

**T.C.
BAHÇEŞEHİR ÜNİVERSİTESİ**

**NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER
HASTALARINDA DİNLENME METABOLİK
HIZIN SAPTANMASI**

Yüksek Lisans Tezi

EMRE BATUHAN KENGER

İSTANBUL, 2018

**T.C.
BAHÇEŞEHİR ÜNİVERSİTESİ**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER
HASTALARINDA DİNLENME METABOLİK
HIZIN SAPTANMASI**

Yüksek Lisans Tezi

EMRE BATUHAN KENGER

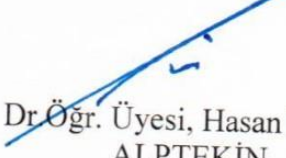
Tez Danışmanı: DR. ÖĞR. ÜYESİ HAKAN GÜVELİ

İSTANBUL, 2018


T.C.
BAHÇEŞEHİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

Tezin Adı: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalarında Dinlenme Metabolik Hızın Saptanması
Öğrencinin Adı Soyadı: Emre Batuhan KENGER
Tez Savunma Tarihi: 24/05/18

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak gerekli şartları yerine getirmiş olduğu Sağlık Bilimleri Enstitüsü tarafından onaylanmıştır.


Dr. Öğr. Üyesi, Hasan Kerem
ALPTEKİN
Enstitü Müdürü
İmza

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak gerekli şartları yerine getirmiş olduğunu onaylarım.


Dr. Öğr. Üyesi, CAN ERGÜN
Program Koordinatörü
İmza

Bu Tez tarafımızca okunmuş, nitelik ve içerik açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak yeterli görülmüş ve kabul edilmiştir.


Jüri Üyeleri

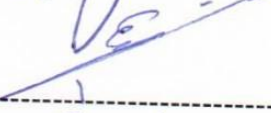
Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi, Hakan GÜVELİ

Üye
Dr. Öğr. Üyesi, Can ERGÜN

Üye
Dr. Öğr. Üyesi, Dilek Özçelik ERSÜ

İmzalar







ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Tez çalışmamdaki değerli bilimsel katkılarının yanı sıra göstermiş oldukları ilgi, sabır ve anlayıştan dolayı tez danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Hakan GÜVELİ' ye ve Bahçeşehir Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölüm Başkanı hocam Dr. Öğr. Üyesi Can ERGÜN' e;

Tez aşamasının başlangıcı ve veri toplama aşamasındaki desteklerinden dolayı Prof. Dr. Yusuf YILMAZ' a;

Tez çalışmam süresince göstermiş oldukları sabır, anlayış ve yardımlarından ötürü Bahçeşehir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi akademik personellerine;

Tez sürecindeki manevi destekleri için başta kız arkadaşım olmak üzere tüm arkadaşlarıma;

Sonsuz Teşekkür Ederim...

ÖZET

NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALARINDA DİNLENME METABOLİK HIZIN SAPTANMASI

Emre Batuhan KENGER

Beslenme ve Diyetetik Yüksek Lisans Programı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Hakan GÜVELİ

Mayıs 2018, 64

Non-Alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) histolojik olarak, karaciğerde yüzde 5' ten fazla lipid birikimi olarak tanımlanırken; Non-Alkolik steatohepatit (NASH) ise siroz, son dönem karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinoma gelişme yönünde güçlü bir potansiyele sahip inflamasyon ve hepatoselüler hasar oluşturur. Non-Alkolik yağlı karaciğer hastalığı günümüzde hem yetişkin hem de çocuklarda en sık görülen karaciğer hastalığı olarak ifade edilmektedir. Bu çalışmada NAYKH ve NASH'li hastaların, indirekt kalorimetre ile dinlenme metabolik hızları saptanmış ve hastalar arasındaki fark incelenmiştir. Ayrıca soruşturma metodu fiziksel aktivite düzeyleri, yiyecek tüketim kayıtları ile beslenme alışkanlıkları belirlenmiş ve araştırmacı tarafından antropometrik ölçümleri alınıp bu değişkenler arasındaki ilişki araştırılmıştır. 43 NASH ve 37 NAYKH hastası olmak üzere toplam 80 kişinin katıldığı çalışmada; bireylerin DMH'leri arasında anlamlı bir fark saptanmış ancak bu farklılığın gruptaki cinsiyet dağılımı arasındaki farklılıktan kaynaklandığı gösterilmiştir. NASH'li kadınların DMH/kg oranlarının NAYKH'li kadınlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Ayrıca NASH'li bireylerin yüzde 41.9' unun metabolizmasının hızlı olduğu belirlenmiştir. Katılımcıların yüksek yağ ve doymuş yağ asidi içeriğine sahip beslenme alışkanlıkları olduğu, fiziksel aktivite seviyelerinin düşük, antropometrik ölçümlerinin ise önerilen değerlerden yüksek olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Dinlenme Metabolik Hız, Yağlı Karaciğer Hastalığı, Beslenme

ABSTRACT

RESTING METABOLIC RATE DETECTION OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Emre Batuhan KENGER

Nutrition and Dietetic Master Programme

Thesis Supervisor: Assoc.Prof. Hakan GÜVELİ

May 2018, 64

Non-Alcoholic fatty liver disease (NAFLD) histologically is defined as more than 5 percent lipid accumulation in the liver; Non-Alcoholic steatohepatitis (NASH) causes inflammation and hepatocellular damage with a strong potential for the development of cirrhosis, end-stage liver failure and hepatocellular carcinoma. Non-Alcoholic fatty liver disease is nowadays the most common liver disease in both adults and children. In this study, resting metabolic rates of patients with NAFLD and NASH using indirect calorimetry were determined and the difference between the patients was investigated. In addition, physical activity levels were determined by interview method, nutrition habits were determined by food consumption records and the anthropometric measurements were taken by the researcher and the relationship between these variables was investigated. A total of 80 people, including 43 NASH and 37 NAYKH patients, participated in the study; a significant difference was found between the DMHs of the individuals but it was shown that this difference was caused by the difference between the gender distributions in the groups. DMH / kg ratios of women with NASH were found to be significantly higher than women with NAFLD. It has also been determined that 41.9 percent of NASH individuals are metabolized rapidly. Participants were found to have dietary habits with high fat and saturated fatty acid content, physical activity levels were low, and anthropometric measurements were higher than the recommended values.

Keywords: Resting Metabolic Rate, Fatty Liver Disease, Nutrition

İÇİNDEKİLER

TABLolar	ix
ŞEKİLLER	x
KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI	3
2.2 NAYKH EPİDEMİYOLOJİSİ	3
2.3 NAYKH ETYOLOJİSİ	4
2.4 NAYKH PATOGENEZİ	5
2.4.1 İnsülin Direnci	6
2.4.2 Mitokondrial Disfonksiyon	7
2.4.3 NAYKH' de İnflamatuvar Sitokinler	7
2.4.4 Oksidatif Stres	8
2.4.5 Mikrobiyotanın Etkisi: Bağırsak-Karaciğer Ekseni	9
2.5 NAYKH' NİN KLİNİK BULGULARI	11
2.6 NAYKH' NİN KLİNİK SEYRİ	13
2.7 NAYKH TANI	14
2.8 NAYKH TEDAVİSİ	18
2.8.1 Yaşam Tarzı Değişikliği ve Ağırlık Kaybı	18
2.8.2 Beslenme ve Diyet Tedavisi	19
2.8.2.1 Karbonhidrat	19
2.8.2.1.1 <i>Fruktoz/Sükroz</i>	20
2.8.2.2 Yağ	21

2.8.2.2.1 Doymuş - Trans yağ asidi	22
2.8.2.2.2 Tekli doymamış yağ asidi.....	22
2.8.2.2.3 Çoklu doymamış yağ asidi	23
2.8.2.3 Protein	24
2.8.2.4 Lif.....	25
2.8.2.6 Kahve	26
2.8.2.7 Mikro Besin Öğeleri	27
2.8.3 NAYKH ve Fiziksel Aktivite	29
2.8.4 NAYKH' de Farmokolojik Ajanlar	29
2.8.5 Tamamlayıcı Tıp Tedavileri	30
2.9 ENERJİ	31
2.9.1 Enerji Gereksiniminin Bileşenleri	31
2.9.1.1 Bazal ve dinlenme metabolik hız.....	31
2.9.1.1.1 Yaş	32
2.9.1.1.2 Vücut kompozisyonu.....	32
2.9.1.1.3 Cinsiyet.....	33
2.9.1.1.4 Hormonal durum	33
2.9.1.1.5 Diğer faktörler	33
2.9.1.1.6 DMH' nin belirlenmesi	34
2.9.1.2 Yiyeceklerin termik etkisi.....	34
2.9.1.3 Aktivite termojenezi	35
2.9.2 Dinlenme Metabolik Hız ve Hastalıklarla İlişkisi	35
3. VERİ VE YÖNTEM	38
3.1 BİREYLER.....	38
3.2 ÇALIŞMA MODELİ	38
3.2.1 Demografik Bilgiler	39
3.2.2 Antropometrik Ölçümler	39

3.2.2.1	Beden kütle indeksi.....	39
3.2.2.2	Boy uzunluğu	40
3.2.2.3	Bel çevresi.....	40
3.2.2.4	Kalça çevresi	40
3.2.2.5	Bel/Kalça oranı	40
3.2.2.6	Bel/Boy oranı.....	40
3.2.2.7	Vücut kompozisyonu	41
3.2.3	Beslenme Durumlarının Belirlenmesi.....	41
3.2.4	Dinlenme Metabolik Hızın Belirlenmesi	42
3.2.5	Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi	42
3.2.6	Verilerin Değerlendirilmesi	43
4.	BULGULAR	44
5.	TARTIŞMA ve SONUÇ.....	54
	KAYNAKÇA	65
	EKLER.....	81
EK – 1	Etik kurul onayı.....	82
EK -2	Aydınlatılmış onam formu	83
EK -3	Anket	84
EK -4	Besin tüketim kaydı.....	87
EK- 5	Fiziksel aktivite anketi	90

TABLULAR

Tablo 2.1: NAYKH ile ilişkili durumlar.....	5
Tablo 2.2: NAYKH'nin klinik ve laboratuvar özellikleri.....	13
Tablo 2.3: NAYKH/NASH'de kullanılan farmakolojik ajanlar.....	30
Tablo 3.1: Dahil etme ve dışlama kriterleri.....	38
Tablo 3.2 BKİ'ye göre değerlendirme.....	40
Tablo 4.1: Bireylerin sosyodemografik özellikleri.....	44
Tablo 4.2: Bireylerin antropometrik özellikleri.....	45
Tablo 4.3: Bireylerin öğün sayısı ve alışkanlıkları.....	47
Tablo 4.4: Bireylerin su-kahve içme alışkanlıkları	47
Tablo 4.5: Bireylerin fiziksel aktivite durumları.....	48
Tablo 4.6: Bireylerin beslenme alışkanlıkları.....	49
Tablo 4.7: Katılımcılara ait biyokimyasal bulgular.....	51
Tablo 4.8: Katılımcılara ait DMH sonuçları.....	52
Tablo 4.9: Katılımcıların DMH'lerinin sınıflandırılması.....	52

ŞEKİLLER

Şekil 2.1: NAYKH patogenezi.....	23
Şekil 2.2: NAYKH klinik Seyri.....	26
Şekil 2.3: NAYKH'ye tanısal yaklaşım.....	29



KISALTMALAR

AGA	:	Amerikan Gastroenteroloji Akademisi
AHE	:	Aktivite ile Harcanan Enerji
ALT	:	Alanin aminotransferaz
AMPK	:	Adenozin Monofosfo Kinaz AMP
AST	:	Aspartat aminotransferazın
AT	:	Aktivite termojenezi
ATP	:	Adenozin Trifosfat
BEBİS	:	Beslenme Bilgi Sistemi
BKİ	:	Beden Kütle İndeksinin
BMH	:	Bazal Metabolizma Hızı
BT	:	Bilgisayarlı Tomografi
BTE	:	Besinlerin Termik Etkisi
KH	:	Karbonhidrat
CTGF	:	Konnektif Doku Büyüme Faktörü
ÇDYA	:	Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
DHA	:	Dozkoheksaenoik asit 22:6
DMH	:	Dinlenme Metabolik Hız
DYA	:	Doymuş Yağ Asidi
EPA	:	Eikosapentaenoik asit 20: 5
FA	:	Fiziksel Aktivite
FFA	:	Serbest Yağ Asitleri
Fiaf	:	Açlık-uyarımlı Adiposit Faktörü
GGT	:	Gama-glutamil Transpeptidaz
GPR120	:	G protein-çift reseptör 120
HCC	:	Hepatoselüler Karsinoma
HDL-K	:	Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
HT	:	Hipertansiyon
LDL-K	:	Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
LPS	:	Lipopolisakkarit
MR	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRS	:	Manyetik Rezonans Spektroskopu
n	:	Omega
NAS	:	NAYKH Aktivite Skoru
NASH	:	Non-alkolik Steatohepatit
NAYKH	:	Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NCEP	:	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
PKOS	:	Polikistik Over Sendrom
PPAR	:	Peroksizom Proliferatör Aktif Reseptör
ROS	:	Reaktif Oksijen Türleri
SREBP	:	Sterol Düzenleyici Element Bağlama Proteini
T2DM	:	Tip 2 Diyabet Mellitus
TDYA	:	Tekli Doymamış Yağ Asitleri
TEG	:	Total Enerji Gereksinimini
TG	:	Trigliserit
TGF-B	:	Dönüştürücü Büyüme Faktörü B
TEA	:	Toplam Enerji Alımı
TNF- α	:	Tümör Nekrozis Alfa
TY	:	Toplam Yağ
TYA	:	Trans Yağ Asidi
UFAA	:	Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi
US	:	Ultrasonografi
VLDL	:	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
YTE	:	Yiyeceklerin Termik Etkisi
YVK	:	Yağsız Vücut Kütlesi



1. GİRİŞ

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) kronik alkol tüketimi olmadan karaciğerde lipit birikimi ile karakterize klinikopatolojik bir durumdur (Yılmaz ve Youssani 2014, s. 20). NAYKH basit karaciğer yağlanmasından nekroinflamasyon ve fibrozis ile karakterize steatohepatite ve siroza kadar uzanan geniş klinik spektrumda görülebilir (Kirpich ve diğ. 2015, s. 924). Klinik uygulamada, NAYKH' nin ilk teşhisi, radyolojik görüntüleme teknikleriyle, alkol, virüs, ilaçlar, otoimmünite gibi yağlı karaciğer nedenleri olmaksızın yüzde 5 hepatik yağ birikiminin varlığı ile konulur (Byrne and Targher 2015, s. 48). Non-alkolik steatohepatit (NASH) ise siroz, son dönem karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinoma (HCC) gelişme yönünde güçlü bir potansiyele sahip inflamasyon ve hepatoselüler hasar oluşturur (Yılmaz ve Youssani. 2014, s. 20). Günümüzde hem yetişkin hem de çocuklarda en sık görülen karaciğer hastalığı NAYKH' dir. Olguların genellikle asemptomatik olması, hastalığın gerçek prevalansının bilinmesini güçleştirmektedir. Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda hastalık prevalansının yüzde 20-30 olduğu belirlenmiştir (Oliveira ve diğ. 2016, s. 1). NAYKH prevalansının obezite ile birlikte artış gösterdiği belirtilmektedir (Yılmaz ve Youssani 2014, s. 21).

Hastalığın patogenezi uzun zamandır 'Çift Vuruş' hipotezi olarak isimlendirilen bir modelle açıklanmaya çalışılmıştır. Çift vuruş hipotezinde karaciğerde yağlanmayı oluşturan ilk vuruş insülin direnci olup, bu durum hepatositlerde yağ asidi birikiminden sorumludur (Oliveira ve diğ. 2016, s. 2). İkinci vuruştan mitokondrial fonksiyon bozuklukları, oksidatif stres, tümör nekrozis alfa (TNF- α) gibi sitokinler ve leptin, adinopektin gibi hormonlar sorumludur (Dowman ve diğ. 2010, s. 72).

NAYKH' de tercih edilen başlıca tedavi; ağırlık kaybı azaltılması ve kilo kazanımının önlenmesi, sağlıklı beslenme ve düzenli fiziksel aktivite yapma dahil olmak üzere yaşam tarzı değişiklikleri yapılmasıdır (Zelber-Sagi ve diğ. 2016, s. 392). Yapılan çoğu klinik çalışmada hafif ile orta derecede ağırlık kaybının insülin duyarlılığını, karaciğer transaminazlarını, çeşitli görüntüleme yöntemleri ile belirlenen hepatik steatozu ve karaciğer histolojisini olumlu yönde geliştirdiği gösterilmiştir (Thoma ve diğ. 2012, s. 294). Günümüzde, yararlı ve uygun farmakolojik tedaviyle ilgili fikir birliği

bulunmamaktadır. Kullanılan farmakolojik ajanlar daha çok hastalığın patogenezinde rol oynayan faktörlere yöneliktir (Takahashi ve diğ. 2015, s. 3778).

Enerji gereksinimi, bir kişinin büyümesi ya da yaşamını sürdürebilmesi için yaş, cinsiyet, ağırlık, boy ve fiziksel aktivite seviyesine göre günlük besinlerle alması gereken miktar olarak tanımlanmaktadır. Vücut ağırlığı, enerji alımının yeterli veya yetersiz olduğunun bir göstergesidir (Kee ve diğ. 2012, s. 753).

Enerji, insan vücudu tarafından bazal metabolizma hızı (BMH), besinlerin termik etkisi (BTE) ve aktivite termojenezi (AT) şeklinde tüketilir. Bu üç bileşen total enerji gereksinimini (TEG) oluşturmaktadır. Dinlenme metabolik hız (DMH) ise vücudun normal fonksiyonlarını ve homeostazı sürdürmesi için gereken enerji miktarıdır. DMH' de termogenezis, fiziksel aktivite ya da diğer enerji harcamasının bileşenleri yer almaz ve DMH, BMH' den yüzde 10-20 oranında yüksektir. DMH; yaş, vücut kompozisyonu, cinsiyet, iklim, hormonal durum, vücut sıcaklığı gibi faktörlerden etkilenmektedir (Ireton-Jones 2015, s. 19). DMH'nin düşüklüğü ve/veya yüksekliğinin hastalıklarla ilişkili olabileceği belirtilmektedir (Hosseini ve diğ. 2016, s. 49; Schrack ve diğ. 2014, s. 668).

Bu çalışma NAYKH ve NASH' li hastaların dinlenme metabolik hızlarını, steatohepatit durumunun dinlenme metabolik hız üzerindeki etkisini, hastaların beslenme alışkanlıklarını belirlemek amacıyla yürütülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

NAYKH kronik alkol tüketimi olmadan karaciğerde lipit birikimi ile karakterize klinikopatolojik bir durumdur (Yılmaz ve Youssani 2014, s. 20). NAYKH basit karaciğer yağlanmasından nekroinflamasyon ve fibrozis ile karakterize steatohepatite ve siroza kadar uzanan geniş klinik spektrumda görülebilir (Kırpich ve diğ. 2015, s. 924). Alkol kaynaklı lezyonlarla karşılaştırıldığında benzer morfolojik bulgulara sahip olsa da, NAYKH anlamlı alkol tüketimi (20-40 g/gün) olmayan kişilerde görülür (Oliveira ve diğ. 2016, s. 1). Klinik uygulamada, NAYKH' nin ilk teşhisi, radyolojik görüntüleme teknikleriyle, alkol, virüs, ilaçlar, otoimmünite gibi yağlı karaciğer nedenleri olmaksızın yüzde 5 hepatik yağ birikiminin varlığı ile konulur (Byrne and Targher. 2015, s. 48). Basit steatozis histolojik olarak, karaciğerde yüzde 5' ten fazla lipit birikimi olarak tanımlanırken; NASH ise siroz, son dönem karaciğer yetmezliği ve HCC gelişme yönünde güçlü bir potansiyele sahip inflamasyon ve hepatoselüler hasar oluşturur (Yılmaz ve Youssani. 2014, s. 21).

Karaciğer yağlanması ayrı bir hastalık olarak değerlendirilmesi, 1980 yılında Ludwig tarafından histopatolojik bulguları alkolik karaciğer hastalığına benzediği halde alkol tüketmeyen kişilerde görülen hastalığı NASH olarak isimlendirmesiyle şekillenmeye başlamıştır (Farrel ve diğ. s. 2) . Sonraki yıllarda, NASH olguları ile benzer klinik özellikleri taşıdığı halde karakteristik histopatolojik bulguların tümünü göstermeyen olgularda tanımlamadaki karışıklıkların aşılması için NAYKH kavramı ön plana çıkmış ve NASH'ler bu kavramın altında değerlendirilmiştir (Sonsuz ve Baysal. 2011, s. 99).

2.2 NAYKH EPİDEMİYOLOJİSİ

Günümüzde hem yetişkin hem çocuklarda en sık görülen karaciğer hastalığı NAYKH' dir. Olguların genellikle asemptomatik olması, hastalığın gerçek prevalansının bilinmesini güçleştirmektedir. Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda hastalık prevalansının yüzde 20-30 olduğu belirlenmiştir. Son yıllarda Batı dünyasında sedanter yaşam tarzı ve uygun olmayan beslenme alışkanlıkları ile artan obezitenin bir sonucu olarak hastalık prevalansı önemli ölçüde artış göstermiştir (Oliveira ve diğ. 2016, s. 1).

NAYKH prevelansının obezlerde yüzde 75, morbid obezlerde ise yüzde 93 olduğu belirtilmektedir. NASH prevelansı ise genel popülasyonda yüzde 3, obezlerde yüzde 19, morbid obezlerde ise yüzde 26 – 49 olarak saptanmıştır (Yılmaz ve Youssani. 2014, s. 22).

NAYKH Tip 2 Diyabet hastalarında (T2DM) daha sık görülmektedir T2DM hastaları ilerleyici NAYKH, NASH, ileri karaciğer fibrozisi, HCC ve karaciğer ile ilgili mortalite açısından daha fazla risk altındadır. T2DM' li hastalarda NAYKH prevelansının yüzde 42.6 – 79 arasında değiştiği belirtilmektedir (Oliveira ve diğ. 2016, s. 2).

Populasyon bazlı yapılan çalışmalarda hastalığın erkeklerde (yüzde 30-40) kadınlara göre (yüzde 15 – 20) daha fazla görüldüğü saptanmıştır (Oliveira ve diğ. 2016, s. 2). Etnik köken bakımından, NAYKH prevelansı Afrikalı Amerikalılarda yüzde 24, beyaz Amerikalılarda yüzde 33 ve Latin Amerikalılarda yüzde 45 olarak belirtilmektedir. Bu durum etnik kökenin NAYKH prevelansında etkili bir faktör olduğunu düşündürmekte ve aynı durumun NASH prevelansında da geçerli olduğu belirtilmektedir. Kuzey Amerika' ya benzer şekilde NAYKH' nin Avrupadaki prevelansı da oldukça yüksektir. Avrupa toplumunun 1/4' ünün NAYKH olduğu düşünülmekte ve hastalık en sık Yunanlılarda (yüzde 45) görülmektedir. Yağlı karaciğer vakalarının çoğu orta ve ileri yaşlardadır. En sık görüldüğü yaş grubu 40-50' li yaşlardır (Chowdhury ve Younossi 2016, s. 22).

2.3 NAYKH ETYOLOJİSİ

Obezite, hem erişkin hem de pediyatrik popülasyonlarda NAYKH ile kuvvetli bir ilişkiye sahiptir. Obez olanlarda NAYKH görülme sıklığı artmaktadır (Yılmaz ve Youssani. 2014, s. 23). NASH'in ise daha çok santral obezite ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Santral obezite insülin direnci ile yakından ilişkilidir ve metabolik sendromun tanı kriterlerinde de yer almaktadır. T2DM, hiperglisemi ve glikoz intoleransı da dahil olmak üzere glikoz metabolizması bozuklukları, NAYKH ile güçlü bir ilişkiye sahiptir ve steatohepatit gelişimi için bağımsız bir risk oluşturmaktadır; bu risk, obezitenin varlığında ise artmaktadır (Kopec ve Burns. 2011, s. 567).

NAYKH etiyolojisinde T2DM, insülin direnci, hipertansiyon (HT), abdominal obezite, dislipidemi (hipertrigliseridemi, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) seviyesinin düşük ve/veya yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) seviyesinin

yüksek olması) gibi metabolik nedenler yer almaktadır. Bunların dışında cerrahi operasyonlar (örneğin; jejunum-ileum bypass gibi), protein-enerji malnutrisyonu, uzun süreli parenteral beslenme, uyuşturucu bağımlılığı, ilaçlar, toksinler ve endokrin patolojiler de NAYKH için risk faktörü oluşturmaktadır (Oliveira ve diğ. 2016, s. 2).

Tablo 2.1 NAYKH ile ilişkili durumlar

Metabolik durumlar (kazanılan)	Beslenmeyle İlişkili Durumlar	Diğer
Obezite	Uzun süreli parenteral beslenme	İlaç ve toksinler
İnsülin Direnci	Hızlı ağırlık kaybı	Gebeliğin akut yağlı karaciğeri
Diyabet	Protein-enerji malnutrisyonu	Cerrahi işlemler
Hipertansiyon	İnflamatuvar bağırsak hastalığı	Genetik rahatsızlıklar
Dislipidemi	Refeeding Sendromu	
Metabolik Sendrom	Jejunal divertikülit	
Hipotiroidi	Ciddi anemi	

Kaynak: Kopec ve Burns. 2011, Nonalcoholic fatty liver disease: A review of the spectrum of disease, diagnosis, and therapy s. 567.

2.4 NAYKH PATOGENEZİ

Karaciğerde trigliserit (TG) birikimi NAYKH'nin başlangıcını oluşturur. Karaciğerde TG, serbest yağ asitleri (FFA) ve lipit metabolizmasının bozulması NAYKH ve NASH' in ilk adımı olarak düşünülmektedir. Hepatik lipit metabolizmasında üç mekanizma dengededir: a) serbest yağ asitlerinin alımı ve karaciğerde sentezi, b) TG sentezi veya oksidasyon yoluyla serbest yağ asitlerinin enerji harcamasında kullanılması, c) çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ile TG' lerin karaciğerden dokulara taşınması. Bu mekanizmalar arasındaki dengenin bozulması hastalığın primer nedenidir (Duvnjak ve diğ. 2007, s. 4541). Diyetle alınan ve viseral, subkutan, adipoz doku gibi periferalde lipoliz yoluyla sentezlenen serbest yağ asitleri portal ven aracılığıyla karaciğere taşınır. Adipoz dokuda serbest yağ asitlerinin depolanması ve serbest bırakılması çeşitli hormonlar ve sitokinler tarafından düzenlenir. Visseral adipoz dokuların, açlık ve egzersiz sırasında subkutan yağ dokularına göre daha hassas lipolitik aktivitelere sahip olduğu bildirildiğinden, hepatic serbest yağ asitleri viseral adipoz doku ile yakından

ilişkili olarak düşünülmektedir. Bu nedenle santral obezitenin NAYKH/NASH patogenezinde önemli bir rolü olduğu belirtilmektedir (Ono ve diğ. 2010, s. 264). Ancak karaciğer yağlanmasını tek ve basit bir patogenetik yolla açıklamak olası değildir. İnsülin direnci, oksidatif stres, mitokondrial disfonksiyon, sitokin regülasyonunun bozulması gibi çeşitli faktörlerin hastalığın gelişiminden sorumlu olduğu belirtilmektedir (Sonsuz ve Baysal. 2011, s. 100).

2.4.1 İnsülin Direnci

Hastalığın patogenezi uzun zamandır ‘Çift Vuruş’ hipotezi olarak isimlendirilen bir modelle açıklanmaya çalışılmıştır. Çift vuruş hipotezinde karaciğerde yağlanmayı oluşturan ilk vuruş insülin direnci olup, bu durum hepatositlerde yağ asidi birikiminden sorumludur (Oliveira ve diğ. 2016, s. 2). İnsülin direnci eksojen yada endojen insüline karşı biyolojik yanıtın bozulması olarak tanımlanmaktadır. Bu tanımlama insüline karşı biyolojik yanıt olarak, insülinin metabolik etkilerinin yanında (karbohidrat, lipid, protein, metabolizması ile ilgili) mitojenik etkilerini (DNA sentezi, büyüme, farklılaşma, gen transkripsiyonunun düzenlenmesi üzerine olan etkileri) de kapsamaktadır (Güldal Altunoğlu 2012 s. 137). Beslenme alışkanlıkları, çevresel ve genetik faktörler insülin direncinin oluşmasında etkilidir (Buzzetti ve diğ. 2015, s. 1039). İnsülin direnci; 1) serumda bulunan glikozun hücre içine girişinde önemli derecede azalmaya ve hepatik glikoz üretiminin baskılanmasında soruna, 2) adipoz dokudan serbest yağ asidi üretiminde artışa, 3) ve bunların sonucu olarak karaciğer steatozunun nihai nedeni olan serbest yağ asitlerinin subkutan ya da visceral yağ dokusunda sentezinin artmasına ve karaciğere aşırı miktarda taşınmasına yol açarak NAYKH’ ye neden olur (Palmer 2012, s. 111). İkinci vuruş ise inflamasyon ve fibrozis kaskatlarını içerir. İkinci vuruştan mitokondrial fonksiyon bozuklukları, oksidatif stres, TNF- α gibi sitokinler ve leptin, adinopektin gibi hormonlar sorumludur (Dowman ve diğ. 2010, s. 72). İnsülin direnci adipoz dokudan inflamatuvar sitokin ve adipokinlerin üretimini ve sekresyonunu artırır (Buzzetti ve diğ. 2015, s. 1039). Normal bir karaciğerde ikinci vuruştan sorumlu faktörlerin etkisi adaptasyon mekanizmaları ile karşılanabilirken, NAYKH bu durum mümkün olmaz ve hastalığın ilerleyici formlarına dönüşecek durum başlamış olur (Sonsuz 2007, s. 94).

2.4.2 Mitokondrial Disfonksiyon

Mitokondri, yağ ve glikozdan elde edilen substratları kullanarak adenozin trifosfat (ATP) veya ısı üreten hücresel güç merkezi olarak hizmet eder. Hepatositler normalde mitokondri bakımından zengindir ve her hepatosit yaklaşık 800 mitokondri içerir ki bu rakam tüm karaciğer hücre hacminin yüzde 18' ini kaplamaktadır. Mitokondri, yağ asitlerinin oksidasyonu ve oksidatif fosforilasyon için birincil bölge olan hepatosit metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır (Wei ve diğ. 2008, s. 194).

Mitokondrideki yapısal ve fonksiyonel değişiklikler NAYKH patogenezine katkıda bulunur. Yapısal değişiklikler, mitokondrial DNA' nın tükenmesini, morfolojik ve ultrastrüktürel değişiklikleri kapsarken; fonksiyonel değişiklikler ise solunum zinciri ve mitokondriyal β oksidasyonunu içerir (Pessayre ve Fromenty. 2005, s. 934).

Mitokondriyal veya peroksizomal fonksiyon artmış lipit akışını idare edemezse solunum oksidasyonu; yağ homeostazında bozulma, lipit kaynaklı toksik metabolitlerin oluşumu ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretilmesi ile bozulabilir (Begrache ve ark 2006, s. 3). Tüm bu moleküller, hepatositlerin nekroinflamasyonuna ve mitokondriyal hasarın kötüleşmesine neden olan inflamasyon yollarını aktive eder (Cusi 2009, s. 555).

İnsülin direnci, obezite, TNF- α seviyeleri ve mitokondriyal disfonksiyon arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (Paradies ve diğ. 2014, s. 14207). Ayrıca, ROS, okside LDL parçacıklarıyla birlikte, Kupffer ve hepatik stellat hücreleri aktive edebilir, bu da inflamasyon ve fibroza neden olabilir (Cusi 2009, s. 144)

Mitokondriyal disfonksiyonun NAYKH'de önemli bir patojen olay mı yoksa değiştirilmiş bir lipit metabolizmasının sonucunun mu olduğu net olarak belirtilememektedir (Buzzetti ve diğ. 2015, s. 1041).

2.4.3 NAYKH' de İnflamatuvar Sitokinler

Sitokinler, hücrelerarası iletişimde yer alan çözünür moleküllerdir ve çoğu karaciğer hücresi türü de dahil olmak üzere vücudun çok çeşitli hücreleri tarafından üretilirler. Sitokinler, büyüme, adipoz doku oluşumu, laktasyon, hematopoez, inflamasyon ve bağışıklık gibi birkaç temel biyolojik süreci yönlendirir. Bununla birlikte, sitokinler ateroskleroz, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, sedef hastalığı ve NAYKH gibi çeşitli patolojilerde rol oynarlar (Braunersreuther ve diğ. 2012, s. 728).

Artan serbest yağ asitleri düzeyleri ve buna bağlı lipotoksisite, insülin direnci, periferik yağ dokusu disfonksiyonu ve bağırsak kaynaklı endotoksinler, pro-inflamatuar sitokinlerin hem sistemik hem de lokal olarak karaciğerde üretilmesine ve serbest bırakılmasına yol açmaktadır (Buzzetti ve diğ. 2015, s. 1042).

NAYKH' de kronik inflamatuvar durumun gelişmesinde; JNKAP-1 ve IKK- Nükleer faktör- κ B kinaz-b (NF- κ B) olmak üzere iki ana inflamatuvar yol vardır (Buzzetti ve diğ. 2015, s. 1042). JNK, apoptozun aktivasyonu ve NASH gelişimiyle ilişkili mitojen aktive protein kinazların bir üyesidir. NF- κ B, bir transkripsiyon faktörüdür ve inflamatuvar aktivasyonun primer regülasyonunu sağlar ve onun IKK2 altbirimi, akut inflamatuvar yanıt sırasında aktivasyonu için gerekli olan ana bileşendir (Wullaert ve diğ. 2007, s. 368). İKK2' nin aşırı ekspresyonu ve hepatositlerde NF- κ B' nin sürekli aktivasyonu, kronik inflamatuvar bir duruma ve insülin direncine yol açar (Buzzetti ve diğ. 2015, s. 1042). Yağ oranı yüksek diyet ile beslenen sıçanlarda steatozisin, artan NF- κ B aktivitesi, TNF-a, interlökin-6 ve interlökin 1-beta gibi inflamatuvar sitokinlerin karaciğer ekspresyonunun artması ve Kupffer hücrelerinin aktivasyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Dowman ve diğ. 2010, s. 75).

Obez bireylerde proinflamatuvar sitokin düzeylerinin zayıf bireylere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (Braunersreuther ve diğ. 2012, s. 728). Steatozdan NASH' e ilerlemede sitokinlerin hepatik üretimini ana rolü hayvan modellerinde yapılan araştırmalarla desteklenmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerin karaciğerde hepatosit nekrozu ve apoptozu, hepatik stellat hücrelerin aktivasyonu ve Mallory cisimciklerinin üretimi gibi histolojik değişikliklere yol açarak etki gösterdiği belirtilmektedir. Ayrıca, inflamasyon ve NF- κ B aktivasyonu karsinogenezi uyarabileceği ve bunun sonucu olarak NAYKH' nin kronik inflamatuvar durumunun HCC gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir (Buzzetti ve diğ. 2015, s. 1042).

2.4.4 Oksidatif Stres

Oksidatif stres, ROS üreten faktörler ile hücreyi koruyan faktörler (antioksidan sistem) arasında bir dengesizlik hali olarak tanımlanabilir, bu da biyomoleküllerin (DNA, karbonhidratlar, proteinler ve lipitler) yapısal değişikliklerine, hücre sinyalizasyonunda ve gen ekspresyonunda azalmaya yol açar. Antioksidan sistemler, enzimatik (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve redüktaz) ve enzimatik olmayan (glutatyon

ve diğ er tiyoller, tokoferoller, askorbat, ü rik asit ve β -karoten, transferrin ve serüloplazmin, diğ erleri) reaksiyonları iç erir (Santos ve diğ . 2013, s. 19847).

ROS ü retimi, tüm organizmalarda hü cre sel fonksiyonları ve homeostazı son derece etkileyen bir pro sestir. Ö karyotik hü cre lerde ROS, endoplazmik retikulum ve mitokondri gibi oksidatif protein katlanması, mitokondriyal solunum ve detoksifikasyon iş lemlerinin oldu ğ u çok sayıda organelde ü retilir. Doku ve hü cre sel moleküllerdeki oksidatif stres ve lipit peroksidasyonundan kaynaklanan oksidatif hasarın, yaş lanma ve hastalıklarda önemli rol oynadı ğ ını düş ü ndürmektedir (Negre-Salvayre ve diğ . 2010, s. 1126). NAYKH patogene zinde oksidatif stresin rolü, metabolik de ğ iş iklikler ve pro-inflamatuar transkripsiyon faktörü ekspresyonu ile ili ş kili oldu ğ u düş ü nö lmektedir. Yapılan ç alı ş malarda sa ğ lıklı ki ş ilerle kar ş ıla ş tırıldı ğ ında NAYKH / NASH hastalarında artmış ROS ve lipit peroksidasyon ü rü nleri; sü peroksit dismutaz, katalaz ve glutatyon antioksidan enzim düzeylerinde azalma saptanmış tır (Kö ro ğ lu ve diğ . 2016, s. 363).

NAYKH patogene zinde, hepatositlerde lipitlerin birikmesi, ya ğ asitlerinin β oksidasyonunu indükler; bu da, mitokondrilerde elektron ta ş ı ma sistemini bastırır ve ROS ü retimini teş vik eder ve mitokondrial membran proteinlerinin oksidatif hasarına yol a ç ararak mitokondrinin iş levini bozmaktadır. NASH' de, ksenobiyotik metabolizmada önemli rol oynayan karış ık fonksiyon oksidaz sisteminin bir ü yesi olan CYP2E1, steatofibrozun önemli bir iş areti olarak düş ü nö lür ve steatohepatitin basit steatozdan ayı rt edilmesi için ö nerilmiştir ve karsinogene zide önemli rol oynadı ğ ı gösterilmiştir (Ashraf ve Sheikh. 2015, s. 1410). CYP2E1, linoleik asit ve ara ş idonik asit gibi çoklu doymamış ya ğ asitlerini (ÇDYA) ω -hidroksile edilmiş ya ğ asitleri ü retmek üzere metabolize eder. Bu hidroksile edilmiş ya ğ asitleri, daha yüksek konsantrasyonlarda sitotoksik olan dikarboksilik asitler ile metabolize edilir. CYP2E1, karaciğ erde ROS' un aş ırı ü retiminin potansiyel kayna ğ ı olarak düş ü nö lür. Yapılan ç alı ş malarda, mitokondrial solunum zincirinden CYP2E1 aş ırı ekspresyonu ve elektron ka ç a ğ ının NAYKH' de oksidatif stres olu ş turdu ğ unu ve NAYKH' de hü cre sel hasarın "ikinci vuru ş unu" yaptı ğ ı gösterilmiştir (Begriche ve ark 2006, s. 11).

2.4.5 Mikrobiyotanın Etkisi: Ba ğ ı rsak-Karaciğ er Ekseni

Ba ğ ı rsak mikrobiyotasının, ba ğ ı rsak-karaciğ er ekseni olarak adlandırılan yolla NAYKH' nin patogene zinde ve progresyonunda rol oynadı ğ ı kabul edilmektedir.

İnsanın mikrobiyotasının ayrıntılı analizi yapılmış ve farklı "enterotipler" tanınmıştır (Arumugam ve diğ. 2011, s. 4). Yapılan çalışmalarda obez farelerin mikrobiyotasının diyetten daha fazla enerji sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca, başka bir çalışmada obez olmayan farelere, obez farelerin mikrobiyotasının transferi sonucu obez olmayan farelerin yağ dokusunun arttığı saptanmıştır (Turnbaugh ve diğ. 2006, s. 1029).

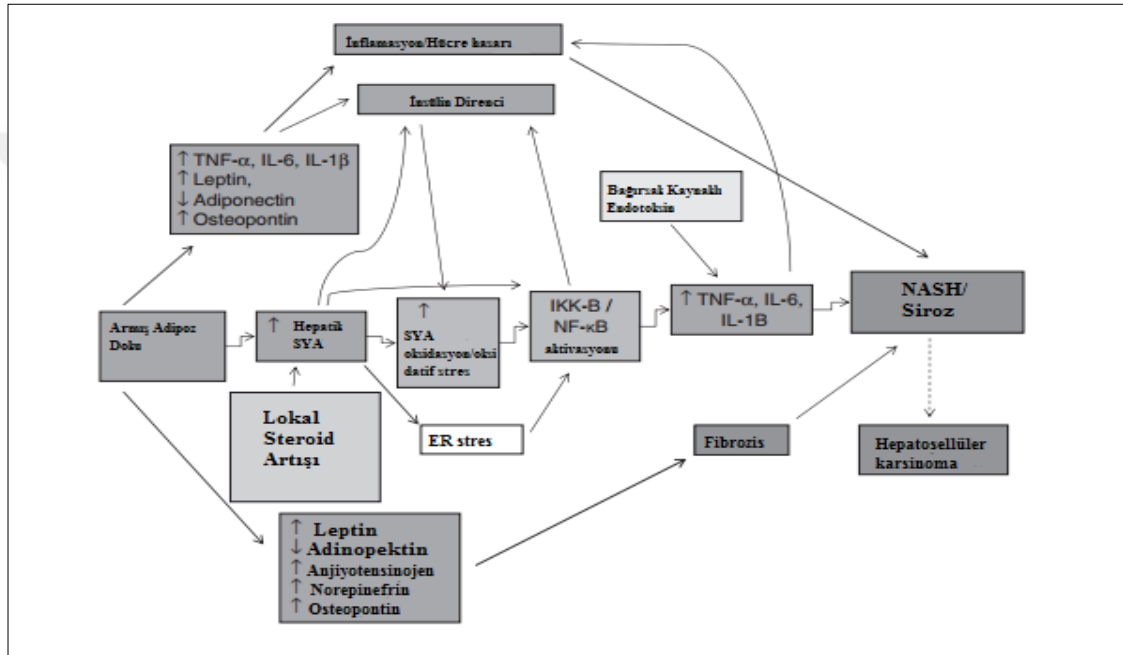
Karaciğer splanknik bölgedeki kan dolaşımının yüzde 50' sinden fazlasını aldığı için, bağırsaktan türetilen toksinlere en çok maruz kalan organlardan biridir ve bakteri kaynaklı ürünlere karşı ilk savunma hattını temsil eder (Buzzetti ve diğ. 2015, s. 1044). Lipopolisakkarit (LPS), ana toksik bakteri ürünlerinden biridir ve CD14 reseptörü ile bağlantılı olarak, tool benzer reseptör için ligand ve stresle ilişkili protein kinaz, p38, interferon düzenleyici faktör 3, NF-kB gibi insülin direnci, obezite, karaciğer yağlanması ve NASH gelişiminde rolü olan inflamasyon kaskatlarını aktive edebilir (Rivera ve diğ. 2007, s. 572). Mikrobiyotadaki bazı değişiklikler bağırsak mukozal geçirgenliğini artırabilir ve lipopolisakaridemiye neden olabilir. NAYKH' li hastalarda, sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında, bağırsak permeabilitesinin önemli ölçüde arttığı ve ince bağırsakta bakteri üremesinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Miele ve diğ. 2009, s. 1880). Sağlıklı farelere obez farelerin mikrobiyotasının nakledilmesi sonucunda, sağlıklı farelerde yağ asidi oksidasyonunda yer alan adenzin monofosfo kinaz AMP (AMPK) düzeylerinin azaldığı, ayrıca dolaşımdaki bir lipoprotein lipaz inhibitörü olan açlık-uyarımlı adiposit faktörünün (Fiaf) bastırıldığı gösterilmiştir (Kirpich ve diğ. 2015, s. 926).

Diyet bileşenleri ve diyet türleri bağırsak mikrobiyotasının modülasyonunda kritik bir rol oynamaktadır. (David ve diğ. 2013, s. 559). Dikkat çekici bir şekilde, bu diyet bileşenleri bağırsak mikrobiyotasını çok hızlı bir şekilde değiştirebilir. Örneğin, yüksek yağ / düşük lifli diyetten, düşük yağ / yüksek lif diyetine geçen insanda bir günde mikrobiyotasında anlamlı bir değişiklik gözlemlenmiştir (Wu ve diğ. 2011, s. 107). Yapılan bir hayvan çalışmasında yüksek yağlı diyetle beslenen grupta, Bifidobakterium spp. ve Eubacterium rectale / Clostridium coccoides türlerinin sayıları anlamlı derecede düşmüştür. Bu durumun sonucu olarak; plazma LPS seviyeleri ve karaciğerde yağ birikiminde artış; TNF-a, interlökin-1, plazminojen aktivatör inhibitör-1 gibi hepatik inflamatuvar mediyatörlerin salınımında artış gözlemlenmiştir (Cani ve diğ. 2007, s. 1762). NAYKH fenotipini gösteren farelerde, iki bakteri türünün (Lachnospiraceae

bakteri 609 ve *Barnesiella intestinihominis*'in türü) baskın olduğu saptanmıştır (Le Roy ve ark 2013, s. 1791).

Özetle, bağırsak-karaciğer eksenini ve beslenme faktörleri, bağırsak mikrobiyotası ve bağırsak bariyeri bütünlüğü arasındaki etkileşim, obezite ve obezite ile ilişkili NAYKH gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Besinler, bağırsak mikrobiyotası ve bağırsak bariyeri işlevini, metabolik endotoksemi oluşumunu ve düşük dereceli inflamasyonu tetikleyerek obezite ve NAYKH gelişimine yol açabilir (Kirpich ve diğ. 2015, s. 929).

Şekil 2.1: NAYKH patogenezi



Kaynak: Dowman, J. K., Tomlinson, J. W., & Newsome, P. N. 2010. Pathogenesis of non- alcoholic fatty liver disease s. 75

2.5 NAYKH' NİN KLİNİK BULGULARI

NAYKH hastalarının çoğunluğu asemptomatiktir, ancak bazıları belirsiz sağ üst kadranda ağrısı, yorgunluk ve halsizlik gibi rahatsızlıklardan yakınabilir. Semptomların varlığı, hastalığın şiddeti ile ilişkili düşünülmemelidir ve semptomlar önemli nekroinflamasyon varlığının veya yokluğunun güvenilir bir göstergesi değildir. Hastalıkta hepatomegali yaygın olmakla birlikte obezite yüzünden fizik muayenede bu durumun saptanması zor olmaktadır. (Torres ve Harrison 2016, s. 184).

Klinik, laboratuvar ve karaciğer biyopsisi bulguları alkolik karaciğer hastalığında benzer olduğu için, NAYKH tanısı ancak anlamlı alkol kullanımının olmaması

durumunda yapılabilir. Bu genellikle günlük 20-40 g alkolden az tüketim olarak tanımlanır (Harrison ve diğ. 2008, s. 1441).

NAYKH' de serum aspartat aminotransferazın (AST) ve/veya alanin aminotransferazın (ALT) seviyesinin (1.5 - 4 kat) yükselmesi yaygındır, ancak normal üst sınırın on katını aşan seviyeler nadir görülmektedir. NAYKH hastaları üzerinde yapılan geniş çaplı retrospektif bir çalışmada ortalama ALT seviyesi 63 IU / mL ve AST 83 IU / mL olarak saptanmıştır (Harrison ve diğ. 2008, s. 1441). Ancak laboratuvar bulguları NAYKH' nin histolojik şiddeti ile her zaman ilişkili değildir. NAYKH' nin tüm histolojik spektrumu (siroz dahil), serum aminotransferaz seviyeleri normal veya normal seviyeye yakın olan hastalarda görülebilmektedir (Torres ve Harrison 2016, s. 184). Çoğu NAYKH' li hastalarda serum ALT seviyeleri AST seviyelerinden yüksektir. Alkalın fosfataz ve gama-glutamil transpeptidaz (GGT) seviyeleri de NAYKH' li hastalarda yükselebilir ve kadın hastalarda daha sık görülmekle birlikte izole bir alkalın fosfataz yükselmesi ile ortaya çıkabilir (Pantsari ve Harrison. 2006, s. 635). NAYKH ile ilişkili siroz hastaları hariç, NAYKH' li hastalarda serum bilirubin düzeyi, protrombin zamanı ve serum albumin düzeyi normaldir (Torres ve Harrison 2016, s. 184).

NAYKH' li hastalarda düşük trombosit seviyesi veya AST: ALT oranının 1' e yaklaşması ilerlemiş fibrozisin klinik olasılığını artırır veya noninvaziv testler ya da karaciğer biyopsisi ile ileri tetkiklerin yapılması bu hastalarda düşünülmelidir (Targher ve diğ. 2007, s. 1215).

Kowdley ve diğ.(2011, s. 79) yapmış olduğu çalışmada NAYKH' li hastalarda serum ferritin düzeyinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmış olmasına rağmen, ülkemizde yapılan bir çalışmada parankimal demir birikiminin sınırlı olduğu belirtilmektedir. NAYKH' li hastalar biyokimyasal bulgular açısından incelenirken aynı zamanda eşlik eden metabolik bozukluklar bakımından da araştırılmalıdır (Sonsuz ve Baysal. 2011, s. 102).

Tablo 2.2:NAYKH' nin klinik ve laboratuvar özellikleri

Semptom	Belirtiler	Laboratuvar Bulguları
Yaygın		
Yok	-Hepatomegali	-İki-dört kat serum ALT-AST seviyelerinde ↑ - Genellikle AST/ALT <1 -Alkalin fosfataz seviyesinde ↑ -Albumin, bilirubin seviyesi ve protrombin zamanının normal olması -Serum ferritin seviyesinin ↑
Yaygın Olmayan		
Yorgunluk Halsizlik Üst kadran ağrısı	-Splenomegali -Palmar Eritem -Asit	- Antinükleer antikor titresinin düşmesi

Kaynak: Torres ve Harrison 2016, Nonalcoholic fatty liver disease: Clinical features, disease, modifiers, and natural history, s. 184.

2.6 NAYKH' NİN KLİNİK SEYRİ

NAYKH' nin doğal seyri, özellikle hastalığın ilerlemesi her zaman doğrusal bir rotayı takip etmediği için oldukça değişkenlik gösterir. Histopatoloji hastalığın seyrinde kritik öneme sahiptir ve hastanın NASH mi yoksa NASH olmayan NAYKH' li hasta mı olduğunun ayrımı hastalığın seyri ve sonuçlarını öngörmeye önemlidir (Torres ve Harrison 2016, s. 184). NAYKH' de hepatosellüler hasar olmaksızın basit bir steatoz görülmektedir. NASH ise hem steatoz hem de hepatosellüler hasardan oluşur ve hepatik fibrozis ile ilişkili olabilir (Mishra ve Younossi. 2012, s. 139).

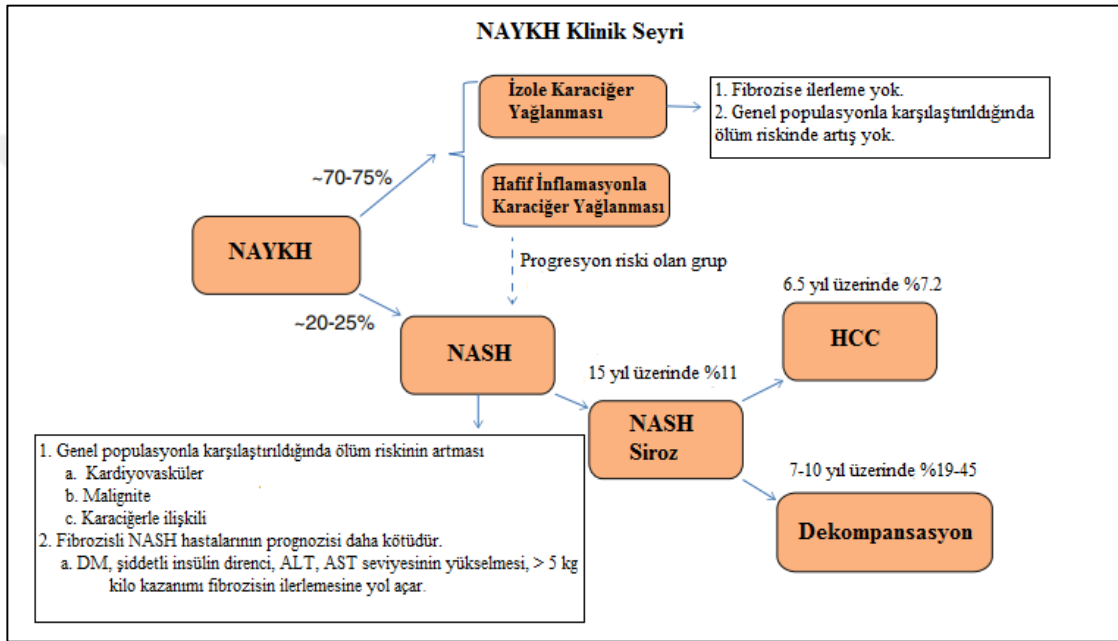
NASH olmayan NAYKH' li hastaların genel popülasyona benzer mortalite oranlarına sahip olduğu düşünülürken, NASH tanısı konmuş bir hastanın, kardiyovasküler, malignite veya karaciğer kaynaklı nedenlerden dolayı daha erken mortalite riskine sahip olduğu düşünülmektedir (Dam-Larsen ve diğ. 2009, s. 1240). Yapılan çalışmalarda NAYKH' li hastaların yüzde 70-75' inin NASH olmayan NAYKH' li hasta grubunda olduğu belirtilmektedir (Williams ve diğ. 2011, s. 125).

Fibrozisli NASH hastalarının fibrozis olmayan NASH' li hastalara göre daha kötü bir prognozi olduğu düşünülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda, fibrozisin

nekroinflamasyon, balon ve steatoz derecesinden daha yüksek oranda NASH belirleyicisi olduğu ileri sürülmüştür (Ekstedt ve ark. 2015, s. 4).

Fibrozis progresyonunda, diyabet varlığı, şiddetli insülin direnci, sigara kullanımı, 5 kg'dan fazla ağırlık kazanımı, artan ALT ve AST düzeyleri gibi faktörler etkilidir. NASH' li hastaların yaklaşık yüzde 11' inin 15 yıl içinde siroza yakanalacağı; siroz olan hastaların ise yüzde 7' sinin hepatoselüler karsinoma olacağı tahmin edilmektedir. NAYKH' nin klinik seyri Şekil 2.2' de özetlenmiştir.

Şekil: 2.2 NAYKH klinik seyri



Kaynak: Torres ve Harrison 2016, Nonalcoholic fatty liver disease: Clinical features, disease, modifiers, and natural history, s. 188.

2.7 NAYKH TANI

NAYKH olan hastalar genellikle asemptomatiktir ve artmış aminotransferazlar (ALT, AST) veya karın ultrasonografisi muayenesi sırasında hastalığı öğrenirler. Aslında, yağlı karaciğer hastalığı, kontrol muayenelerinde veya şiddetli obezite, T2DM ve HT hastalarının değerlendirilmesinde rastlantısal bulgu olarak kendini gösterir. Hastalık varlığında sağ üst kadranda ağrısı, yorgunluk ve dispepsi gibi belirsiz semptomlar görülmektedir (Oliveira ve diğ. 2016, s. 3). NAYKH tanısı iyi bir geçmiş ve fizik muayene, laboratuvar değerlendirmesi, karaciğer biyopsisi veya görüntüleme tekniği içeren klinik bir değerlendirmenin birlikte yapılması konulmalıdır. NAYKH tanısı

konulurken ise yağlı karaciğere neden olabilecek diğer nedenler mutlaka dışlanmalıdır (Stefan ve diğ. 2008, s. 940).

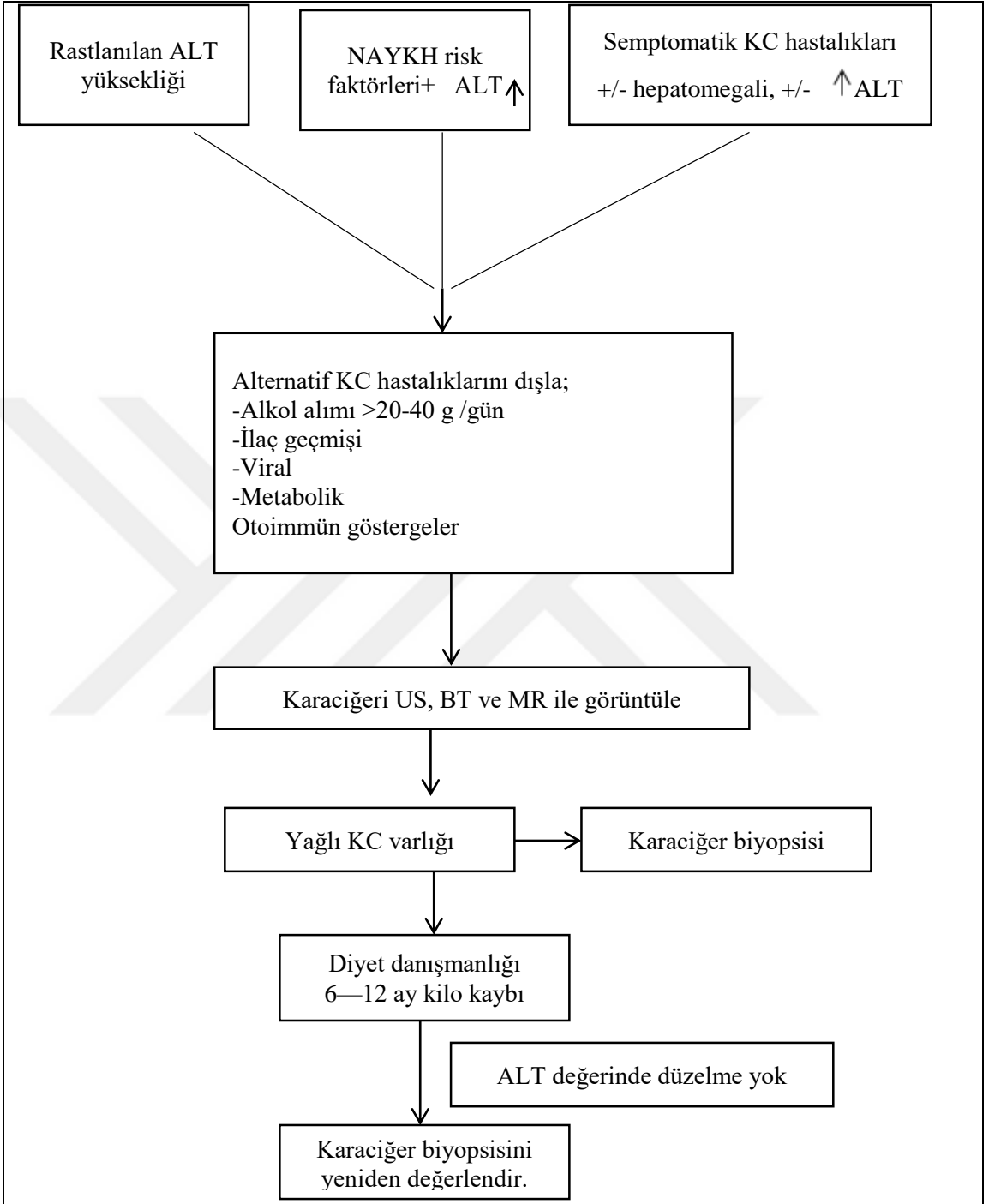
Obezite; hastaların fizik muayenesinde en yaygın bulgudur ve hastaların yüzde 50 - 90'ında mevcuttur. Hepatomegali, NAYKH'li hastalarda karaciğer ile ilgili en yaygın fiziksel bulgudur. Bazı hastalarda palmar eritem veya örümcek anjiyoması gibi semptomlar da bildirilmiştir (Sanyal 2016, s. 212). Karaciğer yetmezliği ve portal hipertansiyon stigmaları, diğer kronik karaciğer hastalıklarına göre daha az görülürken, splenomegali vakaların yüzde 25'inde mevcut olabilmektedir. Akantozis nigricans (koyu plaklarda cilt hiperpigmentasyonu), insülin direnci ve T2DM'nin klinik bir belirticidir ve çoğunluğu çocuk olan NAYKH'li kişilerde görülebilmektedir (Oliveira ve diğ. 2016, s. 3).

NAYKH'li olan hastalar normal ALT seviyesinin dört katından daha az ALT seviyesine sahiptir. Nitekim NAYKH, kalıcı ALT yükselmesinin en yaygın nedenidir. Bununla birlikte, bazı vakalarda, steatohepatitin histolojik bulgularının varlığında bile, enzimatik seviyeler normal olabilir. Diğer aminotransferaz olan AST, NAYKH'de ALT'ye göre daha hafif bir yükselmeye sahiptir ve sirozda da bu durum görülebilmektedir. NAYKH'li bireylerin yarısında eş zamanlı olarak yüksek GGT seviyelerinin görülmesi ise dikkat çekici olarak nitelendirilmektedir. Serum glikoz, kolesterol (ve onun fraksiyonları) ve trigliseridlerin yükselmesi sıklıkla NAYKH vakalarında görülür (Oliveira ve diğ. 2016, s. 3).

NAYKH'nin değerlendirilmesinde mevcut görüntüleme teknikleri ile hepatik steatozun varlığı veya karaciğerde aşırı yağ olup olmadığı saptanmaktadır. Karaciğer yağlanması tanısında ultrasonografi (US), manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve bilgisayarlı tomografi (BT) sık kullanılan görüntüleme yöntemleridir. US ve BT, yağın karaciğer görünümüne etkilerini değerlendiren dolaylı yöntemlerdir. MR ise karaciğerdeki yağ moleküllerini değerlendiren doğrudan bir yöntemdir (Yokoo ve diğ. 2013, s. 94). Çoğu merkezde bulunabilir olması, düşük maliyetli olması ve BT ve MR'ye benzer duyarlılığı nedeniyle US, NAYKH'yi saptamak için en çok kullanılan görüntüleme yöntemidir; ancak, US görüntüleri genellikle öznel olarak analiz edilir (Oliveira ve diğ. 2016, s. 3; Yokoo ve diğ. 2013, s. 94). Yağ infiltrasyonunun saptanmasında US duyarlılığı ve özgünlüğü beden kütle indeksinin (BKİ) artmasıyla yüzde 49 - 100 arasında değişen oranlarda azalmaktadır (Oliveira ve diğ. 2016, s. 4). Karaciğer yağ

inltrasyonunu daha kesin olarak ölçmeyi amaçlayan yeni bir yöntem manyetik rezonans spektroskopudur (MRS). Görüntüleme teknikleri ile steatoz varlığı tanımlanabilirken, steatoz ve steatohepatit arasında bir ayırım yapılamaz. Karaciğer biyopsisi steatohepatit tanısı için altın standart olarak kabul edilmektedir (Sanyal 2016, s. 212). Karaciğer biyopsisi, NASH' in anahtar özelliklerinden olan nekro-inflamasyon ve fibroz derecesini değerlendirmek için kullanılır (Yokoo ve diğ. 2013, s. 94). Ancak göreceli yüksek maliyeti, kanama riski, hastalığın alt gruplarını kesin olarak ayıracak histopatolojik bulgular üzerinde tam bir görüş birliği olmaması nedeniyle bütün hastalara karaciğer biyopsisi yapmak uygun olmayabilir. Transient elastografi NYKH' de ilk defa Yoneda ve arkadaşları tarafından 2007 yılında kullanılmış, karaciğer sertliği ve karaciğer fibrozisi arasında belirgin pozitif bir ilişki gösterilmiştir. Bu grubun dört yıllık izleme hastalık progresyonunu araştırdığı çalışma, transient elastografi sonuçlarının diğer non-invaziv yöntemlerle korele olduğunu göstermiş ve ilk defa transient elastografinin hastalık takibinde kullanılmasını gündeme getirmiştir (Alahdab ve Yılmaz. 2013, s. 61). Uygulanması kolay olsa da, morbid obezite ve küçük interkostal boşlukları olan kişiler gibi bazı kişilerin taranmasında olabilecek teknik problemlerin olmasından dolayı bu tekniğin diğer indeksler veya biyolojik belirteçlerle birlikte kullanılması önerilmektedir (Oliveira ve diğ. 2016, s. 4). NAYKH' ye tanısal yaklaşım Şekil 2.3'te gösterilmiştir.

Şekil 2.3 : NAYKH' ye tanısal yaklaşım



Kaynak: Sass ve diğ. 2005, Nonalcoholic fatty liver disease: A clinical review s. 175

2.8 NAYKH TEDAVİSİ

2.8.1 Yaşam Tarzı Değişikliği ve Ağırlık Kaybı

NAYKH' de tercih edilen başlıca tedavi; ağırlık kaybı azaltılması ve ağırlık kazanımının önlenmesi, sağlıklı beslenme ve düzenli fiziksel aktivite yapma dahil olmak üzere yaşam tarzı değişiklikleri yapılmasıdır (Zelber-Sagi ve diğ. 2016, s. 392). Hafif ile orta derecede ağırlık kaybının insülin duyarlılığını, karaciğer transaminazlarını, çeşitli görüntüleme yöntemleri ile belirlenen hepatik steatozu ve karaciğer histolojisini olumlu yönde geliştirdiği gösterilmiştir (Thoma ve diğ. 2012, s. 264). Ancak hızlı ağırlık kaybının karaciğere ulaşan yağ miktarında ve hastalığın progresyonunda ilerlemeye yol açabileceği de unutulmamalıdır (Tekin 2014 s. 8).

Ağırlık kaybının hepatik steatoz üzerindeki etkileri, ağırlık kaybını takip eden 2 hafta gibi kısa bir sürede görülebilir. Yapılan bir çalışmada enerji/karbonhidrat kısıtlı diyetle yüzde 4 ağırlık kaybeden kişilerde intrahepatik trigliserit miktarının yüzde 40 azaldığı gösterilmiştir (Browning ve diğ. 2011, s. 1050).

Vilar-Gomez ve arkadaşları (2015, s. 14) yaşam tarzı değişiklikleriyle ağırlık kaybının NASH' nin histolojik özelliklerinde meydana getirdiği değişiklikleri prospektif olarak araştırmışlardır. 52 hafta süren çalışmada yaşam tarzını değiştiren 293 hastadan 72' sinde (yüzde 25) steatohepatit durumunun iyileşmesi, 38' inde (yüzde 47) NAYKH aktivite skorunda azalma (NAS), 56' sında (yüzde 19) fibroz gerilemesi saptanmıştır. yüzde 5' ten daha fazla ağırlık kaybeden kişilerde NAS daha fazla azalmış ve NASH rezolüsyonun daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ağırlıklarının yüzde 10' unu veya daha fazlasını kaybeden tüm hastalarda NAS azalmış, yüzde 90' ında NASH rezolüsyonu ve yüzde 45' inde fibrozis gerilemesi saptanmıştır.

Ağırlık kaybı ile ilgili olarak çeşitli kılavuzlarda farklı görüşler bildirilmektedir. Çin' de yayınlanan kılavuzda yüksek vücut ağırlığına sahip NAYKH'li bireylerde 6-12 ay içerisinde yüzde 5' ten daha fazla ağırlık kaybı önerilmekte, Avrupa kılavuzunda ise yüzde 7 ağırlık kaybının yeterli olduğu belirtilmektedir. Amerikan dernekleri ise yağlanma durumunun iyileştirilmesi için yüzde 3-5, nekroinflamasyonu iyileştirmek için ise yüzde 10 kadar ağırlık kaybını önermektedir (Nascimbeni ve diğ. 2013, s. 866). NAYKH' li hastalarda genel olarak haftada 0.5- 1 kg ağırlık kaybı önerilmekte, ağırlık kaybının haftada 1 kg'ı aşmaması önerilmektedir. Hızlı ve kontrolsüz ağırlık kaybı

hastalar için zararlı olabilir, aynı zamanda NAYKH' nin klinik semptomlarını kötüleştirebileceği belirtilmektedir (Rusu ve diğ. 2015, s. 259).

2.8.2 Beslenme ve Diyet Tedavisi

NAYKH hastalarının çoğunluğu yüksek BKİ, insülin direnci ile karakterize olup hepatik steatozu olmayan bireylere kıyasla belirgin şekilde daha yüksek enerji alırlar. Araştırmacılar, insülin direnci, serbest yağ asidi seviyeleri ve pro-inflamatuar ve profibrotik adipokinler gibi karaciğer hasarının varsayılan risk faktörleri üzerinde ağırlık kaybının potansiyel rolü nedeniyle, yağlı karaciğerin iyileştirilmesi veya tersine çevrilmesi için diyetle ağırlık kaybı stratejilerinin uygulanması gerektiğini belirtmişleridir (Centis ve diğ. 2010, s. 268). Ağırlık kaybı için enerji, karbonhidrat, doymuş yağ asidi ve fruktoz içeriği düşük; lif, sebze ve meyve içeriği yüksek diyet önermektedir (Nascimbeni ve diğ. 2013, s. 866).

2.8.2.1 Karbonhidrat

Genellikle NAYKH' li hastalar, normal popülasyona kıyasla özellikle karbonhidrat, yağ ve kalori içeriği yüksek diyetler tüketirler (Nseir ve diğ. 2014, s. 9349). Karbonhidratların aşırı miktarda tüketilmesi NAYKH' li kişileri etkileyebilir ve bu yüksek alımın, inflamasyon ve hastalığın ilerlemesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Düşük karbonhidrat içeriğine sahip diyetlerin (<yüzde 45) diyetlerin, ağırlık kaybı, intrahepatik trigliserit içeriğindeki azalma ve obez hastalarda metabolik parametrelerin iyileştirilmesi ile ilgili olumlu sonuçlar verdiği belirtilmektedir (Oliveira ve diğ. 2016, s. 4). Karbonhidrat (KH) kısıtlamasının, glisemik yükü ve beta hücre insülin salınımını azaltarak insülin direncini azaltılabileceği gösterilmektedir. Ayrıca KH içeriği düşük diyetler serum trigliserit, insülin ve glikoz seviyesinde azalma; serum HDL seviyesinde artma ile ilişkilendirilmektedir (Barrera ve diğ. 2014, s. 97).

Düşük karbohidratlı diyetin karaciğer yağlanmasını azaltmada etkili olduğu, ancak bu etkinin sadece kısa vadede gerçekleştiği belirtilmektedir. İnsülin direncine sahip obez bireylerin katıldığı 16 haftalık randomize kontrollü bir çalışmada; bir gruba yüzde 60 karbonhidrat / yüzde 25 yağ içeren diyet, diğer gruba yüzde 40 karbonhidrat /yüzde 45 yağ içeren diyet uygulanmıştır. Düşük KH içeriği ile beslenen grubun ağırlık kaybından bağımsız olarak serum ALT düzeyleri daha fazla azaldığı saptanmıştır (Ryan ve diğ.

2007, s. 1078). Yapılan başka bir çalışmada, 2 hafta süreyle düşük KH' li diyetle beslenen grubun enerji kısıtlaması yapılan gruba göre, serum TG seviyeleri anlamlı derecede daha fazla azalmıştır (Browning ve diğ. 2011, s. 1050).

Karbonhidratın niteliği veya türü de NAYKH gelişimini etkilemektedir. Aşırı miktarda basit veya rafine edilmiş karbonhidrat tüketimi, yetişkinlerde ve çocuklarda obezite ve insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir. Alkolsüz içecek, şekerleme ve basit veya rafine edilmiş karbonhidratları içeren yüksek glisemik indeksli Batı diyet şekli, NAYKH için bir risk faktörüdür (Conlon ve ark 2013, s. 4100).

2.8.2.1.1 Fruktoz/Sükroz

'Doğal olarak oluşan şeker 'bütün meyve, sebze ve süt ürünlerinin ayrılmaz bir unsuru olan şeker ifade eder; buna karşın' eklenmiş şeker ', sükroz ya da diğer rafine şekerler anlamına gelir ve gıda, meyve suları ve diğer içeceklere ilave edilir. Alkolsüz içecekler, dünyada ilave şekerin asıl kaynağı olarak belirtilmektedir. Yapılan insan ve hayvan çalışmalarında sükroz veya fruktozla zenginleştirilmiş diyetlerle beslenen gruplarda yağlı karaciğer geliştiği belirlenmiştir (Zelber-Sagi ve diğ. 2016, s. 396). Fruktoz alımı başlıca sükroz (sofra şekerinin yüzde 50 glikoz, yüzde 50 fruktoz) ve mısır şurubu (yüzde 55 fruktoz, yüzde 45 glikoz) kaynaklı olmak üzere son yıllarda belirgin bir artış göstermiştir. Amerika Birleşik Devletleri' nde, fruktoz toplam kalori alımının yüzde 10' unu oluşturur ve bunun üçte biri şekerli içeceklerden kaynaklanmaktadır (Barrera ve diğ. 2014, s. 98). Yüksek fruktoz içerikli diyetler (çoğunlukla mısır şurubu olarak gıdaya eklenen) metabolik sendrom ve NAYKH' nin gelişimi ile ilişkilidir. Fruktoz tüketimi de novo lipogenezi uyarır (yağ asitlerinin yeniden sentezi) ve leptin salgısını engelleyerek tokluğun azalmasına ve enerji alımının artmasına katkıda bulunur (Oliveira ve diğ. 2016, s. 4). Ayrıca fruktozun bağırsak geçirgenliği ve endotoksin üretimini artırıp bağırsak mikroflorasında değişiklik oluşturarak NAYKH' de etkili olduğu belirtilmektedir (Federico ve diğ. 2016, s. 117).

Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada (n=47), katılımcılara, normal kola, yarım yağlı süt, arpartam ilaveli diyet kola ve su olmak üzere 4 farklı içecek vermişlerdir (6 ay boyunca günde 1 litre). 6 aylık müdahalenin başlangıcından sonuna kadar karaciğer yağındaki değişim normal kola grubunda diğer 3 gruba göre anlamlı derecede daha yüksek olarak saptanmıştır (Maersk ve diğ. 2012, s. 286). Başka bir çalışmada;

NAYKH' li hastaların fruktoz tüketimi ile karaciğerde fibrozis derecesi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Haftada 7 porsiyondan daha fazla fruktoz içeren içecek tüketenlerin, 7 porsiyondan daha az tüketenlere göre karaciğerde fibrozis derecesinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Abdelmalek ve diğ. 2010, s. 5).

Bununla birlikte, hem klinik araştırmaları hem de gözlemsel çalışmaları değerlendiren bir meta-analizde, karaciğer sağlığı indeksleri (karaciğer yağı, hepatik de novo lipogenez, ALT, AST ve GGT) ile fruktoz veya sükroz arasındaki belirgin ilişkinin aşırı enerji alımı ile ilgili olduğu belirtilmektedir. Ayrıca yazarlar mevcut kanıtların NAYKH ile fruktoz veya sükroz tüketimi arasındaki ilişkinin belirlenmesinde yetersiz olduğunu ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu belirtmektedir (Chung ve diğ. 2014, s. 847).

2.8.2.2 Yağ

Batı tarzı bir diyet paterni, NAYKH için bir risk faktörüdür ve tipik olarak düşük miktarda omega-3 (n) ÇDYA (eikosapentaenoik asit 20: 5 [EPA] ve dozkosaheksaenoik asit 22:6 [DHA]) ve tekli doymamış yağ asitleri (TDYA) ile yüksek miktarda doymuş yağ asidi (DYA) içeriğine sahiptir (Conlon ve ark 2013, s. 4102). Normal vücut ağırlığına sahip NASH hastalarının yaş, cinsiyet ve BKİ' ye eşleştirilmiş kontroller grubu ile karşılaştırıldığında, diyetlerinin doymuş yağ ve kolesterol açısından zengin olduğu, çoklu doymamış yağ asitleri bakımından ise fakir beslendikleri gösterilmiştir. Ayrıca, yapılan bir derlemede, NAYKH ve NASH hastalarında kontrol grubuna kıyasla diyetlerinde omega-3 ÇDYA tüketiminin düşük ve n-6 / n-3 oranının yüksek olduğunu ortaya koymuştur (Zelber-Sagi ve diğ. 2016, s. 394). Yüksek miktarda doymuş yağ asidi tüketimi ve düşük miktarda n-3 ÇDYA tüketimi oksidatif stres, yağ katabolizmasının azalması ve karaciğerde ÇDYA kullanımının azalması ile ilişkilidir. n-3 ÇDYA' lara benzer şekilde, TDYA içeriği düşük diyetler, özellikle insülin direnci durumunda azalmış PPARa seviyeleri ile ilişkilidir. n-3 ÇDYA' lar ve TDYA' lardan zengin beslenme şekli, insülin direnci olan bireylerde NAYKH' nin önlenmesi ve tedavisinde, lipit metabolizmasının geliştirilmesinde önemli bir rol oynayabilir (Conlon ve ark 2013, s. 4102). Deney hayvanlarında yapılan çalışmaların incelendiği derlemede, yağdan zengin bir diyetin steatozu indüklediği ve yüksek lipit alımının tercih ettiği hepatositlerde demir birikimine neden olduğu gösterilmiştir (Dongiovanni ve diğ. 2015,

s. 6). Obez insanlarda yapılan bir çalışmada vücut ağırlığından bağımsız olarak , yüzde 55 yağ içeriğine sahip bir diyetin açlık serum insülin seviyelerini arttırdığı ve intrahepatik trigliserit düzeylerini yüzde 35 oranında yükselttiği saptanmıştır (Oliveira ve diğ. 2016, s. 5).

2.8.2.2.1 Doymuş - Trans yağ asidi

Trans yağ asidi (TYA) ve DYA, LDL kolesterolde artış, HDL kolesterolde azalma ve yüksek kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilmektedir. Buna karşın NAYKH' li hastalardaki etkisi ile ilgili kanıtlar sınırlıdır (Barrera ve diğ. 2014, s. 99). Yapılan bir çalışmada 25 NASH hastası ve 25 kişiden oluşan kontrol grubunun 7 gün boyunca besin tüketim kayıtları alınmıştır. NAYKH olan hastalarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek doymuş yağ ve kolestrol alımı ve düşük ÇDYA, lif ve vitamin C ve E tüketimi saptanmıştır (Musso ve diğ. 2003, s. 911). Yapılan bir hayvan çalışmasında yüksek yağ (yüzde 63.33) ve trans yağ asidi tüketiminin (yüzde 28.5), aminotransferaz seviyelerini, serum yağ asidi, karaciğer steatozu, lipogenezis ve inflamatuvar mediatörleri arttırdığı saptanmıştır (Obara ve diğ. 2010, s. 328). Aşırı DYA tüketimi endoplazmik retikulum stresini ve hepatosit hasarına katkıda bulunurken; bununla birlikte, aşırı decede kısıtlamanın NAYKH vakalarında yararlı olmadığı gösterilmiştir. Farklı oranlarda toplam yağ (TY) ve DYA içeren üç diyetin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; 1. gruba kontrol diyeti (yüzde 38 TY; yüzde 14 DYA), 2. gruba Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) Faz I diyeti (yüzde 30 TY; yüzde 9 DYA), 3. gruba NCEP Faz II diyeti (yüzde 25 TY; yüzde 6 DYA) uygulanmış ve NCEP diyetlerinin HDL ve LDL kolesterolünde bir düşüş sağladığı ve trigliseritlerde bir artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Daha yüksek vücut yağı ve insülin direnci (karakteristik olarak NAYKH) olan kişilerde, bu değişiklikler NCEP faz II diyetinde daha belirgin olarak gerçekleşmiştir (Oliveira ve diğ. 2016, s. 5).

2.8.2.2.2 Tekli doymamış yağ asidi

Genellikle zeytinyağı, fındık ve avokado gibi TDYA'lar NAYKH olan kişiler faydalı olarak düşünülmektedir (Oliveira ve diğ. 2016, s. 5). Diyetle en yaygın TDYA n-9 oleik asittir ve zeytinyağı önemli kaynaklarından biridir. TDYA' nın LDL ve toplam kolesterol/HDL oranını azaltarak lipit profili üzerinde olumlu bir etkisinin olduğu gösterilmiştir. T2DM' li hastalarda yapılmış olan çalışmaları inceleyen bir meta-

analizde, yüksek karbonhidratlı diyetler ile yüksek TDYA diyetler karşılaştırıldığında; yüksek TDYA diyetlerinin lipoprotein profillerinin yanı sıra glisemik kontrolü geliştirdiğini ortaya koymuştur. Yüksek TDYA diyetlerinin açlık plazma triaçilgliserol ve VLDL-kolesterol konsantrasyonlarını sırasıyla yüzde 19 ve yüzde 22 oranında düşürdüğü ve LDL kolesterol konsantrasyonlarını olumsuz yönde etkilemeden HDL kolesterol konsantrasyonlarında ılımlı bir artışa neden olduğu saptanmıştır (Zelber-Sagi ve diğ. 2011, s. 3378). Yapılan bir diğer çalışmada, T2DM' li hastalarda 4 farklı diyetin karaciğer yağlanması üzerine etkileri incelenmiştir. Çalışmada uygulanan diyetler 1) karbonhidrat/yüksek lif/düşük glisemik indeksli (yüzde 52 KH, 28 g lif), 2) gruba yüksek TDYA'lı (yüzde 28), 3) karbonhidrat/yüksek lif/düşük glisemik indeksli diyet + egzersiz, 4) yüksek TDYA' lı diyet + egzersiz programı uygulanmıştır. Sekiz hafta süren çalışmanın sonunda yüksek TDYA' lı diyet ile beslenen gruplarda egzersizden bağımsız olarak karaciğerdeki yağ oranlarının anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır (Bozzeto ve diğ. 2012, s. 1432). Total enerjinin TDYA' dan gelen oranı yüzde 20'den fazla olan diyetler, peroksizom proliferatör aktif reseptör (PPAR) alfa ve gama aktivasyonunu artırarak, sterol düzenleyici element bağlama proteini (SREBP) aktivitesini artırıp lipogenezi azaltarak NAYKH' de etkili olduğu belirtilmektedir (Oliveira ve diğ. 2016, s. 5). TDYA' nın NAYKH' deki histolojik sonuçlarına etkisi ile ilgili daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır (Barrera ve diğ. 2014, s. 100).

2.8.2.2.3 Çoklu doymamış yağ asidi

n-3 ve n-6 grubundaki ÇDYA' lar diyetle karşılanması gereken elzem yağ asitleridir. n-3 ve n-6 yağ asitleri, mikro alan bileşimi, membran akışkanlığı, ve geçirgenliği modüle eden hücre membranlarının önemli bileşenleridir. Ayrıca, bu yağ asitleri membran reseptör sinyalizasyonunu, protein aktivitesini, lipit metabolizmasını da etkiler ve gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol alırlar (Nobili ve diğ. 2016, s. 110). N- 3 yağ asitleri, özellikle de DHA ve EPA, PPAR alfa' yı düzenleyerek karaciğer steatozunda azalmaya, yağ asit oksidasyonunda artış ve lipogenezi azalma sağlar. Buna ek olarak, n-3 yağ asitleri, G protein-çift reseptör 120 (GPR120) ve GPR40 üzerindeki etkileri ile insülin duyarlılığını artırır ve potansiyel anti-inflamatuar etki gösterir (Barrera ve diğ. 2014, s. 100). Genel popülasyon ve kardiyovasküler risk faktörlerine sahip kişiler için,

çoğunlukla bitkisel yağlarla (soya, mısır, pamuk) karşılanan n-6 ÇDYA ile ilgili tavsiyeler, toplam günlük kaloringin yüzde 5-10' u olması ve kolesterol alımının 200 ila 300 mg / gün olmasıdır. n-6 ÇDYA' nın fazla miktarda tüketimi, inflamatuvar belirteçlerin üretimini değiştirdiği, lipid peroksidasyonu arttırdığı ve HDL' nin azalmasına yol açtığı için önerilmemektedir (Reiner ve diğ. 2011, s. 1793). Yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında 45 NASH' li hasta yaş ve cinsiyet bakımından aynı özelliklere sahip 856 kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Besin tüketim sıklığı alınan katılımcılardan NASH grubunun kontrol grubuna kıyasla daha yüksek oranda n-6 yağ asidi tükettiği ve diyetlerindeki n-6/ n-3 oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır (Cortez-Pinto ve diğ. 2006, s. 819). Yapılan başka bir çalışmada besin tüketim sıklığı alınan katılımcılardan NAYKH'li bireylerin daha fazla n-6 içeriği zengin olan et ürünlerini daha fazla tükettiği, n-3 içeriği zengin olan balık ürünlerini ise anlamlı derecede daha az tükettiği gösterilmiştir (Zelber-Sagi ve diğ. 2007, s. 713). n-3 yağ asitlerinin desteğinin NAYKH'li bireylerde etkisinin incelendiği bir meta-analizde ortalama 4 g/gün n-3 desteği alan bireylerde karaciğer steatozunun anlamlı derecede azaldığı, ancak karaciğer fonksiyon testlerine anlamlı bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir (Parker ve diğ. 2012, s. 948). Bazı araştırmacılar n-3 desteğinin insanlarda kullanılması konusunda dikkatli olunması gerektiğini belirtirken, diğer bazı araştırmacılar 1 g / gün n-3 desteğinin karaciğerdeki yağ infiltrasyonunu azalttığını ve 2 g / gün n-3 desteğinin hepatik enzim düzeylerini, serum açlık glikoz, trigliserit ve steatozu azaltmada etkili olduğu belirtmektedir (Oliveira ve diğ. 2016, s. 5). Amerikan Gastroenteroloji Akademisi (AGA) 'ne göre, NAYKH' li hastalarda n-3 desteği çalışmalarının heterojenliği nedeniyle endike değildir ancak NAYKH' li bireylerde yüksek trigliserit düzeyini azaltmak için kullanılabileceği belirtilmektedir (Chalasanı ve diğ. 2012, s. 2013).

2.8.2.3 Protein

NAYKH' nin gelişimi ve tedavisinde protein miktarı, kalitesi ve bileşimi ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır (Oliveira ve diğ. 2016, s. 4). Çok merkezli yapılan bir çalışmada fazla kilolu bireylerde orta derecede protein alımını arttırmanın (+ yüzde 5.4) düşük glisemik indeksli diyetle birlikte 26 haftalık ağırlık kaybından sonraki periyotta ağırlık kaybını devam ettirmede olumlu etkisinin olduğu saptanmıştır. Bu etkinin

doygunluğu ve enerji harcamasını arttırarak gösterdiği düşünölmektedir (Larsen ve diğ. 2010, s. 2110). Ancak uzun süreli yüksek protein içeriğine sahip diyetle beslenen kişilerde kardiyovasköler mortalite ve diyabet insidansının arttığı belirtilmektedir (Barrera ve diğ. 2014, s. 101). Brezilya' da yapılan bir çalışmada yüksek protein-düşök enerjili (1200-1400 kkal/gün, yüzde 35 bitkisel ve hayvansal karışık içerikli protein) bir diyet BKİ ve vücut yağ kütlesinden bağımsız olarak NAYKH' de lipit profili, glikoz homeostazı ve karaciğer enzimlerinin iyileştirilmesiyle ilişkilendirilmiştir (Duarte ve diğ. 2014, s. 97). Yapılan başka bir çalışmada, 8 haftalık periyotta NAYKH' li bireylere; 1) düşük enerjili diyet (yüzde 55 KH, yüzde 15 protein, yüzde 30 yağ), 2) düşük enerjili/düşök karbonhidratlı diyet (yüzde 45 KH, yüzde 20 protein, yüzde 35 yağ), 3) düşük enerjili/düşök karbonhidratlı soya ilaveli diyet(yüzde 45 KH, yüzde 20 protein, yüzde 35 yağ + 30 g soya) uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda düşük enerjili/düşök karbonhidratlı soya ilaveli diyet ile beslenen grubun serum ALT, AST ve fibrinojen seviyeleri diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede daha fazla azalmıştır. Soyanın bu etkisini SREBP-1 c inhibisyonu ve karaciğer PPARa ekspresyonu aktive ederek gerçekleştirdiği düşünölmektedir (Hashemi ve diğ. 2014, s. 817).

2.8.2.4 Lif

Lifler sudaki özünörlükleri ile sınıflandırılırlar. Çözünebilir olanlar pektin (meyveler) ve gum (yulaf, arpa, fasulye, bezelye, mercimek ve nohut) iken, çözünmeyenler ise selöloz (buğday), hemiselöloz (tahıl) ve lignin (yeşil sebze) 'dir. özünemeyen lifler doygunluğu arttırırken (enerji alımının azaltılmasına yardımcı olur), çözünebilir lifler gastrik boşalma hızını, glikoz ve kolesterol emilimini azaltır (Oliveira ve diğ. 2016, s. 5). Ayrıca lifler bütirat gibi fermantasyon ürünlerinin üretimini arttırarak bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesine yardımcı olur (Barrera ve diğ. 2014, s. 101). NAYKH'li bireylerin beslenme alışkanlıklarının araştırıldığı bir çalışmada, kontrol grubuna göre NAYKH' li bireylerin daha yüksek oranda şeker ve doymuş yağ asidi tükettiği, daha düşük oranda lif, folik asit, çinko ve potasyum aldığı belirlenmiştir (Zolfaghari ve diğ. 2016, s. 3).

Dislipidemi, T2DM ve metabolik sendromlu hastalarda NAYKH prevalansının yüksek olduğunu göz önüne alındığında, glisemi, lipit ve ağırlık kontrolü için terapötik strateji

olarak lif kullanımı önerilmektedir. Günlük lif alımı ile ilgili öneriler 20-40 g/gün (5-15 g/gün çözünebilir lif) arasında değişmektedir (Oliveira ve diğ. 2016, s. 5).

2.8.2.5 Prebiyotik- Probiyotik

Prebiyotikler, probiyotiklerin büyümesini ve aktivitesini, özellikle laktobasilleri ve bifidobakterileri, uyaran sindirilmeyen karbonhidratlardır. Probiyotikler yeterli miktarda alındıklarında konakçının sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizmalardır. Probiyotikler, lokal mikrobiyotik modifikasyon, epitelyal bariyerin iyileştirilmesi, intestinal inflamasyon ve oksidatif stresi azaltıcı etkilerinden dolayı hepatik steatozun tedavisinde ve hepatik steatozdan korunmada kullanılmıştır (Iacono ve diğ.2011, s. 701). Yapılan bir hayvan çalışmasında, NAYKH' li ratlar 16 hafta süreyle; a) standart diyet, b) yüksek yağlı ve sükroz içeren diyet, c) yüksek yağlı ve sükroz içeren diyet + probiyotik karışımı ile beslenmişlerdir. Probiyotik karışımı alan grup lipid profili düzelmiş, leptin, rezistin, TNF-a ve IL-6 seviyesi, probiyotik almayan gruba göre daha iyi olarak saptanmıştır (Al-muzafar ve Amin. 2017, s. 4). NAYKH' li bireyler üzerinde yapılan 8 haftalık randomize kontrollü bir çalışmada, bir gruba 300 g/gün geleneksel yoğurt, diğer gruba probiyotik ilaveli yoğurt (*Lactobacillus acidophilus* La5 and *Bifidobacterium lactis* Bb12) verilmiştir. Çalışmanın sonunda probiyotik ilaveli yoğurt tüketen grubun serum ALT, AST, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmıştır (Nabavi ve diğ. 2014, s. 7339). NASH ve NAYKH olan hastaların klinik araştırmalarını değerlendiren bir meta-analizde, probiyotik tedavisinin aminotransferazları ve toplam kolesterolü düşürebileceği, bu popülasyonlarda insülin direncini azaltabileceği sonucuna varılmış, ancak çalışmalardaki tedavi sürelerinin, probiyotik suşlarının ve dozlarının farklılığı vurgulanmıştır (Ma ve diğ. 2013, s. 6915). Prebiyotik, probiyotik veya her ikisinin kullanımının incelendiği derleme çalışmada NAYKH' li bireylerin tedavisine bir alternatif olarak kullanım önerilerinin destekleneceğine ilişkin yeterli veri bulunmadığı sonucuna varılmıştır (Buss ve diğ. 2014, s. 486).

2.8.2.6 Kahve

Kahve, kahve bitkisinin kavrulmuş tohumlarından hazırlanan farklı bir aroma ve lezzete sahip demlenmiş bir içecektir. Kahve, kafein, klorojenik asit, kafestol ve kahweol gibi biyolojik açıdan aktif bileşiklerin bir karışımıdır. Bu bileşikler, anti-oksidatif ve anti-

fibrotik özelliklere sahiptir ve fibroz, siroz ve hepatoselüler karsinom dahil çeşitli karaciğer hastalıklarına karşı koruyucu olabileceği belirtilmektedir (Saab ve diğ. 2014, s. 495). Kafein dönüştürücü büyüme faktörü B (TGF-B) sinyal yolağını değiştirir, karaciğer fibrozisini uyaran ana etken olan konnektif doku büyüme faktörü (CTGF) gen transkripsiyonunu ve CTGF seviyesini azaltır. Ayrıca içerdiği fenolik bileşikler antioksidan ve hipoglisemik etki gösterir (Oliveira ve diğ. 2016, s. 6). Meksika’ da yapılan bir vaka-kontrol çalışması yüksek oranda kahve tüketen NAYKH’ li bireylerin daha düşük yağlanma derecesine sahip olduğunu ortaya koymuştur (Catalano ve diğ. 2010). Yapılan başka bir epidemiyolojik çalışmada, NAYKH’ li bireylerin kontrol grubuna göre kahve tüketiminin daha az olduğu saptanmış, kahve tüketiminin NAYKH gelişiminde koruyucu olabileceği belirtilmiştir (Bierdinc ve diğ. 2012, s. 79). Kahvenin NAYKH’ de potansiyel etkisinin antioksidan, anti-inflamatuar, antifibrotik özelliği ve enerji metabolizmasını değiştirmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Chen ve diğ. 2014, s. 439). Yapılan çalışmalarda NASH ve NAYKH’ li bireylerde kahve tüketimi ile aminotransferaz seviyesi, inflamasyon, hepatik fibrozis ve hastalığın ilerleyişinde negatif ilişki saptanmıştır. Ancak çalışmalardaki günlük alınan kahve miktarı, kahvenin hazırlanışı, katılımcılar, kafein ve fenolik madde içeriğinin farklı olması NAYKH tedavisi için net öneriler verilmesini engellemektedir (Oliveira ve diğ. 2016, s. 6).

2.8.2.7 Mikro Besin Öğeleri

Oksidatif stres, hepatoselüler hasar ve yağlı karaciğer hastalığı progresyonunun mekanizmalarından biri olarak düşünülmektedir. Bu nedenle, antioksidan olan E vitamini, NASH için bir tedavi seçeneği olarak yapılan çalışmalarda araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda farklı dozlar ve analiz sonuçları olmasına rağmen, E vitamini kullanılmasının steatozu ve inflamasyonu azaltabileceği, aminotransferaz seviyelerini düşürebileceği gösterilmiş ancak fibrozis üzerine bir etkisi saptanmamıştır. 250 kişinin katıldığı randomize bir çalışmada günlük 800 IU a-tokoferol kullanan grubun kontrol grubu ile kıyaslandığında, lobüler inflamasyonu gösteren NAS skorlarında azalma saptanmıştır (Sanyal ve diğ. 2010, s.1679). AGA, histolojik karaciğer paternlerini düzeltme ve hastalığın ilerlemesini geciktirmek için diyabetik olmayan NASH’ li hastalarda 800 IU / gün E vitamini kullanımını önermektedir (Oliveira ve diğ. 2016, s. 6).

Yapılan çalışmalarda NAYKH / NASH hastalarının, kontrol grubu ile kıyaslandığında serum D vitamini düzeylerinin düşük olduğu saptanmış ve bu durum NAYKH' nin vitamin D eksikliğine neden olduğunu düşündürmüştür. Yapılan bir çalışmada yüksek plazma D vitamini seviyesine sahip olan kişilerin düşük seviyeli gruplarla kıyaslandığında NAYKH riskinin önemli ölçüde azaldığı belirtilmektedir. Kalsiyum homeostazi ile ilişkili bir sekonder steroid olarak D vitamininin bağışıklık modülasyonu, hücre farklılaşması ve inflamatuvar yanıt üzerindeki işlevleri gösterilmiştir. D vitamini eksikliğinin Toll benzeri reseptörleri aktive edip oksidatif stres ve karaciğer inflamasyonuna neden olabileceği düşünülmektedir. D vitamini takviyelerinin, monosit aktivasyonunu, TNF- α ve interlökin-1 ekspresyonunu inhibe ederek NAYKH' ye bağlı hepatik hasarın yol açtığı inflamasyonu düzeltebileceği belirtilmektedir. Ancak yapılan çalışmaların yetersiz olmasından dolayı, D vitamini ve NAYKH ile ilgili daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (Chen ve diğ. 2016, s. 6). Genel olarak diyet önerilerini özetlemek gerekirse (Oliveira ve diğ. 2016, s. 7);

- a. Toplam enerji alımı (TEA): Ağırlık kaybı gerekiyorsa ona göre ayarlanmalı;
 - i. Hepatik steatoz durumunda yüzde 3-5 kg ağırlık kaybı
 - ii. NASH'de yüzde 10 ağırlık kaybı
 - iii. 500-1000 kkal/gün enerji alımı azaltılmalı
- b. Karbonhidrat: TEA' nın yüzde 45-60' ı, rafine karbonhidrattan kaçınılmalı
- c. Lif: 20-40 g/gün (5 – 15 g çözünebilir lif)
- d. Total yağ : TEA'nın yüzde 20- 35 'i
- e. Doymuş yağ: TEA' nın yüzde 7-10' u
- f. ÇDYA: TEA'nın yüzde 5-10' u
- g. TDYA: TEA'nın yüzde 15-20' si
- h. N--3: Tercihen balık tüketimi ile karşılamak;
 - i.Serum TG >500mg/dl ise 2-4 g /gün
- i. Diyet kolesterol: 200-300 mg/gün
- j. TYA: TEA'nın < yüzde 1
- k. Protein : TEA'nın yüzde 20' si
- l. E vitamini: NASH'de 800 IU/gün takviye
- m. Günlük orta düzeyde kahve tüketimi

2.8.3 NAYKH ve Fiziksel Aktivite

NAYKH'nin önlenmesi ve tedavisinde fiziksel aktivite'nin (FA) rolü, hastalığın patofizyolojisindeki çeşitli etkilerinden kaynaklanmaktadır (Martin Dominguez ve diğ. 2013, s. 415).

FA obezite, lipit ve glikoz metabolizması gibi NAYKH için klasik risk faktörleri üzerinde olumlu etki gösterir. Egzersiz diyetle birlikte kullanıldığında ağırlık kaybı sağlayarak NAYKH' yi düzeltmede etkili olur (Oliveira ve diğ. 2016, s. 8). Egzersiz ağırlık kaybı olmaksızın da NAYKH'de olumlu etki gösterebilir. Yapılan bir çalışmada NAYKH'li bireylerde 3 hafta boyunca uygulanan orta yoğunluklu aerobik egzersizin ağırlık kaybı olmadan hepatik enzim seviyesini düşürdüğü, insülin duyarlılığını arttırdığı saptanmıştır (George ve diğ. 2009, s. 72).

Egzersiz NAYKH' de;

- a. AMPK ve karnitin açıl transferaz I aktivasyonu ile mitokondiyal oksidasyonu ve yağ asitlerinin taşınmasını geliştirerek (Slentz ve diğ. 2011, s. 1038)
- b. İnsülin duyarlılığını artırıp intrahepatik lipit üretimini azaltarak (Lavoie ve Gauthier 2006, s. 1403)
- c. İnflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltarak (Brandt ve Pedersen 2010, s. 4) olumlu etki gösterdiği belirtilmektedir.

NAYKH'de önerilen egzersiz çeşitleri;

- I. Haftada en az 5 gün 20-60 dk (veya daha fazla) orta yoğunluklu (yüzde 45 – 70 VO₂ max) aerobik egzersiz,
- II. Haftada 3 gün orta-yüksek yoğunluklu direnç egzersizi,
- III. Ağırlık kaybıyla alakalı olarak haftada 250 dk' dan fazla egzersiz önerilmektedir (Oliveira ve diğ. 2016, s. 8).

2.8.4 NAYKH' de Farmakolojik Ajanlar

Günümüzde, NAYKH / NASH için başlıca tedavi, diyet ve egzersiz yoluyla yaşam tarzı modifikasyonudur. Günümüzde, yararlı ve uygun farmakolojik tedaviyle ilgili fikir birliği bulunmamaktadır. Kullanılan farmakolojik ajanlar daha çok hastalığın patogeneğinde rol oynayan faktörlere yöneliktir. Tablo 2.3' te NAYKH/NASH' de kullanılan farmakolojik ajanlar, olası etkileri ve sınırlılıkları özetlenmiştir.

Tablo 2.3 NAYKH/NASH’de kullanılan farmakolojik ajanlar

İlaç	Etki Mekanizması	Sınırlılıkları
İnsülin duyarlaştırıcı	İnsülin duyarlılığını artırır.	Yan etkileri (ağırlık kazanımı, ödem, kalp yetmezliği)
Antioksidan (E vitamini)	Oksidatif stresi azaltır.	Uzun dönem kullanımı?
Lipit düşürücüler	Dislipidemiye düzeltir.	Etkinliği klinik çalışmalarda doğrulanamamıştır.
Pentoxifylline	TNF-a sentezini azaltır.	Tutarsız sonuçlar, yan etki (mide bulantısı ve kusma)
Ursodeoxycholic asit	Antiapoptotik ve sitoprotektif özellikleri	Çoğu randomize çalışmada pozitif etki görülmemiştir
Anjiyotensin reseptör blokerleri	İnsülin duyarlılığını modüle eder.	Yetersiz randomize çalışma, yan etki (hipertansiyon)

Kaynak: Takahashi ve diğ. 2015, Current pharmacological therapies for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis s. 3782.

2.8.5 Tamamlayıcı Tıp Tedavileri

Davranışsal tedavi, hastaların diyet ve egzersiz hedeflerine ulaşmak için pratik araçlar sağlayan küresel bir terapötik yaklaşımdır. Hastalara, yiyecek ve egzersiz kayıtlarını tutmak, besinlerin kalorisini ve egzersizde geçen süreyi saymak, plansız yemek yeme, ağırlık kaybı ve vücut imgesi ile ilgili gerçekçi olmayan hedeflerden kaçınma gibi diyet ve egzersiz alışkanlıklarını değiştirmeye yönelik bir dizi ilke ve teknik uygulanmaktadır. Davranış terapisi iyi tanımlanmış bir program gerektirmektedir, hem operatörler hem de hastalar için bir el kitabı olmalı ve hekim, diyetisyen, psikolog, eğitilmiş hemşire ve fiziksel egzersiz uzmanları dahil olmak üzere bireysel hastalar üzerinde çalışan çok disiplinli bir ekip tarafından bu program yürütülmelidir. Davranışsal terapi, 10-20 katılımcıdan oluşan gruplar halinde haftada bir, 3-12 ay süre boyunca gerçekleştirilir. Hastalar yiyeceklerin kalorilerini saymayı, beslenme seçeneklerini yönetmeyi ve haftanın en az 5 günü günde 30-40 dakika boyunca fiziksel egzersiz yapmalarını öğrenir (Centis ve diğ. 2010, s. 271). NAYKH’ li bireylerde E vitamini ve orlistat tedavisi ile davranış değişikliği tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, davranış değişikliği tedavisi alan grupta daha fazla ağırlık kaybı ve hepatik enzimlerde iyileşme görülmüştür (Osland ve diğ. 2007, s. 507).

Deve dikenini sütünde bulunan silimarin, karaciğer hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Silimarin glukoz ve lipit metabolizmasını düzenleyerek, TG, total kolesterol, karaciğer enzim seviyesi ve insülin direncinin azalmasını sağlar. Ayrıca silimarin, anti-inflamatuvar, anti-fibrotik ve anti-apoptotik etkisi ile karaciğer koruyucu olarak düşünülmektedir (Akhlaghi 2016, s. 5). NASH' li hastalarda 8 hafta süren bir çalışmada silimarin kullananlarda ALT ve AST düzeylerinin azaldığı belirlenmiştir (Solhi ve diğ. 2014, s. 11).

2.9 ENERJİ

Enerji gereksinimi, bir kişinin büyümesi ya da yaşamını sürdürebilmesi için yaş, cinsiyet, ağırlık, boy ve fiziksel aktivite seviyesine göre günlük besinlerle alması gereken miktar olarak tanımlanmaktadır. Çocuklarda ve hamile veya emziren kadınlarda, enerji gereksinimleri doku artışı veya sütün salgılanmasıyla ilişkili ihtiyaçları da içermektedir. Hasta veya yaralanmış insanlarda enerji ihtiyacı stres durumu ile ilişkili olarak artabilmekte veya azalabilmektedir (Kee ve diğ. 2012, s. 2).

Vücut ağırlığı, enerji alımının yeterli veya yetersiz olduğunun bir göstergesidir. Vücut enerji ihtiyacını karbonhidrat, protein ve yağlardan sağlamaktadır. Ancak bu besin öğelerini çok az ya da çok fazla tüketmek vücut ağırlığında değişime neden olmaktadır. Vücut ağırlığı, enerji alımı yeterliliğini yansıtmakla birlikte, makro ve mikro besin öğelerinin yeterliliğinin güvenilir bir göstergesi değildir (Kee ve diğ. 2012, s. 2).

2.9.1 Enerji Gereksiniminin Bileşenleri

Enerji, insan vücudu tarafından bazal metabolizma hızı, besinlerin termik etkisi ve aktivite termojenezi şeklinde tüketilir. Bu üç bileşen total enerji gereksinimini oluşturmaktadır (Ireton-Jones. 2015, s. 18).

2.9.1.1 Bazal ve dinlenme metabolik hız

BMH yaşamın sürdürülebilmesi için gereken minimum enerji ihtiyacıdır. BMH bir kişinin oda sıcaklığında fiziksel ve zihinsel olarak dinlenir pozisyonda iken 24 saatte kullanılan enerji miktarını yansıtır. BMH ölçümleri dinlenir pozisyonda (tercihen uykudan uyandıktan sonra) ve yiyecek, içecek ve nikotin alımından 12 saat sonra yapılmalıdır. Dinlenme metabolik hız (DMH) ise vücudun normal fonksiyonlarını ve homeostazı sürdürmesi için gereken kullandığı enerji miktarıdır. Bu faaliyetler arasında

solunum ve dolaşım, organik bileşiklerin sentezi ve membranlar boyunca iyonların pompalanması bulunmaktadır. DMH, merkezi sinir sistemi ve vücut ısısını korumak için gereken enerjiyi de içermektedir. DMH'de termogenezis, fiziksel aktivite ya da diğer enerji harcamasının bileşenleri yer almaz ve DMH, BMH' den yüzde 10-20 oranında yüksektir DMH; yaş, vücut kompozisyonu, cinsiyet, iklim, hormonal durum, vücut sıcaklığı gibi faktörlerden etkilenmektedir (Ireton-Jones. 2015, s. 18).

2.9.1.1.1 Yaş

DMH yağsız vücut kütlesi (YVK) oranından oldukça etkilendiğinden, hızlı büyüme dönemlerinde, özellikle yaşamın ilk ve ikinci yılları en yüksek olduğu dönemlerdir. Büyüme dönemlerinde olan bebekler, yiyeceklerden aldıkları enerji değerinin yüzde 12-15' ini yeni doku şeklinde depolayabilir. Çocuk büyüdükçe, büyüme için gereken enerji ihtiyacı TEG' nin yaklaşık yüzde 1' ine düşmektedir. Erken yetişkinlik dönemini takiben her 10 yılda YVK' nin kg başına DMH'de yüzde 1-2 düşüş olmaktadır (Ireton-Jones. 2015, s. 19). Yapılan bir çalışmada artan yaşla birlikte DMH' nin azaldığı, ancak bu değişikliklerin kadın ve erkeklerde farklı yaş gruplarında daha belirgin olduğu gösterilmiştir (Siervo ve diğ. 2015, s. 409). Artan yaşla birlikte DMH' deki bu azalmanın, yaşla birlikte YVK bileşenlerinin boyutlarındaki değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir (Cooper ve diğ. 2013, s. 6).

2.9.1.1.2 Vücut kompozisyonu

YVK, vücudun metabolik olarak aktif dokusunun çoğunu oluşturur ve DMH' nin birincil öngörücüsüdür. YVK, DMH' deki varyasyonların yaklaşık yüzde 80' ine katkıda bulunmaktadır (Bosy-Westphal ve diğ. 2004, s. 75). Kas gelişimi daha fazla olan atletlerin YVK değerleri daha yüksek olduğundan atlet olmayan bireylerle kıyaslandığında, DMH değerleri yüzde 5 oranında daha yüksek saptanmıştır. (Ireton-Jones. 2015, s. 19).

Vücuttaki organlar ısı üretimine katkıda bulunur. DMH' nin yaklaşık yüzde 60' ı, yüksek metabolik hıza sahip organların ürettiği ısı tarafından hesaplanabilmektedir. Yüksek metabolik hıza sahip organlar; karaciğer, beyin, kalp, bağırsak, böbrek ve dalaktır. (Ireton-Jones. 2015, s. 20). Karaciğer, beyin, kalp, dalak ve böbreklerin kütledeki nispeten küçük değişikliklerin bile DMH' yi önemli ölçüde etkileyebileceği

belirlenmektedir (Javed ve diğ. 2010, s. 910). DMH'nin yüzde 29' unu karaciğer, yüzde 19' unu beyin, yüzde 18' ini iskelet kasları harcamaktadır (Pekcan 2014, s. 89).

2.9.1.1.3 Cinsiyet

Cinsiyet DMH' yi etkileyen bir diğ er faktördür. Cinsiyetler arasındaki DMH farklılıklarının çoğ u, vücut kompozisyonundaki farklılıklar ile açıklanabilir. Kadınlar tipik olarak erkeklerden daha yüksek yağ oranına sahiptir. Bu durum aynı boy ve ağırlıktaki kadınların erkeklere göre DMH'lerinin yüzde 5-10 oranında daha düşük olmasına yol açmaktadır (DeLany. 2013, s. 82). Ancak bu farklılıklar yaşla birlikte azaldığ o belirtilmektedir (Cooper ve diğ. 2013, s. 6). DMH' nin vücut kompozisyonundaki farklılıklar dışlandıktan sonra dahi kadınlarda daha düşük olduğ u da belirtilmektedir (DeLany. 2013, s. 83).

2.9.1.1.4 Hormonal durum

Hormonlar metabolik hızı etkiler. Hipertiroidizm ve hipotiroidizm gibi endokrin bozukluklar enerji harcamasını arttırmakta veya azaltmaktadır. Duygusal heyecan ve stres dönemlerinde sempatik sinir sisteminin harekete geçirilmesi, epinefrinin salınmasına neden olur ve bu da glikojenoliz ve hücrel aktiviteyi arttırmaktadır. Ghrelin ve peptit YY, iştah regülasyonunda ve enerji homeostazında yer alan bağırsak hormonlarıdır (Larson-Meyer ve diğ. 2010, s. 368). Ayrıca kortizol, insülin ve büyüme hormonu gibi hormonlarda metabolik hızı etkilemektedir (DeLany. 2013, s. 83). Kadınların metabolik hızı menstruasyon döngüsü ile değışmektedir. Luteal fazda (yani yumurtlama ile menstrüasyon başlangıcı arasındaki süre) metabolik hız, anlamlı derecede olmasa da artmaktadır. Gebelik sırasında uterin, plasenta ve fetal dokuların büyümesi ve annenin artmış kardiyak aktivitesi DMH' de kademeli artışlara neden olmaktadır (Ireton-Jones. 2015, s. 21).

2.9.1.1.5 Diğ er faktörler

Etnik kökenin DMH'yi etkileyebileceğ i belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda vücut kompozisyonundaki farklılıklar dışlandıktan sonra, Afrikalı Amerikalılar' ın Hispanik olmayan beyazlarla karşılaştırıldığında daha düşük DMH düzeylerine sahip olduğ u gösterilmiştir. Bu farklılığ ın bir kısmının yüksek metabolik aktiviteye sahip doku ve

organların orantılarındaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir (DeLany. 2013, s. 84).

Kafein, nikotin ve alkol tüketimi metabolik hızı etkilemektedir. Kafein tüketimi kadın ve erkeklerde farklı olmakla birlikte DMH'yi yüzde 7-15, nikotin yüzde 3-6, alkol ise yüzde 9 oranında arttırdığı saptanmıştır. Ayrıca stres ve hastalık durumunda DMH'nin artış yada azalış gösterebileceği de belirtilmektedir (Ireton-Jones. 2015, s. 22).

2.9.1.1.6 DMH' nin belirlenmesi

DMH' nin belirlenmesinde direkt ve indirekt kalorimetre gibi yöntemler bulunmaktadır. Direkt kalorimetre yönteminde bir kişi, ılımlı miktarda aktiviteye izin verilen kalorimetrik odada izlenir. Bu yöntemde odanın içindeki kişinin ürettiği ısıyı inceleyen ekipmanlar bulunmaktadır. Direkt kalorimetre, ısı biçiminde harcanan enerjinin ölçülmesini sağlarken oksitlenecek yakıtın cinsine ilişkin bilgi sağlamaz. Yüksek maliyet, karmaşık mühendislik ve uygun tesislerin kısıtlılığı bu yöntemin kullanımını sınırlar (Ireton-Jones. 2015, s. 21).

İndirekt kalorimetre ölçüm yönteminde kişinin oksijen tüketimi ve karbon dioksit üretimi belli bir süre boyunca ölçülür. Oksijen tüketimini DMH' ye dönüştürmek için Weir denklemi ve sabit solunum katsayısı değeri 0.85 kullanılır. Ölçüm protokolünde kişinin 4-5 saat aç olması, 2 saat öncesine kadar sigara ve alkol tüketmemiş olması, 2 saat öncesine kadar orta dereceli egzersiz, 14 saat öncesine kadar şiddetli egzersiz yapmamış olması önerilmektedir. Ölçüm kişi dinlenir pozisyonda iken 10-20 dakika uygulanmalıdır (Compher ve diğ. 2006, s. 900).

DMH' yi tahmin etmek için kullanılan yöntemlerden bir diğeri ise formüllerdir. DMH için çok sayıda denklem geliştirilmiş olsa da, en çok kullanılan denklem Harris Benedict formülüdür. Harris Benedict formülü;

Kadın: $655 + 9.56 \times (\text{ağırlık}) + 1.85 \times (\text{boy}) - 4.68 \times (\text{yaş})$

Erkek: $66.5 + 13.75 \times (\text{ağırlık}) + 5.0 \times (\text{boy}) - 6.76 \times (\text{yaş})$ (ağırlık: kg, boy: santimetre, yaş: yıl cinsinden) (DeLany. 2013. s. 85).

2.9.1.2 Yiyeceklerin termik etkisi

Yiyeceklerin termik etkisi (YTE) tüketim, sindirim ve gıdanın emilimi ile ilişkili enerji harcamasındaki artış olarak tanımlanmaktadır. YTE, diyetin bileşimine göre değişir;

enerji tüketim miktarı besin alımından sonra artar, özellikle de yağ oranı daha yüksek bir yemekle karşılaştırıldığında protein oranı yüksek bir öğün tüketildikten sonra termik etki daha fazla olmaktadır (Tentolouris ve diğ. 2008, s. 314). YTE' nin etkisi, öğün büyüklüğüne ve makro besin içeriğine bağlı olsa da, YTE sidirimden sonraki 30 ila 90 dakika içerisinde azalır, bu nedenle TEG üzerindeki etkisi azdır. Pratik olarak YTE DMH' nin yüzde 10' u olarak hesaplanmaktadır. Baharatlı gıdaların YTE' nin etkisini arttırdığı ve uzattığı; kafein, kapsaisin ve yeşil ve beyaz çay gibi ürünlerin enerji harcamasını ve yağ oksidasyonunu artırıp açlığı bastırdığı belirtilmektedir (Hursel ve Westerterp-Plantenga. 2010, s. 663 ; Reinbach ve diğ. 2009, s. 264).

2.9.1.3 Aktivite termojenezi

Aktivite ile harcanan enerji (AHE) TEG'nin en değişken bileşeni olup sedanter bireylerde 100 kcal / gün iken sporcularda 3000 kcal / gün gibi değer alabilmektedir (Levine ve Kotz, 2005, s. 315). Aktivite ile harcanan enerji, günlük yaşam aktivitelerini (örn. banyo, besleme ve bahçe işleri), spor, boş zaman aktiviteleri ve mesleki faaliyetleri içermektedir. Ayrıca egzersiz dışı aktivite termojenezinde harcanan enerjiyi de hesaba katılmaktadır; bu termojenez, duruşun korunması ve günlük hayatın diğer fiziksel aktiviteleri ile ilişkilendirilmektedir (DeLany. 2013, s. 84). Bireysel AHE, vücut boyutuna ve bireysel hareket alışkanlıklarının verimliliğine bağlı olarak önemli ölçüde değişmektedir. Kas kütlesindeki farklılıklar egzersiz sırasındaki harcanan enerji miktarını değiştirmektedir. AHE yaşla birlikte azalma eğilimi göstermektedir, bu durum YVK' deki düşüş ve yağ kütlesinde artış ile ilişkilendirilmektedir. Erkeklerin genel olarak kadınlardan daha fazla YVK' ye sahip olması, erkeklerde AHE' nin de yüksek olması ile sonuçlanmaktadır. AHE' nin çocuk, adolesan ve yetişkinlerde ölçülmesi çok zor olmasına rağmen, aktivite düzeyi belirlemek ve tahmin etmek için, aktivite monitörü, kalp hızı monitörü ve spesifik anketler gibi yöntemler bulunmaktadır (Mindell ve diğ. 2014, s. 223).

2.9.2 Dinlenme Metabolik Hız ve Hastalıklarla İlişkisi

DMH günlük enerji harcamasının yüzde 60-70' ini oluşturmaktadır. DMH'nin bilinmesi beslenme ve fiziksel aktivite müdahalelerinin geliştirilmesinde, günlük alınması enerji gereksinimini belirlemek ve arzu edilen enerji açığını elde etmenin yanı sıra istirahat halinde iken enerji için oksitlenen karbonhidrat ve yağ yüzdesi hakkında bilgi sağlamak

açısından da önemlidir (Wright ve diğ. 2016, s. 75). DMH' nin düşüklüğü ve/veya yüksekliğinin hastalıklarla ilişkili olabileceği belirtilmektedir (Hosseini ve diğ. 2016, s. 49; Schrack ve diğ. 2014, s. 668).

Teorik olarak düşük DMH' ye sahip olan bireylerin, günlük olarak alınan yiyeceklerin büyük bir kısmını benzer enerji alımı olsa bile yağ olarak depoladığı için, obezite ile ilgili bozuklukları geliştirme riskinin daha yüksek olacağı belirtilmektedir. Obez bireyler üzerinde yapılan çalışmalarda, yüksek DMH düzeylerine sahip bireylerin düşük DMH'lilerle kıyaslandığında; lipit profillerinin daha iyi olduğu, kardiyovasküler risk skoru, açlık kan şekeri ve 2 saatlik şeker yüklemesi sonucu kan şekeri değerlerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (Hosseini ve diğ. 2016, s. 49).

Polikistik Over Sendromlu (PKOS) hastalarda yapılan bir çalışmada, katılımcılar kontrol grubu ile kıyaslandığında; PKOS' lu hastaların kontrol grubuna göre daha düşük DMH seviyelerine sahip oldukları belirlenmiştir. Ayrıca insülin direnci olan PKOS' lu hastaların hem kontrol grubuna hem de insülin direnci olmayan gruba kıyasla daha düşük DMH' ye sahip oldukları belirlenmiştir. PKOS' lu kadınlardaki bu durumun, intrauterin yaşamdan itibaren düşük enerji alımına, vücudun gösterdiği bir adaptasyon sonucu olabileceği düşünülmektedir (Georgopoulos ve diğ. 2009, s. 253).

DMH düzeyinin düşük olması aynı zamanda ağırlık kazanımı riskini arttırmaktadır. Prospektif olarak yapılan bir çalışmada; DMH düzeyleri düşük olan grubun, yüksek olan gruba göre 10-12 yıl sonrasında anlamlı derecede daha fazla ağırlık kazandığı, ve DMH' nin vücut ağırlığı ve yağ kütlesi ile ters yönde korelasyon gösterdiği saptanmıştır (Buscemi ve diğ. 2005, s. 289).

DMH' nin metabolik sendromla ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, metabolik sendromu olan obezler, metabolik sendromu olmayanlarla kıyaslandığında DMH' lerinin daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu durumun metabolik sendromlu obezlerde lipotoksitite, mitokondri membran proteinlerinin düşük aktivitesi ve bu proteinlerdeki genetik polimorfizmden kaynaklandığı varsayılmaktadır (Buscemi ve diğ. 2007, s. 808).

DMH düzeyinin düşüklüğü kadar yüksekliğinin de olumsuz olduğu belirtilmektedir. Yaşları 40 ile 96 arasında değişen 420 yetişkinin katıldığı bir çalışmada; katılımcılar fiziksel ve bilişsel bozuklukların, kronik hastalık ve komorbiditelerin, kan profili anormalliklerinin bulunup bulunmamasına göre 2 gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda düşük DMH düzeyine sahip olan katılımcıların ideal yaşlanma

(fiziksel ve bilişsel bozuklukların, kronik hastalık ve komorbiditelerin, kan profili anormalliklerinin bulunmaması) özelliklerine sahip oldukları saptanmış ve sağlık durumunun değerlendirilmesine DMH' nin kullanılabiceği belirtilmiştir (Schrack ve diğ. 2014,s. 270).



3. VERİ VE YÖNTEM

3.1 BİREYLER

Çalışmanın veri toplama aşaması, etik kurul onayını (EK 1) takiben Aralık 2017 – Mart 2018 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Gastroenteroloji Enstitüsü' ne başvuran NAYKH' li, çalışmaya katılmaya gönüllü, çalışma kriterlerini sağlayan bireyler arasında yapılmıştır.

Tablo 3.1 Dahil etme ve dışlama kriterleri

Dahil Etme Kriterleri	Dışlama Kriterleri
Non-Alkolik yağlı karaciğer hastası olmak	Son 1 saat içinde sigara içmiş olmak
Beden Kütle İndeksi >25.0 kg/m ² olmak	24 saat öncesinden ağır fiziksel aktivite yapmış olmak
	4 saat öncesine kadar yemek yemiş olmak
	Alkolik karaciğer hastası olmak
	KOAH hastası olmak
	4 saat öncesine kadar çay veya kahve içmiş olmak
	Kadın hastalarda mens döneminde olmak

3.2 ÇALIŞMA MODELİ

Çalışma 2 farklı grupta yürütülmüş olup; 1. gruba şiddetli NASH hastası olup biyopsi yapılmış hastalar dahil edilirken, 2. gruba ise yağlı karaciğer hastası olup serum ALT ve AST düzeyi normal olan, aynı zamanda karaciğerinde herhangi bir fibrozis olmayan hastalar dahil edilmiştir. Çalışma şartlarını sağlayıp, çalışmaya katılmaya gönüllü olan bireylere gönüllü onam formu (EK 2) imzalatıldıktan sonra, bireylere soruşturma metodu uygulanmıştır (EK 3).

Soruşturma metodu uygulanan katılımcıların boy uzunlukları stadiyometre ile belirlenmiş olup, daha sonra vücut kompozisyonları biyoelektrik empedans analizi ile tayin edilmiştir. Katılımcıların vücut kompozisyonları belirlendikten sonra bel ve kalça çevreleri esnemeyen mezür ile ölçülmüş, daha sonra dinlenme metabolik hızları indirekt kalorimetre ile belirlenmiştir.

Bireylerin beslenme durumları besin tüketim kaydı yöntemi ile (EK 4), fiziksel aktivite durumları ise uluslararası fiziksel aktivite anketi (UFAA) ile saptanmıştır (EK 5).

Katılımcıların biyokimyasal bulguları, katılımcıya ait en yakın tarihli dosyasından elde edilmiştir.

3.2.1 Demografik Bilgiler

Bireyler çalışmaya alınmadan önce yaş, cinsiyet, medeni durum, çalışma durumu, eğitim düzeyi, hastalık bilgisi, ailede yağlı karaciğer hastalığının varlığı, öğün sayısı, beslenme bilgisi alıp almadığı, sıvı tüketimi gibi bilgiler soruşturma metodu ile belirlenmiştir.

3.2.2 Antropometrik Ölçümler

Antropometri; değişik yaş ve beslenme durumundaki bireylerin fiziki boyutlarının ölçülmesi (boy uzunluğu, vücut ağırlığı, çevre ölçümleri vb.) vücut bileşimi ve vücutta yağ dağılımının saptanması olarak ifade edilmektedir. Antropometrik yöntemler; basit, güvenilir, noninvasif, spesifik, objektif, duyarlı, hızlı, sayılarla ifade edildiği için anlaşılması kolay yöntemler olarak değerlendirilmektedir.

3.2.2.1 Beden kütle indeksi

Katılımcıların vücut ağırlığı ve boy uzunlukları kullanılarak aşağıda yer alan formüle göre hesaplama yapılmıştır.

$$BKİ = \text{Vücut ağırlığı (kilo)} / \text{boy uzunluğu}^2 \text{ (metre)}$$

BKİ sonuçları aşağıda yer alan tabloya göre değerlendirilmiştir.

Tablo 3.2 BKİ' ye göre değerlendirme

BKİ (kg/m ²)	Değerlendirme
≥25 kg/m ²	Hafif şişman
≥30 kg/m ²	Obez

3.2.2.2 Boy uzunluğu

Katılımcıların boy uzunlukları, stadiyometre ile birey dik pozisyonda Frankfort düzleminde dururken (kulak kanalı ile orbita-göz çukurunun alt sınırının aynı hizada, bakışlar yere paralel iken), 0.1 cm duyarlılıkla yapılmıştır.

3.2.2.3 Bel çevresi

Bel çevresi ölçümü farklı bölgelerden yapılabilmektedir. Bireylerin bel çevresi ölçümü yapılırken, Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği ayaklar birleşik durumda ve kollarının iki yanda olmasına dikkat edilerek, kristaliyak ile alt kaburga kemiği arası bulunup orta noktasından geçen çevre, esnek olmayan mezura ile ölçülmüştür.

Bel çevresinin kadınlarda ≥ 80 cm riskli, ≥ 88 cm yüksek riskli olarak değerlendirilirken; erkeklerde ≥ 94 cm riskli, ≥ 102 cm yüksek riskli olarak değerlendirilmektedir.

3.2.2.4 Kalça çevresi

Kalça çevresi ölçülürken, bireyin yan tarafında durularak maksimum çevre ölçümü esnemeyen mezür ile yapılmıştır. Ölçüm esnasında ölçümü engelleyecek, yanlış ölçümlesine neden olacak kıyafet ve ceplerde kalınlık oluşturabilecek eşya bulunmamasına dikkat edilmiştir.

3.2.2.5 Bel/Kalça oranı

Bel çevresi (cm) kalça çevresine (cm) oranlanmış ve erkeklerde 0.90 kadınlarda 0.85 üzerinde olması risk olarak değerlendirilmiştir.

3.2.2.6 Bel/Boy oranı

Bel çevresi boy uzunluğuna oranlanarak hesaplanmış ve >0.6 olması risk olarak değerlendirilmiştir.

3.2.2.7 Vücut kompozisyonu

Bireylerin kas kütlesi, yağ oranı ve yağ kütlesi Inbody 120 marka taşınabilir biyoelektrik empedans analiz cihazı ile ölçülmüştür. Biyoelektrik empedans yöntemi yağsız doku kütlesi ile yağın elektriksel geçirgenlik farkına dayanmaktadır.

Ölçüm yapılmadan 4 saat önce yeme ve içme işlevine son verilmesine, 12 saat öncesine kadar ağır egzersiz yapılmamış olmasına, 48 saat öncesine kadar alkol alınmamasına, menstrasyon döneminde olunmamasına, 7 gün süre ile diüretik alınmamış olmasına dikkat edilmiştir. Ölçüm olunabilecek en hafif kıyafetlerle ve çıplak ayakla gerçekleştirilmiştir.

3.2.3 Beslenme Durumlarının Belirlenmesi

Beslenme durumunun belirlenmesinde 24 saatlik besin tüketim yöntemi (hatırlama veya kayıt tutma), besin tüketim sıklığı, diyet öyküsü, besin alımının gözlemlenmesi gibi farklı yöntemler mevcuttur. Bu çalışmada 24 saatlik besin tüketim kaydı yöntemi kullanılmıştır.

24 saatlik besin tüketim kaydı yönteminde katılımcılardan çalışmaya katılmayı takiben 3 gün boyunca, 2 gün hafta içi 1 gün hafta sonu olmak üzere her öğünde ne yediklerini ve ne kadar yediklerini kendilerine verilen forma yazmaları istenmiştir. Yemek ölçüleri belirtilirken ev ölçüleri (su bardağı, ince/kalın dilim, kahve/çay fincanı, kibrit kutusu, yemek / çay kaşığı gibi) kullanılmıştır.

Hastalardan alınan besin tüketim kayıtları Beslenme Bilgi Sistemi (BEBİS) versiyon 7.2 sistemine girilmiş ve aldıkları enerji, protein, CHO, yağ, lif gibi besin öğeleri saptanmıştır.

3.2.4 Dinlenme Metabolik Hızın Belirlenmesi

Kişilerin DMH'leri indirekt kalorimetre Fitmate^R ile belirlenmiştir. İndirekt kalorimetre ölçüm yönteminde kişinin oksijen tüketimi ve karbon dioksit üretimi belli bir süre boyunca ölçülür. Oksijen tüketimini DMH'ye dönüştürmek için Weir denklemi ve sabit solunum katsayısı değeri 0.85 kullanılır. Ölçüm yapılan kişinin 4-5 saat aç olmasına, 2 saat öncesine kadar sigara ve alkol tüketmemiş olmasına, 2 saat öncesine kadar orta dereceli egzersiz, 14 saat öncesine kadar şiddetli egzersiz yapmamış olmasına dikkat edilmiştir. Ölçüm kişi dinlenir pozisyonda iken 15 dakika uygulanmıştır (Compher ve diğ. 2006).

3.2.5 Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi

Fiziksel aktivite anketleri; kolay uygulanabilir ve düşük maliyetli yöntem olarak kabul edilmektedir Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (UFAA); dünyada çoğu ülkede bireylerin fiziksel aktivite düzeyini belirlemede kullanılan ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından da kullanılması tavsiye edilen ölçüm yöntemlerinden biridir. UFAA, uluslararası arenada günlük olarak yapılan fiziksel aktiviteyi kişisel raporların sonuçlarına dayanarak fiziksel aktivite düzeyi hakkında geçerli ve güvenilir bilgi elde etmek amacıyla geliştirilmiştir. UFAA kısa formu, 15-65 yaş aralığındaki katılımcıların fiziksel aktivite düzeylerini belirlemek amacıyla geliştirilmiş olup; yürüme, orta şiddetli ve şiddetli aktivitelerde harcanan zaman ve otururken harcanan zaman hakkında bilgi sağlamayı hedefleyen 7 sorudan oluşmaktadır. UFAA'nın toplam skorunun hesaplanması yürüme, orta şiddetli aktivite ve şiddetli aktivitenin süre (dakikalar) ve frekans (günler) toplamını içermektedir. Aktiviteler için gerekli olan enerji MET-dakika skoru ile hesaplanmış ve daha sonra kaloriye çevrilmiştir. Türkiye'deki geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Öztürk tarafından 2005 yılında üniversitelerde eğitim-öğretim gören öğrencilerde ayrıca Hacettepe Üniversitesi Spor Bilimleri ve Teknolojisi Yüksekokulu Tarafından 2007 yılında yapılmıştır (Karaca ve Turnagöl. 2007).

3.2.6 Verilerin Değerlendirilmesi

Bireylerin tanımlayıcı istatistiklerinde kişi sayısı, yüzde, ortalama ve standart sapma değerleri kullanılmıştır. Bağımsız gruplardaki nitel verilerin değerlendirilmesinde ki-kare testi, ortalamaların kıyaslanmasında bağımsız örneklem t testi, korelasyon durumunun değerlendirilmesinde ise pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Analizlerin değerlendirilmesinde SPSS 20.0 programı kullanılmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 22 ile 65 arasında değişen, 43 NASH ve 37 NAYKH hastası toplam 80 gönüllü birey katılmıştır. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri tablo 4.1’ de gösterilmiştir.

Tablo 4.1 Bireylerin sosyodemografik özellikleri

Değişken		NASH hastaları (n=43)		NAYKH hastaları (n=37)		Toplam yüzde
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Cinsiyet	Erkek	31	72.0	11	29.7	52.5
	Kadın	12	28.0	26	70.3	47.5
Medeni Durum	Evli	38	88.4	33	89.2	88.8
	Diğer	5	11.6	4	10.8	11.2
İş Durumu	Çalışıyor	25	58.1	15	40.5	50
	Çalışmıyor	18	41.9	22	59.5	50
Eğitim Durumu	Okuma-Yazma Bilmiyor	1	2.3	2	5.4	3.8
	İlkokul	19	44.2	19	51.4	47.5
	Lise	12	27.9	8	21.6	25
	Lisans ve üzeri	11	25.6	8	21.6	23.8
Hastalık Durumu	Diyabet	15	34.9	8	21.6	28.8
	Hipertansiyon	8	18.6	5	13.5	16.2

NASH hastalarının yüzde 72.0’ ı erkek, yüzde 28’ i kadın; NAYKH hastalarının yüzde 29.7’ si erkek, yüzde 70.3’ ü kadındır. NASH hastalarının yaş ortalaması 47.5 ± 11.1 , NAYKH hastalarının ise 49.8 ± 9.1 yıldır. NASH hastalarının yüzde 58.1’ i çalışırken, NAYKH hastalarının yüzde 40.5’ i çalışmaktadır. Her iki grupta katılımcıların büyük çoğunluğu (sırası ile yüzde 88.4, yüzde 89.2) evli olup, NASH hastalarının yüzde 44.2’ si ilkokul mezunu, NAYKH hastalarının yüzde 51.4’ ü ilkokul mezunudur. NASH hastalarının yüzde 23.3’ ünün ailesinde karaciğer yağlanması var olup, NAYKH hastalarının ise yüzde 51.4’ ünün ailesinde karaciğer yağlanması vardır. NASH hastalarının yüzde 34.9’ unda diyabet, yüzde 18.6’ sında hipertansiyon; NAYKH’ li bireylerde ise yüzde 21.6’ sında diyabet, yüzde 16.2’ sinde hipertansiyon hastalığı mevcuttur.

Katılımcılara ait antropometrik ölçümler tablo 4.2' de gösterilmiştir.

Tablo 4.2 Bireylerin antropometrik özellikleri

Değişken		NASH hastaları (n=43)		NAYKH hastaları (n=37)		Tüm katılımcılar (n=80)	
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
Ağırlık (kg)	Erkek	95.6	13.7	98.6	17.8	96.4	14.7**
	Kadın	76.4	11.1	83.5	13.0	81.2	12.7
Boy (cm)	Erkek	173.1	6.1	174.6	6.2	173.5	6.1**
	Kadın	155.5	7.9	159.6	6.7	158.3	7.3
BKİ (kg/m ²)	Erkek	31.8	3.8	32.2	4.5	31.9	3.9
	Kadın	31.5	3.5	32.5	5.5	32.4	4.9
Bel çevresi (cm)	Erkek	109.9	10.2	109.4	7.6	109.8	9.5**
	Kadın	105.4	8.4	104.3	9.5	104.7	9.1
Kalça çevresi (cm)	Erkek	109.4	6.4	113.0	10.7	110.4	7.8
	Kadın	106.0	6.5	115.1	11.3*	112.2	10.8
Bel/Kalça oranı	Erkek	0.99	0.05	0.96	0.04	0.99	0.05**
	Kadın	0.99	0.06	0.90	0.06*	0.93	0.07

Değişken		NASH hastaları (n=43)		NAYKH hastaları (n=37)		Tüm katılımcılar (n=80)	
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
Bel/boy oranı	Erkek	0.63	0.05	0.62	0.03	0.62	0.05**
	Kadın	0.67	0.04	0.64	0.06	0.65	0.05
Yağ kütlesi (kg)	Erkek	30.4	8.7	30.7	11.5	30.5	9.4
	Kadın	30.4	6.7	35.2	9.8	33.7	9.2
Yağ oranı (%)	Erkek	31.3	5.5	30.4	6.0	31.0	5.6**
	Kadın	39.7	5.9	41.5	6.1	40.9	6.0
Kas Kütlesi (kg)	Erkek	37.4	3.9	42.8	8.5*	38.8	5.9**
	Kadın	27.5	8.8	28.3	7.7	28.1	8.0
Kas oranı (%)	Erkek	39.4	3.2	44.6	12.4*	40.8	7.1**
	Kadın	35.8	8.3	33.9	6.4	34.5	7.0

*Her iki gruptaki cinsiyetler arasındaki anlamlı fark $p<0.05$

** Genel popülasyondaki cinsiyetler arasındaki anlamlı fark $p<0.05$

Katılımcıların antropometrik özellikleri incelendiğinde NASH' li erkeklerin BKİ ortalaması 31.8 ± 3.8 kg/m², NAYKH' li erkeklerin ise 32.2 ± 4.5 kg/m² olup; NASH' li kadınların BKİ ortalaması 31.5 ± 3.5 , NAYKH' li kadınların ise 32.5 ± 5.5 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. NASH' li erkeklerin bel çevresi ortalaması 109.9 ± 10.2 cm, NAYKH' li erkeklerin ise 109.4 ± 7.6 cm olup; NASH' li kadınların bel çevresi ortalaması 105.4 ± 8.4 cm, NAYKH' li kadınların ise 104.3 ± 9.5 cm olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamakta, ancak genel popülasyon incelendiğinde erkeklerin bel çevresi ortalaması kadınlardan daha yüksektir ($p<0.05$). Katılımcıların bel/kalça oranları incelendiğinde NASH' li kadınların (0.99 ± 0.06) bel/kalça oranının NAYKH' li kadınlardan (0.90 ± 0.06) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu ($p<0.05$); ayrıca genel popülasyonda erkeklerin bel/kalça oranının (0.99 ± 0.05) kadınlardan daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Her iki grubun bel/boy oranları incelendiğinde anlamlı bir fark olmadığı, ancak genel popülasyonda kadınların bel/boy oranlarının (0.65 ± 0.05), erkeklerden (0.62 ± 0.05) daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Katılımcıların yağ oranı incelendiğinde gruplardaki cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunmazken, genel popülasyonda erkeklerin yağ oranının (31.0 ± 5.6), kadınların yağ oranından (40.9 ± 6.0) anlamlı derecede daha düşük olduğu; kas oranları incelendiğinde de NAYKH grubundaki erkeklerin (44.6 ± 12.4), NASH grubundakilere kıyasla daha yüksek kas oranına sahip olduğu (39.4 ± 3.2), ayrıca genel popülasyonda da

erkeklerinlerin kas oranının (40.8 ± 7.1) kadınlardan (34.5 ± 7.0) daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$).

Katılımcıların öğün sayısı ve alışkanlıklarına ait bilgiler tablo 4.3’ te gösterilmiştir.

Tablo 4.3 Bireylerin öğün sayısı ve beslenme alışkanlıkları

Değişken		NASH hastaları (n=43)		NAYKH hastaları (n=37)		Toplam yüzde (n=80)
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Öğün atlama	Evet	40	93	32	86.4	90
	Hayır	3	7	5	13.6	10
Atlanan Öğün	Kuşluk	35	81.4	30	81.1	81.2
	Öğle	12	27.9	13	35.1	31.2
	İkinci	14	32.6	12	32.4	32.5
	Gece	12	27.9	5	13.5	21.2

Katılımcıların öğün durumlarını incelendiğinde, her iki grubunda ortalama öğün sayısı $4,3\pm 0,9$ ‘dur. Katılımcıların yüzde 90’ ı öğün atladığını bildirirken, en sık atlanılan öğün her iki grupta da (sırasıyla yüzde 81.4, yüzde 81.1) kuşluk öğünüdür. Gruplar arasında öğün sayısı ve alışkanlıkları yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Katılımcıların su ve kahve içme alışkanlıkları tablo 4.4’te gösterilmiştir.

Tablo 4.4 Bireylerin su-kahve içme alışkanlıkları

Değişken		NASH hastaları (n=43)		NAYKH hastaları (n=37)		Total yüzde (n=80)
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Su tüketimi	1 litreden az	12	27.9	18	48.6	37.5
	1-2 litre arası	15	34.9	9	24.4	30
	2 litreden fazla	16	37.2	10	27	32.5
Kahve Tüketimi	İçmiyorum	24	55.8	22	59.5	57.5
	1 fincan	11	25.6	9	24.3	25
	1 fincandan fazla	8	18.6	6	16.2	17.5

Katılımcıların su içme alışkanlıkları değerlendirildiğinde NASH hastalarının yüzde 37.2’ sinin NAFYKH hastalarının ise yüzde 27’ sinin günde 2 lt’den daha fazla su içtiği belirlenmiştir. Genel popülasyonda bireylerin yüzde 37.5’ inin 1 litreden daha az su içtiği saptanmıştır. Katılımcıların kahve tüketim alışkanlıkları incelendiğinde ise NASH hastalarının yüzde 55.8’ inin, NAYKH hastalarının ise yüzde 59.4’ ünün kahve içmediği, genel popülasyonda günde en az 1 fincan kahve içenlerin oranı ise yüzde 42.5 olarak belirlenmiştir. Ayrıca günlük kahve tüketimi ile DMH arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($p<0,01$; $r: 0,292$).

Katılımcıların fiziksel aktivite düzeylerine ait bilgiler tablo 4.5’ te gösterilmiştir.

Tablo 4.5 Bireylerin fiziksel aktivite durumları

*Her iki gruptaki cinsiyetler arasındaki anlamlı fark $p<0.05$

** Genel popülasyondaki cinsiyetler arasındaki anlamlı fark $p<0.05$

Değişken	NASH hastaları (n=43)		NAYKH hastaları (n=37)		Total yüzde n=(80)	
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
Fiziksel aktivite ile harcanan enerji (kkal)						
Erkek	95.7	126.8	39.9	55.0*	81.1	114.5**
Kadın	58.1	86.1	28.8	60.4	39.0	69.7

Grupların fiziksel aktivite durumları incelendiğinde NASH hastalarının yüzde 71’ inin, NAYKH hastalarının ise yüzde 81.8’ inin düşük fiziksel aktivite seviyesinde olduğu saptanmıştır. Günlük fiziksel aktivite ile harcanan enerji durumu kıyaslandığında NASH’li erkeklerin (95.7±126.8 kal) NAYKH’ li erkeklere göre (39.9±55.0 kal) daha fazla fiziksel aktivite yaptıkları ($p<0.05$), ayrıca genel popülasyon incelendiğinde erkek bireylerin günlük fiziksel aktivite ile harcadıkları enerjinin (81.1±114.5 kal) kadınlardan (39.0±69.7 kal) daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Katılımcıların beslenme alışkanlıklarına ait özellikler tablo 4.6 'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6 Bireylerin beslenme alışkanlıkları

Değişken	NASH hastaları (n=43)		NAYKH hastaları (n=37)		Tüm katılımcılar (n=80)	
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
Enerji (kkal)						
Erkek	1844.1	323.2	1982.5	325.7	1880.4	325.8**
Kadın	1667.8	127.3	1724.3	326.0	1706.4	278.1
Protein (gram/%)						
Erkek	78.3/17.4	17.2/2.5	89.6/18.6	15.5/3,3	81.2/17.7	17.3/2.8**
Kadın	72.9/18.0	10.6/2.3	66.0/15.7	16.5/3,3*	68.2/16.4	15.1/3.2
Karbonhidrat (gram/%)						
Erkek	188.3/41.7	42.6/5.6	209.4/42.8	51.2/5,1	193.8/42.0	45.4/5.4
Kadın	181.9/44.5	26.4/4.8	169.7/40.3	43.9/6,1*	173.5/41.6	39.3/6.0
Yağ (gram/%)						
Erkek	84.7/40.8	18.7/5.3	85.9/38.6	16.1/3,9	85.0/40.2	17.9/5.0
Kadın	70.0/37.5	10.8/5.6	85.1/44.0	20.2/6,5*	80.3/41.9	19.0/6.9
TDYA (gram/%)						
Erkek	30.7/14.9	9.1/3.1	29.6/13.5	5.4/1.9	30.4/14.5	8.2/2.9
Kadın	23.6/12.7	4.2/2.3	28.5/14.8	7.2/2.5*	27.0/14.2	6.8/2.6
ÇDYA (gram/%)						
Erkek	19.1/9.2	6.4/2.4	19.9/11.5	6.9/4.3	19.3/9.2	6.5/2.4
Kadın	14.2/7.7	4.3/2.5	22.2/9.0	9.1/2.6*	19.7/10.3	8.7/4.2
DYA (gram/%)						
Erkek	29.2/14.3	7.0/3.0	31.1/14.1	9.1/3.0	29.7/14.3	7.5/3.0
Kadın	28.7/14.7	6.8/2.6	28.7/15.0	6.8/2.5	28.3/14.9	6.4/2.5
Kolesterol (mg)						
Erkek	333.4	122.1	248.2	46.0*	311.1	113.4
Kadın	310.3	84.2	251.2	109.7	269.8	105.0
Fruktoz (mg)						
Erkek	11.7	6.7	8.8	6.4	11.0	6.7
Kadın	12.3	8.2	10.9	5.8	11.3	6.6

*Her iki gruptaki cinsiyetler arasındaki anlamlı fark $p<0.05$

** Genel popülasyondaki cinsiyetler arasındaki anlamlı fark $p<0.05$

Katılımcıların beslenme alışkanlıkları incelendiğinde genel popülasyonda erkeklerin günlük ortalama enerji tüketimlerinin (1880.4 ± 325.8 kal) kadınlardan (1706.4 ± 278.1 kal) daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$). NASH' li kadınların aldıkları enerjinin ortalama yüzde 18.0 ± 2.3 ' ü proteinden sağlanırken, NAYKH' li kadınlarda bu oran yüzde 15.7 ± 3.3 ' dir ($p < 0.05$). Genel popülasyonda erkeklerin aldıkları enerjinin proteinden sağlanan oranı kadınlardan daha yüksektir ($p < 0.05$). Katılımcıların karbonhidrat tüketimi incelendiğinde NASH' li kadınların aldıkları enerjinin ortalama yüzde 44.5 ± 4.8 ' i karbonhidrattan gelirken, NAYKH' li kadınlarda ise bu oran yüzde 40.3 ± 6.1 ' dir. NASH' li kadınların aldıkları enerjinin ortalama yüzde 37.5 ± 5.6 ' sı yağdan sağlanırken, NAYKH' li kadınlarda ise bu oran yüzde 44.0 ± 6.5 ' dir ($p < 0.05$). NAYKH' li kadınların günlük aldıkları enerjinin TDYA ve ÇDYA'dan gelen oranları NASH' li hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p < 0.05$). Genel popülasyon incelendiğinde cinsiyetler arası karbonhidrat ve yağ tüketim yüzdesi açısından anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p > 0.05$). Kolesterol tüketimleri incelendiğinde NASH' li erkeklerin NAYKH' li erkeklere kıyasla günlük daha fazla kolesterol tükettikleri saptanmıştır ($p < 0.05$). Fruktoz tüketimi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark olmayıp, genel popülasyonda erkeklerin günlük fruktoz tüketimi ortalama 11.0 ± 6.7 mg, kadınların ise 11.3 ± 6.6 mg' dir.

Katılımcılara ait biyokimyasal bulgular tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7 Katılımcılara ait biyokimyasal bulgular

Değişken		NASH hastaları (n=43)		NAYKH hastaları (n=37)		Tüm katılımcılar (n=80)	
		\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
AST (U/L)	Erkek	54.1	41.3	22.0	4.2*	45.7	38.2**
	Kadın	53.0	30.0	21.0	5.8*	31.4	23.0
ALT (U/L)	Erkek	100.5	85.1	27.6	5.7*	81.4	79.8**
	Kadın	69.1	54.3	21.3	7.2*	36.8	38.1
Trigliserit (mg/dl)	Erkek	173.9	81.7	199.7	88.2	179.2	82.6
	Kadın	149.0	63.2	159.0	73.9	155.5	69.5
Total kolesterol (mg/dl)	Erkek	212.0	45.3	230.3	47.9	216.4	46.0
	Kadın	184.8	44.7	221.6	40.6*	207.8	45.3
HDL kolesterol (mg/dl)	Erkek	45.7	9.2	42.3	9.1	44.9	9.2
	Kadın	47.4	9.9	49.1	8.5	48.5	8.9
LDL kolesterol (mg/dl)	Erkek	129.1	43.2	142.9	37.4	132.5	41.8
	Kadın	99.9	31.2	139.2	30.9*	125.3	36.0

*Her iki gruptaki cinsiyetler arasındaki anlamlı fark $p<0.05$

** Genel popülasyondaki cinsiyetler arasındaki anlamlı fark $p<0.05$

Katılımcılara ait biyokimyasal bulgular incelendiğinde; NASH hastalarının ortalama ALT, AST değerinin NAYKH hastalarından anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). NASH’ li hastaların total kolesterol ortalamasının (184.8 ± 44.7 mg/dl), NAYKH’ li kadınlardan (221.6 ± 40.6 mg/dl) daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Gruplar arasında erkeklerde anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Katılımcıların trigliserit ve HDL kolesterol düzeyleri incelendiğinde hem gruplar arası cinsiyette hem de genel popülasyonda cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Katılımcılara ait LDL kolesterol seviyeleri NAYKH’ li kadınlarda (139.2 ± 30.9) NASH’ li kadınlara göre (99.9 ± 31.2) anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ($p<0.05$).

Katılımcıların DMH'lerine ait bulgular tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8 Katılımcılara ait DMH sonuçları

Değişken	NASH hastaları (n=43)		NAYKH hastaları (n=37)		Tüm katılımcılar	
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
DMH (kkal)	1924.2	313.6	1736.4	367.5*	1837.3	350.3
DMH (kkal)						
Erkek	2017.3	292.3	2041.9	309.6	2023.7	293.3**
Kadın	1683.6	234.1	1607.1	312.7	1631.3	289.2
DMH/kg						
Erkek	21.3	3.5	20.9	2.6	21.2	3.3
Kadın	22.2	2.7	19.4	3.3*	20.3	3.3

*Her iki gruptaki cinsiyetler arasındaki anlamlı fark $p<0.05$

** Genel popülasyondaki cinsiyetler arasındaki anlamlı fark $p<0.05$

Katılımcıların DMH'leri incelendiğinde NASH hastalarının (1924.2±313.6 kal) NAYKH hastalarına (1736.4±367.5 kal) göre daha yüksek metabolik hıza sahip olduğu saptanmıştır. Her iki grupta da cinsiyetler arasında DMH bakımından anlamlı bir farklılık bulunmazken, genel popülasyonda erkeklerin metabolik hızları (2023.7±293.3 kal) kadınlardan (1631.3±289.2 kal) anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0.05$). Katılımcıların kg başına düşen metabolik hızları incelendiğinde NASH'li kadınların kg başına düşen metabolik hız ortalaması (22.2±2.7) NAYKH'li kadınlardan (19.4±3.3) anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0.05$).

Katılımcıların DMH'lerinin sınıflandırılması tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9 Katılımcıların DMH'lerinin sınıflandırılması

Değişken		NASH hastaları (n=43)		NAYKH hastaları (n=37)		Tüm katılımcılar	
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
DMH	Normal	25	58.1	28	75.7	53	66.2
	Hızlı	18	41.9	9	24.3	27	33.8
Enerji Dengesi	Pozitif	13	30.2	22	59.5	35	43.8
	Negatif	30	69.8	15	40.5	45	56.2

NASH hastalarının DMH'leri incelendiğinde yüzde 41.9'unun DMH'lerinin hızlı olduğu, NAYKH hastalarının ise yüzde 24.3'ünün DMH'lerinin hızlı sınıfında yer aldığı belirlenmiştir. NASH'li hastaların enerji dengesi incelendiğinde yüzde 30.2'sinin pozitif, yüzde 69.8'inin negatif; NAYKH'li hastaların ise yüzde 59.5'inin

pozitif, yüzde 40.5' inin negatif olduğu saptanmıştır. Ayrıca her iki grupta da yaş ile DMH hız arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (sırası ile $p<0.01$; $p<0.05$); kas kütlesi ile DMH arasında ise pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.01$). NASH hastalarında incelendiğinde; NASH skoru ile RMR arasında pozitif yönde korelasyon saptanmasına rağmen bu değer istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).



5.TARTIŞMA ve SONUÇ

NAYKH (basit steatozis) histolojik olarak, karaciğerde yüzde 5' ten fazla lipit birikimi olarak tanımlanırken; NASH ise siroz, son dönem karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinoma (HCC) gelişme yönünde güçlü bir potansiyele sahip inflamasyon ve hepatoselüler hasar oluşturur (Yılmaz ve Youssani. 2014, s. 20). NAYKH günümüzde hem yetişkin hem çocuklarda en sık görülen karaciğer hastalığı olarak ifade edilmektedir (Oliveira ve diğ. 2016, s. 1). Bu çalışmada NAYKH ve NASH' li hastaların indirekt kalorimetre ile DMH' leri, UFAA ile fiziksel aktivite düzeyleri, yiyecek tüketim kayıtları ile beslenme alışkanlıkları ve antropometrik ölçümleri belirlenip bu değişkenler arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Katılımcıların sosyodemografik özelliklerine ait bilgiler tablo 4.1' de gösterilmiştir. Çalışmaya katılan NASH hastalarının yüzde 72.0' ı erkek iken NAYKH hastalarının ise yüzde 70.3' ü kadındır. Avrupa'da yapılan Litvanya gibi spesifik ülkelerin dahil edilmediği çalışmalarda NAYKH hastalarının çoğunluğunun kadın olduğu bildirilmiştir (Lazo ve Clark. 2008, s. 343). 432 NAYKH hastasının katıldığı bir başka çalışmada; bu hastaların yüzde 26.8' inin NASH hastası olduğu ve NASH hastalığının erkeklerde daha sık görüldüğü belirtilmiştir (Hossain ve diğ. 2009, s. 1227). Hastalıkların cinsiyetler arasındaki dağılımında, viseral yağ dokusu ile ilişkilendirilen bel/kalça oranının yüksekliğinin temel sebep olduğu vurgulanmaktadır (Pan ve Fallon 2014, s. 276). Katılımcıların genel yaş ortalaması 45-50 yaşları arasında olup iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Kuzey Amerika ve Avrupalıların dahil edildiği çalışmalarda NAYKH görülme sıklığının en çok 40-50' li yaşlarda olduğu (Chowdhury ve Younossi 2016, s. 22), yaşlanmayla birlikte hastalığa bağlı metabolik komplikasyonların görülme sıklığının arttığı belirtilmektedir (Bertolotti ve diğ. 2014, s. 14190) Katılımcılardan alınan bilgi doğrultusunda ailede yağlı karaciğer varlığı NASH' li hastalarda yüzde 23.3, NAYKH' li hastalarda ise yüzde 51.4 olarak saptanmıştır. NASH' li hastaların aile kayıtlarının incelendiği çalışmada, her 32 aile üyesinden 8'inde (yüzde 25) yağlı karaciğer varlığı belirlenmiştir (Struben ve diğ. 2000, s. 11). Yapılan bir başka çalışmada çocuk yağlı karaciğer hastalarının ailelerine görüntüleme teknikleri ile tarama yapılmış ve yağlı karaciğer hastası çocukların kardeşlerinde yüzde 59, anne/babasinda ise yüzde 78 oranında yağlı karaciğer olduğu saptanmıştır (Schiwimmer ve diğ. 2009, s. 5). Bu sonuçlar hastalığa genetik yatkılığın olabileceğini düşündürmekte

ve I148M geninde oluşabilecek polimorfizmin insülin direnci, etnik, yaş gibi diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak bu hastalıklar için risk faktörü olabileceği belirtilmektedir (Dongiovanni ve diğ. 2013, s. 5222).

Katılımcıların antropometrik özellikleri tablo 4.2’de gösterilmiştir. Katılımcıların BKİ ortalaması gruplar ve cinsiyetler arasında farklılık göstermemekle birlikte; genel popülasyonda erkek bireylerin ortalaması $31.9 \pm 3.9 \text{ kg/m}^2$ iken kadın bireylerin ortalaması $32.4 \pm 4.9 \text{ kg/m}^2$ ‘dir. Yapılan çalışmalarda obezite ile NAYKH ve NASH arasında doğrudan bir ilişki saptanmıştır. Obez bireylerde NAYKH prevalansının yüzde 75, NASH prevalansının ise yüzde 19 olduğu belirtilmektedir (Yılmaz ve Youssani. 2014, s. 22). Obezite ile yağlı karaciğer arasındaki ilişki, hastalığın patogenezinde yer alan çift vuruş teorisindeki ilk vuruş olan insülin direnci ile olan ilişkisinden geldiği düşünülmektedir (Palmer 2012, s. 111).

Santral obezitenin yağlı karaciğer hastalığı ile doğrudan ilişkili olduğu belirtilmektedir (Pimenta ve diğ. 2015, s. 538). Çalışmada NASH hastalarının ortalama bel çevresi ölçümü $108.6 \pm 9.8 \text{ cm}$, NAYKH hastalarının ise $105.8 \pm 9.2 \text{ cm}$ olarak saptanmış, genel popülasyonda erkeklerin kadınlardan anlamlı derecede daha yüksek bel çevresine sahip olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$). Yağlı karaciğer hastaları ile yapılan çalışmada kontrol grubu ile kıyaslandığında çalışma grubunda bel çevresinin anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (Novakovic ve diğ. 2014, s. 24). Tüm katılımcılar incelendiğinde erkeklerin bel/kalça oranı ortalaması 0.99 ± 0.05 , kadınların 0.93 ± 0.07 ; bel/boy oranları ise sırasıyla 0.62 ± 0.05 ve 0.65 ± 0.05 olarak saptanmıştır. 1000 Asyalı yağlı karaciğer hastasının katıldığı antropometrik ölçümlerin kesim noktasının belirlenmek istendiği bir çalışmada bel çevresi için erkeklerde 89 cm, kadınlarda 84 cm; bel/boy oranının erkeklerde 0.53 kadınlarda 0.57, bel/kalça oranının ise erkeklerde 0.94, kadınlarda 0.87 olarak belirlenmiştir (Singh ve diğ. 2017, s. 5). Bu değerler ile kıyaslandığında katılımcıların antropometrik ölçümlerinin kesim noktasından yüksek olduğu görülmektedir. Obez olmayan bireylerin katıldığı prospektif bir çalışmada her iki cinsiyette de 5 yıl sonunda başlangıçta daha yüksek antropometrik ölçüm değerlerine sahip bireylerin yüzde 31 oranında yağlı karaciğer hastalığına sahip olduğu görülmüştür (Gastaldelli ve diğ. 2009, s. 1541).

Katılımcıların vücut yağ oranları incelendiğinde erkeklerin vücut yağ oranı ortalaması yüzde 31.0 ± 5.6 , kadınların ise 40.9 ± 6.0 olarak belirlenmiştir. Önerilen vücut yağ oranı

değerleri erkeklerde yüzde 18-24, kadınlarda yüzde 25-31 arasındadır (Lysen ve Israel 2017, s. 384). Yağlı karaciğer hastalarında yapılan bir çalışmada erkeklerin yağ oranı ortalaması yüzde 27.9±14, kadınların ise yüzde 39.2±16.4 olarak saptanmıştır (Cheung ve diğ. 2007, s. 1094). Türkiye’ de yapılan bir başka çalışmada yağlı karaciğer hastası erkeklerin yağ oranı ortalaması yüzde 26 kadınların ise yüzde 37 olarak belirlenmiştir (Sipahi ve diğ. 2015, s. 146). Yağlı karaciğer hastalarında görülen yüksek vücut yağ oranlarının, özellikle santral yağlanmanın, kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolik hastalık riskini arttırabileceği belirtilmektedir (Magalhaes, N. 2014 s. 59). Ayrıca vücut yağ oranının artmasının yağlı karaciğer hastalığı şiddetini arttırabileceği gösterilmiştir. Bu etki net olarak açıklanamasa da özellikle yağ dokusunun artması ile beraber vücutta oluşan endokrin değişikliklerin mekanizmada etkili olabileceği düşünülmektedir (Abenavoli ve diğ. 2015, s. 492).

Çalışmanın verileri incelendiğinde erkeklerin kas kütlesi ve oranının kadınlardan anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır. Sipahi ve diğ. (2015) yağlı karaciğer hastaları üzerinde yaptığı çalışmada; erkeklerin yağsız doku kütlelerinin kadınlardan anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Kadın ve erkek bireylerin vücut kompozisyonundaki bu farklılıkların temelinde cinsiyet hormonlarının etkisinin olduğu belirtilmektedir. Vücutta yağ dokusunun artıp kas dokusunun azalması insülin direnci, diyabet, dislipidemi gibi metabolik hastalıkların da riskini arttırmaktadır (Geer ve Shen. 2009, s. 61). Bir bütün olarak ele alındığında yağlı karaciğer hastalığı riski veya şiddetinin belirlenmesinde antropometrik ölçümler basit, güvenilir ve pratik bir yöntem olarak kullanılabilir. Bu ölçümlerden elde edilen sonuçlar değerlendirilip, çözüm üretilerek hastalık riski veya şiddeti azaltılabilir.

Katılımcıların öğün sayısı ve alışkanlıklarına ait özellikle tablo 4.3’ te gösterilmiştir. Katılımcıların öğün durumlarını incelendiğinde, her iki grubunda ortalama öğün sayısı 4,3±0,9 ‘dur. Katılımcıların yüzde 90’ ı öğün atladığını bildirirken, en sık atlanılan öğün her iki grupta da (sırasıyla yüzde 81.4, yüzde 81.1) kuşluk öğünüdür. Gruplar arasında öğün sayısı ve alışkanlıkları yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). Türkiye’ de yağlı karaciğer hastalarında yapılan bir çalışmada katılımcıların yüzde 71’ inin öğün atladığı belirlenmiştir (Tekin. 2014, s. 70). Öğün atlamak bir sonraki öğünde daha fazla yemek yeme riskini, dolayısıyla artan enerji alımı ile beraber adipoz dokunun artışına sebep olabilmektedir. Ayrıca çalışmadaki popülasyon incelendiğinde gece

öğünü yapma alışkanlığı yüzde 79.8' dir. Yağlı karaciğer hastalarında gece yeme, uygunsuz zamanda yeme, porsiyon büyüklüğünün fazla olması gibi alışkanlıkların olduğu belirtilmekte; bu alışkanlıkların kronik uyku bozuklukları, yağlı besinlere isteğin artması, metabolik sendrom gibi rahatsızlıkların riskini arttırdığı belirtilmektedir (Yasutake ve diğ. 2014, s. 1759).

Katılımcıların içecek tüketim alışkanlıkları tablo 4.4' te gösterilmiştir. Tüm katılımcıların yüzde 37.5' i günde 1 lt'den daha az su içtiğini belirtmiştir. İnsan vücudundaki homeostazın sağlanması için yetişkin bireylerin içmesi gereken minimum su miktarı çeşitli klavuzlarda farklı olmakla birlikte minimum 1.5 litre olarak önerilmektedir (Jequier ve Constant 2010, s. 123). Çalışmaya katılan bireylerin üçte birinden fazlası önerilenden daha az su içmektedir. Su içmek aynı zamanda zayıflamaya da yardımcı olduğu için yağlı karaciğer hastaları için önemlidir. Yetişkin bireylerde yapılan bir çalışmada düşük enerjili diyet verilen iki gruptan, günlük 500 ml daha fazla su içen grubun ağırlık kaybına daha fazla yardımcı olduğu saptanmıştır. Su tüketiminin gastrik boşalmayı geciktirerek ağırlık kaybına yardımcı olduğu düşünülmektedir (Dennis ve diğ. 2010, s. 306).

Katılımcıların yüzde 57.5' i hergün kahve içmediğini, yüzde 25' i günde 1 fincan kahve içtiğini, yüzde 17.5'i ise günde 1 fincandan daha fazla kahve içtiğini belirtmiştir. 2001-2008 yılları arasında yapılmış NHANES çalışmalarından elde edilen verilerin değerlendirildiği epidemiyolojik bir çalışmada yağlı karaciğer hastalığı bulunmayan bireylerin NAYKH' li bireylere göre daha fazla kahve tükettiği, bu durumun diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak kahve tüketiminin NAYKH' ye yakalanma riskini azaltabileceği belirtilmektedir (Bierdinc ve diğ. 2012, s. 79). NASH' li hastalarda yapılan bir başka çalışmada kahve tüketimi ile fibrozis derecesinin negatif yönde korelasyon gösterdiği saptanmıştır (Molloy ve diğ. 2012, s. 431). Kahvenin NAYKH' de potansiyel etkisinin antioksidan, anti-inflamatuar, antifibrotik özelliği ve enerji metabolizmasını değiştirmesinden kaynaklandığı düşünülmekle birlikte (Chen ve diğ. 2014, s. 439), çalışmalarda günlük alınan kahve miktarı, kahvenin hazırlanışı, katılımcılar, kafein ve fenolik madde içeriğinin farklı olması NAYKH tedavisi için net öneriler verilmesini engellemektedir (Oliveira ve diğ. 2016, s. 6). Ayrıca katılımcıların günlük kahve tüketimi ile DMH'leri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($p<0,01$; $r: 0,292$). Kahve tüketiminin metabolik hız ve vücut sıcaklığı

değişimlerine etkisinin incelendiği bir vaka kontrol çalışmasında; kahve tüketen grubun metabolik hızında kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bir artış belirlenmiştir (Koot ve Deurenberg. 1995, s. 138). Kahvenin bu etkisinin içerisindeki kafeinin termojenik etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Campbell ve diğ. 2016, s. 5). Hem karaciğer üzerine hem de enerji metabolizmasındaki etkileri nedeniyle yağlı karaciğer hastalarında kahve tüketimi teşvik edilmelidir.

Katılımcıların fiziksel aktivite durumlarına ilişkin bilgiler tablo 4.5' te yer almaktadır. Erkek bireylerin yüzde 73.8' i, kadın bireylerin yüzde 86.8'i düşük fiziksel aktivite seviyesindedir. Türkiye' de yapılan bir diğer çalışmada erkeklerin yüzde 78.4'ü, kadınların ise yüzde 58.3' ü fiziksel aktivite yapmadığını bildirmiştir (Tekin. 2014, s. 88). Fiziksel aktivite seviyesinin düşüklüğü hastalık riskini arttırmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar ve meta analizlerde düşük fiziksel aktivite seviyesine sahip bireylerin yağlı karaciğer hastalığına daha fazla yakalandıkları, düşük fiziksel aktivite seviyesinin yağlı karaciğer hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir (Ryu ve diğ. 2015, s. 1231; Qiu ve diğ. 2017, s. 704).

Düşük fiziksel aktivite seviyesi metabolik sendrom, kardiyometabolik hastalıklar gibi kronik hastalık gelişimine de yol açabileceği bildirilmiştir (Romero-Gomez ve diğ. 2017, s. 833). Ayrıca yağlı karaciğer hastalığının tedavisinde de fiziksel aktivitenin rolü büyüktür. NAYKH' li bireylerde yapılan bir çalışmada 3 hafta uygulanan orta yoğunluklu egzersizin ağırlık kaybı olmadan serum enzim seviyelerini düşürdüğü, insülin duyarlılığını arttırdığı saptanmıştır (George ve diğ. 2009, s. 74). Yapılan başka bir randomize kontrollü çalışmada, yağlı karaciğer hastalarına; standart tedavi, düşük yağlı diyet + orta yoğunluklu egzersiz, orta derecede yağlı/düşük işlenmiş KH içeren diyet+ orta yoğunluklu egzersiz ve sadece orta yoğunluklu egzersiz olmak üzere 4 farklı müdahalede bulunulmuştur. Çalışmanın sonucunda gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmamakla birlikte hastaların karaciğer histolojilerinde anlamlı bir iyileşme gözlemlenmiştir (Eckard ve diğ. 2013, s. 253). Egzersiz yağlı karaciğer hastalarında; mitokondriyel oksidasyonu ve yağ asitlerinin taşınmasını geliştirerek (Slentz ve diğ. 2011, s. 1038), insülin duyarlılığını artırarak (Lavoie ve Gauthier 2006, s. 1043), inflamatuvar sitokin üretimini azaltarak (Brandt ve Pedersen 2010, s. 4) iyileşme sağlamaktadır. Tüm bu etkileri göz önüne alındığında yağlı karaciğer hastalarına fiziksel aktivitelerini arttırmaları önerilmelidir. Çalışmadaki NASH' li erkeklerin

NAYKH' li erkeklere göre daha fazla fiziksel aktivite yapıyor olması, NASH hastalarının takip hastası olduğu için kendilerine daha fazla dikkat etmelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Katılımcıların beslenme alışkanlıklarına ait bilgiler tablo 4.6' da gösterilmiştir. Katılımcıların beslenme alışkanlıkları incelendiğinde günlük alınan enerjinin KH yüzdesi erkeklerde yüzde 42, kadınlarda yüzde 41.6 olarak saptanmıştır. Yağlı karaciğer hastalarında yapılan bir çalışmada günlük alınan enerjinin ortalama yüzde 43' ünün (erkek yüzde 42.9, kadın yüzde 44.2) KH' den karşılandığı belirlenmiştir (Tekin. 2014, s. 70). Obez bireylerde yapılan bir çalışmada düşük KH ile beslenen grupta yüksek KH ile beslenen grupla kıyaslandığında hepatik steatoz ve karaciğer glikoz üretiminde anlamlı bir iyileşme gözlemlenmiştir (Kirk ve diğ. 2009, s. 1558). Yapılan bir başka randomize kontrollü çalışmada insülin direncine sahip bireylerde düşük KH (yüzde 40) ile beslenen grupta, yüksek KH (yüzde 60) ile beslenen grupla kıyaslandığında ağırlık kaybından bağımsız olarak serum enzim seviyelerinde iyileşme gözlemlenmiştir (Ryan ve diğ. 2007, s. 1078). Düşük KH içeriğine sahip diyetlerin karaciğer yağlanması iyileştirilmesinde etkili olmasına rağmen bu etkisinin kısa süreli beslenme programlarında gerçekleşeceği belirtilmektedir (Browning ve diğ. 2011, s. 1050). Bu sebeple hastaların beslenmesi kişiye özel şekilde planlanmalıdır.

Katılımcıların günlük aldıkları enerjinin erkeklerde ortalama yüzde 40.2' si kadınlarda ise yüzde 41.9' u yağdan karşılanmakta; enerjinin TDYA' dan karşılanan yüzdesi erkeklerde yüzde 14.5, kadınlarda yüzde 14.2, ÇDYA' dan karşılanma yüzdesi erkeklerde 9.2, kadınlarda 10.3, DYA' dan karşılanma yüzdesi ise erkeklerde yüzde 14.3, kadınlarda yüzde 14.9 olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda yağlı karaciğer hastalarının (NAYKH/NASH) beslenme alışkanlıkları incelendiğinde yüksek yağ oranı (>yüzde 40), yüksek doymuş yağ içeriği, düşük ÇDYA içeriğine sahip bir beslenme alışkanlıkları olduğu belirtilmektedir (Musso ve diğ. 2003, s. 911; Tekin. 2014, s. 70; Zelber-Sagi ve diğ. 2016, s. 392). Randomize kontrollü olarak yapılan bir hayvan çalışmasında yüksek yağ oranı (yüzde 58) ile beslenen farelerde steatozun indüklendiği ve hepatositlerde demir birikimine neden olduğu gösterilmiştir (Dongiovanni ve diğ. 2015, s. 5222). Obez bireylerde yapılan bir başka çalışmada vücut ağırlığından bağımsız olarak yüzde 55 yağ içeriğine sahip bir diyetin intrahepatik TG birikimini arttırdığı belirlenmiştir (Oliveira ve diğ. 2016, s. 5). Yapılan regresyon analizlerinde

diyetin yağdan karşılanan oranının yüzde 35' i geçtiğinde karaciğerdeki yağlanmayı arttırdığı saptanmıştır (Mollard ve diğ. 2014, s. 809).

Yağ oranı kadar tüketilen yağın çeşidi de yağlı karaciğer hastalarında önemlidir. 4 hafta süre ile yapılan randomize kontrollü bir çalışmada yüksek yağ/DYA içeriğine sahip diyet ile beslenen grubun düşük yağ/DYA içeriği ile beslenen gruba kıyasla karaciğerdeki yağ oranlarında anlamlı bir artış gözlemlenmiştir (Utzschneider ve diğ. 2013, s. 1101). Yapılan bir diğer çalışmada katılımcılar 10 hafta süre ile, yüzde 20 DYA- yüzde 4 ÇDYA veya yüzde 10 DYA- yüzde 13 ÇDYA içeren izokalorik bir beslenme programı uygulamıştır. Çalışmanın sonucunda yüksek ÇDYA içeren diyet tüketen grupta karaciğer yağlanmasının azaldığı, yüksek DYA içeren diyet tüketen grupta ise karaciğer yağlanmasının arttığı saptanmıştır (Bjermo ve diğ. 2012, s. 1008). Randomize kontrollü yapılan bir diğer çalışmada yüzde 16 TDYA içeren diyetle karşılaştırıldığında yüzde 27 TDYA içeren diyetin karaciğer yağlanmasında daha fazla azalmaya yol açtığı belirlenmiştir (Bozzeto ve diğ. 2012, s. 1432). Yağ asitlerinin karaciğer yağlanmasındaki potansiyel etki mekanizmasının DYA' ların ER stresi, oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon gibi lipotoksik etkisinden kaynaklandığı, TDYA/ÇDYA'ların ise DYA'lara kıyasla oksidasyon yollarındaki potansiyel olumlu etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Green ve Hodson. 2014, s. 5026).

Katılımcıların kolesterol tüketimleri incelendiğinde erkeklerin günlük 311.1 ± 113.4 mg, kadınların ise 269.8 ± 105.0 mg kolesterol tükettikleri saptanmıştır. NASH'li hastalarla yapılan bir çalışmada BKİ' leri eşleşen sağlıklı grup ile kıyaslandığında NASH hastalarının kolesterol tüketimlerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir Musso ve diğ. 2003, s. 911). NAYKH'li hastalarada yapıla bir diğer çalışmada katılımcıların genel olarak yüksek kolesterol tüketimlerinin olduğu belirtilmiştir (Yasutake ve diğ. 2009, s. 472). NASH' li farelerle yapılan bir çalışmada yüksek kolesterol tüketimlerinin karaciğerde LXRA-SREBP-1c yolu ile serbet yağ asidi tüketimlerini arttırdığı saptanmıştır (Kainuma ve diğ. 2006, s. 978). Kolesterol tüketiminin karaciğerdeki etki mekanizması tam olarak açıklanamasa da kolesterol tüketiminin azaltılması karaciğerdeki etkisinin yanı sıra kardiyovasküler hastalıkların gelişim riskini de azaltacağından yağlı karaciğer hastalarında teşvik edilmelidir (Yasutake ve diğ. 2014, s. 1760).

Çalışma kriterleri gereği NAYKH'li bireyler serum ALT ve AST düzeyleri normal sınırlar içerisinde olan hastalar arasından seçilmiştir. Bu durum aslında serum ALT-AST düzeyinin yükselmesinin NAYKH için net tanımlayıcı gösterge olmayıp, görüntüleme tekniklerinin mutlaka hastalık için şüphelenilen durumlarda kullanılması gerektiğini göstermektedir. Yağlı karaciğer hastalarında serum ALT-AST düzeyinin normal sınırlar içerisinde kalabileceği gibi 1.5-4 kat artabileceği de belirtilmektedir (Harrison ve diğ. 2008, s. 1441). NASH hastalarında ise serum AST düzeyi erkeklerde ortalama 54.1 ± 41.3 U/L, kadınlarda 53.0 ± 30.0 U/L; serum ALT düzeyi erkeklerde 100.5 ± 85.1 U/L; kadınlarda 69.1 ± 54.3 U/L olarak saptanmıştır (Tablo 4.7). Yağlı karaciğer hastalarında yapılam bir çalışmada serum ALT düzeyi ile karaciğerdeki fibrozis, inflamasyon durumu karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda ALT düzeyinin önerilen üst limitin yarısından fazla düzeyde yükselmesinin NASH hastalığını düşündürmesi gerektiği belirtilmiştir (Wong ve diğ. 2009, s. 391).

Katılımcıların TG düzeyleri incelendiğinde erkeklerin TG ortalaması 179.2 ± 82.6 mg/dl iken, kadınların TG ortalaması 155.5 ± 69.5 mg/dl olarak saptanmıştır (Tablo 4.7). Yağlı karaciğer hastalarında yapılan bir çalışmada ALT düzeyi yüksek olan katılımcıların (n=125) TG ortalaması 208.58 ± 131.43 mg/dl olarak belirlenmiştir (Khosravi ve diğ. 2011, s. 455). Katılımcıların total kolesterol düzeyleri incelendiğinde erkeklerin ortalaması 216.4 ± 46.0 mg/dl, kadınların ortalaması 207.8 ± 45.3 mg/dl olarak saptanmıştır. 166 yağlı karaciğer hastasının katıldığı bir çalışmada katılımcıların total kolesterol düzeyi ortalamaları 203.3 ± 47.4 mg/dl olarak belirlenmiştir (Petta ve diğ. 2011, s. 761).

Katılımcıların HDL kolesterol düzeyleri incelendiğinde erkeklerin ortalama 44.9 ± 9.2 mg/dl iken kadınların 48.5 ± 8.9 mg/dl olarak saptanmıştır. Türkiye' de yapılan yağlı karaciğer hastalarının katıldığı bir çalışmada katılımcıların HDL kolesterol düzeyleri ortalama 39.8 ± 11.82 mg/dL olarak belirlenmiştir (Tekin. 2014, s. 82). Katılımcıların genel profili incelendiğinde serum TG, total kolesterol düzeylerinin referans değerlerin üzerinde olduğu, kadınların HDL kolesterol düzeylerinin ise referans değerlerin altında olduğu görülmektedir (TEMD. 2017, s. 11). Yağlı karaciğer hastalarındaki lipit metabolizmasındaki bozuklukların mekanizmasında oksidatif stres, inflamasyon, insülin direnci, endotelial disfonksiyon ve sitokin abnormalliklerinin olduğu düşünülmekte ve gerekirse yağlı karaciğer hastalarında lipit düşürücü ilaçların kullanılması gerektiğini

vurgulanmaktadır (Katsiki ve diğ. 2016, s. 1114). Bu durum hastaların karaciğer hastalığının biyokimyasal bulguları yönünden incelenirken aynı zamanda eşlik eden metabolik bozukluklar bakımından da araştırılması ve hastalığın komplikasyonu olarak gelişebilecek kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi için tedbir alınmasını gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Katılımcıların DMH'lerine ait bilgiler tablo 4.8' de gösterilmiştir. NASH hastalarının DMH ortalaması 1924.2 ± 313.6 kkal iken NAYKH hastalarının ise 1736.4 ± 367.5 kkal istatistiksel yönden anlamlı olarak NAYKH hastalarının DMH'leri daha düşüktür. Cinsiyetler bakımından incelendiğinde ise NASH' li erkeklerin DMH ortalaması ile NAYKH' li erkeklerin ve NASH'li kadınların DMH ortalaması ile NAYKH' li kadınların DMH ortalaması arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Genel popülasyon incelendiğinde erkeklerin metabolik hızının kadınlardan daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durumlar incelendiğinde NASH hastalarının metabolik hızlarının NAYKH' li hastalardan daha yüksek olmasının temel sebebinin NASH grubundaki erkek sayısının NAYKH grubundakinden daha fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Yağlı karaciğer hastlarındaki vücut yağ kütlesi ile NAYKH arasındaki korelasyonun araştırıldığı bir çalışmada, karaciğer yağlanması olan hastaların sağlıklı grup ile kıyaslandığında metabolik hızlarının daha yüksek olduğu saptanmış, bu durumun yağ kütlesindeki artışı dengelemek için vücudun gösterdiği biyoenerji metabolizması ile ilgili olduğu düşünülmektedir (Oshakbayen ve diğ. 2011, s. 65).

Katılımcıların enerji dengesi incelendiğinde NASH' li hastaların yüzde 30.2' sinin pozitif, yüzde 69.8' inin negatif; NAYKH'li hastaların ise yüzde 59.5' inin pozitif, yüzde 40.5'inin negatif olduğu saptanmıştır (Tablo 4.9). Yağlı karaciğer hastaları için önerilen negaif enerji dengesi (Oliveira ve diğ. 2016, s. 7), NASH' li grupta daha fazla olması, NASH hastalarının takip ve tedavisinin kontrol altında olduğundan kaynaklandığı düşünülmektedir. NAYKH'li hastaların çoğunluğunun pozitif enerji dengesinde olması ise; ağırlık kaybı önerisine zıt bir durum olup, kontrol altına alınmazlar ise hastalığın şiddetinin ve komplikasyonlarının artma riski bulunmaktadır (Zelber-Sagi ve diğ. 2016, s. 392).

Katılımcıların kg başına düşen DMH ortalaması NASH ve NAYKH' li erkeklerde anlamlı bir farklılık göstermezken, NAYKH' li kadınlarda (19.4 ± 3.3 kkal/kg) NASH'li

kadınlara (22.2 ± 2.7) göre anlamlı derecede daha düşüktür. Yağlı karaciğer hastası bireylerin ($n=31$) ile sağlıklı bireylerle ($n=32$) karşılaştırıldığı bir çalışmada yağlı karaciğer hastası olan bireylerin kg başına düşen DMH' leri sağlıklı bireylere göre düşük bulunmuş olup, bu durumun karaciğer yağlanması için bir risk faktörü olup olmadığının araştırılması gerektiği vurgulanmıştır (Khoei ve diğ. 2011, s. 283). NASH' li kadınların NAYKH'li bireylere göre kg başına düşen DMH'lerinin yüksek olması; NASH hastalarında var olan inflamasyon durumunun metabolizma hızını arttırabileceğini düşündürmekle birlikte bu durumun sadece kadınlarda olmasının cinsiyete özgü bir durum olabileceği; ayrıca bu konudaki çalışma sayısının yetersiz olması bu alanda daha fazla çalışma yapılması gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır.

Bu çalışmada NAYKH ve NASH' li hastaların indirekt kalorimetre ile DMH' leri, UFAA ile fiziksel aktivite düzeyleri, yiyecek tüketim kayıtları ile beslenme alışkanlıkları ve antropometrik ölçümleri belirlenip bu değişkenler arasındaki ilişki araştırılmıştır. Katılımcıların demografik özellikleri incelendiğinde NASH hastalarının çoğunluğunun (yüzde 72.0) erkek, NAYKH' li hastaların ise çoğunluğunun kadın (yüzde 70.3) olduğu; katılımcıların genelde 40-50' li yaşlarda olduğu saptanmıştır. Erkek bireylerin yüzde 73.8' i, kadın bireylerin yüzde 86.8' inin düşük fiziksel aktivite seviyesindedir. Katılımcıların antropometrik ölçümleri incelendiğinde ise bireylerin bel çevresi, be/kalça – bel/boy oranlarının, vücut yağ oranlarının önerilen değerlerden yüksek olduğu belirlenmiştir. Katılımcıların yüzde 79.8 'inin gece öğün yapma alışkanlığı olduğu, yüzde 37.5' inin günde 1 lt'den az su içtiği saptanmıştır. Katılımcıların önerilen beslenme şekline daha yüksek yağ ve doymuş yağ asidi içeriğine sahip bir beslenme alışkanlıkları olduğu belirlenmiştir. Katılımcıların yüzde 42.5' inin günde 1 veya daha fazla kahve içtiği ayrıca kahve tüketimi ile DMH arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. NASH'li hastaların DMH'lerinin NAYKH'li bireylere göre daha yüksek olduğu ancak bu durumun cinsiyetler arasında incelendiğinde ise bir farklılık olmadığı belirlenmiş, NASH'li hasta grubunda erkek sayısının fazla olmasının bu farklılığa yol açtığı sonucuna varılmıştır. Katılımcıların kg başına düşen DMH ortalaması NASH ve NAYKH'li erkeklerde anlamlı bir farklılık göstermezken, NAYKH'li kadınlarda (19.4 ± 3.3 kkal/kg) NASH' li kadınlara (22.2 ± 2.7) göre anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır. Yağlı karaciğer

hastalarında temel öneri olan yaşam tarzı değişikliklerinin kişiye özel planlanabilmesi için; kişinin ihtiyaçlarını belirlemede indirekt kalorimetre ile DMH' nin saptanması tedavide daha başarılı sonuçların alınmasını sağlayabilir. Ayrıca DMH ve hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar sınırlı sayıda olup bu alandaki çalışmaların artırılması gerektiği önerilmektedir.



KAYNAKÇA

Kitaplar

- Chowdhury, A. & Younossi, Z.M. Global epidemiology and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease. *Alcoholic and Nonalcoholic fatty liver disease*. ss. 21-43, Chalasani, N. & Szabo, G. (Eds). Switzerland: Springer.
- DeLany, J.P. Energy requirement methodology. *Nutrition in the prevention and treatment of disease*. ss. 81-95. Coulston, A.M., Boushey, S.J. & Ferruzzi, M.G. (Eds).
- Farrel, G.C. , McCullough, A.J. & Pay, C.P. What is non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and why is it important? *Non-Alcoholic fatty liver disease: A practical guide*. USA: A John Wiley & Sons, ss. 1-17.
- Ireton-Jones. 2017. Intake: Energy. *Krause's Food & The Nutrition Care Process.*, ss. 17-27, Mahan, L.K. & Raymond, J.L. (Eds). Kanada : Elsevier.
- Lysen, L. K. & Israel, D. A. Nutrition in weight management. *Krause's Food & The Nutrition Care Process* ss. 383-406. Mahan, L.K. & Raymond, J.L. (Eds). Kanada : Elsevier.
- Palmer, M. 2013. Nutrition and nonalcoholic and viral liver disease. *Gastrointestinal and Liver Disease Nutrition Desk Reference*. ss. 110- 130, Mullin, G.E., Matarese, L.E. & Palmer, M. (Eds). New York: CRC Press.
- Pekcan, G. 2014. Beslenme Durumunun Saptanması. *Diyet El Kitabı*. ss. 67-143, Bayssal, A. (Ed). Ankara: Hatipoğlu.
- Sanyal, A. 2016. Diagnostic considerations and clinical end points for Nonalcoholic Steatohepatitis. *Alcoholic and Nonalcoholic fatty liver disease*. ss. 212-214 Chalasani, N. & Szabo, G. (Eds). Switzerland: Springer.
- Torres, D.M. & Harrison, S.A. 2016. Nonalcoholic fatty liver disease: Clinical features, disease, modifiers, and natural history. *Alcoholic and Nonalcoholic fatty liver disease*. ss. 183-191, Chalasani, N. & Szabo, G. (Eds). Switzerland: Springer.
- Yokoo, T., Tang, A. & Sirlin, C.B. 2013. Imaging of NAFLD. *Non-Alcoholic fatty liver disease: A practical guide*. ss. 91-94. Farrel, G.C. McCullough, A.J. & Day, C.P. (Eds). USA: A John Wiley & Sons.

Süreli Yayınlar

- Abdelmalek, M. F., Suzuki, A., Guy, C., Unalp-Arida, A., Colvin, R., Johnson, R.J. & Diehl, A.M. 2010. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with NAFLD. *Hepatology*. **51** (6), ss. 1961-1971.
- Abenavoli, L., DI Renzo, L., Guzzi, P. H., Pellicano, R., Milic, N., & DE Lorenzo, A. 2015. Non-alcoholic fatty liver disease severity, central fat mass and adinopectin: a close relationship. *Clujul Med*. **88** (4), ss. 489–93.
- Akhlaghi, M. 2016. Non-alcoholic fatty liver disease : Beneficial effects of flavonoids. *Phytotherapy Research*. **30**, ss. 1559-71.
- Akhlaghi, M. 2016. Non-alcoholic Fatty Liver Disease : Beneficial Effects of Flavonoids. *Phytother. Res*. ss. 1-13
- Alahdab, Y. Ö. & Yilmaz, Y. 2013. Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde yeni ufuk. *Güncel Gastroenteroloji*. **17** (1), ss. 59–64.
- Al-muzafar, H. M., & Amin, K. A. 2017. Probiotic mixture improves fatty liver disease by virtue of its action on lipid profiles, leptin, and inflammatory biomarkers. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **17** (1), ss. 1–10.
- Altunoğlu, E. G. 2012. İnsülin direnci. *Istanbul Med J*. **13** (3), ss. 137–140.
- Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Paslier, D. Le, Batto, J., Bertalan, M., ... Casellas, F. 2013. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. **473** (7346), ss. 174–180.
- Ashraf, N. U., & Sheikh, T. A. 2015. Endoplasmic reticulum stress and Oxidative stress in the pathogenesis of Non-alcoholic fatty liver disease. *Free Radical Research*, **49** (12), ss. 1405–1418.
- Barrera, F., & George, J. 2014. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. *Clinics in Liver Disease*. **18** (1), ss. 91–112.
- Begrliche, K., Igoudjil, A., Pessayre, D., & Fromenty, B. 2006. Mitochondrial dysfunction in NASH: Causes, consequences and possible means to prevent it. *Mitochondrion*. **6** (1), ss. 1–38.
- Bertolotti, M., Lonardo, A., Mussi, C., Baldelli, E., Pellegrini, E., Ballestri, S., ... Loria, P. (2014). Nonalcoholic fatty liver disease and aging: Epidemiology to management. *World Journal of Gastroenterology*. **20** (39), ss. 14185–14204.
- Birerdinc, A., Stepanova, M., Pawloski, L., & Younossi, Z. M. 2012. Caffeine is protective in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. **35** (1), ss. 76–82.

- Bjermo, H., Iggman, D., Kullberg, J., Dahlman, I., Johansson, L., Persson, L., ... Risérus, U. 2012. Effects of n-6 PUFAs compared with SFAs on liver fat, lipoproteins, and inflammation in abdominal obesity: A randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*. **95** (5), ss. 1003–1012.
- Bosy-Westphal, A., Reinecke, U., Schlörke, T., Illner, K., Kutzner, D., Heller, M. & Müller, M.J. 2004. Effect of organ and tissue masses on resting energy expenditure in underweight, normal weight and obese adult. *Int J Obes Relat Metab Disord*. **28** (1), ss. 72-79.
- Bozzeto, L., Prinster, A., Costagliola, L., Mangione, A., & Vitelli, A. 2012. Liver Fat Is reduced by an isoenergetic MUFA diet in a controlled randomized study in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. **35**, ss.1429–35.
- Braunersreuther, V., Viviani, G. L., Mach, F., & Montecucco, F. 2012. Role of cytokines and chemokines in non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. **18** (8), ss. 727–735.
- Browning, J. D., Baker, J. A., Rogers, T., Davis, J., Satapati, S., & Burgess, S. C. 2011. Short-term weight loss and hepatic triglyceride reduction: Evidence of a metabolic advantage with dietary carbohydrate restriction. *American Journal of Clinical Nutrition*. **93** (5), ss. 1048–1052.
- Buscemi, S., Verga, S., Caimi, G., & Cerasola, G. 2005. Low relative resting metabolic rate and body weight gain in adult Caucasian Italians. *International Journal of Obesity*, **29** (3), ss. 287–291.
- Buscemi, S., Verga, S., Caimi, G., & Cerasola, G. 2007. A low resting metabolic rate is associated with metabolic syndrome. *Clinical Nutrition*, **26** (6), ss. 806–809.
- Buss, C., Valle-Tovo, C., Miozzo, S., & de Mattos, A. A. 2014. Probiotics and synbiotics may improve liver aminotransferases levels in non-alcoholic fatty liver disease patients. *Annals of Hepatology*. **13** (5), ss. 482–488.
- Buzzetti, E., Pinzani, M., & Tsochatzis, E. A. 2016. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism: Clinical and Experimental*. **65** (8), ss. 1038–48.
- Byrne, C. D., & Targher, G. 2015. NAFLD: A multisystem disease. *Journal of Hepatology*. **62**, ss. 47–64.
- Campbell, B. I., Zito, G., Colquhoun, R., Martinez, N., Kendall, K., Buchanan, L., ... Pingel, A. 2016. The effects of a single-dose thermogenic supplement on resting metabolic rate and hemodynamic variables in healthy females - a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. **13** (1), ss. 1–8.

- Cani, P. D., Amar, J., Iglesias, M. A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., ... Alessi, M. C. 2007. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, **56**, ss. 1761–72.
- Catalano, D., Martines, G. F., Tonzuso, A., Pirri, C., Trovato, F. M., & Trovato, G. M. 2010. Protective role of coffee in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Digestive Diseases and Sciences*. **55** (11), ss. 3200–3206.
- Centis, E., Marzocchi, R., Di Domizio, S., Ciaravella, M. F., & Marchesini, G. 2010. The effect of lifestyle changes in non-alcoholic fatty liver disease. *Digestive Diseases*. **28** (1), ss. 267–273.
- Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Diehl, A. M., Brunt, E. M., Cusi, K., ... Sanyal, A. J. 2012. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. **55** (6), ss. 2005–2023.
- Chen, G., Ni, Y., Nagata, N., Xu, L., & Ota, T. 2016. Micronutrient antioxidants and nonalcoholic fatty liver disease. *International Journal of Molecular Sciences*. **17**, ss. 1–16.
- Chen, S., Teoh, N. C., Chitturi, S., & Farrel, G. C. 2014. Coffee and non-alcoholic fatty liver disease: Brewing evidence for hepatoprotection? *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. **29** (3), ss. 435–441.
- Cheung, O., Kapoor, A., Puri, P., Sistrun, S., Luketic, V. A., Sargeant, C. C., ... Sanyal, A. J. (2007). The impact of fat distribution on the severity of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hepatology*. **46** (4), ss. 1091–1100.
- Chung, M., Patel, K., Berger, S., Lau, J., & Lichtenstein, A. H. 2014. Fructose , high-fructose corn syrup , sucrose , and nonalcoholic fatty liver disease or indexes of liver health : a systematic review. *Am J Clin Nutr*. **100**, ss. 833–849.
- Compher, C., Frankenfield, D., Keim, N. & Roth-Yousey, L. Best practice methods to apply to measurement of resting metabolic rate in adults: A systematic review. *Journal of the American Dietetic Association*. **106** (6), ss.882-903.
- Conlon, B. A., Beasley, J. M., Aebersold, K., Jhangiani, S. S., & Wylie-rosett, J. 2013. Nutritional management of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Nutrients*. **5**, (1), ss. 4093–4114.
- Cooper, J. A., Manini, T. M., Paton, C. M., Yamada, Y., Everhart, J. E., Cummings, S., ... Study, H. A. B. C. 2013. Longitudinal change in energy expenditure and effects on energy requirements of the elderly. *Nutrition Journal*. **12**, ss. 1–10.

- Cortez-Pinto, H., Jesus, L., Barros, H., Lopes, C., Moura, M. C., & Camilo, M. E. 2006. How different is the dietary pattern in non-alcoholic steatohepatitis patients? *Clinical Nutrition*. **25** (5), ss. 816–823.
- Cusi, K. 2009. Nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. **16** (2), ss. 141–149.
- Cusi, K. 2009. Role of insulin resistance and lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *Clinics in Liver Disease*. **13** (4), ss. 545–563.
- Dam-Larsen, S., Becker, U., Franzmann, M.-B., Larsen, K., Christoffersen, P., & Bendtsen, F. 2009. Final results of a long-term, clinical follow-up in fatty liver patients. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. **44** (10), ss. 1236–43.
- David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., ... Turnbaugh, P. J. 2014. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. **505** (7484), ss. 559–563.
- Dennis, E. , Dengo, A. L., Comber, D. L., Flack, K. D., Savla, J., Davy, K. P., ... Tech, V. 2011. *Obesity (Silver Spring)*. **18** (2), ss. 300–307.
- Dongiovanni, P., Anstee, Q. M., & Valenti, L. 2013. Genetic predisposition in NAFLD and NASH: impact on severity of liver disease and response to treatment. *Current Pharmaceutical Design*. **19** (29), ss. 5219–38.
- Dongiovanni, P., Lanti, C., Gatti, S., Rametta, R., Cairo, G., Fargion, S., & Valenti, L. 2015. High fat diet subverts hepatocellular iron uptake determining dysmetabolic iron overload. *Plos One*. **10** (2), ss. 1–18.
- Dowman, J. K., Tomlinson, J. W., & Newsome, P. N. 2010. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Qjm*. **103** (2), ss. 71–83.
- Duarte, B., Mauro, S., Tadeu, J., Oliveira, S. De, Mazo, F. D. C., Nogueira, A., ... Oliveira, S. D. 2014. Hypocaloric high-protein diet improves clinical and biochemical markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Nutr Hosp*. **29** (1), ss. 94-101.
- Duvnjak, M., Lerotić, I., Barsić, N., Tomasić, V., Virović Jukić, L., & Velagić, V. 2007. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. **13** (34), ss. 4539–50.
- Eckard, C., Cole, R., Lockwood, J., Torres, D. M., Williams, C. D., Shaw, J. C., & Harrison, S. A. 2013. Prospective histopathologic evaluation of lifestyle modification in nonalcoholic fatty liver disease: A randomized trial. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. **6** (4), ss. 249–259.
- Ekstedt, M., Hagström, H., Nasr, P., Fredrikson, M., Stål, P., Kechagias, S., & Hultcrantz, R. 2015. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific

- mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. **61** (5), ss. 1547–54.
- Federico, A., Dallio, M., Godos, J., Loguercio, C., & Salomone, F. 2017. Targeting gut-liver axis for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: translational and clinical evidence. *Translational Research*. **167** (1), ss.116–124.
- Gastaldelli, A., Kozakova, M., Höjlund, K., Flyvbjerg, A., Favuzzi, A., Mitrakou, A., ... Mota, L. 2009. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population. *Hepatology*. **49** (5), ss. 1537–1544.
- Geer, E. B., & Shen, W. 2009. Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance. *Gender Medicine*. **6** (1), ss. 60–75.
- George, A. S., Bauman, A., Johnston, A., Farrel, G., Chey, T., & George, J. 2009. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver Disease. *Hepatology*. **50** (1), ss. 68-76.
- Georgopoulos, N. A., Saltamavros, A. D., Vervita, V., Karkoulias, K., Adonakis, G., Decavalas, G., ... Kyriazopoulou, V. 2009. Basal metabolic rate is decreased in women with polycystic ovary syndrome and biochemical hyperandrogenemia and is associated with insulin resistance. *Fertility and Sterility*. **92** (1), ss. 250–255.
- Green, C. J., & Hodson, L. 2014. The influence of dietary fat on liver fat accumulation. *Nutrients*. **6** (11), ss. 5018–5033.
- Güldal Altunoğlu, E. 2012. İnsülin direnci. *İstanbul Med J*. **13** (3) ss. 137-140.
- Harrison, S. A., Oliver, D., Arnold, H. L., Gogia, S., & Neuschwander-Tetri, B. A. 2008. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*. **57** (10), ss.1441–1447.
- Hashemi, A., K., Moayed, S., Alavian, Esmailzadeh, A., Adibi, P. & Azadbakht, L. 2014. Effects of a novel therapeutic diet on liver enzymes and coagulating factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A parallel randomized trial. *Nutrition*. **30**, ss. 814–821.
- Hossain, N., Afendy, A., Stepanova, M., Nader, F., Srishord, M., Rafiq, N., ... Younossi, Z. 2009. Independent predictors of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. **7** (11), ss. 1224–1229.
- Hosseini, B., Mirzaei, K., Zhila, M., Keshavarz, S. A. & Hossein-Nezad, A. 2016. Compare the resting metabolic rate status in the healthy metabolically obese with the unhealthy metabolically obese participants. *Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism*. **6**, ss. 48-53

- Hursel, R., & Westerterp-Plantenga, M. S. 2010. Thermogenic ingredients and body weight regulation. *International Journal of Obesity*, **34** (4), ss. 659–669.
- Iacono, A., Mattace, G., Berni, R., Calignano, A., & Meli, R. 2011. Probiotics as an emerging therapeutic strategy to treat NAFLD: focus on molecular and biochemical mechanisms. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. **22** (8), ss. 699–711.
- Javed, F., He, Q., Davidson, L. E., Thornton, J. C., Albu, J., Boxt, L., ... Gallagher, D. 2010. Brain and high metabolic rate organ mass: contributions to resting energy expenditure beyond fat-free mass. *Am J Clin Nutr*. **91** ss. 907-911.
- Jéquier, E., & Constant, F. 2010. Water as an essential nutrient: The physiological basis of hydration. *European Journal of Clinical Nutrition*. **64** (2), ss. 115–123.
- Kainuma, M., Fujimoto, M., Sekiya, N., Tsuneyama, K., Cheng, C., Takano, Y., ... Shimada, Y. 2006. Cholesterol-fed rabbit as a unique model of nonalcoholic, nonobese, non-insulin-resistant fatty liver disease with characteristic fibrosis. *Journal of Gastroenterology*. **41** (10), ss. 971–980.
- Karaca, A. ve Turnagöl, H.H. 2007. IPAQ anketinin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. Hacettepe üniversitesi spor bilimleri dergisi, **18**, (2) ss. 68-84.
- Katsiki, N., Mikhailidis, D. P., & Mantzoros, C. S. 2016. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: An update. *Metabolism: Clinical and Experimental*, **65** (8), ss. 1109–1123.
- Kee, A. L., Isenring, E., Hickman, I., & Vivanti, A. 2012. Resting energy expenditure of morbidly obese patients using indirect calorimetry: A systematic review. *Obesity Reviews*, **13** (9), ss. 753–765.
- Khoei, N. S., Hosseini, S., Janani, L., Merat, S. & Golestan, B. Compare of resting metabolic rate among healthy men and men with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *11th European Nutrition Conference (FENS)*. 2011 Madrid, İspanya: Annals of Nutrition & Metabolism, 283.
- Khosravi, S., Alavian, S. M., Zare, A., Daryani, N. E., Fereshtehnejad, S. M., Daryani, N. E., ... Vakili, S. T. T. 2011. Non-alcoholic fatty liver disease and correlation of serum alanin aminotransferase level with histopathologic findings. *Hepatitis Monthly*. **11** (6), ss. 452–458.
- Kirk, E., Reeds, D. N., Finck, B. N., Mayurranjan, M. S., & Klein, S. 2010. Sensitivity during caloric restriction. *Geriatrics*. **136** (5), ss. 1552–1560.
- Kirpich, I. A., Marsano, L. S., & McClain, C. J. 2015. Gut-liver axis, nutrition, and non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical Biochemistry*. **48**, ss. 923–930.

- Koot, P. & Deurenberg, P. 1995. Comparison of changes in energy expenditure and body temperatures after caffeine consumption. *Ann Nutr Metab.* **39**, ss. 135-142.
- Kopec, L.K. & Burns, D. 2011. Nonalcoholic fatty liver disease: A review of the spectrum of disease, diagnosis, and therapy. *Nutrition in Clinical Practice.* **26** (5), ss. 565–576.
- Kowdley, K. V., Belt, P., Wilson, L. A., Yeh, M. M., Neuschwander-Tetri, B. A., Chalasani, N., ... Nelson, J. E. 2012. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* **55** (1), ss. 77–85.
- Köroğlu, E., Canbakan, B., Atay, K., Hatemi, I., Tuncer, M., Dobrucali, A., ... Senturk, H. 2016. Role of oxidative stress and insulin resistance in disease severity of non-alcoholic fatty liver disease. *The Turkish Journal of Gastroenterology.* **27** (4), ss. 361–366.
- Larsen, T. M., Dalskov, S.M., Baak, M. V., Jebb, S. A., Papadaki, A., Pfeiffer, A.F.H., ... Astrup, A. 2010. Diets with high or low protein content and glycemic index for weight-loss maintenance. *The New England Journal of Medicine.* **363**, ss. 2102-13.
- Larson-Meyer, D.E., Ravussin, E., Heilbronn, L. & DeJonge, L. Ghrelin and peptide YY in postpartum lactating and nonlactating women. *Am J Clin Nutr.* **91**, ss. 366-372.
- Lavoie, J., Gauthier, M., De, D., Montréal, U. De, & Hc, M. Q. 2006. Regulation of fat metabolism in the liver: link to non- alcoholic hepatic steatosis and impact of physical exercise. *Cellular and Molecular Life Sciences Review.* **63** ss.1393–1409.
- Lazo, M., Sc, M., & Clark, J. M. 2008. The Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Global Perspective. *Seminars in Liver Disease.* **28** (4), ss. 339–350.
- Le Roy, T., Llopis, M., Lepage, P., Bruneau, A., Rabot, S., Bevilacqua, C., ... Gérard, P. 2013. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Gut.* **62** (12), ss. 1787–1794.
- Levine, J. A., & Kotz, C. M. 2005. NEAT - Non-exercise activity thermogenesis - Egocentric & geocentric environmental factors vs. biological regulation. *Acta Physiologica Scandinavica,* **184** (4), ss. 309–318.
- Ma, Y., Li, L., Yu, C., Shen, Z., Chen, L., & Li, Y. 2013. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* **19** (40), ss. 6911–6918.
- Maersk, M., Belza, A., Stødkilde-jørgensen, H., Ringgaard, S., Chabanova, E., Thomsen, H., ... Richelsen, B. 2012. Sucrose-sweetened beverages increase fat

storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: a 6-mo randomized intervention study. *Am J Clin Nutr.* **95** ss. 283-289.

Magalhaes., N.M.Q.P.D. 2014. Body composition in non-alcoholic fatty liver disease patients usefulness. Doktora Tezi. Lizbon: Universidade De Lisboa.

Martín-Domínguez, V., González-Casas, R., Mendoza-Jiménez-Ridruejo, J., García-Buey, L., & Moreno-Otero, R. 2013. Pathogenesis, diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Revista Española de Enfermedades Digestivas.* **105** (7), 409–420.

Miele, L., Valenza, V., La Torre, G., Montalto, M., Cammarota, G., Ricci, R., ... Grieco, A. 2009. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* **49** (6), ss. 1877–1887.

Mindell, J. S., Coombs, N., & Stamatakis, E. 2014. Measuring physical activity in children and adolescents for dietary surveys: Practicalities, problems and pitfalls. *Proceedings of the Nutrition Society,* **73** (2), ss. 218–225.

Mishra, A., & Younossi, Z. M. 2012. Epidemiology and Natural History of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology.* **2** (2), ss. 135–144.

Mollard, R. C., Senechal, M., Macintosh, A. C., Hay, J., Wicklow, B. A., Wittmeier, K. D. M., ... Mcgavock, J. M. 2014. Dietary determinants of hepatic steatosis and visceral adiposity in overweight and obese youth at risk of type 2 diabetes. *The American Journal of Clinical Nutrition.* **99** (7), ss. 804–812.

Molloy, J. W., Calcagno, C. J., Williams, C. D., Jones, F. J., Torres, D. M., & Harrison, S. A. 2012. Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis. *Hepatology,* **55** (2), ss. 429–436.

Musso, G., Gambino, R., Michieli, F. De, Cassader, M., Rizzetto, M., Durazzo, M., ... Pagano, G. 2003. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* **37** (4), ss. 909–916.

Nabavi, S., Rafrat, M., Somi, H., Homayouni-Rad, A. & Asghari-Jafarabadis, M. 2014. Effects of probiotic yogurt consumption on metabolic factors in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Dairy Science.* **97** (12), ss. 7386–7393.

Nascimbeni, F., Pais, R., Bellentani, S., Day, C. P., Ratziu, V., Loria, P., & Lonardo, A. 2013. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *Journal of Hepatology.* **59** (4), ss. 859–871.

- Negre-Salvayre, A., Auge, N., Ayala, V., Basaga, H., Boada, J., Brenke, R., ... Zarkovic, N. 2010. Pathological aspects of lipid peroxidation. *Free Radical Research*. **44** (10), ss. 1125–1171.
- Nobili, V., Alisi, A., Musso, G., Scorletti, E., Calder, P. C., & Byrne, C. D. 2016. Omega-3 fatty acids: Mechanisms of benefit and therapeutic effects in pediatric and adult NAFLD. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. **53** (2), ss. 106–120.
- Novakovic, T., Mekic, M., Smilic, L., Smilic, T., Inić-Kostic, B., Jovicevic, L., ... Milinic, S. 2014. Anthropometric and biochemical characteristics of patients with nonalcoholic fatty liver diagnosed by non-invasive diagnostic methods. *Med Arh*, **68** (1), ss. 22–26.
- Nseir, W., Hellou, E., & Assy, N. 2014. Role of diet and lifestyle changes in nonalcoholic fatty liver disease, **20** (28), ss. 9338–44.
- Obara, N., Fukushima, K., Ueno, Y., Wakui, Y., Kimura, O., Tamai, K., ... Shimosegawa, T. 2010. Possible involvement and the mechanisms of excess trans-fatty acid consumption in severe NAFLD in mice. *Journal of Hepatology*. **53** (2), ss. 326–334.
- Oliveira, C. P., De Lima Sanches, P., De Abreu-Silva, E. O., & Marcadenti, A. 2016. Nutrition and physical activity in nonalcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Res*, ss. 1–12.
- Ono, M., Okamoto, N., & Saibara, T. 2010. The latest idea in NAFLD/NASH pathogenesis. *Clinical Journal of Gastroenterology*. **3** (6), ss. 263–270.
- Oshakbayen, K., Nersesov, A., Izatullayev, E., Kaybullayeva, J., Nugmanova, M., & Ilyassova, B. 2011. Correlation between body fat mass and nonalcoholic fatty liver disease. *Medical and Health Science Journal*. **6** (109), ss. 60–67.
- Osland, E. J., Powell, E. E., Banks, M., Jonsson, J. R., & Hickman, I. J. 2007. Obesity management in liver clinics: Translation of research into clinical practice. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. **22** (4), ss. 504–509.
- Öztürk, M. 2005. Üniversitelerde eğitim-öğretim gören öğrencilerde uluslararası fiziksel aktivite anketinin geçerliliği ve güvenilirli ve fiziksel aktivite düzeylerinin belirlenmesi. Yüksek lisans tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Programı.
- Pan, J. J., & Fallon, M. B. (2014). Gender and racial differences in nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Hepatology*, **6** (5), ss. 274–283.
- Pantsari, M. W., & Harrison, S. A. 2006. Nonalcoholic fatty liver disease presenting with an isolated elevated alkaline phosphatase. *Journal of Clinical Gastroenterology*. **40** (7), ss. 633–635.

- Paradies, G., Paradies, V., Ruggiero, F. M., & Petrosillo, G. 2014. Oxidative stress, cardiolipin and mitochondrial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. **20** (39), ss. 14205–18.
- Parker, H. M., Johnson, N. A., Burdon, C. A., Cohn, J. S., O'Connor, H. T., & George, J. 2012. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology*. **56** (4), ss. 944–951.
- Pedersen, B. K., & Brandt, C. 2010. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. ss. 1-6.
- Pessayre, D., & Fromenty, B. 2005. NASH: A mitochondrial disease. *Journal of Hepatology*. **42** (6), ss. 928–940.
- Petta, S., Cammà, C., Cabibi, D., Di Marco, V., & Craxi, A. 2011. Hyperuricemia is associated with histological liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. **34** (7), ss. 757–766.
- Pimenta, N. M., Santa-Clara, H., Melo, X., Cortez-Pinto, H., Silva-Nunes, J., & Sardinha, L. B. 2015. Finding the best waist circumference measurement protocol in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrition in Clinical Practice*. **30** (4), ss. 537–545.
- Qiu, S., Cai, X., Sun, Z., Li, L., Zügel, M., Steinacker, J. M. & Schmann, U. 2017. Association between physical activity and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. **10** (9), ss. 701-713.
- Reinbach, H. C., Smeets, A., Martinussen, T., Møller, P., & Westerterp-Plantenga, M. S. 2009. Effects of capsaicin, green tea and CH-19 sweet pepper on appetite and energy intake in humans in negative and positive energy balance. *Clinical Nutrition*, **28** (3), 260–265.
- Reiner, Ž., Catapano, A. L., De Backer, G., Graham, I., Taskinen, M. R., Wiklund, O., ... Wood, D. 2011. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal*. **32** (14), ss. 1769–1818.
- Rivera, C. A., Adegboyega, P., van Rooijen, N., Tagalicud, A., Allman, M., & Wallace, M. 2007. Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Journal of Hepatology*. **47** (4), ss. 571–579.
- Romero-Gómez, M., Zelber-Sagi, S., & Trenell, M. 2017. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *Journal of Hepatology*. **67** (4), ss. 829–846.
- Rusu, E., Enache, G., Jinga, M., Dragut, R., Nan, R., Popescu, H., ... Radulian, G. 2015. Medical nutrition therapy in non-alcoholic fatty liver disease--a review of literature. *Journal of Medicine and Life*. **8** (3), ss. 258–62.

- Ryan, M.C., Abbasi, F., Lamendola, C., Carter, S. & McLaughlin, T.L.. 2007. Serum alanine aminotransferase levels decrease further with carbohydrate than fat restriction in insulin-resistant adults. *Diabetes Care*. **30**, ss.1075-80.
- Ryu, S., Chang, Y., Jung, H. S., Yun, K. E., Kwon, M. J., Choi, Y., ... Kim, Y. S. 2015. Relationship of sitting time and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. **63**(5), ss. 1229–1237.
- Saab, S., Mallam, D., Cox, G. A., & Tong, M. J. 2014. Impact of coffee on liver diseases: A systematic review. *Liver International*. **34** (4), ss. 495–504.
- Santos, J. C. de F., Valentim, I. B., de Araújo, O. R. P., Ataíde, T. da R., & Goulart, M. O. F. 2013. Development of nonalcoholic hepatopathy: Contributions of oxidative stress and advanced glycation end products. *International Journal of Molecular Sciences*. **14** (10), ss. 19846–19866.
- Sanyal, A. J., Chalasani, N., Kowdley, K. V., McCullough, A., Diehl, A. M., Bass, N. M., ... Robuck, P. R. 2010. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*. **362** (18), ss. 1675–1685.
- Sass, D. A., Chang, P., & Chopra, K. B. 2005. Nonalcoholic fatty liver disease: A clinical review. *Digestive Diseases and Sciences*. **50** (1), ss. 171–180.
- Schiwimmer, J., Celedon, M., Lavine, J., Salem, R., Campbell, N., Schork, N., ... Sirlin, C. 2009. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, **136** (5), ss. 1585–1592.
- Schrack, J. A., Knuth, N. D., Simonsick, E. M. & Ferrucci, L. 2014. “IDEAL” Aging is associated with lower resting metabolic rate: The baltimore longitudinal study of aging. *J Am Geriatr Soc*. **62** (4), ss. 667-672
- Siervo, M., Oggioni, C., Lara, J., Celis-Morales, C., Mathers, J.C., Battezzati, A. ... Bertoli, S. 2015. Age-related changes in resting energy expenditure in normal weight, overweight and obese men and women. *Maturitas*. **80**, ss. 406-413
- Singh, A., Parida, S., Narayan, J., Nath, P., Padhi, P. K., Pati, G. K., ... Singh, S. P. 2016. Simple anthropometric indices are useful for predicting Non-alcoholic fatty Liver Disease [NAFLD] in Asian Indians. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, **453**, ss. 1–6.
- Sipahi, M., & Arslan, E. 2015. The association of body composition parameters with nonalcoholic hepatic steatosis. *Dicle Tip Dergisi*. **42** (2), ss. 143–149.
- Slentz, C. A., Bateman, L. A., Willis, L. H., Shields, A. T., Tanner, C. J., Piner, L. W., ... Kraus, W. E. 2011. Effects of aerobic vs. resistance training on visceral and liver fat stores, liver enzymes, and insulin resistance by HOMA in overweight adults from STRRIDE AT/RT. *AJP: Endocrinology and Metabolism*. **301** (5), ss.1033-39.

- Solhi, H., Ghahremani, R., Kazemifar, A. M., & Yazdi, Z. H. 2014. Silymarin in treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A randomized clinical trial. *Caspian Journal of Internal Medicine*. **5** (1), ss. 9–12.
- Sonsuz, A., & Baysal, B. 2011. Karaciğer yağlanması ve Non-Alkolik steatohepatit. *Güncel Gastroenteroloji*. **15** (2), ss. 98–106.
- Sonsuz, P. A. 2007. Nonalkolik karaciğer yağlanması. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi*. **58** ss. 91–98.
- Stefan, N., Kantartzis, K., & Häring, H. U. 2008. Causes and metabolic consequences of fatty liver. *Endocrine Reviews*. **29** (7), ss. 939–960.
- Struben, V. M. D., Hespeneide, E. E., & Caldwell, S. H. 2000. Nonalcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis within kindreds. *American Journal of Medicine*. **108** (1), ss. 9–13.
- Takahashi, Y., Sugimoto, K., Inui, H., & Fukusato, T. 2015. Current pharmacological therapies for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World Journal of Gastroenterology*. **21** (13), ss. 3777–3785.
- Targher, G., Bertolini, L., Padovani, R., Rodella, S., Tessari, R., Zenari, L., ... Arcaro, G. 2007. Prevalence of Nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among Type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. **30** (5), ss. 1212–8.
- Tekin, P. 2014. Karaciğer yağlanması olan hastaların beslenme alışkanlıkları ile antropometrik ölçümlerinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Başkent Üniversitesi SBE.
- Tentolouris, N., Pavlatos, S., Kokkinos, A., Perrea, D., Pagoni, S., & Katsilambros, N. 2008. Diet-induced thermogenesis and substrate oxidation are not different between lean and obese women after two different isocaloric meals, one rich in protein and one rich in fat. *Metabolism: Clinical and Experimental*, **57** (3), ss. 313–320.
- Thoma, C., Day, C. P., & Trenell, M. I. 2012. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: A systematic review. *Journal of Hepatology*. **56** (1), ss. 255–266.
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., & Gordon, J. I. 2006. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. **444**, ss. 1027–1031.
- Utzschneider, K. M., Bayer-carter, J. L., Arbuckle, M. D., Jaime, M., Richards, T. L., & Craft, S. 2014. Glycaemic index diet to reduce liver fat in older subjects. *Br J Nutr*. **109** (6), ss. 1096–1104.

- Vilar-Gomez, E., Martinez-Perez, Y., Calzadilla-Bertot, L., Torres-Gonzalez, A., Gra-Oramas, B., Gonzalez-Fabian, L., ... Romero-Gomez, M. 2015. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. **149** (2), ss. 367–378.
- Wei, Y., Rector, R. S., Thyfault, J. P., & Ibdah, J. A. 2008. Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. **14** (2), ss. 193–9.
- Williams, C. D., Stengel, J., Asike, M. I., Torres, D. M., Shaw, J., Contreras, M., ... Harrison, S. A. 2011. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: A prospective study. *Gastroenterology*. **140** (1), ss. 124–131.
- Wong, V. W.-S., Wong, G. L.-H., Tsang, S. W.-C., Hui, A. Y., Chan, A. . W.-H., Choi, P. C.-L., ... Chan, H. L.-Y. 2009. Metabolic and histological features of non-alcoholic fatty liver disease patients with different serum alanine aminotransferase levels. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. **29** (4), ss. 387–396.
- Wright, T. G., Dawson, B., Jalleh, G., & Guelfi, K. J. 2016. Accuracy of resting metabolic rate prediction in overweight and obese Australian adults. *Obesity Research and Clinical Practice*. **10**, ss. 74–83.
- Wu, G. D., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y.-Y., Keilbaugh, S. A., ... Lewis, J. D. 2011. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, **334** (6052), ss. 105–108.
- Wullaert, A., Van Loo, G., Heyninck, K., & Beyaert, R. 2007. Hepatic tumor necrosis factor signaling and nuclear factor- κ B: Effects on liver homeostasis and beyond. *Endocrine Reviews*. **28** (4), ss. 365–386.
- Yasutake, K., Kohjima, M., Kotoh, K., Nakashima, M., Nakamuta, M., & Enjoji, M. 2014. Dietary habits and behaviors associated with nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. **20** (7), ss. 1756–1767.
- Yasutake, K., Nakamuta, M., Shima, Y., Ohyama, A., Masuda, K., Haruta, N., ... Enjoji, M. 2009. Nutritional investigation of non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: The significance of dietary cholesterol. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. **44** (4), ss. 471–477.
- Yilmaz, Y. & Younossi, Z. M. 2014. Obesity-associated nonalcoholic fatty liver disease. *Clinics in Liver Disease*. **18** (1), ss. 19–31.
- Zelber-Sagi, S., Godos, J., & Salomone, F. 2016. Lifestyle changes for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a review of observational studies and intervention trials. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. **9** (3), ss. 392–407.
- Zelber-Sagi, S., Nitzan-Kaluski, D., Goldsmith, R., Webb, M., Blendis, L., Halpern, Z., & Oren, R. 2007. Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty

liver disease (NAFLD): A population based study. *Journal of Hepatology*, **47** (5), ss. 711–717.

Zelber-Sagi, S., Ratziu, V., & Oren, R. 2011. Nutrition and physical activity in NAFLD: An overview of the epidemiological evidence. *World Journal of Gastroenterology*, **17** (29), ss. 3377–3389.

Zolfaghari, H., Askari, G., Siassi, F., Feizi, A., & Sotoudeh, G. 2016. Intake of nutrients , fiber , and sugar in patients with nonalcoholic fatty liver disease in comparison to healthy individuals. *International Journal of Preventive Medicine*. **7** (98), ss. 1-5.



Diğer Yayınlar

TEMD, Lipid metabolizma bozuklukları tanı ve tedavi kılavuzu, 2017
http://www.turkendokrin.org/files/LIPID2017_web.pdf [erişim tarihi 22 Nisan
2018], s. 11



EKLER



EK – 1 Etik kurul onayı



BAHÇEŞEHİR ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Üniversitemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na ait 04 Ekim 2017 Tarih ve 2017-15/03 Sayılı Karar Örneğidir.

KARAR:2017-15/03

Üniversitemiz Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Bölümü Yüksek Lisans Öğrencisi Emre Batuhan KENGER'in "**Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalarında Dinlenme Metabolik Hızın Saptanması**" isimli tez araştırmasının başvuru dosyası görüşüldü.

Görüşmeler sonunda; Üniversitemiz Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Bölümü Yüksek Lisans Öğrencisi Emre Batuhan KENGER'in "**Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalarında Dinlenme Metabolik Hızın Saptanması**" isimli tez araştırması gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak; incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına karar verildi.

Prof.Dr. Nazire AFSAR
Etik Kurul Başkanı

EK -2 Aydınlatılmış onam formu

AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Sevgili gönüllü

Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalarında Dinlenme Metabolik Hızın Belirlenmesi başlıklı bu araştırma, Yrd. Doç. Dr. Hakan GÜVELİ tarafından yapılmaktadır. Araştırma Non-Alkolik yağlı karaciğer hastalarında dinlenme metabolik hızın belirlenmesi ve kontrol grubu ile kıyaslanması amacıyla planlanmıştır. Çalışmada dinlenme metabolik hızınız cihaz ile belirlenip, sonrasında anket formu doldurulacaktır. Dinlenme metabolik hızınızın ölçümü 15 dakika olup, sonrasında dolduracağınız anket formu ile demografik özellikleriniz ve beslenme durumunuz belirlenebilecektir. Bu nedenle soruların tümüne ve içtenlikle cevap vermeniz büyük önem taşımaktadır.

Araştırmaya katılmanız gönüllülük esasına dayalıdır. Bu form aracılığı ile elde edilecek bilgiler gizli kalacaktır ve sadece araştırma amacıyla (veya “bilimsel amaçlar için”) kullanılacaktır. Çalışmaya katılmamayı tercih edebilirsiniz veya anketi doldururken istemezseniz son verebilirsiniz.

Anket formuna adınızı ve soyadınızı yazmayınız.

Anketimiz 4 bölümden oluşmaktadır. 10 soruluk, 15 dk zamanınızı alacak bu çalışmada yanıtlarınızı, soruların altında yer alan seçenekler arasından uygun olanı daire içine alarak ya da açık uçlu sorularda sorunun altında bırakılan boşluğa yazarak belirtiniz. Birden fazla seçenek işaretleyebileceğiniz sorularda, size uygun gelen bütün seçenekleri işaretleyiniz. Eğer sorunun yanıtları arasında “diğer” seçeneği mevcutsa ve yanıtınız var olan seçenekler arasında yer almıyorsa, bu durumda yanıtınızı diğer seçeneğindeki boşluğa yazınız.

Anketi yanıtladığınız için teşekkür ederiz.

Çalışma ile ilgili herhangi bir sorunuz olduğunda aşağıdaki kişi ile iletişim kurabilirsiniz:

Araştırma Görevlisi Emre Batuhan KENGER

Telefon: 0505 7274774

E-mail: emrebatuhan.kenger@gmail.com

Çalışmaya katılmayı kabul ediyorsanız aşağıdaki kutucuğu X ile işaretleyiniz ve devam ediniz

Kabul ediyorum.

EK -3 Anket

Çalışmanın Adı: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalarında Dinlenme Metabolik Hızın Belirlenmesi

Anket no:

DEMOGRAFİK BİLGİLER

1-Yaş (yıl):.....

2-Cinsiyet: Kadın Erkek

3-İşteki Durumu: Çalışıyor Çalışmıyor

Çalışıyor ise;

Doktor Öğretmen Öğrenci

Hemşire Diğer.....

4- Medeni durum: Evli Diğer

5- Eğitim Durumunuz: Okuma-yazma bilmiyor İlkokul Lise Yüksekokul ve üzeri

HASTALIKLA İLGİLİ BİLGİLER

6- Yağlı karaciğer tanısı ilk ne zaman konuldu?
..... Yılında

7- Ailenizde sizin dışınızda yağlı karaciğer tanısı almış biri var mı?

Evet VAR Hayır YOK.

8- Yağlı karaciğer hastalığınız dışında devam eden başka bir hastalığınız var mı?

.....

BESLENME DURUMU

9- Size Beslenme eğitimi verildi mi ? Kim tarafından verildi?

*Beslenme eğitimi verilmedi

*Hekim tarafından Beslenme eğitimi verildi

*Diyetisyen tarafından Beslenme eğitimi verildi

Diğer - Yazınız:

10- Günde kaç öğün yemek tüketirsiniz ?

..... Ara Öğün

..... Ana Öğün

12- Atladığınız öğün/öğünler hangisidir?

- Sabah
- Kuşluk
- Öğle
- İkinci
- Akşam
- Gece

13- Herhangi bir besine karşı alerjiniz var mı?

- Evet VAR
- Hayır YOK

14- Günlük Su Tüketiminiz ? Su bardağı /gün

15-Diğer sıvı tüketimi,alkolsüz içecekler,gazlı içecekler?..... Su bardağı /gün

16-Günlük çay tüketiminiz?..... Çay bardağı/gün

17-Günlük kahve tüketiminiz?.....Kupa bardağı/gün

18 - Sigara kullanıyor musunuz?.

- Evet Kullanıyorum
- Hayır kullanmıyorum

19- Alkol kullanıyor musunuz?

- Evet Kullanıyorum
- Hayır kullanmıyorum

ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

Ağırlık(kg)	
Boy(cm)	
Vücut Kütle İndeksi(kg/m ²)	
Bel çevresi(cm)	
Kalça çevresi(cm)	
Bel/ kalça oranı	
Bel /boy oranı	

BİYOKİMYASAL BULGULAR

Parametre	Sonuç	Referans değer

EK -4 Besin tüketim kaydı

YİYECEK TÜKETİM KAYDI (1.gün)

ÖĞÜN	YEMEK ADI	KULLANILAN MALZEMELER	MİKTAR		Net Miktar(g)
			Ölçü	Miktar(g)	
SABAH					
KUŞLUK					
ÖĞLE					
İKİNDİ					
AKŞAM					
GECE					

YİYECEK TÜKETİM KAYDI (2.gün)

ÖĞÜN	YEMEK ADI	KULLANILAN MALZEMELER	MİKTAR		Net Miktar(g)
			Ölçü	Miktar(g)	
SABAHA					
KUŞLUK					
ÖĞLE					
İKİNDİ					
AKŞAM					
GECE					

YİYECEK TÜKETİM KAYDI (3.gün)

ÖĞÜN	YEMEK ADI	KULLANILAN MALZEMELER	MİKTAR		Net Miktar(g)
			Ölçü	Miktar(g)	
SABAHA					
KUŞLUK					
ÖĞLE					
İKİNDİ					
AKŞAM					
GECE					

EK- 5 Fiziksel aktivite anketi
FİZİKSEL AKTİVİTE DURUMU

ULUSLARARASI FİZİKSEL AKTİVİTE ANKETİ (KISA FORM)

Son 7 günde yaptığınız şiddetli aktiviteleri düşünün. Şiddetli fiziksel aktiviteler; zor fiziksel efor yapıldığını ve nefes almanın normalden çok daha fazla olduğu aktiviteleri ifade eder. Sadece herhangi bir zamanda en az 10 dakika yaptığınız bu aktiviteleri düşünün.

1. Geçen 7 gün içerisinde kaç gün ağır kaldırma, kazma, aerobik, basketbol, futbol veya hızlı bisiklet çevirme gibi şiddetli fiziksel aktivitelerden yaptınız?

Haftada ___ gün

() Şiddetli fiziksel aktivite yapmadım (3. soruya gidin)

2. Bu günlerden birinde şiddetli fiziksel aktivite yaparak genelde ne kadar zaman harcadınız?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

Bilmiyorum/Emin değilim ()

Geçen 7 günde yaptığınız orta dereceli fiziksel aktiviteleri düşünün. Orta dereceli aktivite orta derece fiziksel güç gerektiren ve normalden biraz sık nefes almaya neden olan aktivitelerdir. Yalnız bir seferde en az 10 dakika boyunca yaptığınız fiziksel aktiviteleri düşünün

3. Geçen 7 gün içerisinde kaç gün hafif yük taşıma, normal hızda bisiklet çevirme, halk oyunları, dans, bowling veya çiftler tenis oyunu gibi orta dereceli fiziksel aktivitelerden yaptınız? (Yürüme hariç)

Haftada ___ gün

() Orta dereceli fiziksel aktivite yapmadım (5. soruya gidin)

4. Bu günlerden birinde orta dereceli fiziksel aktivite yaparak genelde ne kadar zaman harcadınız?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

Bilmiyorum/Emin değilim ()

Geçen 7 günde yürüyerek geçirdiğiniz zamanı düşünün. Bu işyerinde, evde, bir yerden bir yere ulaşım amacıyla veya sadece dinlenme, spor, egzersiz veya hobi amacıyla yaptığınız yürüyüş olabilir.

5. Geçen 7 gün,bir seferde en az 10 dakika yrdgnz gün sayısı kaçtır?

Haftada ___gn

() Yrmedim . (7. soruya gidin)

6. Bu günlerden birinde yürüyerek genellikle ne kadar zaman geçirdiniz?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

Bilmiyorum/Emin değilim ()

Geçen 7 günde hafta içinde oturarak geçirdiğiniz zamanlarla ilgilidir. İŐte, evde, çalışırken ya da dinlenirken geçirdiğiniz zamanlar dahildir. Bu masanızda, arkadaŐınızı ziyaret ederken, okurken, otururken veya yatarak televizyon seyrettiğinizde oturarak geçirdiğiniz zamanları kapsamaktadır.

7. Geçen 7 gün içerisinde,günde oturarak ne kadar zaman harcadınız?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

Bilmiyorum/Emin değilim ()

