaki azalma her zaman karaciğer yağındaki azalma ile paralel değildir (145). Fiziksel ve kardiorespiratuar egzersiz kilo verdirmenin ötesinde karaciğer yağlanmasını azaltan faktörler olabilir. Kardiorespiratuar fitness, lipid oksidasyonunun önemli bir düzenleyicisi olan mitokondrial fonksiyonla yakın ilişkilidir (146). Fitness hepatosteatozu diğer faktörlerden bağımsız olarak azaltır. Bu etkisinin karaciğer lipid oksidasyonunu düzenleyen faktörlere ilgili olabileceği gösterilmiştir (147).

Diğer bir çalışmada kronik karaciğer hastalığı tanılı serum karaciğer enzimleri yüksek 31 hasta, 15 hafta boyunca diyet ve egzersiz programına alındı. Programı tamamlayan 21 hasta ortalama 9.4 kg verdi. Serum ALT değerindeki azalma verilen kilo ile paraeldi. Egzersiz ve diyet programı sonrası kilosunu koruyan 21 hastanın ALT değerinde başlangıçtaki değere göre düşüme 15 ay boyunca devam etti. Tekrar kilo alan 10 kişinin ALT seviyesinde 15 ay boyunca azalma saptanmadı (148).

### **2.7.6.Sebzeler**

Günde 400mg sebze ve meyve tüketiminin kalp hastalıkları ve kanser görülmesini azalttığı kanıtlanmıştır (149). Bu ilişki pek çok mekanizmayla açıklanmaya çalışılmıştır. Bunlardan biri de sebze ve meyvelerin çok miktarda antioksidan içermesidir (150).

Dışardan yüksek doz ve uzun süreli antioksidan tablet kullanımının faydalı etkisi bulunamadığı gibi zararlı etkileri saptanmıştır (151).

SU.VI.MAX çalışmasında gıdalardan aldığımız dozda dışardan antioksidan tablet kullanılmasının erkeklerde kanser riskini azalttığı, Lixian çalışmasında ise kanser ve total mortaliteyi azalttığı saptanmıştır (152,153).

Son araştırmalarda 12 değiştirilebilir risk faktörü değerlendirildiğinde düşük sebze ve meyve tüketiminin A.B.D.'deki serebrovasküler hastalık'a (SVH) bağlı 55,000 ölümlle bağlantısı olduğu saptanmıştır (154). Nurses' Health ve Health Professionals Follow-up çalışmalarında günde 8 porsiyon sebze tüketiminin SVH riskini en iyi azaltan miktar olarak bulunmuştur (155).

### 2.7.7.Yeşil Çay

Yeşil çay, hipolipidemik, termojenik, anti-inflamatuar polifenolik kateşinlerden zengindir ve NAYKH'nın oluşumunu ve ilerlemesini azaltıcı etkisi olabilir (156). Deneysel kanıtlar yeşil çayın ve içindeki kateşinlerin hepatoprotektif özellikleri olduğunu göstermektedir. Yeşil çay (*Camellia sinensis*) içeriğinin KCFT'yi düşürme ve KVS hastalıklarına bağlı mortaliteyi azaltma ile bağlantısı vardır (157). Deneysel kanıtlar yeşil çayın içeriğindeki kateşinlerin enerji hemostazını düzenleyerek, oksidatif stresi ve inflamatuvar cevabı azaltarak NAYKH'ya karşı koruma sağladığını desteklemektedir (158).

Siyah çay fermente edilmişken yeşil çay fermente edilmemiştir. Kateşinler yeşil çaydaki majör polifenollerdir ve demlenmiş çayın solit ağırlığının %30-42'sini oluşturur (156). Major çay kateşinleri epikateşin (EK), epigallokateşin (EGK), epikateşin gallat (EKG) , epigallokateşin gallattır (EGKG) . EGKG total kateşin içeriğinin %50-75'ini oluşturan majör kateşindir, karaciğer ve plazmadaki konsantrasyonu benzerdir (159). Yeşil çay kolonda mikroflorada substratlarına ayrılır, dolaşımpla plazma ve idrara geçer, antioksidan ve antiinflamatuvar etki gösterir (160).

Maksimum plazma kateşin konsantrasyonuna yeşil çay alımından 1-2.7 saat sonra ulaşılır, yarı ömrü yaklaşık 1.5-5.7 saattir. Bu durumda yeşil çayın faydalarının görülmesi için günde sık aralıklarla 5-10 bardak tüketilmesi gerekebilir (157). Bunun yanında yeşil çayın diüretik etkisinin olduğu unutulmamalıdır.

Eşzamanlı sukroz ve vitamin C alınması kateşinin biyoyararlanımını arttırabilir (161). Yeşil çay aynı zamanda %2-3 oranında flavanol glikozidler ve %25-4 kafein içerir. Bu metabolitlerin antioksidan ve antiinflatuar etkileri vardır (156).

Epidemiyolojik araştırmalardaki kanıtlar yeşil çay tüketimi ile plazma aminotransferazları, trigliseridleri ve aterojenik lipoproteinlerinin düzeyini ve dolayısıyla kardivasküler riske bağlı mortaliteyi azalttığını göstermektedir (157).

YÇİ (yeşil çay içeriği)'nin hepatosteatozdan koruduğunun ilk kanıtı ob/ob farelerindeki obeziteye bağlı NAYKH'da gösterilmiştir (158). Bu çalışmayla uyumlu şekilde EGKG'nin yüksek-yağlı diyetle, kolinden fakir diyetle ve nitrit-enjeksiyonuyla ve SREBP-1c üretimi arttırılarak yapılan NAYKH modellerinde koruyucu etkisi olduğu saptandı (162).

### 3.MATERYAL VE METOD

Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji polikliniklerine 2010-2012 yılları arasında başvuran, USG’de hepatosteatoz saptanan, ALT değeri yüksek veya karaciğer fonksiyon testleri normal olan hastalar arasından klinik ve laboratuvar verileriyle diğer karaciğer hastalıkları dışlandıktan sonra NAYKH tespit edilen hastalar çalışmaya alındı. OMÜ Tıp Fakültesi etik kurulundan çalışma onayı alındı. Hastalarla görüşülerek çalışmanın amacı, basamakları ve yapılacak işlemler anlatıldı. Hastalardan yazılı onam alındı. Çalışmayı yarıda bırakan hasta olmadı. Çalışmaya alınmada dışlama kriterleri Tablo1’de gösterilmektedir.

**Tablo 1.** Çalışmaya Alınmada Dışlama Kriterleri

|   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>-Alkolik karaciğer hastalığı</li><li>-Otoimmün hepatit</li><li>-Primer biliyer siroz</li><li>-Viral hepatit ( akut veya kronik )</li><li>-Metabolik ve herediter karaciğer hastalığı (Wilson, hemakromatozis...)</li><li>-Total parantral beslenme öyküsü</li><li>-Hepatotoksik ilaç kullanım öyküsü</li><li>-65 yaş üstü ve 18 yaş altı hastalar</li><li>-Kontrolsüz Diyabet (AKŞ&gt;160) veya insülin kullananlar</li><li>-Kontrolsüz tiroid hastalığı olanlar</li><li>-Şiddetli depresyon</li><li>-Kronik pankreatit</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>-Cushing hastalığı</li><li>-Statin veya fenofibrat kullanımı</li><li>-Aspirin veya antikoagulan gibi greyfurt ile olası bir etkileşimi olan ilaç kullanımı</li><li>-Kalp yetmezliği</li><li>-Kanser tanısı almış olmak</li><li>-Gebe, gebelik planlama veya süt emzirme</li><li>-İlaç bağımlılığı</li><li>-Yürüyüş yapmaya engelli olanlar</li><li>-Kontrolsüz hipertansiyon</li><li>-Antioksidan ilaç kullananlar</li><li>-Alkol alımı</li></ul> |
|---|---|



Hastaların antropometrik ölçümleri yapıldı: VKİ, hastanın kilogram cinsinden kilosu, metrekaresi cinsinden boyunun karesine bölünerek hesaplandı. Buna göre hastalar, normal; VKİ: 18,5-25, fazla kilolu; VKİ: 25-29,9, obez; VKİ>30 olarak sınıflandırıldılar. Kadınlarda bel çevresinin 88 cm'in, erkeklerde 94cm'in üzerinde olması obezite lehine yorumlandı. Bel çevresinin kalça çevresine oranı erkeklerde 1'in kadınlarda 0,9'un üzerinde olması obezite lehine yorumlandı (22).Tüm hastaların serumlarından diyet öncesi ve sonrası 12 saat açlık sonrasında glukoz, AST, ALT, ALP, GGT, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit, albümin, Kreatinin (Cre), ürik asit seviyeleri OMU Tıp Fakültesi Biyokimya Labratuarında çalışıldı. Alb ve Cre'ye hastaların böbrek fonksiyonunu ve beslenme durumunu değerlendirmek için bakıldı.

MDA miktarı üretici firmanın (Item No: 10009055, Cayman, USA) direktifleri doğrultusunda spektrofotometrik olarak çalışıldı. MDA'nın yüksek sıcaklıkta (90-100°C) thiobarbituric acid ile bağlandıktan sonra oluşturduğu renk spektrofotometrik olarak ölçüldü. Sonuçlar mikromol/L (µmol/L) olarak verildi.

Hastaların diyet sonrası USG' leri aynı radyolog tarafından Gastroenteroloji Anabilim Dalı USG cihazı kullanılarak yapıldı. Ultrasonografik incelemelerde yağlanma düzeyi Grade I, Grade II, Grade III olarak ifade edildi. Bazı vakalarda Grade I-II ya da Grade II-III tanımı kullanıldı. Bu sınıflamaya göre:

**Grade I (Hafif derecedeki vakalar)** : Hepatik ekojenitede minimal diffuz bir artış vardır. İntrahepatik damar sınırları ve diyafragma net bir şekilde izlenir.

**Grade II (Orta derecedeki vakalar)** : Hepatik ekojenitede orta derecede diffuz bir artış vardır. İntrahepatik damarların ve diyafragmanın görünümleri hafif derecede bozulmuştur.

**Grade III (Şiddetli derecedeki vakalar) :** Hepatik ekojenite belirgin derecede artmıştır. Karaciğer sağ lob posterior segmenti, intrahepatik damarlar ve diyafragma ya hiç görülmez ya da net olamayan bir şekilde görülebilir (67).

Çalışmaya 26'sı kadın, 21'i erkek toplam 47 hasta alındı. Hastalara 21 gün Orta Asya-Rusya diyeti uygulandı. Hastalar her gün yarım saat yürüyüş yaptı.

### **3.1. Diyet İçeriği ve Uygulanışı**

Diyet süresince yeşil çay içildi, kırmızı greyfurt tüketildi. Evde mayalanmış yoğurt tüketildi. Ekmek olarak tam tahıllı ekmek ya da kepek ekmeği tüketildi. Diyet ortalama 1400-1600 kcal içeriyordu. Sadece meyve suyu tüketilen diyetin 16 ve 17. günlerinde 960 kcal alındı. Zeytinyağı tüketilen diyetin 18. günü 3310 kcal alındı. Hacimler: 1 bardak 400ml, 1 kase 150ml kabul edildi.

Diyetin 18. Günü akşamı hastalara 250 ml. zeytinyağı, içimi kolaylaştırmak için 250 ml. limon suyu ile karıştırılarak içildi. Ertesi sabah yorgun kalkabilecekleri için diyetin bu gününün tatile denk getirilmesi önerildi. Hastalara telefon yoluyla sürekli doktora ulaşım olanağı sağlandı.

Tablo 2. Diyet Listesi

| Aşama                       | SABAH   | ÖĞLEN   | AKŞAM   |
|-----------------------------|---|---|---|
| <b>I</b><br>1-15. Günler    | -1 bardak taze sıkılmış greyfurt suyu<br>-1 kase yoğurt<br>-3 dilim kepekli ya da tam tahıllı ekmeK | -2-3 adet kabuğu soyulmamış elma<br>-1 bardak greyfurt suyu<br>-1 kase yoğurt<br>- 2- 3 dilim kepekli ya da tam tahıllı ekmeK<br>-1 tabak yağsız ve tuzsuz sebze haşlama<br>-1 tabak yağsız tuzsuz salata (limon ve elma sirkesi eklenebilir) | -2-3 adet kabuğu soyulmamış elma<br>-1 bardak greyfurt suyu<br>-1 kase yoğurt<br>- 2- 3 dilim kepekli ya da tam tahıllı ekmeK<br>-1 tabak yağsız ve tuzsuz sebze haşlama<br>-1 tabak yağsız tuzsuz salata (limon ve elma sirkesi eklenebilir) |
| <b>II</b><br>16- 18. Günler | -2 Elma<br>-1 Bardak greyfurt Suyu  | -3 bardak greyfurt ya da elma suyu  | -3 bardak elma ya da greyfurt suyu<br>-18. Günü akşamı 19.00'da 250ml zeytinyağı, 250 ml limon suyu ile içilir  |
| <b>III</b><br>19-21. Günler | Diyetin İlk 15 günü gibi beslenilir   |   |   |

### 3.2. İstatistiksel İncelemeler

Bulgular SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı ile değerlendirildi. Tüm özelliklere Shapiro-Wilk normallik testi uygulandı. Normal dağılım gösterenlere parametrik istatistik normal dağılım göstermeyenlere parametrik olmayan istatistik uygulandı. Diyet öncesi ve sonrası ölçülen özelliklerin zaman içindeki değişimlerini saptamak için farkları alındı. Bunların normallik kontrolleri alındı. Tüm farkların birbiriyle olan ilişkileri spermon korelasyon katsayısı ile belirlendi.

Bazı kategorik değişkenlerin birbiriyle olan ilişkisine Ki-Kare testiyle bakıldı. Tüm özelliklerin önceki ve sonraki ölçümlerinin arasındaki farkın önemliliği Wilcoxon sıra sayıları işaret testi ile karşılaştırıldı. Sonuçlarda anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 21 ile 60 arasında değişen ortalaması 45.3 olan (Tablo 3), 21'i erkek, 26'sı kadın toplam 47 hasta alındı. Erkek ve kadın sayısı istatistiksel farklı

|                 | Kadın<br>n=26<br>%55.3 | Median<br>(min,<br>max) | Erkek<br>n=21<br>%44.7 | Median<br>(min, max) | Toplam<br>n=47<br>%100 | Med.<br>(min,<br>max) | P   |
|-----------------|------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|-----|
| Yaş<br>ortalama | 46.4<br>±10.0          | 47(27,60)               | 43.9 ± 11              | 44(21,59)            | 45.3±10.4              | 44(21,59)             | 0,9 |

değildi (Tablo 4). Kadınlarda yaş ortalaması 46.4±10, erkeklerde yaş ortalaması 43.9±11 olup istatistiksel farklı değildi.

**Tablo 3.** Kadın- Erkek ve Genel Yaş Dağılımı

**Tablo 4.** Kişi Sayısı

|        | Kişi sayısı | Yüzde | P    |
|--------|-------------|-------|------|
| Kadın  | 26          | 55,3  | 0,59 |
| Erkek  | 21          | 44,7  |      |
| Toplam | 47          | 100   |      |

Diyet öncesi erkek hastaların hepsinin bel çevresi 94cm'nin (21=%100), 8'inin (%38) bel/kalça oranı 1'in üzerindeydi (Tablo 5). Diyet öncesi kadınların 24'ünde (%92.3) bel çevresi 88cm'in, 14'ünde (%53.8) bel/kalça oranı 0.9'un üzerindeydi (Tablo 6).

**Tablo 5.** Diyet Öncesi Erkeklerde Antropometrik Ölçümler

| Diyet Öncesi Değerler | Kişi Sayısı (n=47) |
|-----------------------|--------------------|
| Bel/kalça > 1         | 8 (%38)            |
| Bel/Kalça ≤ 1         | 13 (%62)           |
| Bel Çevresi > 94cm    | 21 (100)           |
| Bel Çevresi ≤ 94cm    | 0 (-)              |

**Tablo 6.** Diyet Öncesi Kadınlarda Antropometrik Ölçümler

| Diyet Öncesi Değerler | Kişi Sayısı (n=47) |
|-----------------------|--------------------|
| Bel/kalça>0.9         | 14 (%53.8)         |
| Bel/Kalça≤0.9         | 12 (%46.2)         |
| Bel Çevresi > 88cm    | 24 (%92.3)         |
| Bel Çevresi ≤ 88cm    | 2 (%7.7)           |

Tüm vakalar obez ya da fazla kiloluydu. Diyet öncesi VKİ 13 (%27.7) hastada 25-30 arasında, 34 (% 72.3) hastada 30'un üstündeydi (Tablo 7).

**Tablo 7.** Diyet Öncesi VKİ

| <b>Diyet Öncesi VKİ</b> | <b>Kişi sayısı</b> | <b>Yüzde</b> |
|-------------------------|--------------------|--------------|
| 25<...<29,99            | 13                 | 27,7         |
| 30 ve daha büyük        | 34                 | 72,3         |
| Toplam                  | 47                 | 100,0        |

Diyet öncesi ve sonrası albumin, kreatinin değeri tüm hastalarda normal olduğundan istatistiksel değerlendirmeye alınmadı. Hastalarda renal fonksiyon bozukluğu yada beslenme bozukluğuna rastlanmadı. Olguların birinde diyet öncesi ürik asit yüksekti (>8 mg/dl).

KCFT (AST, ALT, GGT, ALP) 13 (%27) vakada normaldi.

Diyet öncesi hastaların 33 (%70)'inde T.kolesterol yüksekti (>200 mg/dl),

Hastaların16 ( %34)' sinde trigliserid yüksekti (>200 mg/dl),

Hastaların 13( % 27)' ünde LDL yüksekti (>160 mg/dl),

Hastaların 8 (%17)' inde HDL düşüktü (<35 mg/dl),

Diyet öncesi olguların 16' sında AKŞ 110 mg/dl' nin üzerindeydi,

Olguların 15 inde (%31) AST seviyesi yüksekti (>40 U/L) ,

Olguların 28' inde (%59) ALT seviyesi yüksekti (>35U/L) ,

Olguların 12' sinde (%40) GGT seviyesi yüksekti (>49U/L),

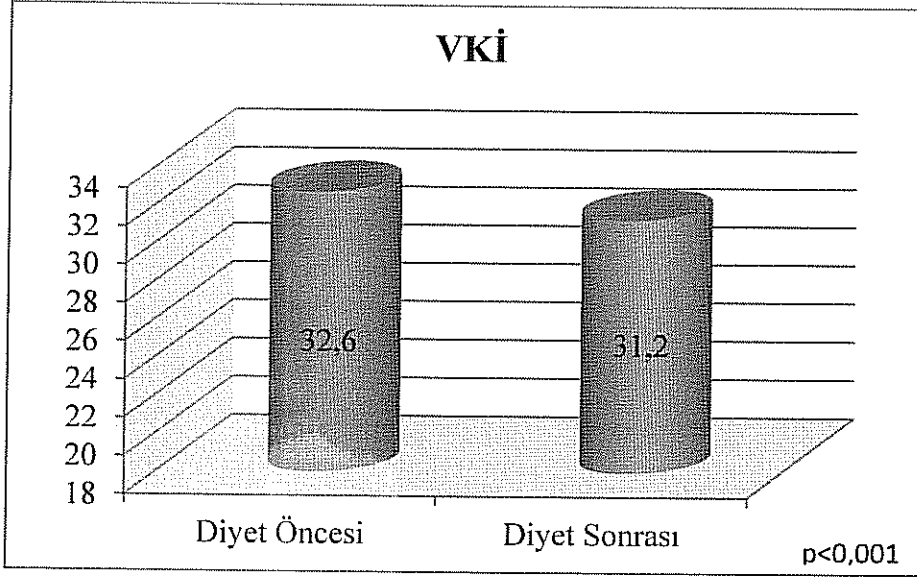
Olguların 1' inde (%2) ALP (>231 U/L) yüksekti ( Tablo 8).

**Tablo 8.** Diyet Öncesi AKŞ-KCFT-Lipit Paneli

| <b>Diyet Öncesi Değerler</b> | <b>Kişi Sayısı (n=47)</b> |
|------------------------------|---------------------------|
| Glukoz > 110                 | 16 (%34)                  |
| Glukoz ≤ 110                 | 31 (%66)                  |
| AST > 40                     | 15 (%31)                  |
| AST ≤ 40                     | 32 (%69)                  |
| ALT > 35                     | 28 (%59)                  |
| ALT ≤ 35                     | 19 (%41)                  |
| ALP > 231                    | 1 (%2)                    |
| ALP ≤ 231                    | 46 (%98)                  |
| GGT > 49                     | 19 (%40)                  |
| GGT ≤ 49                     | 28 (%60)                  |
| TK >200                      | 33 (%70)                  |
| TK ≤200                      | 14 (%30)                  |
| TG >200                      | 16 (%34)                  |
| TG ≤200                      | 21 (%66)                  |
| LDL>160                      | 13 (%27)                  |
| LDL≤160                      | 34 (%73)                  |
| HDL≥35                       | 29 (%83)                  |
| HDL<35                       | 8 (%17)                   |

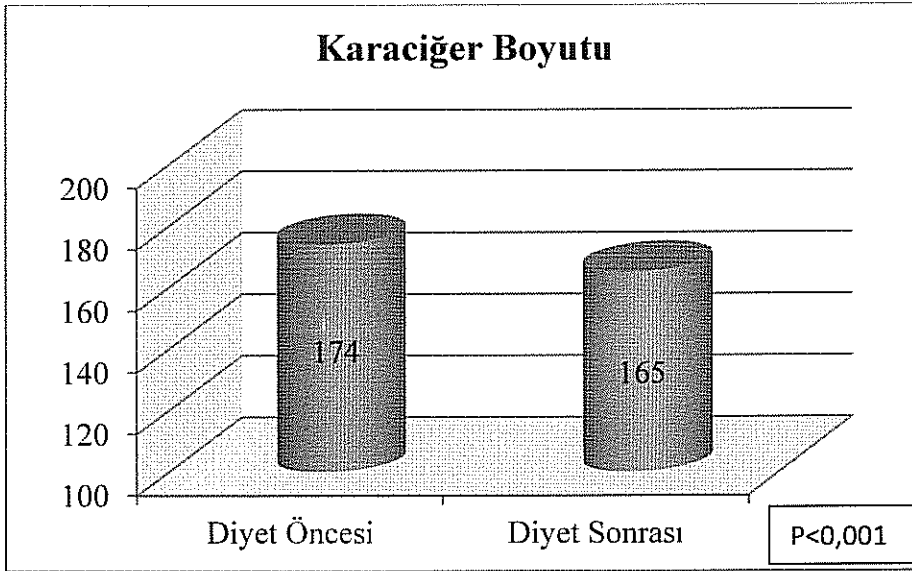


Olguların diyet öncesi ortalama VKİ 31,7, diyet sonrası ortalama VKİ 30,6 idi. Diyet sonrası VKİ' de anlamlı azalma saptandı ( $p<0,001$ ).



**Şekil 3. Diyet Sonrası VKİ değişimi**

Karaciğer boyutu diyet öncesi ortalama 174, diyet sonrası 165cm idi. Diyet sonrası karaciğer boyutunda anlamlı bir azalma saptandı ( $p<0001$ ).

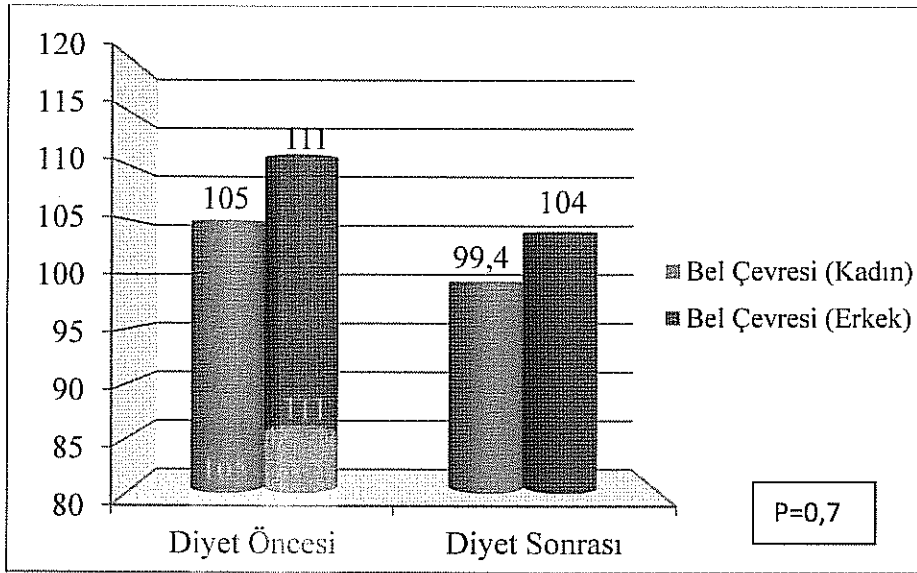


**Şekil 4.** Diyet Sonrası karaciğer boyutu değişimi

Bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranındaki diyet öncesi ve sonrası değerlerde kadın-erkek arasında istatistiksel fark yoktu (Tablo 9/ Şekil 5). Bu nedenle bu ölçümler arası farkta cinsiyet farkı gözetmeden genel ortalamalar alındı. Bel çevresi diyet öncesi ortalama 108cm, diyet sonrası 101cm idi. Bel çevresinde diyet sonrası anlamlı bir azalma saptandı ( $p<0,001$ ).

**Tablo 9.** Bel- Kalça çevresinde Kadın Erkek Karşılaştırması

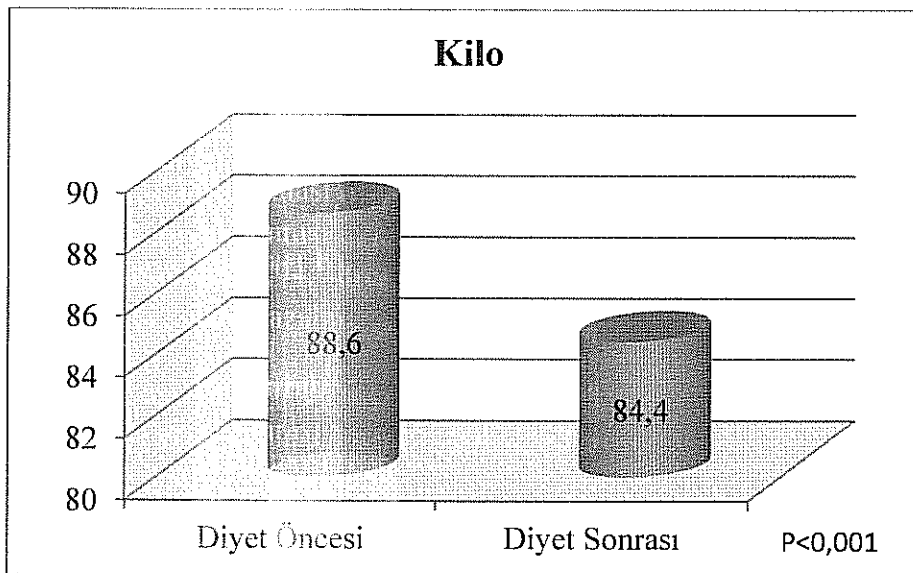
|             | KADIN   |          |         | ERKEK   |         |         | p   |
|-------------|---------|----------|---------|---------|---------|---------|-----|
|             | önce    | sonra    | değişim | önce    | sonra   | değişim |     |
| Bel çevre   | 105±2.1 | 99.4±1.8 | 6.3±3.3 | 111±2.2 | 104±2.2 | 6.2±2.8 | 0.7 |
| Kalça çevre | 114±1.7 | 109±1.6  | 5.1±3.4 | 114±1.7 | 109±1.8 | 4.8±4.3 | 0.4 |



**Şekil 5. Diyet Sonrası Kadın ve Erkeklerde Bel Çevresi Değişimi**

Kalça çevresi ortalaması diyet öncesi 115cm diyet sonrası 109cm idi (Tablo 10). Kalça çevresinde diyet sonrası anlamlı bir azalma saptandı ( $p<0,001$ ). Bel/Kalça oranı diyet öncesi ortalama 0,94, diyet sonrası 0,93 idi. Diyet sonrası Bel/Kalça oranında istatistiksel anlamlı azalma saptandı.

Ortalama vücut ağırlığı diyet öncesi 89,7 kg sonrası 85,2 kg idi (Şekil 6) Vücut ağırlığında diyet sonrası anlamlı bir azalma saptandı ( $p<0,001$ ).

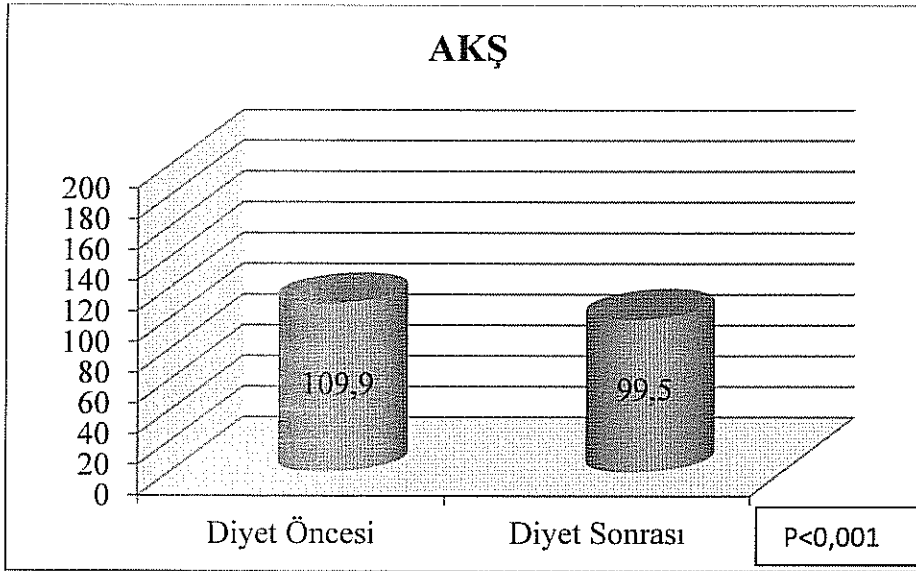


**Şekil 6. Diyet Sonrası Kilo Değişimi**

**Tablo 10.** Diyet Sonrası Antropometrik Özelliklerin Değişimi

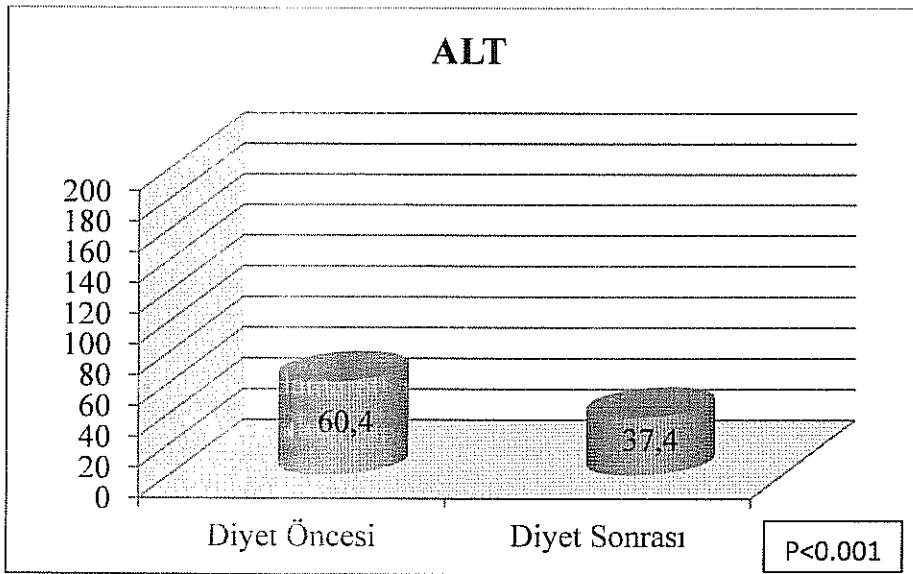
|                  | Diyet Öncesi<br>Ortalama+ ss | Median<br>(min,max) | Diyet<br>Sonrası<br>Ortalama+<br>ss | Median<br>(min,max) | P       |
|------------------|------------------------------|---------------------|-------------------------------------|---------------------|---------|
| VKI              | 32.6 ± 4.6                   | 31,7 (25, 44)       | 31.2 ± 4.8                          | 30 (24, 43)         | <0.0001 |
| Bel<br>Çevresi   | 108 ± 11.0                   | 108 (84, 139)       | 101.8 ±<br>10.0                     | 101 (82, 133)       | <0.0001 |
| Kalça<br>Çevresi | 114 ± 8,4                    | 115 (98, 138)       | 109.3 ± 8.0                         | 109 (94, 134)       | <0.0001 |
| Bel/Kalça        | 0,94 ± 0.07                  | 0,95<br>(0.81,1.2)  | 0.93 ± 0.07                         | 0,9 (0.8, 1.8)      | 0.003   |
| Kilo             | 88.6 ± 16.0                  | 89 (59.7,<br>149)   | 84.4 ± 16.0                         | 85.2 (56, 146)      | <0.0001 |

AKŞ diyet öncesi ortalama 109.9, diyet sonrası ortalama 99.5' idi (Şekil 7). AKŞ'de diyet sonrası anlamlı bir azalma saptandı (p<0,001)



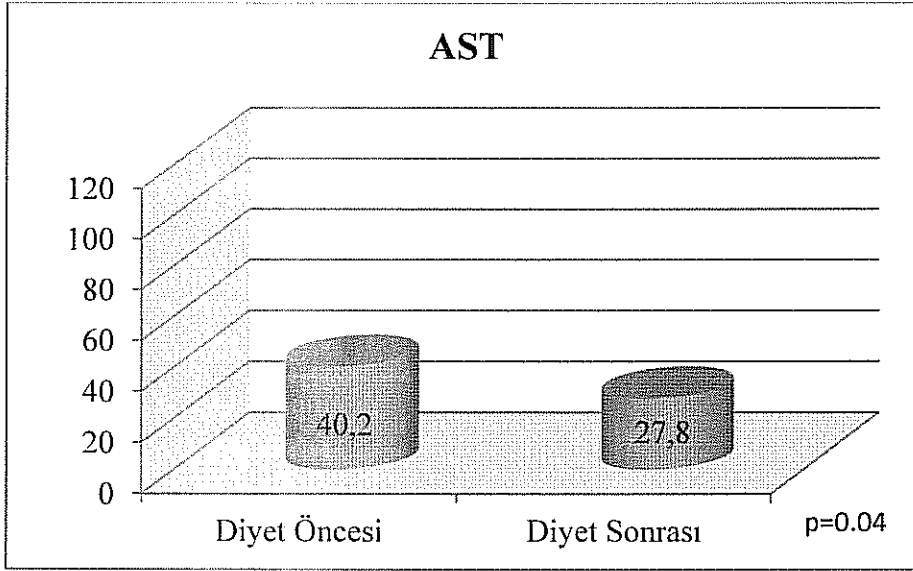
**Şekil 7. Diyet Sonrası AKŞ Değişimi**

ALT diyet öncesi ortalama 60,4, diyet sonrası ortalama 37,4 idi (şekil 8). ALT’de diyet sonrası anlamlı bir azalma saptandı ( $p<0,001$ ).



**Şekil 8. Diyet sonrası ALT değişimi**

AST diyet öncesi ortalama 40,2, diyet sonrası ortalama 27,8 idi (şekil 9 ).AST’de diyet sonrası anlamlı bir azalma saptandı ( $p=0,004$ ).



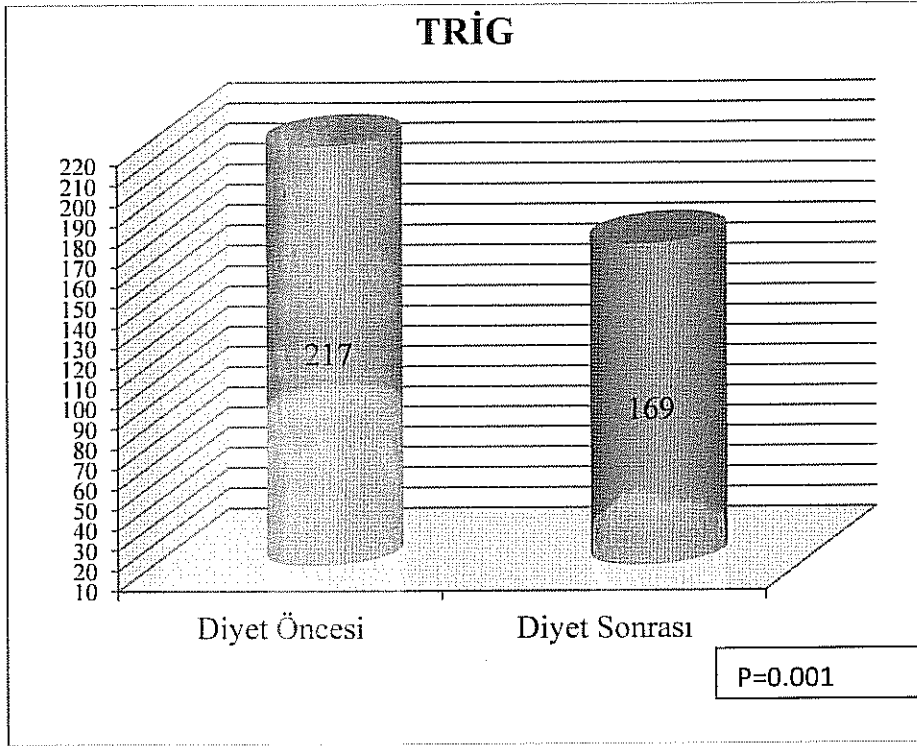
**Şekil 9. Diyet sonrası AST değişimi**

ALP diyet öncesi ortalama 102, diyet sonrası ortalama 72.8 idi. ALP’de diyet sonrası anlamlı bir azalma saptandı ( $p<0,001$ ).

GGT diyet öncesi ortalama 59.7, diyet sonrası ortalama 38.7 idi. GGT’de diyet sonrası anlamlı bir azalma saptandı ( $p<0,001$ ).

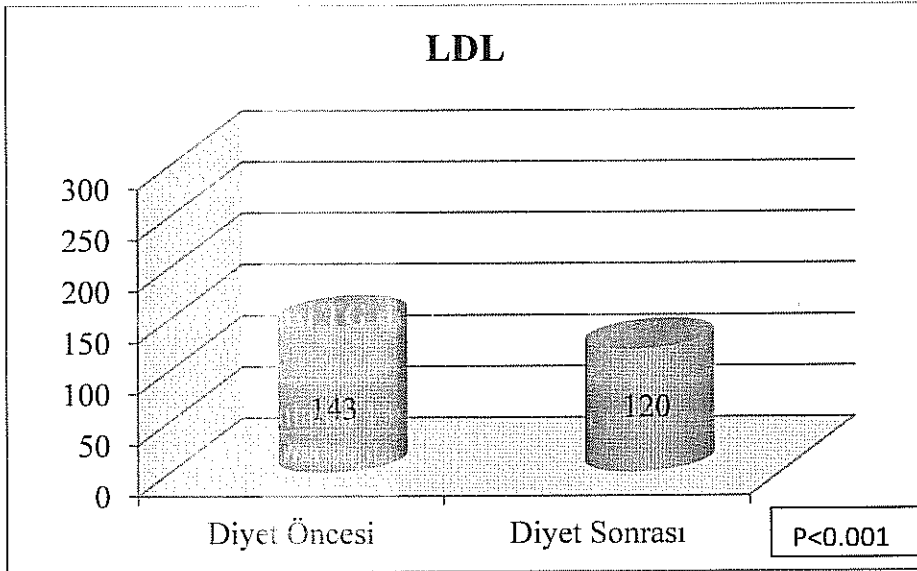
T.kolesterol diyet öncesi ortalama 223, diyet sonrası 190’ idi. T.kolesterolde diyet sonrası anlamlı bir azalma saptandı ( $p<0,001$ ).

Trigliserid diyet öncesi ortalama 157, diyet sonrası ortalama 134’tü (Şekil 10). Trigliseritte diyet sonrası anlamlı bir azalma saptandı ( $p=0,001$ ).



**Şekil 10. Diyet Sonrası TG değişimi**

LDL diyet öncesi ortalama 139, diyet sonrası ortalama 123' tü (Şekil 11). Diyet sonrası LDL' de anlamlı azalma saptandı ( $p < 0,001$ ).



**Şekil 11. Diyet sonrası LDL değişimi**

HDL diyet öncesi ortalama 44, diyet sonrası ortalama 44 tü. Diyet sonrası HDL'de istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,456$ ).

Ürik asit diyet öncesi ortalama 5.5, diyet sonrası 5.2 saptandı. Ürik asitte diyet sonrası anlamlı bir azalma saptandı (p=0,008).

MDA diyet öncesi ortalama 0,07, diyet sonrası ortalama 0,06 saptandı (Tablo 11). MDA'da diyet sonrası anlamlı bir azalma saptandı (p<0,001).

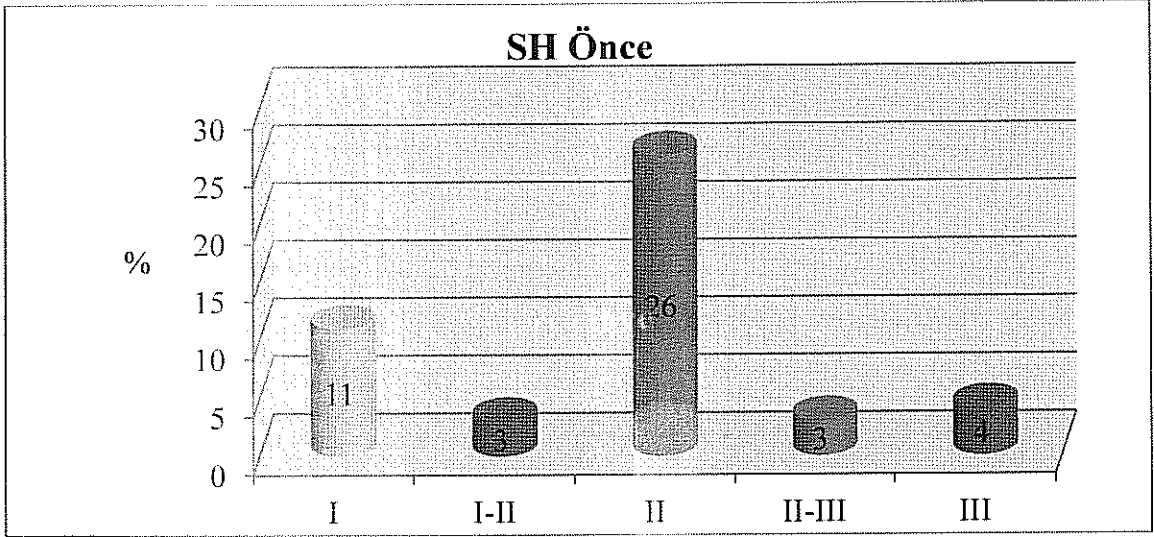
**Tablo 11. Diyet Sonrası KCFT-Lipit Paneli-MDA Özelliklerinin Değişimi**

|        | Diyet Öncesi Ortalama+ss | Median (min,max) | Diyet Sonrası Ortalama+ ss | Median (min,max) | P       |
|--------|--------------------------|------------------|----------------------------|------------------|---------|
| AKŞ    | 109.9±29.3               | 100 (78,160)     | 99.5 ± 18.9                | 95 (78,150)      | <0.0001 |
| ALT    | 60.4 ± 42.0              | 46 (7,201)       | 37.4 ± 20.0                | 32 (6,94)        | <0.0001 |
| AST    | 40.2 ± 26.1              | 30 (16,117)      | 27.8 ± 11.9                | 23 (14,63)       | 0.004   |
| ALP    | 102 ± 53.0               | 81 (47,308)      | 72.8 ± 24.7                | 77 (9,143)       | <0.0001 |
| GGT    | 59.7 ± 54.0              | 40 (8.9,270)     | 38.7 ± 38.4                | 26 (6.8,258)     | <0.0001 |
| T.KOL  | 218 ± 45.0               | 223 (113,342)    | 191 ± 39.0                 | 190(104,3439)    | <0.0001 |
| TRİG   | 217 ± 266                | 157 (49,1899)    | 169 ± 190                  | 134(55,1380)     | 0.001   |
| LDL    | 143 ± 50.0               | 139 (58,339)     | 120 ± 34.8                 | 123(46,240)      | <0.0001 |
| HDL    | 44.0 ± 10.0              | 44 (23,86)       | 43.0 ± 8.3                 | 44 (26,57)       | 0.456   |
| Ü.ASİT | 5.6 ± 1.3                | 5,5 (3.3,9.1)    | 5.2 ± 1.2                  | 5.2 (3,8.4)      | 0.008   |
| MDA    | 0.35 ± 0.65              | 0,07(0.04,2.7)   | 0.10 ± 0.25                | 0,06(0.03,1.8)   | <0.0001 |

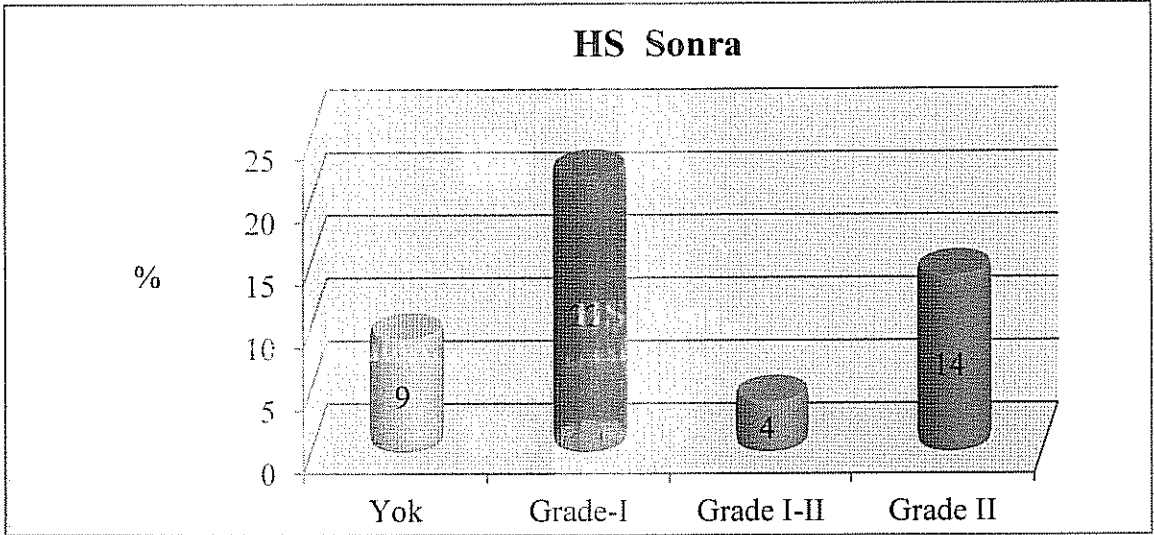
Olgularda diyet öncesi yapılan USG' de hastaların 11' inde Grade I, 2' sinde Grade I-II, 29' unda Grade II, 2' sinde Grade II-III, 3' ünde Grade III hepatosteatoz vardı (Şekil 12).

Olgularda diyet sonrası yapılan USG' de, hastaların 9'unda hepatosteatoz yoktu, 22' sinde Grade I, 4' ünde Grade I-II, 14' ünde Grade-II hepatosteatoz vardı (Şekil 13 ).





**Şekil 12. Diyet öncesi Hepatosteatoz Derecesi**



**Şekil 13. Diyet Sonrası Hepatosteatoz Derecesi**

USG'de hepatosteatoz derecesi diyet öncesi ortalama 1.8, diyet sonrası ortalama 1.1 saptandı (Tablo 12). Diyet sonrası hepatosteatoz derecesi anlamlı oranda azaldı ( $p < 0,001$ ).

Diyet öncesi USG’de 9 hastada Grade-I hepatosteatoz saptandı. Diyet sonrası bu hastaların 6’ sında karaciğer yağlanması saptanmazken 5’ inde yağlanma Grade-1’e geriledi.

Diyet öncesi USG’de 2 hastada Grade I-II hepatosteatoz saptandı. Diyet sonrası bu iki hastada yağlanma Grade-1’ e geriledi.

Diyet öncesi 29 (%61.7) hastada Grade-II hepatosteatoz saptandı. Diyet sonrası bu hastalardan 3(%10)’ ünde hepatosteatoz saptanmazken, 13(%44)’ ünde hepatosteatoz Grade-I’ e, 4(%13)’ ünde Grade- I-II’ ye geriledi ve 9 (%31) hastada hepatosteatozda değişiklik saptanmadı.

Diyet öncesi 2(%4.2) hastada Grade II-III hepatosteatoz saptandı. Diyet sonrası bu hastalardan birinde hepatosteatoz Grade-I’ e , diğerinde Grade-II’ e geriledi.

Diyet öncesi 3(%6.3) hastada Grade-III hepatosteatoz saptandı. Bu hastaların 3(%100)’ ünde de yağlanma Grade-II’ ye geriledi.

Diyet öncesi USG’de hepatosteatozu Grade- I saptanan 6 (%12.7) hasta ve Grade-II saptanan 3(%6.3) hasta olmak üzere toplam 9(%19.1) hastada diyet sonrası yağlanmaya rastlanmadı.

Diyet öncesi USG’de hepatosteatozu Grade- I saptanan 5(%10.6) hastada ve Grade-II olan 9(%19.1) hasta olmak üzere toplam 14(%29) hastada yağlanmada değişiklik saptanmadı (Tablo 13)

Karaciğer yağlanmasında değişiklik saptanmayan 14(%29) hastada istatistiksel olarak anlamlı karaciğer boyutunda küçülme saptandı ( $p<0.001$ ) (Tablo 14).

**Tablo 12. Karaciğer Boyutu ve Hepatosteatoz Grade’inin Diyet Sonrası Değişimi**

|                  | Diyet Öncesi Ortalama+ss | Median (min, max) | Diyet Sonrası Ortalama+ ss | Median (min,max) | P       |
|------------------|--------------------------|-------------------|----------------------------|------------------|---------|
| STEATOZ Grade    | 1,8 ± 0,50               | 2 (1, 3)          | 1,12 ± 0,69                | 1 (0, 2)         | <0.0001 |
| Karaciğer Boyutu | 174 ± 16.7               | 170(130,200)      | 165 ± 14.4                 | 160(125,190)     | <0.0001 |

**Tablo 14. Diyet sonrası Hepatosteatoz Grade'i değişmeyen hastalarda karaciğer boyutu**

|                  | <b>Diyet Öncesi<br/>Ortalama + ss</b> | <b>Diyet Sonrası<br/>Ortalama + ss</b> | <b>p</b> |
|------------------|---------------------------------------|--|----------|
| Karaciğer Boyutu | 166.4 ± 17.5                          | 157.5 ± 15.9                           | <0.0001  |

MDA ile Steatohepatit Grade' inde azalma ya da artma, AST, ALT, GGT, ALP, T.KOL, TRİGLİSERİD, LDL, HDL, AKŞ, VKİ, bel çevresi ve bel/kalça oranı arasında artma yada azalma yönünden istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,5)

## 5.TARTIŞMA ve SONUÇ

Karaciğerde lipid birikiminin mekanizması çevre yağ dokusundan yağ asiti akımı, yağ asiti oksidasyonu ve karaciğerin trigliserid mobilizasyonu için düşük dansiteli lipoprotein sekresyonu arasındaki dengenin bozulması olarak özetlenebilir. Hepatosteatozlu hastaların çoğunluğuda yüksek VKİ, bel-kalça oranı değerleri bulunur. NAYKH tedavisinde bu hedeflere etkin ajan veya yöntemler kullanılmalıdır. Bununla beraber NAYKH tedavisi için geniş kabul görmüş etkin bir ilaç tedavisi henüz yoktur. Yaşam tarzı modifikasyonu, diyet ve egzersiz uyum oranı düşük olmakla beraber tedavi seçeneklerinin ortak bileşenidir. NAYKH hastaları normal kişilere göre daha fazla enerji alımına sahiptir. Bu hastalarda kontrollü kalori alımının insülin duyarlılığı, hipertansiyon, hiperlipidemiye düzelterek NAYKH üzerine iyileştirici etkisi olasıdır (163). Aşırı kilolu insanlara verilen diyet sıklıkla hastanın gerçekte uyguladığından çok düşüktür. Antioksidan gıdalar günlük diyetinde daha az tüketilir.

Uyguladığımız diyetdeki kalori 1400-1600 arasında değişmekte idi. Diyetin 18.günü alınan ve bir kez ile sınırlı 250 ml zeytinyağı ortalama Amerikan diyetinde günlük yağ tüketiminin 120-150 ml olduğu göz önüne alınırsa yüksek yağlı kabul edilebilir (164). Geleneksel bir diyetdeki bu uygulamanın bilimsel metabolik açıklamasını bulamamakla beraber diyetin ortalama kalori değerini artırmadığı kanaatindeyiz. Çalışmamızın dört özelliği vardır:

- 1-Düşük kalorili kepekli veya tam tahıllı diyet
- 2-Yoğun antioksidan kaynağı
- 3-Kısa süreli egzersiz
- 4-Programın kısa süreli olması

Tedavi edici yöntemlerin obezite antropometrik parametrelerinde iyileşme sağlanması ile transaminaz KCFT düzeylerinde düşüş gözlenmektedir. Dixon JB ve arkadaşları ayarlanabilir gastrik bandaj uygulaması ile 6 yılda VKİ fazlalığının %50-60'ı (ortalama 31 kg) azalan ciddi obez kişilerde kişilerde AST, ALT ve GGT düzeylerinde anlamlı düşüş olduğunu gözlediler. Bu hastaların çalışma başlangıcında ve sonundaki histopatolojik olarak steatoz skorlarında da anlamlı düzelme vardı. Kilo kaybı ile hepatosteatoz skorları arasında anlamlı pozitif korelasyon buldular (165).

Bizim elde ettiğimiz sonuçlarla uyumlu olmakla beraber yöntemlerinin invaziv ve tedavi süresi oldukça uzun olduğu kanaatindeyiz.

Diyet KCFT'lerini muhtemelen adipoz depoda lipolizi artırmaktan başka yollarla da azaltmaktadır. Riley P ve arkadaşları NAYKH ve dislipidemi tanısı 71 diyetle beslenen hastanın geriye dönük incelemesini yapmışlar. Hepsi aşırı kilolu ve 28 (%39)'inin VKİ  $30 \text{ kg/m}^2$ 'den yüksek idi. Hastalarda diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi metabolik bozukluklar vardı ve düzenli ilaç kullanıyorlardı. Hastaların bir kısmı aşırı kilo tedavisi için yalnızca düşük yağlı ve düşük kalorili diyet alıyordu. ALT düzeyi 4-133 U/L (ortalama 59,1) olan hastalardan statin alanların verilerini dışlayarak yapılan incelemede sadece diyet yapan 34 hastada , %1 (diyet tedavisi almayanlarda %0,8) kilo kaybı (istatistiksel olarak anlamsız), KCFT düzeylerinde % 11.2, serum kolesterol düzeyinde %4.8, kolesteol/HDL oranında %28.2, serum trigliserit oranında %10.6 düşüş saptadılar. Bu değerlerin hepsi diyet yapmayanlarda daha yüksekti ve serum trigliserit düzeyleri %18 artış göstermişti. Serum HDL düzeyi diyet yapanlarda anlamlı artış göstermişti (166). Bu çalışmanın ikinci bir önemli sonucu NAYKH tedavisinde anlamlı kilo kaybı sağlansa dahi diyet uygulamasının KCFT ve metabolik parametrelerde iyileşme sağlamasıdır. Ancak çalışmadaki takip süresinin bizim uygulamamıza göre oldukça uzun olması (ortalama 355 gün) ve kilo kaybının beklenenden düşük çıkması hasta uyumunu tartışılır duruma getirmektedir.

Fan J ve arkadaşları ratlar üzerinde NASH geliştirdikleri kontrollü araştırmada düşük kalorili diyetin ratlarda vücut ağırlığı, abdominal yağ dokusu miktarı, ALT düzeyi ve karaciğer steatoz düzeyinde anlamlı düşme sağladığını gösterdiler. Ancak bu iyileşme histolojik karaciğer inflamasyonunda gözlenmemektedir (167). Bir metaanalizde ancak bir yılda vücut kilolarının %7'sini kaybedebilen hastaların histolojik skorlarında iyileşme saptanabildiğini göstermektedir. Muhtemelen bu sorunun lipid peroksidasyonu ve KCFT bozukluğundan daha eski bir süreç olmasından kaynaklanır. Kilo verme, insülin duyarlılığında artış, lipid anormalliklerinin düzelmesi ve KCFT düzeyinin düşmesinin karaciğer histolojik inflamasyon parametrelerine geç yansıdığını düşüncesindeyiz.

Tahıllı diyet tüketimi kalori alımını azaltmaktadır. Esmer buğday, yulaf gibi tam tahıllı diyet tüketenlerde rafine buğday tüketenlerden daha çabuk doyma ve midede dolgunluk hissi olduğu görülmüştür (168). Koh-Banerjee ve ark. 8 yıl boyunca izledikleri 40-75 yaşlarında 27.082 erkekten oluşan çalışma gurubunda günde tükettikleri her 40 g tam tahıl için 1.1 kg daha az kilo aldıklarını tespit ettiler (169). Düşük kalorili tam buğday veya rafine buğday içeren diyet alanlar karşılaştırıldığında katılımcılar benzer kilolar vermesine rağmen tam buğday tüketen grupta abdominal yağ yüzdesinde daha fazla azalma olmuştur (% 22,2' ye karşın %20,9) (170).

McKeown ve arkadaşları Framingham Offspring Çalışmasında tam tahıl tüketimiyle VKİ, bel/kalça oranı ve bel çevresi ölçümü arasında ters orantı saptanmıştır; en az ve en çok tam tahıl tüketenler arasında ortalama bir birimlik fark saptanmıştır. Tam buğday ve rafine buğday alımının abdominal subkutanöz yağ dokusuna (SYD) ve visseral yağ dokusuna (VYD) olan etkisinin araştırıldığı Framingham Heart Çalışmasına 2834 katılımcı (%49.4'ü kadın; yaş aralığı: 32-83) alındı, diyet alışkanlıkları yönünden teste tabi tutuldular ve SYD, VYD ve bel çevresi ölçümleri alındı. Tam buğday tüketiminin artması ile VYD arasında ters orantı saptanırken, rafine buğday tüketiminin artması ile doğru orantı saptandı (171). McKeown ve ark. yaşlı erişkinlerde daha fazla tahıllı gıda alımıyla doza bağımlı olarak dual-enerji X-ray absorptiometre ölçümü ile saptanan abdominal yağda azalma tespit ettiler (172).

Kepekli ya da tam tahıllı diyet uygulayarak elde ettiğimiz sonuçları destekleyen bu çalışmaların süresi bizim çalışmamızdan oldukça uzundur. NAYKH bulgularında anlamlı iyileşme sağladığımız saptadığımız diyetin kısa süreli olmasının hasta uyumu açısından önemli bir özelliği olduğunu düşünmekteyiz. Tam tahıllı gıdalar en az iki yolla kilo vermeyi sağlamaktadırlar (173):

1-İçeriklerinde bulunan ve rafine tahıllı gıdalarda bulunmayan kepek ve yüksek molekül ağırlıklı  $\beta$ -glukan gibi liflerle gastrik boşalma zamanını uzatırlar ve gıda alımını azaltırlar

1-Probiotiklerle aditif etki ederek içeriklerindeki oligosakkaritler, sert nişasta ve diğer fermente edilebilir karbonhidratlar fekal bifidobakterileri ve laktobasilleri artırır.

Aşırı kilolu kişiler genelde tükettikleri kaloriyi gerçeğinden daha az gösterme eğilimindedirler. VKİ azaldıkça hastaların enerji alımı da azaldığından aşırı kilonun azalması ve bunun devamlılığının sağlanması için kalori kadar diyet kompozisyonu da önemlidir (174).

Diğer yandan NAYKH hastalarında kilo kaybı karaciğerde lipid peroksidasyonunu azaltmaktadır. Bell ve arkadaşlarının bariyatrik cerrahi uygulanan morbid obez kişilerden seçtikleri NAYKH tanısı olan 20 kişilik geriye dönük kohort çalışmasında postoperatif dönemde VKİ, ALT düzeyi, trigliserit düzeyi ve steatoz derecesinde anlamlı düşüş gösterilmiştir. Diğer yandan hastalarda MDA, sitokrom P-450 protein (CYP2E1, CYP3A4/5) miktarı da anlamlı düşüş göstermiştir ki araştırmacılar bunu lipid peroksidasyonunun düşmesinin bir göstergesi olarak kabul etmişlerdir. Araştırmacılar bu ilişme göstergelerinin karaciğerde NAYKH'nın histolojik göstergesi olan inflamasyon, fibrozis ve hastalığın derecesine de anlamlı yansıdığını bulmuşlardır. Araştırmacılar CYP2E1 düzeyinin CYP3A4/5 düzeyinden bağımsız olarak düştüğünü görmüşlerdir. MDA düzeyinin de bağımsız ve anlamlı düşüşünü gözleyen araştırmacılar CYP2E1 proteininin lipid peroksidasyonunda ve NAYKH'nda merkezi rolünü göz önüne alarak kilo kaybının lipid peroksidasyonunu azalttığı sonucuna varmışlardır (175).

Egzersiz lipid peroksidasyonunu azaltırken periferik insülin duyarlılığını artırarak yağ asitlerinin oksidasyonunu artırmakta ve NAYKH iyileşmesini sağlamaktadır. NASH hastaların daha çocukluk yıllarında sedanter bir hayat yaşadıkları bilinmektedir. NASH hastalığı biyopsi ile gösterilmiş çocukların %15'i "hafif egzersiz" yaparken kontrol grubunda bu oran %59 olarak saptanmıştır. Bu hastalarda egzersiz yetersizliği obez grubununkinden de düşük (%35) olup ortalama fizik aktivite skoru NASH'li çocuklarda anlamlı olarak daha düşüktü. Bu NASH'li çocukların Grade 2 ve 3 fibrozisi olanlarda sedanter hayat %100 iken Grade 1 ve ya 0 olanların %63'ünde sedanter hayat vardı (176).

Başka bir çalışmada NASH tanısı olan 65 hasta 5.5 ay boyunca izlenmiş. Hastalardan VKİ yüksek olanlara 25 kcal/kg gibi hafif kalori kısıtlı diyet verilmiş. Haftada 5 gün maksimum kalp hızını %60-70'ine ulaştıracak egzersiz verilmiş. Hastaların aylık VKİ, bel-kalça oranı, bel çevresi ve AST ve ALT düzeyleri incelenmiş.

Üçüncü ayda düzenli egzersiz yapan 44 hastadan 20 sinde ALT tamamen normale dönerken, diğer parametrelerde anlamlı düşüş gösterilmiş. Egzersiz yapanlarda VKİ ve bel-kalça oranı anlamlı düşerken, egzersiz yapmayanlarda bu parametrelerde veya AST, ALT düzeylerinde 5.5 ay sonuna kadar değişim olmadığı gözlenmiştir (177).

Kantarzis ve arkadaşları 9 ay süren kontrollü çalışmada egzersiz (haftada en az üç saat süren ve kalp hızında ortalama artış sağlayan yürüyüş ve yüzmeyi içeren egzersiz programı) ve diyet (az yağlı ve yüksek lifli gıdalar içeren) düzenlemesinin oluşturduğu “kardiyovasküler fitness”in, NAYKH’de total ve visseral yağ dokusu miktarındaki azalmadan ve egzersiz yoğunluğundan bağımsız olarak karaciğer yağlanmasını azaltan en güçlü etken olduğunu tespit ettiler. Araştırmacılar total (subkutanöz-abdominal-visseral) yağ dokusunu Manyetik Rezonans Tomografi, karaciğer yağ dokusunun Lokalize Manyetik Rezonans (HMR) spektroskopisi, maksimal oksijen kullanımı ( $VO_{2max}$ ) ölçümünü bisiklet ergometre testi ve spiroergometre ile yapmışlardı. Tüm bireylerde total yağ dokusunda (ortalama -% 8,7 ), subkutanöz abdominal yağ dokusunda (-%5.7), visseral yağ dokusunda (-%14,4) azalma saptadılar. NAYKH tanılı 50 hastanın 20’sinde 9 ay sonunda karaciğer yağlanması yoktu. Maksimum  $VO_2$  artışı ile karaciğer yağındaki azalma arasında bağlantı saptandı (178). Bu çalışmada da egzersiz ve diyet bizim çalışmamızdakinden daha yoğun ve uzun sürelidir. Egzersiz yapmayan grubumuz olmadığından bel çevresi ve bel/kalça oranında saptadığımız anlamlı azalmaya diyetten bağımsız olarak egzersizin katkısını ayırt edemedik.

Yoğurt zengin kalsiyum içeriği ile enerji metabolizmasını düzenler ve obezite riskini azaltır. Yüksek kalsiyumlu diyet kalori kısıtlaması yapılmadığında da vücutta yağ birikmesini ve kilo almayı azaltmaktadır. Kalori kısıtlı diyet yapıldığında ise kilo ve yağ kaybı hızlanmaktadır. Bu durum adipositteki intraselüler kalsiyum tarafından dolaşımdaki kalstriol düzeyinin düzenlenmesi ile ilişkilidir. İntraselüler  $Ca^{++}$  artışı lipogenezi ve lipojenik gen ekspresyonunu stimüle eder ve lipolizi baskılar. Düşük  $Ca^{++}$ ’lu diyetle yanıt olarak kalstriol’un artışı adiposite  $Ca^{++}$  akışını artırır ve yağlanmayı artırır (179).

Diyete bağlı obezleştirilmiş farelerde yüksek kalsiyumlu diyetin lipogenezi azalttığı, lipolizi, lipid oksidasyonunu ve termogenezi hızlandırdığı saptanmıştır (180).



Biz de diyetimizde ana protein kaynağı olan ve Ca<sup>++</sup>'dan zengin olan yoğurdun hastalarımızda saptadığımız kilo kaybında ve hepatosteatozdaki azalmada önemli katkısı olduğunu düşünüyoruz.

Yoğurtta bulunan mikroorganizmalar antioksidan etki ile lipit peroksidasyonunu artırabilir. Yoğurtta bulunan *S. thermophilus* ve *L. delbrueckii spp. bulgaricus* intraselüler ekstraktlarının linoleic asit peroksidasyonunu baskıladığı gözlenmiştir (181). Bu çalışmada serbest oksijen radikallerinin bağlanmadığı fakat lipit peroksidasyon ürünü olan MDA'nın bağlandığı gözlenmiştir. Aynı araştırmacılar bir başka araştırmada yoğurttan elde ettikleri *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus* ve *Bifidobacterium longum* bakterilerinin suşlarından oluşan 19 suşun hepsinin intraselüler ekstraktlarının serbest oksijen radikallerini bağladıklarını göstermişlerdir (182).

Sebzeler ve meyveler lif ve antioksidan kaynağı olarak NAYKH iyileştirici rol oynayabilirler. Amerikan diyet kılavuzunda, geniş epidemiyolojik kanıtlara dayanılarak günde 5-7 porsiyon/gün sebze tüketilmesi önerilir (183). Günde 4 porsiyon sebze tüketiminin metabolik sendrom riskini azaltacağı ileri sürülmektedir (184). Meyvelerin antioksidan etkilerini fenolik grupların sağladığı ileri sürülmektedir. Wolfe ve arkadaşları elma, nar, limon, muz, kavun gibi sıklıkla alınabilecek meyvelerin ve birçok tropikal meyvenin antioksidan kapasitesini hücre kültüründe incelemişlerdir. Toplam 25 meyvenin etkin antioksidan kapasitesi olduğunu, bunun narda en yüksek kavunda en düşük olduğu bulmuşlardır. İnceledikleri meyveler arasında Amerikalıların diyetinde en etkin fenolik grup ve antioksidan kaynağı meyvenin elma olduğu kanaatine varmışlardır (185). VKİ 23-30 arasında olan 71 kişiye 12 hafta boyunca elmadan elde edilmiş fenoller kapsül halinde verilerek yapılan plasebo kontrollü bir araştırmada elma fenollerinin serum total kolesterol ve LDL düzeylerini anlamlı miktarda düşürdüğü gözlenmiştir. Karın yağ dokusunda ise kontrollere göre hafif bir azalma gözlenmişti (186).

Silver ve ark. yaş, yeme alışkanlıkları, VKİ, eğitim durumları benzer olan 64 kadın ve 21 erkeği 2 hafta boyunca kalori kısıtlı diyeti takiben 12 hafta boyunca, randomize olarak diyetlerine 127 gr greyfurt, greyfurt suyu veya su eklenen üç gruba ayırdılar. Çalışmada greyfurt ortalama %91 gibi yüksek oranda su içerdiğinden tercih edilmişti.

Kalori kısıtlı döneme göre her üç grupta da kilo kaybı hızı ortalama %13 oranında arttı, bel çevresi ortalama 4,5 cm küçülmekle beraber fark anlamlı değildi. Her üç grupta da total enerji alımı kalori kısıtlı döneme göre sırayla %20, %29, %28 oranında azalmıştı. Araştırmacılar bu kilo kaybını ve bel çevresindeki azalmayı erken doyma ile açıklamışlardır (187). Buna karşın Gorinstein ve arkadaşları 55 koroner arter hastasının diyetlerine kırmızı greyfurt ekleyerek 30 gün boyunca izlemişlerdir. Bu grupta hastalar yaklaşık 1700 kcal diyet almalarına rağmen geryfurt ile beslenenlerde vücut ağırlığı, total kolesterol, trigliserit ve LDL düzeylerinde anlamlı düşüş olduğunu görmüşlerdir. Araştırmacılar bu etkinin hormona sensitif lipazla ilgili olabileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmaya katılanlar koroner hastalığı olan veya bypass yapılmış kişilerdi ve diyete uyumsuzluk bildirilmemiştir (144).

Greyfurt suyunda bulunan flavinoidlerin cAMP fosfodiesterazı inhibe ederek insan adipoz hücrelerinde lipolizi sağladığı gösterilmiştir (188). Greyfurt suyu insanda antioksidan düzeyini arttırmaktadır (144). MDA düzeyindeki düşüş diyetimizdeki yoğun greyfurt suyu kullanımının bir sonucu olabilir. Gorinstein ve arkadaşlarının çalışması bizim elde ettiğimiz KCFT, bel-kalça oranı ve lipid düzeylerinde saptadığımız anlamlı azalmayı destekler niteliktedir.

Hastalarımız greyfurt suyunun “kendilerini dinç tuttuğunu” ifade etmişlerdir. Bizim çalışmamızda hasta uyumu tamdı ve greyfurt suyu her iki çalışmaya oranla daha fazla idi. Hastalardan çalışmadan ayrılan olmadı. Gorinstein ve arkadaşları da hastalarında diyete uyumsuzluk bildirmemişlerdir. Silver ve arkadaşlarının bildirdikleri vücut ağırlığı ve bel çevresindeki azalmanın anlamlı olmaması hasta uyumsuzluğunun bir sonucu olabilir. Çalışmayı 17 kişinin (17/85; %20) bıraktığı rapor etmişlerdi.

Bel-kalça çevresinde, vücut ağırlığı, VKİ, karaciğer boyutu ve hepatosteatoz derecelerinde ve MDA düzeyinde azalma arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptayamadık. Bu durum hepatosteatoz etyolojisinde lipit peroksidasyonu dışındaki faktörler ve kişisel farklılıklardan kaynaklanabilir

Yeşil çay hipolipidemik, termojenik ve anti-inflamatuar polifenolik kateşin bileşikleri içerir. Bu kateşin bileşikleri enerji homeostazına olumlu ve NAYKH’ye iyileştirici etki gösterebilir (156). Ob/ob fareler ve 5 haftalık yavruları diyetlerine %0, %1 ve %2 oranında YÇİ eklenerek 6 hafta boyunca beslendiler. %1 oranı daha çok

Japonyadaki insanların günlük içtikleri 7 bardak çaya denk geldiğinden, %2 oranı pek çok bölgede kullanımanın üzerinde bir miktara denk geldiğinden ve toksik etkilerini incelemek için %2 seçilmişti. YÇİ %1 ve %2 tüketen grupta gıda alımında farklılık olmaksızın sırasıyla yağ dokusundaki azalma gıda alımında farklılık olmadan % 33 ve %41 idi. Karaciğerin total yağ içeriğinde azalma ise sırayla %22 ve 40 idi (189). Başka bir deneyde diyetlerine 16 hafta boyunca EGKG (%3,2 oranında) eklenen farelerde yağlı karaciğer insidansı %95'ten %18'e gerilemişti (190).

Bizim çalışmamızda yeşil çay siyah çay yerine tercih edilmiş ve miktarı hastaların çay alışkanlıklarına bırakılmıştır. Elde ettiğimiz NAYKH parametrelerindeki istatistiksel anlamlı düzelmelere katkısı olduğunu düşünmekle beraber kalite ve kantite olarak düzeyini saptayamadık.

Sonuç olarak hastalarda literatürde benzer çalışmalarda gibi diyet ve egzersiz ile hayat tarzı düzenlemesi ile bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, vücut ağırlığı, VKİ, karaciğer boyutu ve NAYKH'nın laboratuvar bulgularında, sitemik lipit peroksidasyonunun bir göstergesi olan MDA düzeyinde istatistiksel anlamlı azalma saptadık. Çalışmamızın kontrollü olmaması eksik bir yanıdır. Diğer yandan greylift suyunun çoğunluk tarafından damak tadına uygun bulunmaması ve pek çok ilaçla etkileşiminin olması kullanımını kısıtlamaktadır. Uyguladığımız düşük kalorili, yağdan fakir, antioksidan, kepek ve tam tahıl kaynaklarından zengin diyet içeren ve hafif egzersizden oluşan bu kısa süreli hayat tarzı düzenlemesinin her bir bileşeninin NAYKH ve eşlik eden metabolik bozukluklar üzerine olumlu etkilerini destekleyen çalışmalar vardır. Diyet ve egzersizden uzun süreli uygulamalarda olumlu sonuç alındığı bilinmektedir. NAYKH'da kullanılan orta Orta Asya-Rus diyetinin kısa süreli olması ve sonuçlarının hasta tarafından fark edilir olmasının hasta uyumunu artıran güçlü bir özelliği olduğu görüşünderiz. Medikal tedavinin hepatotoksik etkileri de göz önüne alınarak fizyolojik beslenmeye benzer bileşenlerden oluşan Orta Asya-Rus geleneksel diyetinin NAYKH üzerine etkilerinin kontrollü çok sayıda katılımlı ve tekrarlayan periyotlu çalışmalarla araştırılmasının gerekli olduğu düşüncesindeyiz.

## KAYNAKLAR

1. Ludwing J, Viggiano TR, Oh BJ, 1980. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences whit a hitherto unnamed disease, Mayo Clinic Proc; 55: 434-8.
2. Schaffner F, Thaler H. , 1986. Nonalcoholic fatty liver disease. Prog Liver Dis; 8: 283-98.
3. Demir K. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı: Etyoloji ve patogenez. Çapa Gastroenteroloji Günleri 2004. Ed: Beşışık F. İstanbul Medikal Yayıncılık 2004;90-94
4. Chitturi S, Farrell GC, 2001. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. Semin Liver Dis;2: 27-41.
5. Struben VMD, Hespenheide EE, Caldwell SH. , 2000. Nonalcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis within kindreds. Am J Med;108:9-13.
6. Neuschwander-Tetri BA. Evolving pathophysiologic concepts in nonalcoholic steatohepatitis. Curr Gastroenterol Rep 2002 Feb;4(1):31-6.
7. Watson AM, Poloyac SM, Howard G, 1999. Effect of leptin on cytochrome P-450, conjugation, and antioxidant enzymes in the ob/ob mouse. Drug Metab Dispos; 27: 695-700.
8. Silverman JF, Pories WJ, Caro JF. Liver pathology in diyabetes mellitus and morbid obesity: clinical, pathological and biochemical considerations. Pathol Annu 1989; 24:275.
9. Gören B, Fen T. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı. Turkiye Klinikleri J Med Sci 2005; 25: 841-850.
10. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. Gastroenterology 2001;120:1183-1192.
11. Day CP, James OFW. Steatohepatitis: A tale two 'hits'? Gastroenterology 1998;114:842-45.
12. Xiong MA, Zhiping LI: Sisheaanseghai Branch Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). Chinese Journal of Digestive Disease 2006;7; 7-11.
13. Horton JD, Shimomura I. Sterol regulatory element-binding proteins: activators of cholesterol and fatty acid biosynthesis. Curr Opin Lipidol 1999; 10: 143-150
14. Ueno T, Sujaku et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients. Gastroenterology 1990; 99: 1408-13.

15. Charlton M, Kasparova P, Weston S, et al. Frequency of NASH as a cause of advanced liver disease. *Liver transpl* 2001;7: 608-614
16. Lieber, C.S. 2004. CYP2E1: from ASH to NASH. *Hepatol. Res.* 28: 1–11.
17. Kantartzis K, Thamer C, Peter A, High cardiorespiratory fitness is an independent predictor of the reduction in liver fat during a lifestyle intervention in NAFLD *Gut.* 258(9):1281-8. 2009.
18. Demir K. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı: Etyoloji ve patogenez. Çapa Gastroenteroloji Günleri 2004. Ed: Beşışık F.. İstanbul Medikal Yayıncılık 2004;90-94.
19. Beşışık F. Soliter Hepatomegaliler; steatohepatit. *Gastroenteroloji.* Ed: Ökten A. Nobel Tıp Kitabevi 2001;483-485.
20. Sonsuz A, Uraz S. Karaciğer yağlanması ve nonalkolik steatohepatit. Göksoy E (ed) *Aktuel gastroenteroloji ve hepatoloji-1. 2. baskı, İstanbul, Bilimsel Medikal yayıncılık, 2003:131-46.*
21. Manton ND, Lipssett J, Moore DJ, 2000. Nonalcoholic steatohepatitis in children and adolescents. *Med J:* 173:476-479
22. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Obezite Kılavuzu, Sf. 53-54.
23. Mohammed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR et al, 1997. Subcutaneous Adipose tissue releases interleukin-6, but not TNF- $\alpha$  in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 4296-4200.
24. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, 1995. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity: an epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci;* 40: 2002-2009.
25. A. Sonsuz. H. S. Uraz. *Aktuel Gastroenteroloji ve Hepatoloji 2001 Karaciğer yağlanması ve nonalkolik steatohepatit* Syf. 107-119.
26. Clark JM, Brancati FL, Diehl AME. Nonalcoholic fatty liver disease: the most common cause of abnormal liver enzymes in the U.S. population. *Gastroenterology* 2001;120: Suppl: A-65.
27. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ. 1998. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord;* 22: 39-47.
28. Silverman JF, O'Brien KF, Long S, et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1349-1355.

29. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999;341:556-562.
30. Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Seminars In Liver Disease* 2001; 21: 27-41.
31. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 1649-1657.
32. Assy N, Kaita K, Mymin D, 2000. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Digestive Diseases And Sciences*; 45: 1929-1934.
33. Anna Mae Diehl. Nonalcoholic steatohepatitis. *Seminars In Liver Disease* 1999; 19(2): 221-229.
34. Ruhl CE, Everhart JE. The determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity. *Gastroenterology* 2003; 124: 71-79.
35. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Seminars In Liver Disease* 2004; 24: 3-20.
36. Barker KB, Palekar NA, Bowers SP. Nonalcoholic steatohepatitis: the effects of Roux-en-Y gastric by-pass surgery. *American Journal Of Gastroenterology* 2006; 101: 368-373.
37. Shaffer EA. Nonalcoholic steatohepatitis: More than just being fat. *The Canadian Journal of Gastroenterology* 2002; 16(5): 303-307.
38. 37. Gören B, Fen T. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2005; 28: 841-850.
39. Unger RH. Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 398-403.
40. Lonardo A, Carani C, Carulli N. 'Endocrine NAFLD' hormonocentric perspective of NAFLD pathogenesis. *J Hepatol* 2006;44: 1196-207.
41. Mehta K, Van Thiel DH, Shah N, 2002. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and the role of antioxidants. *Nutr Rev.* ; 60: 289-93.
42. Ratziu V, Bonyhay L, Di Martino V. et al., 2002. Survival, liver failure and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology*; 35: 1485-1493.
43. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ: Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-438.

44. Beşışık F. Soliter Hepatomegaliler; Steatohepatit. Gastroenteroloji. Ed: Ökten A.Nobel Tıp Kitabevi 2001;483-485.
45. Demir K. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı: Etyoloji ve patogenez. Çapa Gastroenteroloji Günleri 2004. Ed: Beşışık F.İstanbul Medikal Yayıncılık 2004;90-94 Tıp Kitabevi 2001;483-485.
46. Beyler A.R, Aytaç Ş. Nonalkolik Steatohepatitis. Gastroenteroloji. Ed:Özden A., Şahin B., Yılmaz U., Soykan İ. Türk Gastroenteroloji Vakfı. Fersa Matbaacılık 2002;593-600.
47. Şentürk Ö. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH). Folia 2004;1: 12-17.
48. Akyüz F.Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı: Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. Çapa Gastroenteroloji Günleri 2004. Ed: Beşışık F. İstanbul Medikal Yayıncılık 2004;95-99.
49. Begriche K, Igoudjil A, Pessayre D, Fromenty B. Mitochondrial dysfunction in NASH: causes, consequences and possible means to prevent it. Mitochondrion 2006; 6: 1-28.
50. Yamashita H, Takenoshita M, Sakurai M, Bruick RK, Henzel WJ, Shillinglaw W, Arnot D, Uyeda K. A glucose-responsive transcription factor that regulates carbohydrate metabolism in the liver. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 9116-9121.
51. Chao L, Marcus-Samuels B., Mason MM, Moitra J, 2000. Adipose tissue is required for the antidiabetic, but not for the hypolipidemic, effect of thiazolidinediones. J Clin Invest; 106: 1221-1228
52. Fan C-Y, Pan J, Usuda N, Yeldandi AV, 1998. Steatohepatitis, spontaneous peroxisome proliferation and liver tumors in mice lacking peroxisomal fatty acyl-CoA oxidase: implications for peroxisome PPAR- $\alpha$  natural ligand metabolism. J Biol Chem; 273: 15639-15645.
53. Tözün N. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı. Çapa Gastroenteroloji Günleri 2003. Ed: Kaymakoğlu S. Arset Matbaacılık İstanbul 2003;241-246
54. Seki S. et al. 2002. In situ detection of lipid peroxidation and oxidative DNA damage in non-alcoholic fatty liver diseases. J. Hepatol. 37: 56–62.
55. Robertson, G , Leclercq, I., and Farrell, G.C. 2001.Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis: II. Cytochrome P-450 enzymes and oxidative stress. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 281:G1135–G1139.
56. Hensley, K, et al. 2000. Dietary choline restriction causes complex I dysfunction and increased  $H_2O_2$  generation in liver mitochondria. Carcinogenesis. 21: 983–989.

56. Esterbauer, H., Schaur, R.J., and Zollner, H. 1991. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic. Biol. Med.* 11: 81–128.
57. Garcia-Ruiz, C, Colell A, Morales A, 1995. Role of oxidative stress generated from the mitochondrial electron transport chain and mitochondrial glutathione status in loss of mitochondrial function and activation of transcription factor nuclear factor-kappa B: studies with isolated mitochondria and rat hepatocytes. *Mol. Pharmacol.* 48: 825–834.
58. Yang S, et al. 2000. Mitochondrial adaptations to obesity-related oxidant stress. *Arch. Biochem. Biophys.* 378:259–268.
59. Esterbauer H, Schaur R.J. and Zollner H. 1991. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic. Biol. Med.* 11: 81–128.
60. Von Gierke E. Ueber fett metabolism. *Ver Deutsch Ges Path* 1906; 10: 182-185.
61. Yamauchi T, et al. 2003. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and apoE-deficient mice from atherosclerosis. *J. Biol. Chem.* 278:2461–2468.
62. Ahima RS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14 Suppl 5: 242S-249.
63. Beyler A.R, Aytac Ş, 2002. Nonalkolik steatohepatitis Gastroenteroloji. Ed: Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ. Türk Gastroenteroloji Vakfı. Fersa Matbacılık; 593-600.
64. Akyüz F. Nonalkolik Yağlı Karaciğer hastalığı: Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. Çapa Gastroenteroloji Günleri 2004. Ed: Beşişik F. İstanbul Medikal Yayıncılık 2004;95-99.
65. Diehl AM, Poordad F. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 7th ed, Volume 2, Philadelphia: Saunders. 2002:1393-1401.
66. Joseph AE, Savarymattu SH, al-Sam S, 1991. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol*; 43: 26-31.
67. Debaere C, Rigauts H, Laukens P. Transient focal fatty liver infiltration mimicking liver metastasis. *J Belg Radiol* 1998; 8: 174-175.
68. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 745-750.
69. Angulo P. Non alcoholic fatty liver disease. *New England Journal of Medicine*, 2002; 16: 1221-31.



70. Akyüz F. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı: Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. Çapa Gastroenteroloji Günleri 2004. Ed: Beşışık F. İstanbul Medikal Yayıncılık 2004;95-99.
71. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 1649-1657.
72. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hipersecretion and specific association with insulin resistance syndrome. *Hepatology*, 2002;35(2):497-9.
73. Arthur J, McCullough. Update on nonalcoholic fatty liver diseases. *Journal Of Clinical Gastroenterology* 2002; 34(3): 255-262.
74. Clark JM, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease: an underrecognized cause of cryptogenic cirrhosis. *JAMA* 2003; 289: 3000-3004.
75. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, 1995. Battle determination of fat content in human liver steatosis. *J Magn Reson Imaging*; 5: 281-285.
76. Singh H, Pollock R, Uhanova J. , 2005. Symptoms of obstructive sleep apnea in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci*; 50: 2338-2343.
77. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, 2000. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000; 118:1117-1123.
78. Paradis V, Perlemuter G, Bonvoust F, 2001. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*; 34: 738-744
79. Parola M, Robino G, 2001. Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis. *J Hepatol.* : 35: 297-306.
80. Evans CD, Oien KA, MacSween RN, 2002. Nonalcoholic steatohepatitis: a common cause of progressive chronic liver injury. *J Clin Pathol.* ; 55: 689-92.
81. John B. Dixon, Prithi S. Bhathal. Weight loss and NAFLD: Falls In GGT concentrations are Associated with Histologic Improvement, *Obesity Surgery*, 16, 1278-1286.
82. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest.* 2004 Jul;114:147-52.
83. Uygun A, Kadayifci A. Metformin in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Alimentary Pharmacology And Therapeutics* 2004; 19: 537-544.

84. Caldwell SH, Hespeneide EE, Redich JA. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone in nonalcoholic steatohepatitis. *American Journal Of Gastroenterology* 2001; 96: 519-525.
85. Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR. ProbucoI in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Journal Of Hepatology* 2003; 38: 414-418.
86. Hatzitolios A, Savopoulos C, Lazaraki G, 2004. The efficacy of omega 3 fatty acids, atorvastatin and orlistat in nonalcoholic fatty liver disease with. *Indian Journal Of Gastroenterology*; 23: 131-134
87. Lindor KD, Kowdley KV. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 770-778.
88. Lirussi F, Azzalini L, Orando S, 2007. Antioxidant supplements for non-alcoholic fatty liver diseaseand/or steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev*; 24:CD004996.
89. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, 2006. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 4: 1537–1543.
90. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P. Vitamin E and C treatment improves fibrosis in patients. *American Journal Of Gastroenterology* 2003; 98: 2485-2490.
91. Mishra P, Younossi ZM. Current treatment strategies for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Curr Drug Discov Technol.* 2007 Aug;4(2):133-40.
92. Kantartzis K, Thamer C, Peter A, Machann J, 2009. High cardiorespiratory fitness is an independent predictor of the reduction in liver fat during a lifestyle intervention in non-alcoholic fatty liver disease *Gut.* 258(9):1281-8.
93. Gulbahar O, Karasu ZA, Erson G. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with acetylcysteine. *Gastroenterology* 2000; 118(A): 1444.
94. Harrison SA, Kadaika S, Lang KA, NAFLD: What we know in the new millenium. *The American Journal of Gastroenterology* 2002; 97(11):2714-2724.
95. Li Z, Yang S, Lin H, 2003. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver. *Hepatology*; 37: 343-350.
96. Satapathy SK, Garg S, Chauhan R, 2004. The beneficial effects of tumor necrosis factor-alpha inhibition by pentoxifylline on clinical, biochemi. *American Journal Of Gastroenterology*; 99: 1946-1952.
97. Bacon BR, Janney CG, NASH: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1103-9.

98. Nitecki J, Jackson FW et al. Venesection therapy of insulin resistance associated hepatic overload. *J Hepatol* 2001; 35: 344-9.
99. Malloy RM, Komorowski R, Recurrent NASH and cirrhosis after liver transplantation. *J Liver Transpl Surg* 1997;3: 177-8.
100. Carl M Oneta, Jeanf F Dujour. NAFLD: treatment options based on pathogenetic considerations. *Swiss med WKLY* 2002;132:493-505.
101. United States FDA. FDA provides guidance on “Whole Grain” for manufacturers, 2010. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108598.htm>.
102. Okarter N, Liu RH. Health benefits of whole grain phytochemicals. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2010;50: 193–208.
103. USDA, Agricultural Research Service. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 22. Nutrient Data Laboratory Home Page; 2009. Available from: <http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl>.
104. Dietary Guidelines for Americans; 2010. Available from: <http://www.cnpp.usda.gov/DGAs2010-PolicyDocument.htm>.
105. Lie RH. Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action. *J Nutr.* 2004;134:S3479–85.
106. Adom KK, Sorrells ME, Liu RH. Phytochemicals and antioxidant activity of milled fractions of different wheat varieties. *J Agric Food Chem.* 2005;53: 2297–306.
107. Klepačka J, Fornal L, 2006. Ferulic acid and its position among the phenolic compounds of wheat. *Crit Rev Food Sci Nutr.* ; 46: 639-47.
108. Andreasen MF, Kroon PA, Williamson G, 2001. Intestinal release and uptake of phenolic antioxidant diferulic acids. *Free Radic Biol Med.* ; 31: 304–314.
109. Chatenoud L, Tavni A, La Vecchia C, 1998. Whole grain food intake and cancer risk. *Int J Cancer;* 77: 24–8.
110. Slavin J. Whole grains and human health. *Nutr Res Rev.* 2004; 17: 99.
111. ROB M. V, SIMIN L. Whole-Grain, Bran, and Cereal Fiber Intakes and Markers of Systemic Inflammation in Diabetic Women; *Diabetes Care,* 29: 207-211.
112. Hollman P, Katan M: Absorption, metabolism and health effects of dietary flavonoids in man. *Biomed Pharmacother* 1997, 51: 305-310.
113. Vinson J, Su X, Zubik L, 2001. Phenol antioxidant quantity and quality in foods: fruits. *J Agric Food Chem.* . 49: 5315-5321.

114. Knekt P, Kumpulainen J, Jarvinen R, 2002. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am J Clin Nutr.* , 76: 560-568.
115. de Oliviera M, Sichieri R, Moura A: Weight loss associated with a daily intake of three apples or three pears among overweight women. *Nutr* 2003, 19: 253-256.
116. Pearson D, Tan C, German B, 1999. Apple juice inhibits low density lipoprotein oxidation. *Life Sci.* , 64: 1919-1920.
117. Escarpa A, Gonzalez M: High-performance liquid chromatography with diode-array detection for the performance of phenolic compounds in peel and pulp from different apple varieties. *J Chromat A* 1998. 823:331-337.
118. Lamson D, Brignall M: Antioxidants and Cancer III: Quercetin. *Altern Med Rev* 2000, 5: 196-209.
119. Awad M, de Jager A, van der Plas L, 2001. Flavonoid and chlorogenic acid changes in skin of Elstar and Jonagold apples during development and ripening. *Scientia Hort.* 90: 69-83.
120. Goulding J, McClasson B, Wylie S, Leach D: Fate of apple phenolics during cold storage. *J Agri Food Chem* 2001, 49: 2283-2289.
121. Sun J, Chu Y, Wu X, Liu RH: Antioxidant and antiproliferative activities of common fruits. *J Agric Food Chem* 2002, 50: 7449-7454.
122. Chandan, R. C. 1989. Yogurt: nutritional and health properties. *Natl. Yogurt Assoc. McLean, VA.*
123. Meisel H. Overview on milk protein-derived peptides. *Int Dairy J.* 1998;8: 363-73.
124. Sverky LP, Simons-Morton D, Vollmer WM, Kennedy BM for the DASH Research Group: Effects of dietary patterns on blood pressure. Subgroup analysis of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 159:285-293, 1999.
125. Zemel MB, Sun X, Geng X, 2001. Effects of calcium-fortified breakfast cereal on adiposity in a transgenic mouse model of obesity. *FASEB J* 15: A598.
126. Denke MA, Fox MM, Schulte MC: Short-term dietary calcium fortification increases fecal saturated fat content and reduces serum lipids in men. *J Nutr* 123:1047-1053, 1993.
127. Davies KM, Heaney RP, Recker RR. 2000. Calcium intake and body weight. *J. Clin Endocrinol Metab* 85: 4635-4638.
128. Xue B, Greenberg AG, Kraemer FB, Zemel MB. 2001. Mechanism of intracellular calcium inhibition of lipolysis in human adipocytes: *The FASEB Journal* 15: 2527-2529.

129. Zemel MB: Role of calcium and dairy products in energy partitioning and weight management. *Am J Clin Nutr* 79: 907S–912S, 2004.
130. Barger-Lux MJ, Heaney RP, Hayes HF, 1995. Vitamin D receptor gene polymorphism, bone mass, body size, and vitamin D receptor density. *Calcif Tissue Int* 57: 161–162.
131. Andersen T, McNair P, Hyldstrup L, 1998. Secondary hyperparathyroidism of morbid obesity regresses during weight reduction. *Metabolism* 37: 425–428.
132. Shi H, Norman AW, Okamura WH, 2002. 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits uncoupling protein 2 expression in human adipocytes. *FASEB J* 16: 1808–1810.
133. Shi H, DiRienzo D, Zemel MB: Effects of dietary calcium on adipocyte lipid metabolism and body weight regulation in energy-restricted aP2-agouti transgenic mice. *FASEB J* 15: 291–293, 2001.
134. Sun X, Zemel MB: Mechanisms of dual effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 on adipocyte apoptosis. *FASEB J* 18: 1430–1432, 2004.
135. Zemel MB: Role of dietary calcium and dairy products in modulating adiposity. *Lipids* 2003;38:139-146.
136. Anthony JC, Anthony TG, Kimball SR, 2000. Signaling pathways involved in translational control of protein synthesis in skeletal muscle by protein. *J Nutr* 131: 856S–860S.
137. Garlick PJ, Grant J: Amino acid infusion increases the sensitivity of muscle protein synthesis in vivo to insulin. *Biochem J* 254:579–584, 1988.
138. Masuzaki H, Yamamoto H, Kenyon CJ, 2003. Transgenic amplification of glucocorticoid action in adipose tissue causes high blood pressure in mice. *J Clin Invest* 112: 83–90.
139. Morris KL, Zemel MB: 1,25-dihydroxyvitamin D3 modulation of adipocyte glucocorticoid function. *Obesity Res* 2005 (in press).
140. Montanari, A, J. Chen, and W. Widmer. 1998. Citrus flavonoids: a review of past biological activity against disease. In *Flavonoids in the living system*. Mantey and Buslig, editors. Plenum Press, New York. 103–113.
141. Kurowska, E. M., Borradaile, J. D., Spence, and K. K. Carroll. 2000. Hypocholesterolemic effects of dietary citrus juices in rabbits. *Nutr. Res.* 20: 121–129.
142. Borradaile, N. M., K. K. Carroll and E. M. Kurowska. 1999. Regulation of HepG2 cell apolipoprotein B metabolism by the citrus flavanones hesperetin and naringenin. *Lipids*. 34: 591–598.

143. Burnett, J. R. , L. J. Wilcox, D. E. Telford, 1999. Inhibition of ACAT by avasimibe decreases both VLDL and LDL apolipoprotein B production in miniature pigs. *J. Lipid Res.* 40: 1317–1327.
144. Garinstein, S. ,Caspi A. ,Libman I. , 2006. Red Grapefruit Positively Influences Serum Triglyceride Level in Patients Suffering from Coronary Atherosclerosis: Studies in Vitro and in Humans. *J. Agric. Food Chem.* ; 54: 1887-1892.
145. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, 2000. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*; 320/7244: 1240–1243.
146. Heyman E, Delamarche P, Berthon P. .2007. Alteration in sympathoadrenergic activity at rest and during intense exercise despite normal aerobic fitness in late pubertal adolescent girls with type 1 diabetes. *Diabetes Metab*; 33/6: 422–429.
147. Zaunpfer G, Theunynck D, Sasboue B. 2008. Comparison of fat oxidation during exercise between lean and obese pubertal boys: clinical implications. *Br J Sports Med* ; 2 April 2008.
148. Goran M, Fields DA, Hunter GR, Herd SL, Weinsier RL. Total body fat does not influence maximal aerobic capacity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24/7: 841–848.
149. Lock K, Pomerleau J, Causer L, Altmann DR & McKee M, 2005. The global burden of disease attributable to low consumption of fruit and vegetables: implications for the global strategy on diet. *Bull World Health Organ* 83, 100–108.
150. Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S & Dallongeville J, 2006. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr* 136, 2586–2592.
151. ATBC, 1994 The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med* 330, 1029–1035.
152. Galan P, Briançon S, Favier A, et al. (2005) Antioxidant status and risk of cancer in the SU.VI.MAX study: is the effect of supplementation dependent on baseline levels, *Br J Nutr* 94, 125–132.
153. Blot WJ, Li JY, Taylor PR, et al. , 1993. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/ mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst*; 85: 1483–1492.

154. Riso P. , Visioli F. , Grande S. 2006. Effect of a tomato-based drink on markers of inflammation, immunomodulation, and oxidative stress. *J Agric Food Chem.* ; 54: 2563–6.
155. Joshipura KJ, Hu FB, Manson JE. 2001. The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med.* ;134:1106–14.
156. Balentine DA, Wiseman SA, Bouwens LC. ,1997. The chemistry of tea flavonoids. *Crit Rev Food Sci Nutr.* ; 37: 693–704.
157. Imai K, Nakachi K. , 1995. Cross sectional study of effects of drinking green tea on cardiovascular and liver diseases. *BMJ.* ;310:693–696.
158. Bruno RS, Dugan CE, Smyth JA, 2008. Green tea extract protects leptin-deficient, spontaneously obese mice from hepatic steatosis and injury. *J Nutr.* ;138: 323–331.
159. Kim S, Lee MJ, Hong J. et al. , 2000. Plasma and tissue levels of tea catechins in rats and mice during chronic consumption of green tea polyphenols. *Nutr Cancer.* ; 37: 41–48.
160. Chow HH, Cai Y, Hakim IA, et al. , 2003. Pharmacokinetics and safety of green tea polyphenols after multiple-dose administration of epigallocatechin gallate and polyphenon E in healthy individuals. *Clin Cancer Res.* ; 9: 3312–3319.
161. Lambert JD, Sang S, Yang CS. , 2007. Biotransformation of green tea polyphenols and the biological activities of those metabolites. *Mol Pharm.* ; 4: 819–825.
162. Kuzu N, Baboecioglu JH, Dagli AF et al. ,2008. Epigallocatechin gallate attenuates experimental non-alcoholic steatohepatitis induced by high fat diet. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*; 23: 465–470.
163. McCarthy EM, Rinella ME. The role of diet and nutrient composition in nonalcoholic fatty liver disease. *J Acad Nutr Diet.* 2012;112(3):401-9.
164. Witcomb DC, LaSalle JM. , 2005. Digestion and Absorption. Suzanne R (ed). *Gastrointestinal and Hepatobiliary Pathophysiology* Hayes Barton Press USA : 93-112.
165. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. ,2006. Weight loss and non-alcoholic fatty liver disease: falls in gamma-glutamyl transferase concentrations are associated with histologic improvement. *Obes Surg.* ;16(10): 1278-86.
166. Riley P, Sudarshi D, Benedict A, et al. , 2008. Weight loss, dietary advice and statin therapy in non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Clin Pract.* ; 62(3): 374-81.

167. Fan JG, Zhong L, Tia LY, 2005. Effects of ursodeoxycholic acid and/or low-calorie diet on steatohepatitis in rats with obesity and hyperlipidemia. *World J Gastroenterol*. Apr 21;11(15):2346-50.
168. N. M. Borradaile, L. E. de Dreu, P.H. R. Barrett. , 2012. Inhibition of hepatocyte apoB secretion by naringenin. *Journal of Lipid Research*. ; 43: 1544-1554.
169. Koh-Banerjee P, Franz M, Sampson L et al. , 2004. Changes in whole-grain, bran, and cereal fiber consumption in relation to 8-y weight gain among men. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80: 1237-45.
170. Katcher HI, Legro RS, Kunselman AR, 2008. The effects of a whole grain-enriched hypocaloric diet on cardiovascular disease risk factors in men and women with metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr*. ; 87: 79-90.
171. McKeown NM, Mcigs JB, Liu S, 2002. Whole-grain intake is favorably associated with metabolic risk factors for type 2 diabetes and cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr*. ; 76: 390-8.
172. Esraillzadeh A, Mirmiran P, Azizi F, 2005. Whole-grain intake and the prevalence of hypertriglyceridemic waist phenotype in Tehranian adults. *Am J Clin Nutr*. ; 81: 55-63.
173. Costabile A, Klinder A, Fava F GR, 2008. Whole-grain wheat breakfast cereal has a prebiotic effect on the human gut microbiota: a double-blind, placebocontrolled, crossover study. *Br J Nutr*. ; 99: 110-20.
174. Hickman J, Jonsson JR, Prins JB, 2004. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut*. ; 53(3): 413.
175. Bell LN, Terran CJ, Saxena R, Krasin, 2010. Bariatric surgery-induced weight loss reduces hepatic lipid peroxidation levels and affects hepatic cytochrome P-450 protein content. *Ann Surg*. , 251(5): 1041-8.
176. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G, 2010. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*; Jul;52(1):79-104.
177. Sreenivasa Baba C, Alexander G, Kalyani B, 2006. Effect of exercise and dietary modification on serum aminotransferase levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. ; 21(1 Pt 1):191-8.



178. Kantartzis K, Thamer C, Peter A, Machann J, Schick F et al. . High cardiorespiratory fitness is an independent predictor of the reduction in liver fat during a lifestyle intervention in non-alcoholic fatty liver disease *Gut*. 258(9):1281-8, 2009.
179. Shi H, Norman AW, Okamura WH, Sen A, Zemel MB: 1, 25-dihydroxyvitamin D3 modulates human adipocyte metabolism via non-genomic action. *FASEB J* 14:2751–2753, 2001.
180. Zemel MB: Role of calcium and dairy products in energy partitioning and weight management. *Am J Clin Nutr* 79: 907S–912S, 2004.
181. Lin MY, Yen CL, 1999. Reactive oxygen species and lipid peroxidation product-scavenging ability of yogurt organisms. *J Dairy Sci.* : 82(8):1629-34.
182. Meei-Yn Lin, Chyuan-Liang Yen, 1999. Antioxidative Ability of Lactic Acid Bacteria. *J. Agric. Food Chem.* : 47 (4), 1460–1466.
183. Dietary guidelines for Americans 2005. USDA (cited 2011 Jan 4). Available from: [www.healthierus.gov/dietaryguidelines](http://www.healthierus.gov/dietaryguidelines).
184. Coyne T, Ibiebele TI, Baade PD. 2009. Metabolic syndrome and serum carotenoids: findings of a cross-sectional study in Queensland, Australia. *Br J Nutr*; 102:1668–77.
185. Wolfe KL, Kang X, He X, 2003. Cellular antioxidant activity of common fruits. *J. Agric Food Chem.* : 56(18): 8418-26.
186. Tokura T, Nakano N, Ito T et al. ,2005. Inhibitory effect of polyphenol-enriched apple extracts on mast cell degranulation in vitro targeting the binding between IgE and FcεpsilonR1. *Biosci Biotechnol Biochem.* : 69(10):1974-7.
187. Park HJ, Dinatale DA, Chung MY, et al. Green tea extract attenuates hepatic steatosis by decreasing adipose lipogenesis and enhancing hepatic antioxidant defenses in ob/ob mice. *The Journal of Natural Biochemistry*; 22: 393-400.
188. Dallas C, Gerbi A, Tenca G. 2008. Lipolytic effect of a polyphenolic citrus dry extract of red orange, grapefruit, orange (SINETROL) in human body fat adipocytes. Mechanism of action by inhibition of cAMP-phosphodiesterase (PDE). *Phytomedicine*; 15(10): 783-92.

189. Kuriyama S, Shimazu T, Ohmori K, et al. ,2006. Green tea consumption and mortality due to cardiovascular disease, cancer, and all causes in Japan: the Ohsaki study. *JAMA.* ; 296:1255–1265. *Nutrition Reviews*; 70(1):41–56 51
190. Bose M, Lambert JD, Ju J, 2008. 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.

