

T.C.

İSTANBUL OKAN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BESLENME VE DİYETETİK ANA BİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**BESLENME VE YAŞAM ŞEKLİ
DEĞİŞİKLİKLERİNİN ALKOLİK OLMAYAN
KARACİĞER YAĞLANMASI OLAN HASTALARDAKİ
ETKİSİ**

Duygu CEYHAN IRMAK

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Şahende Esin ŞEKER

İSTANBUL, 2018

T.C.

İSTANBUL OKAN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BESLENME VE DİYETETİK ANA BİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**BESLENME VE YAŞAM ŞEKLİ
DEĞİŞİKLİKLERİNİN ALKOLİK OLMAYAN
KARACİĞER YAĞLANMASI OLAN HASTALARDAKİ
ETKİSİ**

Duygu CEYHAN IRMAK

152039040

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Şahende Esin ŞEKER

İSTANBUL, 2018

T.C
OKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

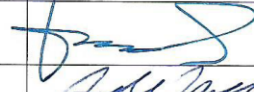

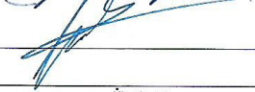
Y Ü K S E K L İ S A N S
T E Z O N A Y I

ÖĞRENCİNİN

Adı ve Soyadı : Duygu Ceyhan Öğrenci No : 164006034
Anabilim/Bilim Dalı : Beslenme ve Diyetetik Tez Savunma Tarihi: 19.09.2018
Danışman : Dr.Öğr.Üyesi Şahende Esin Şeker Tez Savunma Saati: 09.00

Tez Konusu : Beslenme ve Yaşam Şekli Değişikliklerinin Alkolik Olmayan Karaciğer Yağlanması Olan Hastalardaki Etkisi

TEZ SAVUNMA SINAVI, Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği'nin 28.Maddesi uyarınca yapılmış, sorulan sorulara alınan cevaplar sonunda adayın tezinin KABUL 'ne OYBİRLİĞİ / ÖYÇOKLUĞUYLA karar verilmiştir.

JÜRİ ÜYESİ	KANAATI (KABUL / RED / DÜZELTME)	İMZA
Dr. Öğr. Üyesi Şahende Esin Şeker (Bandırma Onyediy Eylül Üniversitesi)	KABUL	
Dr. Öğr. Üyesi Aylin Seylam Küşümler	KABUL	
Dr. Öğr. Üyesi Hande Öngün Yılmaz	Kabul	

YEDEK JÜRİ ÜYESİ	KANAATI (KABUL / RED / DÜZELTME)	İMZA
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Akman		
Dr. Öğr. Üyesi Nihan Çakır Biçer (İstanbul Kültür Üniversitesi)		

ÖZET

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NALFD), karaciğer hastalıklarının önde gelen nedenidir, metabolik sendromun hepatik versiyonu olarak kabul edilir. Obezite, tip 2 diyabet, dislipidemi ve insülin direncine sahip kişilerde yaygındır. Dünya çapında ciddi bir halk sağlığı sorunu olmasına karşın hastalığın prevalansını belirlemek oldukça zordur. Bu çalışmada amaç; NAFLD tanısı almış hastaların, NAFLD uygun beslenme tedavisi, beslenme eğitimi ve düzenli egzersiz programı sonucunda kazandıkları doğru beslenme alışkanlıkları ve kaybettikleri ağırlıkla birlikte hastaların kan bulgularındaki düzelmenin saptanmasıdır.

Çalışma, Ağustos 2016 - Ocak 2017 tarihleri arasında Bursa Çekirge Devlet Hastanesi dahiliye polikliniğinden diyet polikliniğine NAFLD tanısı konularak gönderilmiş 30 hasta retroprospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan 30 hastanın % 40'ı erkek, % 60'ı kadındır. Yaş ortalaması 45.80 ± 10.27 yıldır. 30 hastanın 3 ay boyunca sadece beslenme tedavisi, beslenme eğitimi ve egzersiz önerisi sonucunda; ağırlık (kg), BKİ, yağ oranları, AKŞ, ALT, AST, GGT, CHOL, TG, LDL, HDL ve HbA_{1C} seviyelerindeki farklılıklar incelenmiştir. 30 hastada başlangıç ile 3. ay sonunda ağırlık (kg), BKİ ve yağ oranları düşerek anlamlı azalmalar tespit edilmiştir. 30 hastada başlangıç ile 3.ay sonunda ağırlık(kg), BKİ ve yağ yüzdelerinde $89,88 \pm 12,94$ 'dan $81,15 \pm 11,34$ 'e, $32,97 \pm 5,47$ 'dan $29,72 \pm 4,51$ 'e ve $36,94 \pm 9,41$ 'den $29,78 \pm 9,4$ 'e düşerek anlamlı azalmalar tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Hastaların başlangıç ile 3. ay sonunda AKŞ, ALT, AST, GGT, CHOL, TG, LDL, HDL ve HbA_{1C} seviyelerinde de anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$).

Bu çalışmada NAFLD uygun beslenme tedavisi, beslenme eğitimi ve egzersiz ile yaşam biçimi değişikliği sonucu ağırlık kaybı ile hastalık ile ilgili bulgularda düzelmeye olabileceği belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, Ağırlık kaybı, Beslenme tedavisi, Yaşam biçimi değişikliği, Antropometrik ölçümler

ABSTRACT

INFLUENCE OF NUTRITION AND LIFESTYLE CHANGES ON PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Nonalcoholic fatty liver disease (NALFD) is a leading cause of liver disease and is considered as the hepatic side of metabolic syndrome and is extremely common in subjects with obesity, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia and insulin resistance. Although it is a serious public health problem worldwide, it is very difficult to determine the prevalence of the disease. In this study; NAFLD-diagnosed patients are aimed to determine the correct nutritional habits that NAFLD has acquired as a result of appropriate nutritional therapy, nutritional training and regular exercise programs and to improve blood tests in patients with lost weight.

Study; 30 patients who were referred to Bursa Çekirge State Hospital's polyclinic from the polyclinic diet to NAFLD were retrospectively evaluated between August 2016 and January 2017. %40 out of 30 patients participating in the study are male and %60 are female. The average age of participants (average \pm standard deviation) is 45.80 ± 10.27 . Differences in kg, BMI, fat percentages, fasting blood glucose, ALT, AST, GGT, total cholesterol, TG, LDL, HDL, HBA1C levels were investigated in 30 patients for 3 months only as nutrition therapy, nutrition education and exercise recommendations. In 30 patients, significant reductions in weight, BMI, and fat fractions were detected as a result of the baseline versus and the 3rd month comparisons. In 30 patients, significant reductions in weight, BMI, and fat fractions (respectively $89,88 \pm 12,94$ - $81,15 \pm 11,34$, $32,97 \pm 5,47$ - $29,72 \pm 4,51$ ve $36,94 \pm 9,41$ - $29,78 \pm 9,4$) were detected as a result of the baseline versus and the 3rd month comparisons ($p < 0.001$). There was a significant difference in the levels of fasting blood glucose, ALT, AST, GGT, total cholesterol, TG, LDL, HDL, HBA1C at baseline and 3rd month comparison of the patients ($p < 0.001$).

In this study, it was determined that appropriate nutrition therapy, nutrition education and exercise, lifestyle change after weight loss and improvement in disease related findings could be observed in NAFLD.

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease, Nutritional therapy, Weight loss, Lifestyle modification, Anthropometric measurements

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim sırasında kendimizi geliştirmemiz konusunda bize katkılarından dolayı Prof. Dr. Emel Tüfekçi Alphan, Prof. Dr. Kayıhan Pala'ya, tezimin istatistik kısmındaki yardımlarından dolayı Doç. Dr. Gökhan Ocakoğlu'na ve eğitim sürecimizde ve tez çalışmam sırasında değerli katkı ve eleştirileri ile yön verip emeklerini ve sabrını esirgemeyen hocam Dr. Öğretim Üyesi Esin Göksu Şeker'e teşekkürü borç bilirim.

Yüksek lisans tezimi hazırladığım süre içerisinde, sabrı ve katkılarından dolayı eşim Üzeyir Irmak'a, oğlum Emir Eymen'e, daima desteğini esirgemeyen annem Kadriye Ceyhan ve babam Selahattin Ceyhan'a ve tüm iş arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Duygu CEYHAN IRMAK

BEYAN

Bu çalışmanın, kendi tez çalışmam olduğunu, tezde kullanılan bilgilerin etik kurallar içinde elde ettiğimi, daha önce üretilmiş olan ve yararlandığım bütün bilgi, fikir ve yorumları akademik kurallar içinde kullandığımı ve kaynak gösterdiğimi beyan ederim.


Duygu Ceyhan IRMAK

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR	v
BEYAN	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar LİSTESİ	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
SEMBOL VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	xii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Karaciğer Anotimi ve Fizyolojisi	3
2.2. Karaciğer Yağlanması	5
2.3. Non Alkolik Karaciğer Yağlanması	5
2.3.1. Tanımı.....	5
2.3.2. Epidemiyoloji	6
2.3.3. Etiyoloji	7
2.3.4. Patoloji.....	10
2.3.5. Semptom, Klinik ve Laboratuar Bulguları.....	13
2.3.6. Tanı	13
2.3.7. Tedavi	14
2.3.7.1. İnsülin Rezistans Sendromunun Tedavisi	16
2.3.7.1.1. Ağırlık Kaybı	16
2.3.7.1.2. İnsülin Duyarlılığının Arttırılması	17
2.3.7.1.3. Hiperlipideminin Azaltılması (Lipid Düşürücü Ajanlar).....	18
2.3.7.2. Oksidatif Stresin Tedavisi	19
2.3.7.3. Hepatoprotektif Ajanlar İle Tedavi	20
2.3.7.4. Demirin Azaltılması.....	20
2.3.7.5. Karaciğer Tranplantasyonu.....	21
2.3.7.6. Bariatrik Cerrahi.....	21

2.3.7.7. Beslenme Desteği.....	22
2.3.7.8. Diğer Tedavi Yaklaşımları.....	22
2.3.8. NAFLD ve İlişkili Hastalıklar	23
2.3.8.1. Obezite	23
2.3.8.2. Diyabet	25
2.3.8.3. Hiperlipidemi	26
2.3.8.4. Hipertansiyon	27
2.3.8.5. Metabolik Sendrom	28
2.3.8.6. Kardiyovasküler Hastalıklar	29
2.3.8.7. Polikistik Over Sendromu (PCOS)	29
2.3.8.8. Hipotroidi	30
2.3.8.9. Böbrek Hastalđı	31
2.3.8.10. Kanser	32
2.3.8.11. Diğer	33
2.3.9. NAFLD ve Diyet Tedavisi	33
2.3.9.1. Enerji.....	35
2.3.9.2. Karbonhidrat	36
2.3.9.2.1. Fruktoz	37
2.3.9.3. Yağ.....	38
2.3.9.4. Protein.....	39
2.3.9.5. Vitamin ve Mineral.....	39
2.3.9.6. Egzersiz.....	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
3.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Tipi.....	42
3.2. Araştırmanın Evren ve Örnekleme.....	42
3.3 Veri Toplama Formu	42
3.4 Araştırmanın Değişkenleri	43
3.4.1 Biyokimya ve Ultrasonografik Tetkikler.....	43
3.4.2 Antropometrik Ölçümler	43
3.5. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmeleri.....	46
4.BULGULAR.....	47
5. TARTIşMA.....	57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	64

7. KAYNAKLAR	66
EK-1. KARACİĞER KORUYUCU DİYET.....	79
EK-2. VERİ TOPLAMA FORMU.....	80
EK-3. ETİK KURUL İZİN FORMU.....	81
ÖZGEÇMİŞ.....	82



TABLolar LİSTESİ

SAYFA NO

Tablo 1: Non Alkolik Karaciğer Yağlanması (NAFLD) Nedenleri :.....	9
Tablo 2: NAFLD metabolik risk faktörleri :.....	10
Tablo 3: Tedavi seçenekleri:	16
Tablo 4: Beden kütle indeksine göre sınıflama :.....	24
Tablo 5: NAFLD ile İlgili Metabolik Risk Faktörleri	28
Tablo 6: Kronik Hastalıkların Önlenmesine Yönelik Beslenme Hedefleri	34
Tablo 7: BKİ'ye göre Obezite Sınıflandırmaları	43
Tablo 8: Bel Çevresi Ölçümlerine göre Değerlendirme	44
Tablo 9: Bel /Kalça Oranı Ölçümlerine göre Değerlendirme.....	44
Tablo 10: Yağ Oranına göre Obezite Değerlendirilmesi.....	45
Tablo 11: Olguların Yaş, Ağırlık, Boy Değerleri Dağılımı	45
Tablo 12: Olguların Obezite Derecesi Beden Kütle İndeksine Göre	47
Tablo 13: Olguların bel çevresi ölçümleri cinsiyetine göre.....	48
Tablo 14: Olguların Bel/Kalça Ölçümleri	48
Tablo 15: Olguların Yağ Oranlarına göre Obezite Dereceleri	49
Tablo 16: Ağırlık, BKİ ve Yağ Oranlarının başlangıç ve 3. ay değerlerinin karşılaştırılması.....	49
Tablo 17: Biyokimyasal parametrelerin başlangıç ve üçüncü ay ölçümlerinin karşılaştırılması.....	50
Tablo 18: Çalışmaya katılanlar arasında hastalıkların dağılımı.....	50

ŞEKİLLER LİSTESİ

SAYFA NO

- Şekil 1: NAFLD teşhis ve tedavi algoritması..... 8
- Şekil 2: Çalışmada değerlendirilen hastaların diyet türleri dağılımı..... 47



SEMBOL VE KISALTMALAR LİSTESİ

NAFLD/NAYKH: Non-alcoholic fatty liver disease/Alkole bağı olmayan yağlı karaciğer hastalığı

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

NASH: Non alkolik steatohepatite

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

FFA: Serbest yağ asitlerinin

TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa

IRS-1: İnsülin reseptör substart 1

VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

TG: Trigliserit

CRP: C reaktif protein

HbA1C: HemoglobinA₁C

CYP2E1: Sitokram P450 2E1

HNE: 4-hidroksinonenal

MDA: Malondialdehit

ROS: Reaktif oksijen türlerinin

HCC: Hepatosellüler karsinoma

ALP: Alkalın fosfataz

GGT: Gama glutamil transferaz

AKŞ: Açlık kan şekeri

ALT: Alanin Amino Transferaz

AST: Asparatat Aminotransferaz

HOMA: Yüksek Homeostaz Model Değerlendirilmesi / İnsülin direnci testi

AASLD: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Derneği/ The American Association for the Study of Liver Diseases

US: Ultrasonografi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MRS: Manyetik Rezonans Spektroskopi

TZD: Thiazolidinedionlar

PPAR-g : Peroksizom proliferatör-aktive reseptör gama

GLP-1: Glukagon benzeri peptit-1

GIP: Glukoz bağımlı insülinotropik peptit

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HMGCoA: 3-hidroksi 3-metil glutarik koenzim A'yı

FDA: Amerika Gıda ve İlaç Dairesi

UDCA: Ursodeoksikolik Asit

PIVENS: Placebo for the Treatment of Non-Diabetic Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis

LAGB: Laparoscopic Adjustable Gastric Band /Laparoskopik Ayarlanabilir Mide Bandı

GBP: Gastrik bypass

TPN: Total parenteral nütrisyon

BKİ: Beden kütle indeksi

BK: Bel çevre

IGT: Bozulmuş glukoz toleransı

MetS: Metabolik sendrom

KVH: Kardiyovasküler hastalık

PCOS: Polikistik Over Sendromu

DM: Diabetes mellitus

IR: insülin direnci

HOMA-IR: İnsülin direnci skoru

CKD: Kronik böbrek hastalığı

ARIC: The Atherosclerosis Risk in Communities Study

HFCS: Yüksek fruktozlu mısır şurubu

DNL: Hepatik de novo

PUFA: çoklu doymamış yağ asitlerinden

MUFA: tekli doymamış yağ asitlerinden

EPA: Eikosapentaenoik asit

DHA: Deikosaheptaenoik asit

TYA: Trans yağ asitleri

PTH: Parathormon

BKO/WHR: Bel/kalça oranı

BC: Vücut kompozisyonu

1.GİRİŞ

Beslenme, vücudun çalışması için gerekli olan besin öğelerinin, besinlerle vücuda alınması, sindirilmesi, emilmesi ve metabolizma edilmesini içeren bir süreç olup, büyüme, yaşamın sürdürülmesi ve sağlığın korunması için besinlerin kullanılmasını ifade eder (1,2).Sağlığın korunması, sağlığın kaliteli bir şekilde yürütülmesi, hastalıklardan korunma, hastalık durumunda hastalığın etkin bir şekilde tedavisinin gerçekleştirilmesi ve tedavi sürecinin kısaltılmasında yeterli, dengeli ve sağlıklı beslenme en temel koşullardandır (2).

Karaciğer lipit metabolizmasında ve depolamasında rol oynayan merkezi bir organdır (3,4). Karaciğer yağlanması, karaciğerde yağ miktarının özellikle trigliseridlerin, karaciğer ağırlığının %5'inden fazla olması veya histopatolojik incelemede hepatositlerin %5'ten fazlasının yağ vakuelleri ile dolu olması olarak tanımlanır (5). Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (non-alcoholic fatty liver disease- NAFLD) histopatolojik olarak alkole bağlı karaciğer hasarına benzeyen, ancak alkol kullanmayan kişilerde gelişen metabolik karaciğer hastalığıdır (3,4,6).

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre kronik hastalık tam olarak iyileşmeyen, süreklilik arzeden, yavaş seyirli, kalıcı sakatlık ve iş görmemezlik oluşturabilen bulaşıcı olmayan hastalık olarak tanımlanmaktadır. Kronik hastalıklar için en önemli değiştirilebilir risk faktörlerinin başında yetersiz ve dengesiz beslenme, yüksek enerji alımı ve yetersiz fiziksel aktivite gelmektedir (7). Kronik karaciğer hastalıkları önlenebilir kronik hastalıklar grubu içinde yer alır. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, kronik karaciğer hastalığının yaygın ve ciddi bir türü olup, risk faktörleri arasında sağlıksız beslenme, obezite, diyabet, fiziksel inaktivite yer almaktadır (3).

NAFLD, kronik karaciğer hastalığının önemli sebebidir. Tedaviye başlama kararı, NAFLD'nin Non alkolik steatohepatite(NASH) dönüştükten sonra siroz ve kansere ilerleme riski göz önünde bulundurularak verilmelidir. Ancak tedavi metotlarında üstünlüğü saptanmış olan ve etkisi kesin olarak belirlenen bir tedavi bulunamamıştır. Temel olarak risk faktörlerinin düzeltilmesi veya engellenmesi bulunmaktadır. Tedaviye, tüm hastalarda ilaçtan önce diyet ve egzersizle başlanmalıdır. İlaç tedavisi; patogeneizde rol oynayan obezite, diabetes mellitus ve hiperlipidemi gibi hastalıkların durumuna göre şekillenmelidir (6,8,9). Özellikle yaşam tarzı değişikliği birinci basamak olmalıdır (10,11).

Bu çalışmada amaç; NAFLD tanısı almış hastaların, NAFLD uygun beslenme tedavisi, beslenme eğitimi ve düzenli egzersiz programı sonucunda kazandıkları doğru beslenme alışkanlıkları ve kaybettikleri ağırlıkla birlikte hastaların kanbulgularındaki düzelmenin saptanmasıdır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.Karaciğer Anatomi ve Fizyolojisi

Karaciğer (hepar); diyaframın altında abdominal boşluğa yerleşmiş bir şekilde bulunan vücudumuzda deriden sonra en büyük organı, ayrıca en büyük bezidir. Ağırlığı yaklaşık 1500g kadar olup, vücut ağırlığının %2'sini oluşturmaktadır. Karaciğeri yaşam için önemli organ olup, yokluğunda 24 saat içinde ölüm gerçekleşirken; sadece %10-20'si yaşamın devamı için yeterlidir. Karaciğer hem ekzokrin hem de endokrin özellik gösteren bir sistemdir. Ekzokrin özelliğini safra kanalları yoluyla duodenuma boşaltmasından dolayı; endokrin özelliğini ise glikoproteinler, fibrinojen, protrombin, albumin, globulinler gibi proteinleri ve glikozu sentezleyip, doğrudan kana vermesinden dolayıdır. Karaciğerin birçok metabolik olayda görevi olup, 500'den fazla da işlevi vardır. Bunları belli başlı bir başlık altında toplamanırsa (12-16);

1.Kanın dolaşımı ile ilgili işlevleri: Normalde kan volümü 450ml olup sağ atriyumda basınç yükseldiğinde hepatik venler ve sinüsler büyük miktarda kan depolar bukaraciğerin genişleyen bir organ olmasından dolayıdır.Karaciğerde portal vene bağırsak kapillerinden akan kan beraberinde bağırsaktaki birçok bakteriyi de getirmektedir. Kan venöz sinüsler içinden geçerken, sinüsoidleri kaplayan Kupffer hücreleri tarafından karaciğerde temizlenmektedir.

2. Metabolik işlevler: Karaciğer karbonhidrat metabolizmasında önemli bir role sahiptir. Kanda glikozun normal seviyede tutulmasında görev alır. Kanda glikoz fazla olduğunda glikozdan glikojen yapımı (glikojenez) ve depolanmasını sağlamakta, kanda glikoz düştüğünde ise glikojeni glikoza (glikojenoliz) dönüştürüp tekrar kana vermektedir. Kan glikozunun homeostazını sağlamak için yaptığı bu işleve "glikoz tamponlama işlevi" denir. Bunun yanı sıra galaktoz ve fruktozun hepatositlerde glikoza çevrilme işlevi ve laktik asit, glikojenik aminoasit ve trikarboksilik asit döngüsü ara maddelerini glikoz (glukoneogenez) üretmektedir. Karbonhidrat metabolizmasındaki önemli kimyasal bileşiklerin yapımında da yer alır. Protein metabolizmasındaki etkinliği önemlidir. Önemli metabolik yollar karaciğerde gerçekleşir. Aminoasitlerin deaminasyonu (NH_2 gruplarının ayrılarak enerji için kullanımı), transaminasyon, aminasyon, esansiyel olmayan aminoasitlerin sentezi, albumin, alfa globulin, beta globulin, transferin, seruloplazmin, lipoprotein ve pıhtılaşma faktörleri (protrombin,

fibrinojen) üretimi karaciğerde gerçekleşmektedir. Amonyanın üreye dönüşümü de karaciğerde gerçekleşmektedir.

Karbonhidrat ve proteinlerin yağa çevrilmesi karaciğerde gerçekleşir ve lipoproteinler içinde yağ dokusuna taşınarak depolanmaktadır. Lipoproteinlerin yapımı karaciğerde gerçekleşmektedir. Ayrıca yağ asitlerinin beta oksidasyon ile asetil koenzim A'ya (asetil CoA) dönüşmesiyle krebs döngüsünden enerji oluşumu karaciğerde olur. Karaciğerde keton üretimi; kolesterol, trigliseridler, fosfolipidler ve lipoproteinler sentezlenmektedir. Karaciğerde safranin oluşumu ve bağırsak içine boşaltılması önemli işlevlerden birisidir. Safra tuzu, kolesterol, bilirubin türevlerinin safra içine geçişi ve alkalen fosfataz, ağır metaller gibi maddelerin safra bileşiminde dışarı atılması da karaciğerin fonksiyonlarındandır.

3. Hematolojik işlevler: Kanın üretimi embriyo döneminde başlar. Karaciğer embriyo ve yetişkinlerde kan oluşumu, pıhtılaşma faktörleri (fibrinojen, protrombin ve heparin), globulin oluşturulması, eritrositlerin yıkımı ve demirin büyük bir kısmının ferritin şeklinde depolanmasını sağlamaktadır.

4. Diğer işlevler: Bazı mikronutrientlerin (vitamin ve mineral) depolanması, aktivasyonu ve taşınmasında rol alır. Yağda çözünen vitaminler, B₁₂ vitamini, çinko, demir, bakır ve manganezin depo yeridir. Kan dolaşımında A vitamini, bakır, çinko ve demir taşıyan proteinlerin sentezi, karotenlerin A vitaminiye çevrilmesi, folatın 5-metil tetrahidrofolik asite ve D vitaminin 25-hidroksi kolekalsiferole dönüşümünün gerçekleşmesi karaciğerde olmaktadır. İlaçların, hormonların ve diğer maddelerin detoksifikasyonun karaciğer tarafından sağlanılmaktadır.

İç salgı bezlerinden salgılanan steroid hormonlar; östrojen, kortizol, aldosteron ve tiroksinin kimyasal olarak değişimi veya atılımı karaciğer tarafından yapılmaktadır.

Karaciğer, yaklaşık 500'den fazla metabolik işlevde yeralan önemli bir organdır. Bu nedenle karaciğerde oluşacak değişiklikler sonucunda, görevini yerine getirememesi birçok hastalığa yol açabilir (2,13).

Karaciğer hastalıkları yaygın olarak görülen hastalıklardandır. Küresel sağlık yükü olarak nitelendirilir (17). Karaciğer hastalıklarının pek çoğu herhangi bir bulgu ve belirti göstermediğinden sinsi olarak ilerlemektedir (18). Karaciğer hastalıkları birçok

şekilde sınıflandırılabilir fakat diyetle ilişkili olan başlıca karaciğer hastalıkları hepatit, karaciğer yağlanması ve sirozdur (2,14).

2.2. Karaciğer Yağlanması

Karaciğer lipit metabolizmasında ve depolamasında rol oynayan merkezi bir organdır. Karaciğer ağırlığının %5'inden fazla yağ miktarına sahip olursa, özellikle de trigliseritlere ve ışık mikroskopisinde hepositlerin %5'ten fazlasında yağ damlalarına rastlanması karaciğer yağlanması olarak tanımlanır (3,4). Karaciğer yağlanmasının nedeni karaciğer hücrelerinin lipit sekresyon kapasitesinden fazla yağ, yağ asidi ve karbonhidrat birikimi olabileceği gibi normal hepatik yağ metabolizmasının yetersizliği de olabilir (3,19). Yağlanma basit bir yağ birikimi şeklinde başlayıp ilerleyen aşamalarda karaciğer inflamasyonu, fibrozisi, sirozu ve karaciğer iflasına kadar gidebilir (20). Karaciğer yağlanması uzun zamandır bilinen bir kavram olup birçok şekilde hastalık sınıflandırılması yapılmaktadır. Klinik tablonun seyrine göre akut veya kronik karaciğer yağlanması şeklinde adlandırılabilir. Histopatolojik bulgulara göre ise 3 gruba ayrılmaktadır: Mikroveziküler yağlanma, Makroveziküler yağlanma, Miks tipte yağlanma olarak. Sebep, patogenez ve klinik seyir açısından bu yönüyle bakıldığında ilişkisiz karaciğer hastalıklarının ortak bir histopatolojik bulgusu olarak da görülebilir (2-21).

2.3. Non Alkolik Karaciğer Yağlanması

2.3.1. Tanımı

Dünya'da en sık görülen karaciğer bozukluğudur ve önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir (22).

Uzun yıllardır biliniyor olmasına rağmen hastalık olarak 1980 yılında kabul görmüştür (23). 1800'lü yıllarda yayınlanmış kitaplarda (Blanchard and Lea, 1857) bilgilerine rastlamak mümkündür. Bilinenin aksine Ludwing hastalığı ilk tanımlayan değil hastalığa ismini veren kişidir (24,25). Rubin ve arkadaşlarının 1968 yılında New England Journal of Medicine'da yayınlanan " Alcohol-induced hepatic injury in nonalcoholic volunteers " çalışmasında ve Spech ve arkadaşlarının 1983 yılındaki "Nonalcoholic fatty liver hepatitis and fatty cirrhosis mimicking alcoholic liver diseases", Ludwing yayınından 1 yıl önce yayınlanmıştır (25,26).

Ludwing ve arkadaşları 1980 yılında NASH terimini ilk olarak kullanmıştır. Mayo Klinik'te 10 yıllık süreç içinde obez ve diyabetik 20 hastanın bulguları değerlendirilmiş; alkol kullanmamış veya öykülerinde fazla miktarda alkol kullanımı olmayan (erkeklerde >30 gr/gün, kadınlarda >20 gr/gün), karaciğer fonksiyon testleri yüksek ve histopatolojik olarak alkole bağlı karaciğer hastalığı bulguları içeren kişilerden oluşmuştur(27-32).

İlerleyen yıllarda, klinik olarak benzeyen fakat histopatolojik görünümün sadece bir kısmı benzeyen bulgular saptanmıştır. Bu karışıklığı gidermek amacıyla günümüzde bu olgular Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) veya Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) olarak adlandırılmaya başlanmıştır (23-25).Non alkolik yağlı karaciğer basit yağlanmadan, steohepatite, ileri derecede fibroza ve siroza kadar geniş bir yelpaze kapsayan karaciğer hastalığını ifade etmektedir (33,34). İlerleyen durumlarda hepatosellüler kanser veya karaciğer yetmezliği gelişebilir (35, 36).

2.3.2 Epidemiyoloji

NAFLD, son yıllarda en sık görülen kronik karaciğer hastalığı olması nedeniyle büyük önem kazanmıştır (29,32).Bu önem klinik olarak yüksek nüfusa yaygınlık göstermesi ve siroza kadar ilerleme potansiyeline sahip olmasıdır ve ileride karaciğer transplantasyonun ilk nedeni haline gelecek olmasıdır (18). Genel olarak endemik veya salgın hastalıklar dikkat çektiği için öneminin artmasıyla birlikte Ulusal Sağlık araştırmalarında uyarıcı hale gelmiştir (37).

NAFLD ve buna bağlı komplikasyonlarının prevalansı dünya çapında artış göstermektedir. Bu artış 2025 yılında iki katına çıkacaktır (38). Prevalansının artma nedeni ise son yıllarda değişen yaşam şekli değişikliklerinden kaynaklandığından dolayı olduğu düşünülmektedir (39).

Dünya çapında ciddi bir halk sağlığı sorunu olmasına rağmen hastalığın prevalansını belirlemek oldukça zordur (40-42).Bu zorlukların temelinde yatan nedenler; hastaların genellikle asemptomatik olması, %100 güvenilirliğe sahip parametre olmadığı için saptama zorluğu ve karaciğer biyopsisinin tarama amaçlı kullanılabilecek bir yöntem olmayışındandır (13,37).

İncelenen toplum ve çalışmalara katılan hastaların özelliklerine göre prevalans değişiklik göstermektedir (5). National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) verilerine göre ABD’de prevelansı %23 (%31 erkek, %16 kadın) olarak bulunmuştur. Avrupa ve Japonya’da ise prevelans %14-21 olarak saptanmıştır (37).Ülkemizde genel popülasyonu kapsayan NAFLD sıklığı ile ilgili verilere rastlanılmamıştır. Çelebi ve arkadaşları (43) Doğu Anadolu bölgesi Elazığ ilinde genel popülasyonda USG tanı yöntemi ile prevelansı %19.8 bulmuşlardır. Bu verilere dayanarak Türk toplumunda da NAFLD prevelansının yüksek olması beklenilmektedir (3,43).

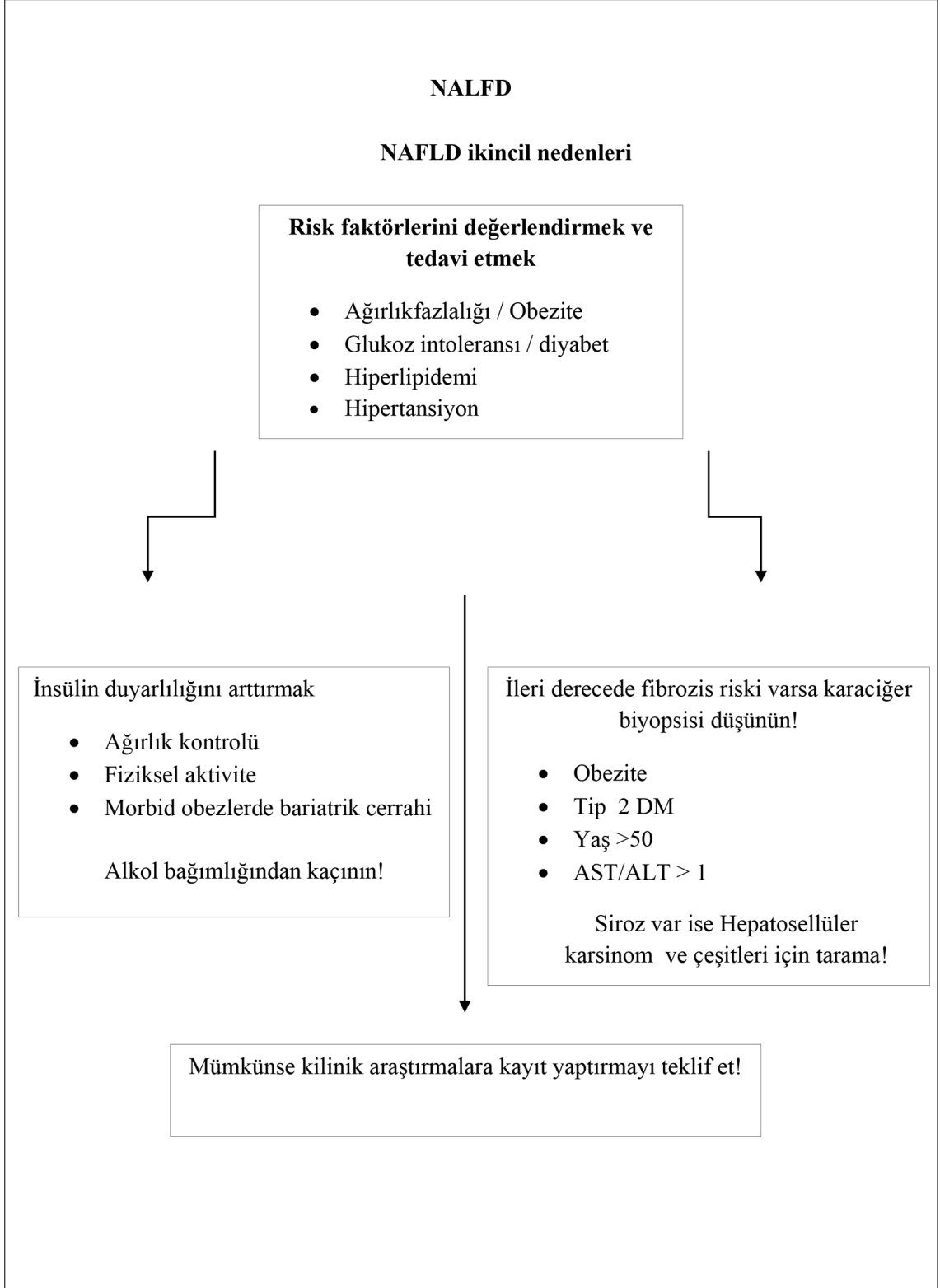
Metabolik sendrom, obezite ve diyabet prevelansının artışı ile NAFLD prevelansının artmasının paralel olacağı beklenilmektedir (44).

NAFLD’nin literatürlerde kadınlarda daha sık görüldüğü belirtilmektedir (45). Bazı çalışmalarda ise erkeklerde daha sık görüldüğü, kadınlarda prevelansın cinsiyet hormonları ve östrojenden dolayı daha geç pik yaptığı düşünülse de bazı çalışmalarda kadın ve erkeklerde eşit olarak görüldüğü tespit edilmiştir (13, 42). Genel olarak tüm ırklarda görülse de beyaz ırkta diğer ırklara göre daha yüksek prevalansta olduğu bildirilmiştir (42).

2.3.3 Etiyoloji

NAFLD multifaktöriyel bir hastalık olmasından dolayı etiyojisinden birçok etken sorumlu tutulmuştur (24,45). Birincil olarak insülin direncine etki eden metabolik sendrom ile ilgili; obezite, hiperlipidemi, Tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıkların yanı sıra konjenital nedenler, çevresel faktörler ve bazı ilaçlar da yer almaktadır (46-49).

Şekil 1: NAFLD teşhis ve tedavi algoritması:



Kaynak 46'dan alınmıştır

Tablo 1: Non Alkolik Karaciğer Yağlanması (NAFLD) Nedenleri:

Birincil		Obezite, insülin direnci, tip II diyabet, Hipertrigliseridemi, düşük HDL, hipertansiyon
İkincil	Beslenme (Nutrisyon)	Hızlı ağırlık kaybı, Protein-enerji malnutrisyonu, total parenteral beslenme, gastrointestinal bypass
	İlaçlar	Glukokortikoidler, östrojen, tamoksifen, amiodaron, methotreksat, diltiazem, zidovudin, valproat, aspirin, tetrasiklin, kokain
	Metabolik	Lipodistrofi, hipopitüitarizm, hiperbetalipoproteinemi, Weber-Christian hastalığı, Wilson Hastalığı
	Toksin	Amanita phalloides mantarı, fosfor zehirlenmesi, Endüstriyel petrokimyasallara maruziyet, bacillus cereus toksin
	Enfeksiyonlar	HIV, hepatit C, aşırı ince barsak rezeksiyonu

Kaynak 13, 46'dan alınmıştır

NAFLD'nın gelişmesinde genetik etkilerde önemli rol oynar. Multifaktöriyel hastalıkların çoğunda genler ve çevresel etkenlerin etkileşimi sonucu hastalık çıkma riskini belirlemektedir. Gelecekte NAFLD ile ilişkili olan varyantların belirlenmesi ile genetik yapısı yatkın olan kişilerin risklerini azaltabilmek için çevresel faktörler sınırlandırılabilir (50,49). Diyet ve yaşam şekli değişikliği ile karaciğer yağlanmasını oluşturan metabolik parametrelerin iyileştirmesinde etkili olacaktır (44).

NAFLD olan bireylerin %98'inde insülin direnci görülmektedir ve bu bireylerin %80 kadarında metabolik sendrom kriterleri ortaya çıkmaktadır. Metabolik sendromlu olan bireylerde %80 NAFLD olma olasılığı vardır. Obez bireylerde %80 NAFLD, %20 NASH vardır. NASH'lığına sahip bireylerin %80'i fazla kilolu olup ve bunların %60'ında dislipidemi ve hipertansiyon vardır. Bunlar göz önüne alınırsa tedavide esas alınacak nokta risk faktörlerinin iyileştirilmesi olmalıdır (3).

Tablo 2: NAFLD metabolik risk faktörleri():

Abdominal obezite (bel çevresi)	Erkeklerde >102cm Kadınlarda >88cm
Hipertrigliseridemi	≥150 mg/dl
Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL)	Erkeklerde <40 mg/dl Kadınlarda <50 mg/dl
Hipertansiyon	Kan basıncı ≥130 /85 mg/dl
Hiperglisemi	Açlık kan şekeri ≥100 mg/dl

Kaynak 23,51'den alınmıştır

2.3.4 Patoloji

Karaciğer yağlanması patogenezi hakkında var olan bilgilere göre ilerleme kaydedilmiş olmasına karşın kesin bir bilgiye kavuşulmuş değildir, fakat karaciğer yağlanması başlangıcı olarak hepatositlerde trigliserit birikimi kabul edilmektedir ve senteziyle yıkımı arasındaki denge bozulmuştur (52-54). Hücresel düzeyde gelişen değişikliklerle ilgili birçok hipotez geliştirilmiştir (6). Günümüzde geçerli olan hipotez, Day ve James tarafından öne sürülen çift vuruş (two hits) hipotezi olup, buna göre ilk vuruş steatozu oluşturur. İkinci vuruşta ise nekroinflamatuvar sürecin başlaması ve NASH oluşumu gerçekleşmektedir. İlk vuruştan insülin direnci sorumlu iken ikinci vuruştan; oksidatif stres, mitokondrial fonksiyon bozuklukları, tümör nekrozis faktör

(TNF- α) gibi sitokinler (sitokin regülasyonundaki anormallik) ve de leptin, adiponektin gibi hormonlar sorumludur. Son zamanlarda bunlara tam olarak hangi faktörlerin etkilediği netlik kazanmasa da ‘ three/four hit’ ile de siroz ve hepatosellüler kanserin geliştiği ileri sürülmektedir (13,32).

NAFLD’de 4 çeşit değişiklik meydana gelir. İlk olarak yağ depolanması, ikinci olarak yağ depolanmasına ilave olarak inflamasyon, üçüncü olarak artan inflamasyon ve balonlaşma dejeranasyonu ve dördüncü olarak bu süreç devam ettiğinde fibrozis ve/veya mallory cisimciği ve sirotik değişiklikler oluşmaktadır (55-56).

İnsülin direnci; insülinin endojen ve ekzojen etkisinin azalması ve hedef organlarda glukoregülatör rolünü yapmaması olarak bilinir. İnsülin, iskelet kası ve yağ hücrelerine glikoz girişini, karaciğerde de glikojen sentezini artırıp, glikoneogenezi inhibe eder (2,57).

Yapılan çalışmalarda plazma serbest yağ asitlerinin (FFA) sürekli yüksek olması çeşitli mekanizmalarla glukozun periferik dokularda kullanılmasını engellediği ve insülin direncini oluşturulduğu gösterilmiştir. Obezite ve insülin direnci varlığında karaciğerde artmış FFA akışı vardır (54,57).

İnsülin direncinde esas mekanizma postreseptör yollarındaki bozukluklardır. İnsülinin hücre içindeki etkilerinden sorumlu olan protein insülin reseptör substart 1 (IRS-1)’dir. Bunun tirozin fosfarilasyonu ile intraselüler sinyal ileti yolları aktifleşir. Fosforilasyondaki bozukluk veya defosforilasyonu ve serin kalıntılarının fosfarilasyonu insülin direncini oluşturur. Sürecin devamında yer alan tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), rezistin, leptin, adiponektindeki azalma ve anjiotensinojen, plazminojen aktivasyon inhibitörü-1’deki artış insülin direnci gelişiminde rol oynayan faktörlerdir (2).

Adipositlerde ve kas hücrelerinde gelişen insülin direnci karaciğer yağlanmasına sebep olabilir. Adipositlerdeki insülin direnci karşısında hormona duyarlı lipaz lipolizi inhibe edemez ve dolaşımdaki FFA’ların artmasına yol açar. Kas hücrelerindeki insülin direnci ise, insülin glukoz taşıyıcı GLUT-4’ün hücre içerisinden plazma membranına taşınma işlemini gerçekleştirmez. Bu durumda glukoz hücre içine yetersiz alınacağından plazmada glukoz ve insülin düzeyi artar, karaciğerde FFA sentezinde artış görülür (58).

Karaciğerde bulunan fazla miktardaki yağ asitleri esterifikasyon ile trigliserid ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) sentezinde ya da beta oksidasyonda kullanılır. Oksidasyonda veya VLDL sentezinde bozukluğa neden olan metabolik bozukluklar da steatoz gelişimine yol açabilir (2,59).Aşırı miktarda karbonhidrat alımı, obezite, hızlı ağırlık kaybı, açlık ve total parenteral nütrisyon da karaciğerde FFA akışını artıran nedenler olup karaciğerde steatoz gelişimine neden olabilir (2).

Karaciğer yağlanması ilk adımı insülin rezistansıyken, ikinci adımdan sorumlu olan ise oksijen radikallerinin salınması, sitokrom P450 2E1'in (CYP2E1) indüksiyonu ve artmış hidrojen peroksit salınımıyla gelişen oksidatif strestir. Bu iki adımda lipit peroksidasyonunu artırarak kollajen üretimi, fibrozis ve siroza dönüşümüne neden olduğu düşünülmektedir (6).

İkinci vuruş aşamasında hepatosteatoz gelişmiş olup, karaciğerde nekroinflamatuvar aktiviteler oluşmaya başlamıştır. Basit yağlanma aşamasından çıkıp NASH'a ilerlemede oksidatif stres ve lipit peroksidasyonun aktif rol oynadığı düşünülmektedir. İlk aşamada gelişen oksidatif stres ve lipit peroksidasyonundan sonra endotoksin-sitokin aracılığıyla hücre hasarı gelişmektedir (2,60,61,62).

Son zamanlarda karaciğer hastalıklarının birçoğunda yaygın patojenik mekanizmanın oksidatif stres olduğuna odaklanılmıştır ve NASH'ın patogenezinde büyük bir rolü olduğu düşünülmektedir. Lipit peroksidasyonu sonucu oluşan oksidatif stres olgun hücrelerin çoğalmasını engelleyerek karaciğerin ana hücre popülasyonunun genişlemesine neden olur. Gelişen hücre nekrozu ve apoptoz ile dev mitokondriyer oluşmaktadır, bu da bazı toksin ve sitokinleri açığa çıkarır (2,54,58).

Mitokondri yağ oksidasyonu ve enerji üretiminde görev almasının yanı sıra reaktif oksijen türlerinin (ROS) ana kaynağıdır. ROS aracılığıyla indüklenen lipit peroksidasyon ürünleri solunum zincirini bozar (ETC) ve ilerleyen aşamada mitokondriyal ROS üretiminde artış olur. Aşırı mitokondriyal ROS oluşumuyla oluşan mitokondriyal fonksiyon bozukluğu steatozun steohepatite ilerlemesinde yakından ilişkilidir (54).

Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan 4-hidroksinonenal (HNE) ve malondialdehit (MDA), sitokrom P450 2E1 (CYP2E1) orijinli serbest oksijen

radikalleri hepatik stellat hücrelerini aktive ederek; mallory cisimciği oluşumuna, nötrofil kemotaksisine, kolajen üretimine ve fibrosize yol açar (59,60).

Malondialdehit; TNF- α , IL-8 gibi moleküllerin ekspresyonunu kontrol ederek nükleer faktör kappa betayı (NF κ B) aktive ederek inflamasyona katkıda bulunur (63).Oksidatif süreçte peroksizomlarda gerçekleşen mitokondrilerde farklı oluşan hidrojen peroksit hücre içi serbest demir varlığıyla reaktif hidroksil radikallere dönüşür. Hemokromatozis ile NASH arasında ilişki vardır (2).

İnsülin direnci ile birlikte subakut inflamasyon, hepatik yağlanma, oksidatif stres ve bozulmuş adipositokin oranları hücre büyüme hızını ve DNA harabiyetini ilerletir. Bu durum hepatosellüler karsinoma (HCC) gelişimi için ortamı hazır hale getirmiştir. Hepatosit apoptozisinin oluşması, inflamatuvar hücrenin invazyonu, aktivasyonu ve fibrojenезisi siroza ve NASH'la ilişkili HCC'ye yol açmaktadır (28).

2.3.5 Semptom, Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Komplike olmayan makrovasküler stetohepatik hastaların çoğu asemptomatiktir. Ancak bazı hastalarda halsizlik, karın ağrısı, uykusuzluk, yorgun şekilde uyanma gibi nonspesifik semptomlar görülebilir. Fiziki muayenelerde sıklıkla görülen karaciğer büyümesi ve obezitedir (13,64,65).

Laboratuvar bulgularında (hastaların %70'inde) genellikle sık rastlanan karaciğer transaminaz düzeylerinde hafif şiddette yükselme görülebilir, fakat değişken bir bulgu olduğu için tanı koymakta yeterli değildir. Karaciğer fonksiyon testlerinde en sık görülen anormallik; ALT(Alanin Amino Transferaz)2-3 misli yükselme, nadiren de olsa AST'da (Asparatat Amin Transferaz)10-15 kat yükselme görülebilir. Bunun yanı sıra alkolik karaciğer yağlanmasının ayırımında kullanılabilecek olan oran ALT/AST 1'den yüksektir. Olguların %50'sinden fazlasında alkalın fosfataz (ALP) ve gama glutamil transferaz (GGT) 2-3 kat yükselebilir. Hastalık siroza kadar ilerlememişse ise genellikle serum bilirubin ve albumin düzeylerinormaldir(10,64,65).

Hastalık biyokimyasal bulgular açısından incelenirken metabolik bozukluklar yönünden de değerlendirilmelidir. Açlık kan şekeri (AKŞ) ile açlık insülin düzeyi ölçülerek HOMA yöntemiyle insülin direnci hesaplanmalıdır (2).

2.3.6 Tanı

Amerikan Karaciğer Hastalıkları Derneği'nin (The American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)) yaptığı çalışmada NAFLD tanısı için karaciğerdeki yağ birikiminin ağırlığını %5-10 oranında olması gerektiği açıklanmıştır (10,66).

NAFLD tanısı konulmasında radyolojik bulguların önemi büyüktür. Klinikte karşılaşılan olguların çoğunda tanıyı saptanmasında kullanılan yöntem ultrasonografidir. Bilgisayarlı Tomografide (BT) ve Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS)'nin duyarlılığı ve spesifikliğı daha yüksek olsa bile ultrasonografi (US) kadar yaygın kullanılmamaktadır (21).

NAFLD şüphesinde ilk tercih olarak tanı yöntemlerinden ultrasonografi (US) tercih edilmelidir. Bunun tercih edilmesindeki sebep; ucuz, kolay ulaşılabilir ve non-invaziv olmasından dolayıdır. Yağlı karaciğer de dalak ve böbrek ile kıyaslandığında USG'de hiperekojen görüntü oluşur. Fakat yağ miktarını kantitatif ölçemediğı gibi histolojik hastalık hakkında da fikir veremez. Ayrıca kullanıcıya bağımlı olması ve ağırlığı fazla olan hastalarda daha hassas olması diğer dezavantajlarından (55).

Bilgisayarlı Tomografide (BT) yağlı karaciğer dalağa göre daha hipodens görülür. Bu yöntem kantitatif tayininde zayıftır. Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS) ise daha duyarlı ve yağ miktarı belirlemede daha faydalıdır (55).

Radyolojik yöntemlerden hangisi kullanılırsa kullanılsın histopatolojik tipi ve ağırlığı konusunda güvenilir veri elde edilmesi mümkün değildir. Mevcut radyolojik incelemeler steatoz ve steatohepatit arasındaki mevcut ayrımın yapılması konusunda yeterli değildir (21).

NAFLD tanısı için altın standart karaciğer biyopsisidir. Fakat bu yöntem de örnekleme hatası, maliyet ve komplikasyon riski gibi birçok dezavantaja sahip olduğu için klinik uygulamada ciddi karaciğer hastalıklarda uygulanmalıdır. NASH'ın teşhisi ve fibrozisin derecesi belirlenmesi için uygulanmalıdır. Buna rağmen birçok yöntem karaciğer yağlanması varlığını onaylamaktadır. En iyi tanısal yöntem olsa da hastalığın etkili bir tedavisi olmaması nedeniyle rutinde kullanılması önerilmez. Çünkü çoğu hasta basit yağlanma evresindedir (44,56,71).

2.3.7 Tedavi

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının prevalansı ve patofizyolojisindeki artışa rağmen karaciğer biyopsisiyle ispatlı, randomize kontrollü çalışmalarla kesinliği kazanmış güvenilir, kayıta dayalı optimal bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır (57,59).

Tedavide amaç steatozu azaltmak, fibrozis gelişmesini önlemek sirozu ve oluşacak komplikasyonları önlemek olmalıdır. Öncelikle tedavide etiyoloji belirlenmeli, daha sonra duruma yönelik tedavi seçenekleri uygulanmalıdır (67).

NAFLD'in patogenezinde bahsedildiği üzere metabolik sendromun hepatik komponenti kabul edilebileceğinden tedavide metabolik sendrom semptomlarının çözülmesi ana hedeflerinden biri olmalıdır. Klinik koşulları daha ağır koşullara ilerlemesine neden olan risk etmenleri olan obezite, Tip 2 DM (diabetes mellitus), hipertansiyon, hiperlipidemi gibi faktörlerin ortadan kaldırılması tedavinin odağı olmalıdır. Özellikle yaşam tarzı değişikliği birinci basamak olmalıdır (10,11).

2009 yılından itibaren NAFLD ve NASH'ın tedavisinde kullanılmak için onaylanmış farmakolojik ajan yoktur. Son yıllarda yapılan birçok klinik çalışmada farmakolojik ajanların tedavinin etkinliği konusunda nihai bir görüş birliği yoktur. Bu nedenle metabolik sendrom bileşenlerin tedavisine yönlendirilmelidir. Yapılan araştırmalar bu yöndedir. Hastalığın metabolik faktörlerine yönelik ilaçların etkileri araştırılmış olmalı ya da hepatoprotektif olan ilaçların kullanımı üzerine çalışmalara yoğunlaşılmalıdır (25,68).

Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği NAFLD'in tedavisinde vücut ağırlığın azaltılması ve fiziksel aktivitenin artmasını sağlayan yaşam tarzı değişiklikleri, insülin duyarlılığını arttırmaya yönelik thiazolidinedionlar türevi ilaçların kullanılması, antioksidanların kullanımı ile dislipidemi tedavisini önermektedir (13).

Tablo 3:Tedavi Seçenekleri:

<p>İnsülin direnci tedavisi</p> <ul style="list-style-type: none">- Ağırlık kaybı- İnsülin duyarlılığının artırılması (metformin, thiazolinedione)- Hiperlipidemini azaltılması (statin, fibrat, Omega-3 yağ asitleri)
<p>Oksidatif stresin tedavisi</p> <p>Antioksidanlar:</p> <p>Vitamin E</p> <p>Diğer vitaminler</p> <p>Betain</p> <p>N- Asetil Sistein</p> <p>Lesitin</p> <p>Silymarin</p> <p>Beta karoten</p>
<p>Hepatoprotektif ajanlar (Ursodeoksikolik Asit (UDCA)) ile tedavi</p>
<p>Demirin azaltılması</p>
<p>Karaciğer tranplantasyonu</p>

Kaynak 59,68'den alınmıştır

2.3.7.1 İnsülin Direnci Sendromunun Tedavisi

2.3.7.1.1 Ağırlık Kaybı

NAFLD'ın tedavisinde en önemli basamaklardan biri ağırlık kaybı, diyet içeriğinin düzenlenmesi ve egzersiz programı uygulanmasıdır (11,30,33,69). Öncelikle sözü edilen yaşam tarzı değişikliği ile tedavi sağlanmalı, eğer bu sağlanamıyorsa farmakolojik tedaviye başvurulmalıdır (2).

Obez olan bireylerde %10'luk vücut ağırlığı kaybıyla beraber transaminaz düzeylerinde ve hepatik steatozda azalma görülür. İdeal vücut ağırlığı %30'un üstünde olan hastalarda haftada 0,5-1 kg vücut ağırlığı kaybı olacak şekilde beslenme planı yapılması önerilir. Egzersiz; viseral yağ dokusunu azaltmak ve ağırlık kaybının sürekliliğini sağlamak için tedavinin bir parçası olmalıdır, ayrıca insülin duyarlılığını da artırır. Obez hastalarda diyet ve egzersiz tedavisinin karaciğer fonksiyon testlerinin (KCFT) üzerindeolumlu etkisi vardır. Hızlı ağırlık kaybı periferik yağ dokusundaki karaciğere gelen yağ asitlerini arttırarak mevcut karaciğer hasarının kötüleşmesine neden olabilir. İştah azaltmaya yönelik ilaç alımında yan etkileri düşünülerek karar verilmelidir. Sağlık otoriteleri tarafından onay verilmiş phentermine, sibutramine ve orlistat ağırlık azalıda etkileri olsa da NAFLD için kanıtlara ihtiyacı vardır (27,33,56).

Klinikte yapılması gereken, etkinliği kanıtlanmamış ilaçları kullanmak değil, diyet ve egzersiz programı ile hastaları ideal ağırlığına indirmek ve eşlik eden metabolik bozuklukların tedavisini sağlamaktır. Bunun dışındaki yöntemler klinikte pratik olarak değil klinik araştırmalarda kullanılmalıdır (25).

2.3.7.1.2 İnsülin Duyarlılığının Arttırılması

İnsülin direnci NAFLD'nin patofizyolojisinde birinci darbeyi oluşturduğu için tedavide insülin direncini azaltan ajanların kullanımı dikkat çekmektedir. Nonalkolik steatohepatit tedavisinde metformin, tiazolidinedionlar ve inkretin mimetikleri en çok araştırma yapılan antidiyabetik ajanlardır (13). ABD Diyabet Önleme Programında elde edilen verilere göre hem yaşam tarzı değişikliği müdahalesi hem de insülin duyarlılığını arttıran ilaçlar, metformin kullanımı NAFLD gelişimini engellemektedir (70).

Thiazolidinedionlar (TZD) moleküler hedefi, bir transkripsiyon faktörü olan PPAR-g (peroksizom proliferatör-aktive reseptör gama)'dır. Trigliserid düzeyleri ve serbest yağ asit düzeylerini azaltarak, yağ, kas ve karaciğer de insülin duyarlılığını

arttırır (71). Troglitazon ciddi karaciğer toksitesinden dolayı piyasadan kaldırılmış olup, rosiglitazon ve pioglitazon insülin duyarlılığı ve aminotransferazları iyileştirici etkisinden dolayı kullanılmaktadır (68).

Metformin insülin duyarlılığını arttırmada sık kullanılan ilaçlardandır (29). Hepatositlerdeki insülin etkisini arttırarak hepatik glukoneogenezi baskılamaktadır ve TNF- α düzeylerini azaltarak insülin ihtiyacını azaltmaktadır (57,68).Yapılan bir çalışmada NASH olgularında 24 hafta boyunca izlenmiş, 2x850mg metformin verilmiş sonucunda insülin duyarlılığı, serum ALT ve AST düzeylerinde iyileşme görülse de nekroinflamutuar aktivite ve fibrozis skorlarında gerileme görülmemiştir (29). Bu ilacın laktik asidoz etkisinden dolayı kullanımında dikkatli olunmalıdır (57).

İnkretin mimetleri glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukoz bağımlı insülinotropik peptid (GIP) olarak adlandırılırve nonalkolik steatohepatit tedavisinde az çalışılmış olmasına rağmen umut vaat etmektedir. Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonisti olarak görev yapan liraglutide ve exenatide'in insülin duyarlılığında ve serum glikoz seviyelerinde iyileşme sağlar ve vücut ağırlığında azalmaya neden olur (13).

2.3.7.1.3 Hiperlipideminin Azaltılması (Lipid Düşürücü Ajanlar)

NAFLD'de hipertriglisemi ve düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein(HDL) düzeyleri görülebilir ve de NASH'ta sıklıkla hipertriglisidemiye rastlanır. Hepatik lipid homeostaz bozulacağından dolayı tedavisinde lipit düşürücü ilaç verilmesi NAFLD prognozunda düzelmelere neden olabilir(9,37).Birçok pilot çalışmada lipid düşürücü ajanların etkinliği test edilmiştir. Antilipidemik ajanlar atorvastatin, fenofibrat, klofibrat, gemfibrozil, pravastatin ve omefa-3 yağ asitleridir (13,57,67).

Kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan 3-hidroksi 3-metil glutarik koenzim A'yı (HMGCoA) statinler tarafından inhibe edilir. Bunun haricinde antiinflamatuvar ve antifibrinojenik etkileri nedeniyle de NAFLD tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Transaminazları yükselttiğinden dolayı da klinikte şüpheye yaklaşmıştır (55).Pilot bir çalışmada 1 yıl boyunca klofibrat ile tedavi edilmiş sonucunda klinik, biyokimyasal ve histolojik olarak bir değişim görülmemiştir (30). Gemfibrozil ile yapılan çalışmalarda ise klofibratların aksine sadece yüksek VLDL seviyelerinde düşme değil, ayrıca periferik dokularda lipolizi önleyerek serbest yağ asitlerinin karaciğere akımını azaltmaktadır. Atarvastatin ile yapılan çalışmalarda ise

biyokimyasal belirteçlerde düzelme, steatozda, nekroinflamatuvar aktivitelere ve fibroziste gerileme görülmüştür. Ezetimib son dönemlerde gündemde olan intestinal kolesterol absorpsiyonunu inhibe eden ilaçlardandır. Obez ratlarda 2007 yılında yapılan çalışmada insülin rezistansı, steatozda ve fibroziste iyileşme sağlanmıştır (29,56,57).

Omega 3 yağ asitleri kan trigliserit düzeyini ve karaciğerde depolanan yağ miktarını azaltır. Ayrıca vücuttaki enflamasyonu azalttığından ve de hepatoprotektik etkisinden dolayı NAFLD tedavisinde etkinliği artmaktadır (72). NAFLD hastalarda steatozu, karaciğer enzimlerini ve kan lipit düzeylerini optimize etmede faydalı etkiye sahiptir (73).

2.3.7.2 Oksidatif Stresin Tedavisi

NASH patogenezinde oksidatif stres en önemli faktörlerden biridir. Birçok reaksiyon serbest radikaller tarafından etkilenerek sitokinlerin ekspresyonuna, histolojik inflamasyona ve sonucunda fibrojenze ve apoptoz ya da nekrozla hücre ölümüne neden olmaktadır. Patogenezinde P450E1 gibi enzim aktivasyonu, karaciğer dokusundaki birikimi, serbest radikallere bağlı hepatosellüler hasarın olması tedavide antioksidanların kullanılabileceği fikrini ortaya koymuştur (5).

NASH'lı hastalarda endojen bir antioksidan olan vitamin E'nin kullanımının oksidatif stresi azaltma yolunda faydalı olacağı düşünülmüştür (5,55). Vitamin E'nin iyi tolere edilir ve ucuz olması tedavide cazip hale gelmesini sağlamıştır. Karaciğer yağlanması olan bazı hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda Vitamin E'nin karaciğer enzimleri üzerinde iyileştirici etkisi olduğu tespit edilmiştir (37). Vitamin E ile obez çocuklar üzerinde yapılan çalışmada 400-1200 İÜ (internasyonal ünite) E vitamini verilmiş sonucunda transaminazlarda düzelme ve karaciğer ekojenitesinde azalma görülmüştür. Başka bir çalışmada ise 16 hasta 6 ay boyunca takibe alınmış, 400mg/gün E vitamini verilmiş, biyokimyasal ve ultrasonografik düzelme kaydedilmiş fakat fibroziste düzelme olmamıştır. E ve C vitaminin birlikte verildiği bir çalışmada 6 ay boyunca takip edilmiş, fibroziste düzelme saptanmış, inflamasyon ve ALT seviyesinde değişiklik saptanmamıştır (57). E ve C vitamini kombinasyon tedavisinde güvenli, ucuz ve etkili bir seçenek olduğu, uzman kontrolünde kullanılabileceği bildirilmiştir (63).

Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) yoğun araştırmalara rağmen NAFLD için bir öneride bulunmamıştır, fakat PIVENS (Placebo for the Treatment of Non-Diabetic Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis) çalışmasına göre uygulanan standart ise 800IU/gün E vitamini tedavisidir (63).

Betain S-adenozil metioninin bir öncüsü olup, metioninin metabolik siklusunun normal bir komponentidir. Hepatoprotektif olmasından dolayı NASH tedavisinde rolü olabileceği düşünülse de uzun süreli prospektif çalışmalarla etkinliği kanıtlanması gerekmektedir (55,74). N-Asetil sistein, glutatyonun ön ilacıdır. Glutatyon serbest radikalleri indirgeyerek inflamasyonu önler. Karaciğerde glutatyon düzeylerini artırıp, oksidatif stresten korur. Yapılan bir çalışmada (biyopsi kontrollü) 3 ay süreyle hastalar takip edilmiş, sonucunda enzimatik ve histolojik düzelme sağlandığı belirtilmiştir (5,74). Henüz E ve C vitaminleri, N-Asetil sistein, betain gibi oksidanların etkinliği kanıtlanmış değildir (67).

2.3.7.3 Hepatoprotektif Ajanlar ile Tedavi

Ursodeoksikolik Asit (UDCA): İnsanda fizyolojik olarak bulunan tersiyer bir safra asidi olan Ursodeoksikolik Asit (UDCA) immünodülatör, direkt sitoprotektif ve antiapoptotik etkiye sahiptir (9,5). UDCA nükleer farnezoid X-reseptör aracılığıyla insülin duyarlılığını artırır, GLP- sekresyonunu stimüle edip NAFLD’nda antioksidatif defans sistemini güçlendirirken, NASH’li hastalarda adiponektin seviyelerini düzelterek hepatosit apoptozunu azaltır. Karaciğer fonksiyon testlerini ve histolojik görüntüyü düzelttiği söylene de bazı çalışmalar bu verileri destekler nitelikte değildir (55). NASH tedavisinde kullanılan ilaçlardan hakkında en çok araştırma yapılandır (5).

Kolesterol taşı ve NASH bulunan 24 hastaya 12 hafta süresince UDCA tedavisi uygulanmış sonucunda transaminazlarda ve karaciğer yağ miktarında azalma görülürken, inflamasyon ve fibrojenizde bir değişim saptanmamıştır (5). Yapılan çift kör randomize bir çalışmada ise gruplar arasında biyokimyasal ve histolojik olarak anlamlı farklılıklar bulunmamıştır (29). Randomize kontrol çalışmaları ile UDCA’nın NASH’ta etkinliği teyit edilmelidir (30).

2.3.7.4 Demirin Azaltılması

NASH patogeneğinde demir oksidatif stres ve hepatik fibrozis üzerinde rol oynar. Bu hastalarda hiperferritinemi ve hafif demir yüksekliğine sıklıkla rastlanır.

Bundan dolayı demirin azaltılması bu hastalar için önem teşkil edebilir. Yapılan çalışmalar bunu desteklemektedir (5).NAFLD olan hastalarda flebotomi ile demirin azaltılması sonucunda transaminazlarda düşme ve histolojik olarak düzelme tespit edilmiştir (56,57).Desai ve Chioreon, 8 hasta üzerinde yaptığı çalışmada flebotomi sonrasında ALT değerlerinde iyileşme saptanmıştır. NASH'da flebotominin etkisini değerlendirmek için daha ileri tetkikler yapılmalıdır (30).

2.3.7.5 Karaciğer Tranplantasyonu

Karaciğer transplantasyonu yapılanların %1 kadarı NASH ve portal hipertansiyon, assit, ensefalopati ve hepatorenal sendrom gibi komplikasyonlar gelişmesine neden olan yağlı karaciğer hastalarına yapılmaktadır (5). NASH'a bağlı gelişen sirozda karaciğer transplantasyonu endikedir ve karaciğer transplantasyonunun en yaygın 3. endikasyonudur (13,30,57). Fakat eşlik eden hastalıklar karaciğer transplantasyonunu sınırlamaktadır (13).Amerika'da karaciğer tranplantasyonuna giden hastaların %3'ü NASH'e bağlı son dönem karaciğer yetmezliği gelişmesi sonucudur (57).Yapılan çalışmalarda hastaların çoğunda transplantasyon sonrası NASH tekrarladığı göz önünde bulundurulmalıdır (5,13,56,57). Buna dayanarak NASH'de karaciğer transplantasyonunun yararlı olmayacağı düşünülmektedir (5,30).

2.3.7.6 Bariatrik Cerrahi

Bariatrik cerrahi morbid obezlerde mevcut en etkili ağırlık kaybı tedavisi olarak görülmektedir. Bu ameliyatlar sonrası gerçekleşen hızlı ve büyük oranda ağırlık kaybının hepatik inflamasyonu ve fibrozisi artırarak NAFLD'in prognozunu kötüleştiriceğine inanılmaktadır, fakat güncel verilere göre bariatrik cerrahi sonrası ağırlık kaybı steatoz, inflamasyon ve fibrozusu iyileştirdiği düşünülmektedir (23,75).

Bariatrik cerrahi sonrası ağırlık kaybı ilekaraciğerde faydalı metabolik etki oluşur, bunlar hepatik glikoz üretimi, hepatik VLDL-TG sekresyonu, hepatik inflamasyon ve fibrojenezi regüle eden gen ekspresyonu faktörlerini azaltmasıdır (23).

Clark ve arkadaşlarının (76) Roux-en-y gastrik bypass (RYGB) uygulanan hastalar üzerinde yaptığı çalışmada NAFLD'in karakteristik özelliklerinden steatoz, inflamasyon ve fibroziste iyileşme görülmüştür (76). Dixon ve arkadaşlarının (77), Laparoskopik Ayarlanabilir Mide Bandı (LAGB-Laparoscopic Adjustable Gastric Band) ile yaptığı çalışmada morbid obez hastalarda ameliyat sonrası ağırlık kaybıyla

metabolik sendroma bağı anormal karaciğer histolojilerinde iyileşme ve çözümlenme sağlamıştır (77). Klein ve arkadaşlarının (78), gastrik bypass (GBP) ameliyatı ile indüklenen kilo kaybının NAFLD patogeneğinde ve patofizyolojisinde yer alan metabolik anormallikleri normalleştirdiği ve karaciğer inflamasyonunu ve fibrozisinin ilerlemesiyle ilgili faktörlerin hepatik ekspresyonunu azalttığı gözlenmiştir (78).

Jejunioileal bypass ile yapılan çalışmalarda belirgin ağırlık kaybı söz konusu olmasına rağmen steatozda artma görülmüştür. Gastrik band ve Roux-en-Y gastrik bypass yöntemleri ile yapılan çalışmalarda ise belirgin ağırlık kaybının yanısıra steatoz, enflamasyon ve fibroziste belirgin düzelmelere rastlanmıştır (29).

Nonalkolik steahepatoziste bariatrik cerrahi güvenilir olarak görünse de primer tedavi olarak değerlendirilmemelidir. Genel cerrahi risklerinin oluşturabileceği komorbiditeleri de beraberinde getirecektir. Portal hipertansiyonu olan nonalkolik steatohepatik ile ilişkili siroz veya ilerlemiş kronik karaciğer hastalarında yüksek perioperatif risk sebebiyle bariatrik cerrahi uygulanmaması gereklidir (13).

Amerika Gastroenteroloji Derneği, Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği ve Amerikan Gastroenteroloji Koleji'nin hazırladığı Klinik Uygulama Rehberi'nde nonalkolik steatohepatit tedavisinde özellikle bariatrik cerrahi düşünülmesi konusunda henüz erken olduğu belirtilmiştir. Yararları ve risklerinin değerlendirildiği randomize kontrollü ve uzun dönem takipli çalışmalara ihtiyaç vardır (13). Morbid obez hasta grubunda ve medikal tedavilere yeterli yanıt alınmadığı durumlarda iyi bir alternatif tedavi yöntemi olarak düşünülmektedir (29).

2.3.7.7 Beslenme Desteği

Karnitin ve/veya kolin eksikliği VLDL sekresyonunu ve yağ asidi oksidasyonunu azaltır, böylece steatoz ve NASH gelişimine sebep olabilir. Uzun dönem total parenteral nütrisyon (TPN) alan hastalar risk altındadır. Karaciğer enzimleri yüksek olan hastalarda TPN ile beraber karnitin verildiğinde transaminaz enzimlerinde düşme görülmüştür (56,63).

2.3.7.8 Diğer Tedavi Yaklaşımları

Metronidazol, aminoasitler ve glukagon ile tedavi sonucunda olumlu sonuçlar bildirilse de hasta sayısının az olmasından dolayı veriler yorumlama açısından yeterli

değildir (5). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığına bağlı olan kronik böbrek hastalığı, kalp yetmezliği ve hipertansiyonun tedavisinde Anjiyotensin reseptör blokerleri rutin olarak kullanılmaktadır. Obez farelere uygulandığında hepatik sirozun azalmasını sağlayarak hepatik stellat hücre aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (13).

Obezite ve diyabetik olmayan hastalarda da NAFLD görülmektedir. Bunun nedeni barsaktaki bakterilerin aşırı çoğalmasından kaynaklı olabilir. Barsak florasının ürettiği amonyak ve asetaldehit gibi toksik maddelerin karaciğer üzerindeki toksik etkilerinden kaynaklanmaktadır. Üretilen bu maddeler karaciğerde metabolize olmaktadır ve endotoksin aracılığıyla salınan sitokinler Kupfer hücrelerinin hiperplazisine yol açar. Probiyotikler canlı mikroorganizma olup barsakların sağlıklı olmasını sağlar, intestinal bakteriyal enzimleri, mukozal yapışmayı, epitelyum invazyonunu inhibe eder. Barsakta besinler için yarışı sınırlandırıp antimikrobiyal maddelerin barsak duvarına yapışmasını engeller. Fareler üzerinde yapılan çalışmada bakteriyal aşırı çoğalmanın karaciğerde NASH oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir. Bu bilgilere dayanarak yapılan fare deneylerinde probiyotik tedavi ile hepatik fonksiyon testlerinin ve NASH'ın düzeldiği görülmüştür (55).

Meme kanseri tedavisinde tamoksifen alıp, NASH gelişen hastalarda bezafibrat tedavisinin karaciğer histolojisini önemli düzeyde düzelttiği gösterilmiştir (56).

2.3.8 NAFLD ve İlişkili Hastalıklar

2.3.8.1 Obezite

Dünya'da ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmiş olan obezite; aşırı vücut yağını belirten bir terimdir ve $BKİ > 30 \text{ kg/m}^2$ olarak tanımlanır (79,80,81). Vücudun tüm organ ve sistemlerini etkileyerek çeşitli bozukluklara yol açan önemli bir sağlık problemidir. Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) göre en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilir (82). Günümüzde obezite tanısında ve sınıflandırılmasında birçok yöntem kullanılırken, önerilen beden kütle indeksi (BKİ) ve bel çevre ölçümüdür (80).

Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri BKİ'ye göre obezite sınıflandırılmasını Tablo 4'teki gibi göstermiştir (80).

Tablo 4:Beden Kütle İndeksine Göre Sınıflama:

Sınıflama	BKI (kg/m ²)
Zayıf	< 18.5
Normal	18.5-24.9
Fazla Kilolu	25-29.9
Obezite (1. Derece)	30-34.9
Obezite (2. Derece)	35-39.9
Morbid obezite	≥40

Kaynak 80'den alınmıştır

BKİ'nin en önemli eksikliği obezitenin metabolik komplikasyonları ile alakalı olan vücut yağ dağılımı konusunda bilgi vermemesidir. Santral ya da visseral-abdominal obezite (elma biçimli/erkek tipi), gluteal-femoral obezite (armut biçimli/kadın tipi) ile karşılaştırıldığında metabolik komplikasyonlar açısından daha risklidir. BKİ'ne ek olarak bel çevresi ölçümü de günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (80). Bel çevresi abdominal yağ içeriğinin ölçümünde kullanılan basit ve pratik bir antropometrik ölçüm metodudur (5). Sağlık Enstitüleri tarafından bel çevre ölçüsünün erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88cm'in üzerinde olması artmış risk olarak görülmektedir (83).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının prevalansı, obezite hastalığının görülme sıklığı artışına paralel olarak artış göstermektedir ve en çok çalışanrisk faktörlerinden biridir (13).

NAFLD prevalansı obez hastalarda % 80 iken, normal beden kütle indeksine sahip ve metabolik risk faktörleri olmayan hastalarda %16 oranındadır. Hepatik steatoz,

ile korelasyona sahip olmakla birlikte, visceral apidoz doku (VAT) subkutan yağa göre birim ağırlık bazında daha fazla lipolitik olarak aktif olduğundan visceral obezite ile daha yakından ilişkilidir (81).

NAFLD prevelansı bariatrik cerrahi seviyesindeki şiddetli obez hastalarda %90 oranını aşabilmekte ve bunların %5'i beklenilmeyen siroza sahip olabilmektedir (23).

Abdominal obezite insülin direnci için bağımsız faktör olup NASH oluşumunda yardımcı etken olduğu düşünülmektedir. Abdominal obeziteye sahip hastalar düşük oranda obeziteye sahip hastalara göre karakteristik olarak insülin direncine sahip ve NAFLD daha yaygın olarak mevcuttur (23).

2.3.8.2 Diyabet

Diyabet pankreastan salgılanan insülin hormonunun yetersizliği, yokluğu ve/veya eksikliği sonucu oluşan karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan, kronik hiperglisemiyle karakterize endokrin ve metabolik bir hastalık olarak tanımlanır (84).

Tip 2 diyabet multifaktöriyel bir hastalık olup, vücudun fizyolojik kontrolü insülin konsantrasyonuna düzgün tepki vermediği bir durumdur. Bu nedenle NAFLD ve tip 2 diyabet aynı hastalarda sıklıkla görülebilir (85).Karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusu ile birlikte insüline karşı duyarlılık gösterir. İnsüline bağımlı süreçler; karaciğer glikoz akışını ve metabolizmayı düzenler ve dolayısıyla glisemiye düzenlemiş olur. Tip 2 diyabetlilerde yağlanmanın sebebi insülin yetersizliği veya insülin direncidir(87).

Diyabet ve NAFLD arasında net bir ilişki vardır. Son yıllarda yapılan araştırmalarda NAFLD'nin diyabet gelişimini öngördüğünü ve bunun tersinin ve de her iki durumun diğerinin progresyon faktörü olarak işlev gördüğünü göstermiştir. Diyabet ve NAFLD'in birleşimi kısmen ortak bir zemin olmasına rağmen diyabetin spesifik patojen mekanizmalar yoluyla NAFLD ile etkileşime girmesi olasıdır (86).Tip 2 diyabet karaciğer hastalığı gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Tip 2 diyabet hastalarının %80'inde fazlasında karaciğer yağlanması bulunur (47). Tip 2 diyabeti olan NAFLD hastaları ile bu hastalığı olmayanlar ile karşılaştırıldığında NASH gelişme riski 2,6 kat daha fazla bulunmuştur. Bu risk vücut ağırlığı arttıkça artar (85).

İnsülin direnci tip 2 diyabet ve hepatosteatoz gelişiminde ana patolojik mekanizmadır (87). İnsülin direnci olan bireylerde hiperinsülinemi ve hiperglisemi, lipid alımında ve salınımında dengesizliğe neden olmaktadır. Bunun sonucunda karaciğer yağlanması artmakta ve ilerlemektedir. Hepatik yağ toplanması tip 2 diyabette major bir etkiye sahiptir. Karaciğerdeki basit yağlanmanın seviyesinin yanı sıra NASH, fibrozis, siroz ve HCC'deki progresif karaciğer harabiyetine de katkıda bulunur (28).

Bozulmuş glukoz metabolizması, karaciğer patolojisi ilerledikçe daha belirgin hale gelmektedir. Siroz olan hastaların % 96'sında bozulmuş glikoz toleransı (IGT) vardır (88). Tip 2 diyabetli olan hastaların çoğu aynı zamanda obez olduklarından dolayı hepatosteatozun obeziteden mi diyabetten mi kaynaklı olduğunu saptamak kolay değildir (87).

Miele ve arkadaşlarının (89) Tip 2 diyabet hastalarını, kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucunda HCC gelişme riskini 3 kat fazla bulmuştur (89). Tip 2 diyabeti olan NAFLD hastalarının karaciğer ile ilgili ölüm riski 22 kat fazladır (85). Tip 1 diyabette NAFLD hakkındaki veriler daha az kapsamlı olduğu için kesin bir bilgi söz konusu değildir (92). Tip 1 diyabette yağlanmanın sebebi hiperglisemi ve insülin yokluğu ile yağ dokusundan yağ asidi serbestleşmesinin uyarılmasıdır (87). Tangher ve arkadaşlarının (90) yaptığı bir çalışmada 250 tip 1 diyabet hastasının ultrason ile görüntülenmesiyle prevalansı %44,4 olarak bulunmuştur (90).

2.3.8.3 Hiperlipidemi

Kolesterol hücre membranlarının yapısal bir komponentidir. Kolesterolün büyük bir kısmı düşük dansiteli lipoproteinler, endojen trigliseridler ve çok düşük dansiteli lipoproteinler ile taşınması sağlanır. Lipid metabolizmasının bozukluğuna bağlı olarak hiperlipidemi gelişir (91).

NAFLD sahip olan hastalarda dislipidemi aterojeniktir. Artmış serum trigliserit ve azalmış HDL-kolesterol düzeyleri ile karakterize bir durumdur. NAFLD hastalarında LDL kolesterol düzeylerinde farklılık olmasa bile partiküllerinin alt gruplarında farklılıklar vardır. Yapılan çalışmalarda bu hastalığa sahip olan kişilerde aterojenik olan yüksek okside LDL-kolesterol seviyelerinde farklılık bulunmuştur. Ayrıca HDL-kolesterol alt fraksiyonlarında da önemli farklılıklar vardır (23).

Hiperlipidemi hastalarında NAFLD sıklığı %20-92 arasında olduğu bildirilmiştir. Gündüz ve arkadaşlarının (92) Malatya ve çevresinde NAFLD olan hastaların etiyolojik faktörlerini araştırmak için yaptığı çalışmaya 112 hasta katılmış olup 97'sinde (%88,6) hiperlipidemi tespit edilmiştir (92). Yine yapılan başka bir çalışmada basit yağlanması bulunan 60 hastanın %88,3'ünde hiperlipidemi tespit edilmiştir (5). Hiperlipidemi olan hastalarda NAFLD normal popülasyona göre 5,6 kat daha fazladır (57). NASH'lı hastalarda suçlanan temel etkenlerden biri hiperlipidemidir. Özellikle trigliserit yüksekliği ile karaciğer yağlanması doğru orantılı artış göstermektedir (93). Yayınlanmış serilerde NASH'lı hastalarda hiperlipidemi %20-81 oranında saptanmıştır (57).

2.3.8.4 Hipertansiyon

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre hipertansiyon; sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması olarak tanımlanmaktadır (94). Yaşlı popülasyonun artışı, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde obezitenin giderek yaygınlaşması günümüzde hipertansiyonun toplumundaki görülme sıklığında artışa neden olmaktadır. Bazı toplumlarda aşırı tuz tüketimi önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Toplum genelindeki prevalansı %30-45 iken yaşla birlikte artış gözlenmektedir (94).

NAFLD hastalarında hipertansiyon gibi metabolik anormallikler sıkça rapor edilmektedir (42). NAFLD olan hastaların %30-70'inde hipertansiyon görülmektedir. Bedgoni ve arkadaşlarının (96) genel popülasyon üzerinde yaptığı çalışmada NAFLD'in sistolik hipertansiyon ile ilişkili olduğunu bulmuştur (96). Türkiye'de Elazığ kent toplumunda yapılan bir çalışmada NAFLD sıklığı hipertansiyonu olan kişilerde daha sık saptanmıştır (43).

Sirozda portal hipertansiyon en sık görülen bulgulardandır ve karaciğer hastalıklarında artmış morbidite ve mortaliteden sorumludur. Amerika Birleşik Devletlerinde son dönem karaciğer yetmezliği olan karaciğer transplantasyonundaki hastalar arasında portal hipertansiyon en önemli komplikasyonlardandır (18).

Metabolik sendrom özelliklerinde olduğu gibi sistemik hipertansiyon NAFLD'in ilerlemiş formlarıyla bağımsız olarak ilişkilidir. NASH'ın göstergesi olarak

düşünülebilir (23). NAFLD için risk faktörlerinden olan hipertansiyon tedavinin önemli bir parçasını oluşturmalıdır (27).

2.3.8.5 Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glikoz intoleransı veya diyabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopati olarak tanımlanmaktadır. Metabolik sendromun yetişkin popülasyonda prevalansı %22 olarak bildirilmektedir (97).

NAFLD genel insidansı obezite ve metabolik sendrom ile birlikte artmaktadır. Metabolik sendromlu hastaların %80'inde NAFLD görülürken; NAFLD olan hastaların %90'ında metabolik sendrom olduğu düşünülmektedir (98).

NAFLD, metabolik sendrom ile ilgili en yaygın eşlik eden hastalıklardan biri olup günümüzde NAFLD metabolik sendromun karaciğerdeki ortaya çıkışolarak görülmektedir (85). NAFLD'in gelişiminde insülin direncinin belirleyici rolü olduğundan metabolik sendrom ile yakından ilişkili bir konuma getirmektedir. Karaciğer yağlanması saptanan olguların çoğunda metabolik sendromla ilişkili diğer klinik problemlerin de varlığı gözlenmektedir (21).

NAFLD ile ilgili metabolik risk faktörleri Tablo 5'te özetlenmiştir. Metabolik sendrom minimal kriterlerinin %80'inin NAFLD hastalarında görüldüğü gözlenmiştir (23).

Tablo 5: NAFLD ile İlgili Metabolik Risk Faktörleri

Bel çevresi ölçüsü	Erkeklerde >102 cm Kadınlarda >88 cm
Düşük yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL)	Erkeklerde <40 mg/dl, Kadınlarda < 50 mg/dl
Hipertrigliseridemi	≥150 mg/dl veya Fibrat tedavisi altında olma
Hipertansiyon	Arteriyal kan basıncı ≥ 130/85 mmHg veya Hipertansif ilaç tedavisi alma
Hiperglisemi	Açlık kan şekeri ≥ 110 mg/dl

Kaynak 23'ten alınmıştır

2.3.8.6 Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıklar kronik hastalıklar içerisinde önemli bir yere sahip olup dünyada ve ülkemizde morbidite ve mortalite en önemli nedenlerinden biridir (99).

NAFLD kardiyovasküler hastalıklar ile güçlü bir ilişki içindedir (47). Yanı sıra kardiyovasküler hastalıkların gelişmesinde artmış bir risk faktörüdür (57). Pek çok çalışma da NAFLD olan hastaların daha yüksek ateroskleroz prevalansı olduğu gösterilmiştir (23). Yapılan çalışmalarda NAFLD'in KVH ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdiği ortaya konulmuştur (100).

NAFLD ile KVH riski arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla yapılan çalışmalar da farklı sonuçlar ortaya konulmuştur. Başlangıçta öne sürülen “NAFLD olanlar bireylerde KVH riski artmıştır” hipotezini destekleyen çalışmaların yanında, son

yıllarda sadece NAFLD'in KVH riskini artırmadığını, NAFLD'de metabolik sendrom (MetS) risk faktörleri varlığında KVH riskinin arttığını ortaya koyan çalışmaların varlığı olsa da kesin bir yargıya ulaşılmamıştır (35).

Targher ve arkadaşlarının yayımladıkları derlemede NAFLD ve KVH patogenezinde ortak metabolik ve protrombotik inflamatuvar faktörler ile benzer moleküler olayların birlikte rol oynadığını belirtmişlerdir. Bundan dolayı artmış KVH riskinin NAFLD'in doğrudan sonucu değil, ikincil olabileceği vurgulanmıştır (101).

NAFLD, majör vasküler olaylardan kaynaklanan mortalite ve morbidite de dahil olmak üzere kötü kardiyovasküler sonuçların risk faktörü olabileceği düşünüldüğünden NAFLD hastalarının daha dikkatli gözetim ve erken tedavi müdahalelerinden yararlanılabilir. NAFLD ile KVH ile ilişkili patofizyolojisini anlamak ve NAFLD 'deki genetik özelliklerin MetS'le ilişkili NAFLD ile aynı kardiyovasküler riski taşıyıp taşıyamadığını değerlendirebilmek için bu konuda yapılmış daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (102).

2.3.8.7 Polikistik Over Sendromu (PCOS)

Patofizyolojisinde insülin direncinin önemli rolünden sonra üreme ve metabolik bir bozukluk olarak yeniden tanımlanan premenapozal kadınlarda en sık görülen endokrinopatiklerden biri olan PCOS hastalarında NAFLD prevalansı arttığı bulunmuştur (103). PCOS'lu kadınların %50-80 arasında insülin direnci (İR) görülmektedir (23).

PCOS ana özelliği olan obezite özellikle santral obezite ve insülin direnci NAFLD ile ilgili temel faktörler olduğu düşünülmektedir. PCOS'un ana özelliği olan ve insülin direnci ile ilişkili olan andojen fazlalığının NAFLD gelişmesinde ilave bir faktör olacağı düşünülmektedir (103). PCOS ve NAFLD ortak olarak DM, IR, MetS ile ilişkilidir. Rocha ve arkadaşlarının (105) yaptığı çalışmada PCOS'lu kadınlarda NAFLD prevalansının yüksekliği insülin direnci ve obezitenin yanı sıra serum andojen düzeyleri ile de ilişkili olduğunu saptamıştır (105).

MetS PCOS'lu hastaların %28-46'sında görüldüğünü ve NAFLD MetS'in hepatik ifadesi olarak düşünüldüğünde PCOS ve NAFLD arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Romanowski ve arkadaşlarının (106) yaptığı çalışmada PCOS'lu hastaların %25 NAFLD olduğu saptanmıştır (106). Yapılan bir çalışmada ise PCOS'lu

kadınların %55'inin hepatik steatoz ve insülin direnci skoruna (HOMA-IR) sahip olduğu bulunmuştur (23).

Diyet, ağırlık kaybı ve egzersiz gibi yaşam şekli değişiklikleri NAFLD olan PCOS hastaları için en uygun terapötik girişimdir (103).

2.3.8.8 Hipotroidi

Hipotroidi yaşam boyu sağlığı etkileyen endokrin sistemin yaygın bir hastalığıdır. Troid hormonları vücut ağırlığı, lipid metabolizması ve insülin direncinin düzenlenmesinde yer alır. Bu açıdan bakıldığında NAFLD ve NASH patogeneğinde troid hormonlarının rol oynayacağı düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda hipotroidizm yaygınlığının NAFLD'lı hastalarda %15-36 arasında olduğu belirtilmiştir. Hipotroidizmin NAFLD ve NASH eşlik eden metabolik anormallikler ile ilişkili patofizyoloji net değildir. Bu konuda birçok mekanizma düşünülmektedir. Troid disfonksiyonu obezite, insülin direnci, hiperlipidemi gibi metabolik sendromun önemli bileşenleri ile ilişkilidir. NAFLD ve NASH'in MetS ve insülin direncinin hepatik özelliği olduğu düşünülürse hipotroidizm ile de bağlantılıdır (108, 109).

Tiroid fonksiyonunun nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının (NAFLD) çeşitli risk faktörleri ile ilişkilidir. BanoA ve arkadaşlarının (110); 9419 katılımcı ile yaptığı çalışmada düşük tiroid fonksiyonu artmış NAFLD riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Yüksek TSH seviyeleri, NAFLD'de klinik olarak anlamlı fibroze sahip olma riskiyle ilişkili bulunmuştur. Ötiroidizm ile karşılaştırıldığında, hipotroidizm 1.24 kat daha yüksek NAFLD riski ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, NAFLD riski, hipotroidizmden hipertiroidiye kademeli olarak azalmıştır (110)

Yapılan bir çalışmada ise hipotroidili hastalarda NAFLD prevalansının yanı sıra ALT düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur. Artan serum ALT düzeyleri NAFLD'nin vekil biyobelirteci olup NAFLD ile hipotroidizm arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır (108).

Troid fonksiyon bozukluğu ile NAFLD mekanizmasını açıklığa kavuşturmak için adipositokinler ve hipotroidizm arasında ilişkili olduğuna dair çalışmalar vardır. Örneğin leptin; obezite vakalarında görülen, karaciğer kollajen sentezini indirebilen ve hepatik insülin direncini arttıran, iştahı düzenleyen bir adipositokindir. Hipotroidi

hastalarında leptin seviyesi artmıştır, bu bağlamda NAFLD ve NASH gelişiminde sorumlu olduğu düşünülmektedir (108).

Hipotiroidizm NASH'lı hastalarda olmayanlara göre daha yaygın bulunmuştur (23). Padagala ve arkadaşlarının (109)yaptığı çalışmada NAFLD'si olan hastalarda mevcut anormallikleri kötüleştirebileceğini ve NAFLD'li hastalarda NASH prevalansını arttıracığı saptanmıştır (109).NAFLD ve hipotiroidizm arasındaki ilişkiyi güçlendirmek için daha fazla prospektif kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır. Troid hormon türevlerinin NAFLD'ye karşı koruyucu etkiye sahip olduğu ve NAFLD için umut verici tedavi olduğu düşünülmektedir (108).

2.3.8.9 Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı (CKD) yüksek morbidite, mortalite ve sağlık bakım masrafları ile sonuçlanan ciddi bir sağlık sorunudur. Aynı zamanda NAFLD de tüm dünyada artan bir halk sağlığı sorunu olması ve metabolik sendrom ile ilişkisi kronik böbrek hastalığı gelişmesinde ve ilerlemesinde rolü olabileceği konusunda bilgiler vardır. The Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) 9 yıllık süre boyunca metabolik sendromun CKD riskinin artmasına neden olabileceğini açıklamıştır (111).

NAFLD hastalarının %90'ından birden fazla metabolik sendrom komponenti görülmekte ve %35-75'i tanı ölçütlerini karşılamaktadır. Bu durumda NAFLD hastalarında böbrek fonksiyonların azalması şaşırtıcı değildir. Yapılan birçok çalışmada var olan kısıtlamalara rağmen veriler NAFLD ve CKD riski arasında anlamlı ilişki bulmuştur (112). Sinn ve arkadaşlarının (113)yaptığı çalışmada artmış CKD riskinin NAFLD şiddeti ile kademeli olarak arttığı saptanmıştır. NAFLD ve CKD ilişkisi hakkında yapılan kohort çalışmaları sınırlıdır. Yağlı karaciğer hastalığının böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisi düşünülerek böbrek fonksiyonları düzenli olarak izlenmesi gerektiği düşünülmektedir (113).

2.3.8.10 Kanser

NAFLD son zamanlarda gastrointestinal sistem kanserleri özellikle hepatoselüler karsinom (HCC) ve kolorektal kanser için bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (114). Özellikle son zamanlarda NAFLD'in HCC'nin önemli bir

nedeni olacağı konusunda artan bir görüş vardır. NAFLD ile ilişkili HCC hastalarının diğer HCC hastalarına göre daha kötü prognoz göstermektedir (115).

NAFLD hastalarında ikinci ölüm nedeni gastrointestinal (karaciğer, kolon, yemek borusu, mide ve pankreas) ve ekstra intestinal bölgelerindeki (erkeklerde böbrek, kadınlarda meme) maligniteden kaynaklıdır (116).

NAFLD, geleneksel olarak metabolik sendromun karaciğerde ortaya çıkışı olduğu düşünülürse ve metabolik sendromlu kişilerde kanser riski arttığı da buna eklenirse NAFLD'in kanser için risk faktörü olduğunu kanıtlar(116). Bundan yola çıkarak Hwang ve arkadaşları (117) NAFLD ve kolorektal adenomatoz polip ile ilişkisini araştırmış ve ilişki olduğunu ortaya koymuşlar. NAFLD prevalansı adenomatoz polip grubunda %41,5, kontrol grubunda ise %30,2 bulunmuştur (117).

Yakın tarihli yapılan bir çalışmada 6 aylık süre içinde üst endoskopi geçiren 1840 hastada NAFLD ve gastrik kanser arasında bağlantı olduğu anlaşılmıştır. Sınırlı sayıda konulan gastrik kanserli olgularda NAFLD prevalansı yüksek bulunmuştur (116).

Wongjarupong ve arkadaşları (114) yaptığı çalışmada NAFLD'in kolanjiyokarsinoma (CCA) için potansiyel olarak riski arttırdığını saptamışlardır. Bu ilişkiyi doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (114).

2.3.8.11 Diğer

NAFLD'li hastalarda B₁₂ vitamini ve folat düzeyleri istatistiksel olarak düşük olduğu saptanmıştır (23). Yapılan çalışmada NAFLD olan hastalarda folat ve B₁₂ vitamini az alınması nedeniyle homosistein ve B₁₂ vitamini arasında negatif bir korelasyon olduğunu bulmuştur. Homosistein metabolizması için gerekli vitamin kofaktörleri (B₆, B₁₂, folik asit) eksikliklerinden veya genetik bozukluklarından kaynaklanabilir. Sağlıklı bireylere oranla NAFLD olan bireylerde homosistein seviyesi yüksektir, çünkü hiperhomosisteinemi hücre içi lipit metabolizmasını değiştirir (118).

2.3.9 NAFLD ve Diyet Tedavisi

Günümüzde yaşam kalitesi yüksek bir yaşam sürmek; uzun yaşam sürmek kadar önemlidir. Sağlıklı yaşamak ve oluşabilecek sağlık risklerini en aza indirmek için temel etkenler; beslenme ve fiziksel aktivitedir (119).

Besinlerin doğal yollarla hastalıkları önlenmesinde ve tedavisinde etkinliğinin bilimsel olarak ortaya konulması ile birlikte son yıllarda sağlığımızın korunmasında beslenme desteğinin önemi artmaktadır. Bu bağlamda WHO'nun kronik hastalıkların önlenmesinde beslenme hedeflerini belirlediği raporu 2003 yılında yayınlamıştır ve Tablo 6'da gösterilmektedir (3).

Tablo 6:Kronik Hastalıkların Önlenmesine Yönelik Beslenme Hedefleri

Besin ögesi	Toplam Enerjiye Göre oranlar (%)
Total yağ	% 15-30
Doymuş yağ asitleri	<% 10
Çoklu doymuş yağ asitleri	% 6-10
n-6 yağ asitleri	% 5-8
n-3 yağ asitleri	% 1-2
Trans yağ asitleri	<% 1
Tekli doymamış yağ asitleri	Total yağ-(DYA+ÇDYA+TYA)
Total karbonhidrat	% 55-75
Serbest şeker	<% 10
Protein	% 10-15
Kolesterol	<300mg
Sodyum klorür -- Sodyum	< 5g/gün -- 2g/gün
Sebze ve meyveler	≥400g/gün
Toplam diyet posası- nişasta olmayan polisakkaritler	>25g/gün

Kaynak 3'ten alınmıştır

Diyet kompzyonu NAFLD şiddetini etkileyebilen çevresel bir faktördür. Belirli makro ve mikro besin öğelerinin önemi hücre zedelenmesi, fibrozis, iltihaplanma üzerinde etkisi daha fazla olabilir (120).

NAFLD tedavisinin özünü metabolik sendromun önlenmesi oluşturmuş olup ilk olarak risk faktörleri olan insülin direnci, obezite, tip2 diyabet, hiperlipideminin ortadan kaldırılması olmalıdır. Öncelikle seçilecek yöntem; yaşam tarzı dengesinin sağlanması (doymuş yağ ve karbonhidrat alımının azaltılması) ve fiziksel aktivitenin artırılması olmalıdır (29). Yapılan çalışmalarda diyet ile gerçekleşen ağırlık kaybının karaciğer enzimlerinde ve karaciğer steatozunda azalmaya neden olduğu görülmüştür (121).

2.3.9.1 Enerji

Sağlıklı bireylerde enerji gereksinimi bir kişinin belirli ağırlık hedefine ulaşmak için ihtiyaç duyduğu kalori miktarını temsil eder. Beslenme kılavuzları NAFLD için bireysel gereksinime dayalı hipokalorik diyet önermektedir. Yüksek miktarda enerji alımı ve yetersiz enerji harcaması karaciğerde yağ birikmesine neden olabilir. NAFLD olan bireyler sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında daha yüksek enerji aldıkları görülmüştür (121).

NAFLD için enerji gereksinimi kuru ağırlık ve düzeltilmiş ağırlığın kilogramı başına 25-30kkal/kg enerjiverilerek veya Harris Benedict denklemi kullanılarak bazal enerji harcanması hesaplanıp, % 20-40 eklemeye yapılarak hesaplanır (122). Günlük verilecek enerjinin yaklaşık olarak 2000-2500 kkal olarak hesaplanması normaldir. Ancak birey şişman ise günlük enerji miktarı azaltılmalıdır, zayıfsa da enerji miktarı artırılmalıdır (3).

NASH'lı hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada hastaya 1400kkal/gün bir diyet verilmiş ve 3.5kg ağırlık kaybın sonrası karaciğer biyopsisi yapılmış, incelemede karaciğer histolojisinde ve karaciğer enzimlerinde düzelme olduğu görülmüştür (122).NASH'lı hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise %10 ağırlık kaybının hastalık belirteçlerinde düzelme görüldüğü ve ağırlık kaybı büyüklüğünün ALT seviyesi, steatoz derecesi ve histolojik NASH aktivitesi üzerinde etkili olduğu saptanmıştır. NASH'lı hastalarda iyileşme görülmesi için en az %7'lik ağırlık kaybının olması gerektiği vurgulanmıştır. Hastada %7'lik ağırlık kaybı ile steatoz, lobüler inflamasyon, balonlaşma dahil olmak üzere histolojik bulgularda düzelme görülmüştür (121).

Yapılan bir başka çalışmada 1200 kkal (%50 CHO, %43 Protein, %3 Yağ ve 12g lif) içeren sıvı diyet formülü taze sebze- meyve ile desteklenmiştir. Yaklaşık 8kg ağırlık azalmasının hepatik steatoz ve hepatik insülin direncini tersine çevirmiştir. Glukoneogenezi azaltarak, hepatik glukoz üretiminin bazal oranlarının normalize ettiği gösterilmiştir (123).

Günde 500-1000kkal enerji açığı; haftada 0,5-1kg ağırlık kaybına yol açmaktadır. Ağırlık kaybı haftada 1kg geçmemelidir. Ağırlık kaybı 1,5kg'ı aşar ise safra taşı oluşumuna neden olup hastalık riskini arttırabilir. Hızlı ve kontrolsüz ağırlık kaybı hastalık seyrini kötü etkileyebilir ve klinik semptomları kötüleştirir (122).

Ağırlık kaybı en etkili tedavi olmasına karşın, aşırı enerji kısıtlaması ve ani ağırlık kaybı karaciğer hasarında kötüleşmeye neden olabilir. %5 ağırlık kaybı NAFLD için faydalı etkiye sahiptir. Ağırlık kaybının %10 olması; Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü ve Ulusal Diyabet, Sindirim ve Böbrek hastalıkları klinik kılavuzlarında önerilmektedir (121). Karaciğer hastalığı siroza doğru ilerlese istenmeyen kilo kaybını ve yetersiz beslenmeyi önlemek için kalori gereksinimi arttırılmalıdır (122).

2.3.9.2 Karbonhidrat

Diyet karbonhidratları; kompleks karbonhidratlar veya basit karbonhidratlardan oluşmaktadır. Diyet ile alınan karbonhidratlar insülin miktarına, trigliserit konsantrasyonuna ve artan hepatik de novo lipogenez yoluna katkıda bulunur. Fruktoz karaciğer metabolizmasındaki lipogenik potansiyeli nedeniyle azalmış insülin duyarlılığına neden olur. Yetişkinler için toplam enerjinin % 45-65'i karbonhidratlardan gelmelidir. En iyi karbonhidrat kaynakları meyveler, sebzeler, tam tahıllar, baklagiller ve glisemik indeksi düşük besinlerdir. Literatürden elde edilen veriler göre karbonhidratların yüksek olduğu bir diyetin, NAFLD'li hastaların klinik durumlarını kötüleştirilebileceği bildirilmektedir (122). Kontrol edilemeyen karbonhidrat alımı hastalığın prognozunu kötüleştirir. NAFLD tedavisinde düşük karbonhidratlı diyetler tercih edilmelidir. Böylece ağırlık kaybı sağlanır, hepatik trigliserit içeriği azalır ve metabolik parametrelerde düzelme görülür (63,122).

Yapılan bir çalışmada total enerjinin %54'ten fazlasının karbonhidratlardan gelen diyet ile %35'ten az olan diyet karşılaştırılmış sonuçta total enerjinin %54'ten

fazlasının karbonhidrattan geldiği, hastada 6,5 kat daha fazla hepatik inflamasyon riskine sahip olduğu saptanmıştır (23).

Başka bir çalışmada 16 hafta boyunca 750kkal/gün enerji verilerek bir grup %60 karbonhidrat, %25 yağ; diğer grup ise %40 karbonhidrat, %45 yağ içeren düşük enerjili diyet verilip karşılaştırılmış sonucunda eşit ağırlık kaybı yaşamasına rağmen yüksek karbonhidratlı/düşük yağlı diyet alanların daha yüksek ALT düzeyine sahip olduğu saptanmıştır (23). Tam tahılların tüketimi rafine besinlerin tüketimine göre abdominal yağ kütlesinin azalmasında daha etkilidir. NAFLD'li hastalar için, vücut yağının azalması daha önemlidir. Hipokalorik diyetler sırasında karbonhidrat kaynağı olarak tam tahılların kullanımını desteklenmelidir (122).

2.3.9.2.1 Fruktoz

Son yıllarda dramatik bir şekilde karaciğer hastalığı gibi komorbid durumlarda artış gözlenmiştir. Bu durum sadece aşırı beslenmeden dolayı değil aynı zamanda yağ ve karbonhidrat gibi belirli makrobesin öğelerinin fazla alınması, özellikle fruktoz fazla alınması NAFLD gelişimi için risk faktörler olduğu iddia edilmiştir (124).

Fruktozun metabolik hastalıklardaki gelişimindeki rolü ile ilgili veriler endişe vericidir. Son yıllarda fruktoz tüketimindeki artış, tatlandırıcı olarak yüksek fruktozlu mısır şurubu (HFCS) kullanımının artmasından kaynaklanmaktadır. Fruktoz özellikle sanayileşmiş yiyecek ve içeceklerde bulunur. Alkolsüz içeceklere yaygın olarak eklenen fruktoz en önemli kullanım alanıdır. Sofra şekeri sükröz ve HFCS kullanım alanı en önemli tüketim kaynağıdır. Daha az tüketilen kaynağı ise meyve ve baldır (125).

Fazla kalori tüketiminde özellikle rafine CHO ve fruktoz tüketimindeki artış NAFLD prevalansında endişe verici bir artış ile pozitif korelasyon göstermektedir (126,127,128,129,130).

Fruktoz glikoz, glikojen, laktat ve az miktarda da yağ asitlerine dönüşerek metabolize olur. Hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda yüksek fruktozlu diyetlerin hepatik de novo (DNL) lipogenezi uyardığından dolayı hepatik steatoza neden olmaktadır. Glikozdan farklı olarak yüksek fruktozlu diyetler leptin direnci, makrovasküler hastalık ve vasküler inflamasyon gelişimi ile ilişkili olarak hayvanlarda NAFLD gelişmesine neden olur. Fruktoz metabolizması glukoz metabolizmasından

farklı olarak yutma ve daha az doygunluk hissine neden olur. İnsülin ve leptin sekresyonu daha azdır (125).

Yapılan bir çalışmada ultrasonla NAFLD varlığıteşhis edilen 300 kişi arasından seçilen metabolik sendrom, obezite, DM ve hiperlipidemi de içeren risk faktörlerinin elenmiş 30 hasta ile 30 sağlıklı bireyin beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktiveleri değerlendirilmiştir. 3 yıllık takip sonucunda, NAFLD olan kişilerin içeceklerden günlük >50g üzerinde ilave şeker aldıkları belirlenmiş ve meşrubat (şekerle tatlandırılmış) tüketiminin, NAFLD ile ilişkili olduğusaptanmıştır. Tatlandırıcı olarak fruktozun kısıtlanması, fruktozun doğal olarak bulunduğu sebze ve meyvelerin kullanılması önerilmelidir (3). Yüksek miktarda sentetik fruktoz olumsuz metabolik etkilere sahip olmakla beraber kaynağı meyve veya bal olan fruktozun olumsuz etkileri görülmemekte veya daha az olmaktadır. Çünkü bu kaynaklar aynı zamanda fruktoz içermeleri dışında antioksidan, yüksek potasyum, su ve lif kaynağıdır (63).

Karbonhidratın içeriği gibi diyetin posa içeriği de önem taşımaktadır. Posanın glikoz kontrolündeki etkisi insülin reseptör sayısını arttırması, postprandiyal glisemik dolaşımı azaltması ve direkt olarak hepatik glikoz metabolizmasını etkilmesi şeklinde açıklanır (3). Günlük posa gereksinimi 19-50 yaş arası yetişkinlerde; kadınlar için 25g/gün, erkekler için 38g/gün olarak belirlenmiştir. Günlük tüketilmesi gereken tahıl miktarının en az yarısını tam tahıllı besin grubu oluşturmalıdır (63,122).

2.3.9.3 Yağ

Günlük enerjiden gelen yağ miktarı enerjinin %20-35 arasında olmalıdır ve %7'si doymuş yağ asitleri, %12-15'i tekli doymamış yağ asitleri (MUFA) ve de %10'u çoklu doymamış yağ asitlerinden (PUFA) gelmelidir (3,122). Diyetin yağ türü ve miktarının, metabolik kontrol ve komplikasyonların gelişimi açısından önem taşıdığı düşünülmektedir (3).

Yüksek yağlı diyet beslenme modeli ile yapılan birçok hayvan ve insan çalışmasında yağlı beslenmenin hepatik steatoza neden olduğunu gösterilmiştir. Farklı yağ tipleri ile beslenme, NAFLD üzerinde değişik etki göstermektedir (61). Doymuş yağ asitlerinden zengin diyetler karaciğer yağlanmasını arttırmaktadır. NAFLD hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda doymuş yağ asidi alımlarının yüksek olduğu, omega 3 yağ asidi alımlarının düşük olduğu görülmüştür (13). NAFLD sahip

olan bireylerin daha çok doymuş yağ, daha az PUFA, lif ve antioksidan tükettiği saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada total diyet yağı ve hepatik yağ arasındaki ilişki incelenmiş; 2 hafta boyunca eşit enerjili fakat yağdan gelen enerji %16 ve %56 olmak üzere iki şekilde verilmiş sonucunda karaciğer yağlanması düşük yağlı diyetle %20 azalmış, yüksek yağlı diyetle %35 artmıştır. Yağlı karaciğerdeki değişim ile açlık serum insülin konsantrasyonları değişim paralellik göstermiştir (23).

Epidemiyolojik çalışmalar Akdeniz tipi MUFA'dan zengin diyetin kardiyovasküler ve antiinflamatuvar yararlarını göstermiştir. Metabolik sendromda plazma lipit düzeylerini iyileştirmede zeytinyağının (%73 MUFA içerir) faydalı olduğu saptanmıştır. Omega-9 oleik asit diyetle en çok kullanılan MUFA'dır. İnsülin direnci olan bireylerde zeytinyağından zengin diyet glikoz yanıtını ve postprandiyal trigliserid seviyesini iyileştirir ve karaciğerdeki trigliserid birikimini de azaltır. Batı diyetini MUFA ile birleştirmek NAFLD ve NASH riskini azaltabilir (23).

PUFA'lar (omega-3 ve omega-6 serilerindeki) diyetle karşılanması gereken yağ asitlerindedir. Eikosapentaenoik asit (EPA) ve deikosaheptaenoik asitten (DHA) zengin balık yağları biyolojik olarak aktif olan omega-3 PUFA'lardandır. Bu yağ asitleri yağ asitlerinin oksidasyonuna yardımcı olup yağ asitleri sentezini azaltmaktadır. Yapılan çalışmalar omega-3 kullanımının NAFLD olan bireylerde hepatik steatozu, inflamasyonu ve fibrozisi iyileştirdiği gösterilmiştir. Omega-3'ten zengin balık ve ceviz tüketimi NAFLD riskini azaltır ve dislipidemiye iyileştirebilir (23).

NAFLD için kolesterol alımı ve total kan kolesterol düzeyleri bir risk faktörüdür. Yüksek kolesterol ve düşük HDL düzeyleri karaciğer hasarına neden olabileceğinden dolayı NAFLD ve NASH tedavisinde diyetle kolesterol alımının azaltılması desteklenmelidir (66). Diyet kolesterol seviyesinin 300mg/dl ve LDL kolesterolün 100mg/dl altında olması önerilir (3).

Trans yağ asitlerinin (TYA) LDL, TG ve CRP(C-reaktif protein) düzeylerini arttırıp, HDL düzeyleri azalttığı bundan dolayı NAFLD patogeneğinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir. TYA ile beslenmiş fareler üzerinde yapılan deneyde bozulmuş glikoz toleransı, Yüksek Homeostaz Model Değerlendirilmesi (HOMA) değeri ve hepatik lipogeneze bağlı olarak NASH benzeri lezyonlar görülmüştür (23).

2.3.9.4 Protein

Protein gereksinimi, vücut ağırlığı ve sağlık durumuna göre değişiklik göstermektedir. Yetişkinler için en son elde edilen verilere göre enerjinin %16-17'si proteinden gelmelidir. Türk toplumunda ise protein alımının sağlıklı bireyler için %12-15 arasında olduğu bilinmektedir. Karaciğer Hastalıkları için Amerikan Çalışma Birliğinin bildirimine göre NAFLD için özel bir protein gereksinimi yoktur (66).

2.3.9.5 Vitamin ve Mineral

NAFLD olan bireylerde oksidatif stres hepatoselüler hasarın ve hastalığın progresyonunda anahtar mekanizma olarak yol oynamaktadır (13). Antioksidan vitaminler oksidatif stresi ve inflamasyonu önlemedeki etkisinden dolayı steatohepatit ve fibrozis patogenezinde önemli etkilere sahiptir (23). Bundan dolayı tedavide farklı antioksidanların etkisini araştıran çalışmalar yapılmaktadır.

Düşük D vitamini seviyesi NAFLD şiddetini belirlemede etkili bir faktördür. NAFLD ile düşük 25 hidroksi vitamin D seviyesi ve yüksek parathormon (PTH) ilişkili olduğu saptanmıştır (66). Yapılan bir araştırmada 60 sağlıklı birey ile 60 NAFLD hasta karşılaştırılmış sonucunda hasta olan kişilerde dolaşımdaki 25(OH)D3 düzeyi düşük bulunmuştur. Ayrıca NAFLD hastalarında düşük 25(OH)D konsantrasyonları ile hepatik steatozun histolojik şiddeti, nekroinflamasyon ve fibrozis arasında yakından ilişkili olduğu saptanmıştır (23).

Yağlı balıklar (somon, uskumru, sardalya vb.), yumurta sarısı, süt, brokoli, maydanoz, yeşil soğan D vitaminden zengin kaynaklardan olsa da hiçbir besin günlük D vitamini ihtiyacını karşılayacak miktarda değildir. D vitamini seviyesini arttırmak için temel kaynak güneş ışığıdır. Yetersizlik gözlemlendiğinde doktor kontrolünde takviye yapılmalıdır. NAFLD tedavisinde önerilen miktar 1000 IU/gün D vitamini eklenmesidir (66).

E vitamini lipit peroksidasyonunda ve membran stabilizasyonunda öneme sahip olan, serbest radikal reaksiyonlarında zincir kıran bir antioksidandır. Ayrıca lipit peroksidasyonunu, doymamış yağ asitlerini koruyarak biyolojik membranları stabilize hale getirir. E vitamini ile yapılan çalışmalarda lipit peroksidasyonunu azalttığı, oksidatif stresi ve fibrozisi düzelttiği görülmüştür (3).

NAFLD tedavisinde E vitamini kullanımına dair yapılan çalışmalarda çeşitli sonuçlar elde edilsede E vitamini hastalar tarafında tolerasyonu kolay olduğu, çoğunda serum aminotransferaz enzimlerinde ve nadiren histolojik bulgularda iyileşme olduğu görülmüştür (13).

Sanyal ve arkadaşları (131), 247 NASH'lı diyabetik olmayan hasta üzerindeki yaptığı çalışmada hastaları rastgele 3 gruba ayırmışlardır. 96 hafta boyunca 800IU/gün E vitamini verilen grup plasebo ile karşılaştırıldığında karaciğer histolojisinde önemli ölçüde düzelme olduğu görülmüştür (131).

E ve C vitaminin kombine verildiği çalışmalarda hepatik fibrozis üzerinde iyileşme görülsede, yapılan daha kapsamlı çalışmalar hepatik fibrozisde iyileşme görülmediğini fakat statozis, inflamasyon ve balon dejenerasyonunda iyileşmelerin görüldüğü belirtilmiştir (13).

2.3.9.6 Egzersiz

Düzenli yapılan fiziksel aktivitenin, birçok sağlık sorunları riskini azalttığı düşünülmektedir. Egzersiz kas hücrelerinin oksidatif kapasitesini ve oksidasyon için yağ asitlerinin kullanımını etkilemektedir. Bu da myositlerde toplanan TG ve yağ asitlerinin azalmasına neden olmaktadır. Bunun sonucunda insülin direnci düzeltilebilmektedir. Bunun derecesi, yapılan egzersiz yoğunluğu ile ilişkilidir. Randomize kontrollü çalışmalarda, ağırlık azalmasının olumlu etkilerinin sürekli egzersizin etkisiyle aynı olduğu görülmüştür. Egzersiz normalde haftada 4-5 defa ve 30 dakikadan az olmamalıdır (3).

NAFLD olan bireylerde tedaviye diyet ve egzersiz ile başlanmalıdır (21). Son dönemde yapılan çalışmalarda, enerji kısıtlaması ve egzersiz ile ılımlı bir ağırlık kaybının hem biyokimyasal bulgular hem de steatoz üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (23).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Tipi

Çalışma Ağustos 2016-Ocak 2017 tarihleri arasında Bursa Çekirge Devlet Hastanesi diyet polikliniğine başvuran hastalar üzerinde retrospektif olarak yapılmıştır.

3.2. Araştırmanın Evren ve Örnekleme

Araştırmanın evrenini Bursa Çekirge Devlet Hastanesi dahiliye polikliniğine gelip Nonalkolik karaciğer yağlanması tanısı konulup tıbbi beslenme tedavisinin planlanması için diyet konsültasyonu önerilen hastalar üzerinde yapılmıştır. Çalışmaya, Ağustos 2016-Ocak 2017 tarihleri arasında Bursa Çekirge Devlet Hastanesi dahiliye polikliniğinden diyet polikliniğine sevk edilen, nonalkolik karaciğer yağlanması tanısı konmuş, tahlilleri yapılmış, ultrason ile karaciğer yağlanması olduğu saptanmış toplam 78 hasta ile başlanmış olup çalışma sonundaaltı aylık bir sürede (Ağustos 2016-Ocak 2017) 30 hasta araştırmanın örneklemini oluşturmuştur. Bu 30 hasta dahiliye ve diyet polikliniğine düzenli takipleri olan hastalardan oluşmaktadır. Bu şartlara uymayan 48 hasta çalışma dışı bırakılmıştır.

Diyet uzmanları tarafından bu hastalara karaciğer yağlanmasına uygun beslenme tedavisi, beslenme eğitimi ve düzenli egzersiz programı (günde 30-60dk arası hafif tempolu yürüyüş) verildive3 aylık düzenli takiplerine devam eden 30 olgu üzerinden sonuçlar değerlendirilen, retrospektif biraraştırmaadır.

Diyet polikliniğine başvuran bu hastalara hastalık durumlarına göre üç çeşit diyet uygulanmıştır. Sadece karaciğer yağlanması bulunan hastalara karaciğer koruyucu diyet, karaciğer yağlanmasının yanı sıra ağırlık fazlalığı olan hastalara karaciğer koruyucu + zayıflama diyeti, diyabeti olan karaciğer yağlanması olan hastalara da karaciğer koruyucu + diyabetik diyet verilmiştir. Hastaların 3 ay boyunca diyet polikliniğine her ay düzenli takipleri sağlanmış ve aynı zamanda dahiliye polikliniğinde de aylıkve 3 aylık takipleri yapılmıştır.

3.3Veri Toplama Formu

Araştırmaya dahil edilen hastaların retrospektif olarak elde edilen bilgileri, veri toplama formuna kaydedilmiş ve bu veriler değerlendirilmiştir.

3.4 Araştırmanın Değişkenleri

3.4.1 Biyokimya ve Ultrasonografik Tetkikler

Hastalara ait biyokimyasal bulgulara ilişkin veriler Bursa Çekirge Devlet Hastanesi Biyokimya Laboratuvarlarında yapılmış olup sonuçlar hasta dosyalarından elde edilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin 10-12 saatlik açlık sonrası sabah kan örnekleri alınmıştır. Açlık kan glikozu (AKŞ), hemoglobinA_{1C} (HbA_{1C}), AST, ALT, GGT, total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL),kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol, trigliserit (TG) değerlerine bakılmıştır.

3.4.2 Antropometrik Ölçümler

Araştırmaya alınan hastaların boy uzunlukları, maksimum boy ölçme kapasitesi 200cm olan Tanita marka boy ölçerle yapılmıştır. Hastalıkların ağırlıkları ve vücut yağ oranları yüzdeleri çıplak ayakla, normal giysiler içerisinde, giysi darası alınarak Tanita Body Composition Analyzer SC-330 vücut analiz cihazı ile ölçüldüğü arşiv bilgileri incelenerek tespit edilmiştir. Beden kütle indeksi (BKİ); Ağırlık /boy² (kg/m²) formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) obezitenin BKİ (Beden Kitle İndeksi) ile sınıflandırılmasını önermiş olup, Tablo 7'de BKİ'ye göre obezite sınıflandırılmaları gösterilmiştir.

Tablo 7: Beden Kütle İndeksine göre Obezite Sınıflandırılmaları (WHO):

Obezite Derecesi	Beden Kütle İndeksi (BKİ)
Zayıf	<18.5
Normal	18.5-24.9
Fazla kilolu	25-29.9
Obez	30-39.9
Morbid Obez	≥40

Kaynak 7'den alınmıştır

Araştırmaya katılan hastaların bel çevresi ölçümlerinin yapılması en alt kaburga kemiği saptanarak kalemin ucuyla o bölge işaretlenmiş, iliya çıkıntı belirlenip

midaksillar düzlemde işaretleme yapılmıştır. İliak çıkıntı ile en alt kaburga kemiğinin ortasındaki en düşük bölge 0,01 cm duyarlı esnemeyen mezur kullanılarak ölçüm yapılmıştır. Han ve McLean sadece bel çevresi ölçümüne dayanan risk taşıyan hastaları belirleyecek iki kriter tanımlamıştır (83).

Tablo 8:Bel Çevresi Ölçümlerine göre Değerlendirme:

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

Kaynak 14'ten alınmıştır

Hastaların kalça çevresi ölçümü kalçanın en geniş bölgesinin çevresinin 0,01 cm duyarlı esnemeyen mezur kullanılarak ölçüm yapılmıştır. Bel/kalça oranı (BKO): Bel çevresi (cm)/kalça çevresi (cm) formülü kullanılarak hesaplanmıştır. WHO'ya göre bel/kalça oranı değerlendirilmesi tabloda belirtilmiştir.

Tablo 9:Bel /Kalça Oranı Ölçümlerine göre Değerlendirme (14):

Sınıflandırma	Erkek	Kadın
Normal Değer	<1	<0.85
Obezite Değeri	≥1	≥0.85

Kaynak 14'ten alınmıştır

Çalışmaya katılan hastaların vücut yağ oranları(%) biyoelektriksel impedans (BIA) analizi ile yapılmış olup Tanita Body Composition Analyzer SC-330 vücut analiz cihazı kullanılmıştır.50 kHz elektrik akımı vücuda ayak elektrotları vasıtası ile gönderilir ve bu şekilde vücut analizi yapılır.

BIA yöntemi; yağsız doku kütlesi ile yağın elektriksel geçirgenlik farkına dayalı sistemle çalışır. Yöntemde zayıf elektriksel akım (800 µA; 50 KHz) impedansı ölçülmekte kullanılmaktadır. Elden ayağa, ayaktan ayağa ve elden ele gibi çeşitli tarzda ölçüm yapan BIA'lar bulunmaktadır. On iki yaş ve üzeri bireylerde kullanılması öngörülmektedir. Ölçüm protokolünde; 24-48 saat öncesinde ağır fiziksel aktivite yapılmaması, 24 saat öncesi alkol kullanılmaması, en az 2-4 saat önceye kadar yemek

yenilmemesi, test öncesi su ve 4 saat öncesi çay kahve içilmemesi, bireyin üzerinde metal bulunmaması, hastalarda kalp pili bulunmaması, gebelik durumu olmaması gibi kurallarına uyulması gerekmektedir (7).

Tablo 10: Yağ Oranlarına (%)göre Obezite Değerlendirilmesi (14):

	Erkek	Kadın
Zayıf	<8	<15
Sağlıklı	8-15	15-22
H.Şişman	16-20	23-26
Şişman	21-24	27-32
Çok Şişman	>25	>32

Kaynak 14'ten alınmıştır

Çalışmaya katılan bireylerin enerji gereksinimleri hesaplanması için ilk önce BKİ hesaplandı. $BKİ \geq 30 \text{kg/m}^2$ üzerinde ise ideal ağırlık bulup, ağırlıkta düzeltme yapıldı. Esas alınacak vücut ağırlığı (kg): $(O \text{ andaki ağırlık} - \text{ideal ağırlık}) \times 0.25 + \text{ideal ağırlık}$ formülü ile hesaplandı. Enerji hesabı için kullanılan formül: Enerji Gereksinimi = Bazal Metabolizma Hızı (BMH) + Fiziksel Aktivite (PA) kullanıldı. WHO: Pratik yöntem (kkal/gün) Tablo 11'de verilmiştir. Aktivite düzeyleri için %25 Bazal Metabolizma Harcamasına eklemeye yapıldı (2).

Tablo 11: WHO: Pratik yöntem (kkal/gün) (2):

BMH	
ERKEK	Ağırlık (kg) \times 1 kkal/kg \times 24
KADIN	Ağırlık (kg) \times 0,95 kkal/kg \times 24

Kaynak 2'den alınmıştır

Normal ağırlığında bulunan hastalara Karaciğer Koruyucu diyet verilmiş olup ekte belirtilmiştir, sadece ağırlık fazlalığı olan hastalara Zayıflatıcı Karaciğer Koruyucu

diyet, diyabeti olan hastalara ise Diyabetik Karaciğer Koruyucu diyet verilmiştir. Enerji hesaplanmaları yukarıdaki gibi yapılmış olup zayıflatıcı diyetle öğün sayıları kişinin yaşam şekline göre düzenlenmişken, diyabetik diyetle 3 ana 3 ara öğün şeklinde uygulanmıştır.

3.5. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmeleri

İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

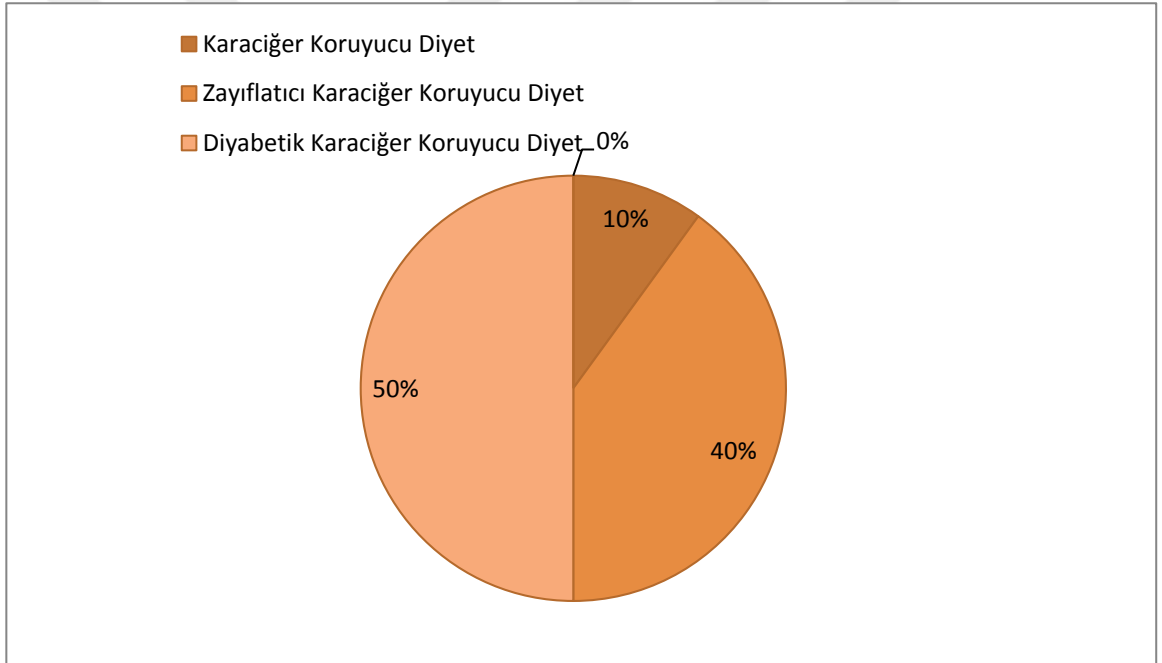
Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Değişkenler normal dağılıma uygunluk göstermesi durumunda ortalama±standart sapma; normal dağılıma uygunluk göstermemesi durumunda ise medyan(minimum:maksimum) değerleriyle ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler ise n(%) ile ifade edilmiştir. Normallik testi sonucuna göre değişkenlerin normal dağılıma uygunluk göstermesi durumunda diyabetiolan ve olmayan gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda bağımsız çift örneklem t testi, değişkenlerin normal dağılıma uygunluk göstermemesi durumunda ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Biyokimyasal ölçümlerin 1.ay ve 3.ay değerlerinin karşılaştırmasında normal dağılıma uygunluk gözlenmesi durumunda bağımlı örneklem için t testi ve normal dağılıma uygunluk göstermemesi durumunda ise Wilcoxon işaretli sıra testi kullanılmıştır. BKİ ölçümlerinde 3. ayda 1. aya göre meydana gelen değişim ile aynı şekilde biyokimyasal ölçümlerde gözlenen değişimler arasındaki ilişkiler korelasyon analizi ile incelenmiş ve Spearman korelasyon katsayısı hesaplanmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmada değerlendirilen NAFLD hastalarına üç tip diyet verilmiştir. Normal ağırlığında bulunan hastalara Karaciğer Koruyucu diyet, sadece ağırlık fazlalığı olan hastalara Zayıflatıcı Karaciğer Koruyucu diyet, diyabeti olan hastalara ise Diyabetik Karaciğer Koruyucu diyet verilmiştir.

Çalışmaya katılanlar arasında hastalıkların diyet türlerine göre dağılımı Şekil 2’de ve Tablo 12’de gösterilmiştir.

Şekil 2:Çalışmada Değerlendirilen Hastaların Diyet Türleri Dağılımı



Tablo 12:Çalışmada Değerlendirilen Hastaların Diyet Türleri Dağılımı

Diyet Türleri	n=30	%
Karaciğer Koruyucu diyet	3	10
Zayıflatıcı Karaciğer Koruyucu	12	40
Diyabetik Karaciğer Koruyucu diyet	15	50

Çalışmaya katılanlara verilen %10'una Karaciğer Koruyucu diyet, %40'ına Zayıflatıcı Karaciğer Koruyucu diyet, %50'sine Diyabetik Karaciğer Koruyucu diyet verilmiştir.

Çalışmaya katılanlar kendi beyanlarına göre başka hastalıkları olup olmama durumu varsa, hangi hastalıklarının olduğu Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13: Çalışmaya Katılanlar Arasında Hastalıkların Dağılımı

Hastalık Dağılımı	n=30	%
Hiperlipidemi	24	%80
Obezite	22	%73,33
Diyabet	15	%50
Hipertansiyon	9	%30
Kardiyovasküler Hastalık	9	%30

Karaciğer yağlanması dışında hastalığı olanlarda en çok gözlenen hastalıklar sırasıyla; hiperlipidemi (%80), obezite (%73,33), diyabet (%50), hipertansiyon (%30) ve kardiyovasküler hastalık (%30)'dır. En çok görülen hastalık hiperlipidemi olmuştur.

Çalışmaya alınan olguların yaş, ağırlık ve boy değerleri dağılımı Tablo 14'te gösterilmektedir.

Tablo 14: Olguların Yaş, Ağırlık, Boy Uzunluğu Değerleri Dağılımı

	Ort.±St.Sapma	Min-Maks.
Yaş (yıl)	45.80±10.27	23-66
Ağırlık (kg)	89,88±12,95	62-124,5
Boy (cm)	165,73±11,33	147-192

Veriler ortalama±standart sapma ve medyan(minimum:maksimum)

Çalışmaya alınan olguların yaşları 23 ile 66 arasında değişmekte olup ortalama yaş 45.80±10.27yıl, ağırlıkları 62 ile 124,5 kg arasında değişmekte olup ortalama ağırlık

89,88±12,95 kg ve boyları 147cm ile 192cm arasında değişmekte olup ortalama boy 165,73±11,33 cm'dir.

Çalışmaya alınan olguların obezite derecesi Tablo 15'te gösterilmektedir.

Tablo 15: Olguların Obezite Derecesi Dağılımı

Obezite Derecesi	Erkek		Kadın	
	n=12	%	n=18	%
Normal	2	16,67	1	5,56
Fazla Kilolu	4	33,33	1	5,56
Obez	6	50	14	77,77
Morbid Obez	-	-	2	11,11

Çalışmaya alınan olguların erkeklerde %16,67'si normal, %33,33'ü fazla kilolu ve %50'si obez olarak saptanmıştır. Kadınlarda ise %77,77'si obez ve %11,11'i morbid obez olduğu görülmüştür.

Çalışmaya alınan olguların bel çevresi ölçümleritablo 16'da gösterilmektedir.

Tablo 16: Olguların Bel Çevresi Ölçümleri

Bel Çevresi		n	%
Erkek	Normal	2	16,70
	Riskli	2	16,70
	Yüksek risk	8	66,70
Kadın	Normal	-	-
	Riskli	-	-
	Yüksek risk	18	100

Çalışmaya alınan olgular bel çevresi ölçümlerine göre karşılaştırıldıklarında erkeklerin %16,7 normal ve riskli grupta yer alırken %66,7 yüksek riskli grupta yer

almaktadır. Kadınlar açısından bakıldığında ise bel çevresi ölçümü olarak %100 yüksek riskli grupta yer almaktadırlar.

Çalışmaya alınan olguların bel/kalça ölçümleri Tablo 17'de gösterilmektedir.

Tablo 17: Olguların Bel/Kalça Ölçümleri

Bel/Kalça		n	%
Erkek	Normal	1	8,30
	Riskli	5	41,70
	Yüksek risk	6	50
Kadın	Normal	-	-
	Riskli	-	-
	Yüksek risk	18	100

Çalışmaya alınan olgular bel/kalça çevresi ölçümlerine göre karşılaştırıldıklarında erkeklerin %8,30 normal, %41,7 riskli grupta ve %50 yüksek riskli grupta yer almaktadır. Kadınlar açısından bakıldığında ise bel çevresi ölçümü olarak %100 yüksek riskli grupta yer almaktadırlar.

Çalışmaya alınan olguların yağ oranlarına göre obezite dereceleri Tablo 18'de gösterilmektedir.

Tablo 18: Olguların Yağ Oranlarına (%) göre Obezite Dereceleri

	Erkek		Kadın	
	n=12	%	n=18	%
Hafif şişman	1	8.33	-	-
Şişman	4	33.33	1	5,56
Çok şişman	7	58.33	17	94.4

Çalışmaya alınan olgular yağ oranlarına göre karşılaştırıldıklarında erkeklerin %8,33 hafif şişman, %33,3 şişman ve %58,33 çok şişman olarak tanımlanmaktadır.

Kadınlar açısından bakıldığında ise yağ oranlarına göre %5,56 şişman ve %94,4 çok şişman yer almaktadırlar

Çalışmada NAFLD'li hastaların, başlangıç ve 3. ay ağırlık(kg), BKİ ve yağ oranları farklılıklar incelenerek Tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19: Olguların Ağırlık, BKİ ve Yağ Oranlarının Başlangıç ve 3. ay Değerlerinin Karşılaştırılması

n=30	Başlangıç X±SD	3.Ay X±SD	p
Ağırlık (kg)	89,88±12,94	81,15±11,34	<0.001 ^b
BKİ (ağırlık/boy ²)	32,97±5,47	29,72±4,51	<0.001 ^b
YağOranı (%)	36,94±9,41	29,78±9,41	<0.001 ^b

Veriler ortalama±standart sapma) olarak verilmiştir, b: Bağımlı örneklem için t testidir.

Diyet sonucunda ağırlık, BKİ ve yağ oranları ölçümlerinin incelenmesinde; 3. ay ölçümlerinde 1.ay ölçümlerine göre azalma olduğu saptanmıştır. Başlangıç ortalama ağırlık değerleri 89,88±12,94 olarak belirlenmiş olup, 3. ay da ortalama olarak 81,15±11,34 düzeyine gerilediği görülmüştür. Başlangıç ortalama BKİ değeri 32.97±5.47 olarak belirlenmiş, 3. ay da ortalama olarak 29.72±4.51 düzeyine gerilediği görülmüştür. Üçüncü aydan 1. aya göre hesaplanan ortalama azalma miktarı %9.49 olarak bulunmuştur. Katılımcılar yağ oranlarına göre incelendiğinde; başlangıç ortalama yağ oranı değeri 36.94±9.41 iken, 3. ay da ortalama olarak 29.78±9.16 düzeyine gerilediği görülmüştür. Üçüncü aydan 1. aya göre hesaplanan ortalama azalma miktarı %20.11 olarak bulunmuştur.

Çalışmaya alınanların biyokimyasal kan değerlerinin başlangıç ile 3. ay sonunda farklılıkları tablo 20 ve tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 20: Biyokimyasal Parametrelerin Başlangıç ve Üçüncü Ay Ölçümlerinin Karşılaştırılması

n=30	Başlangıç		3. ay		p
	Ortalama	Min-Maks.	Ortalama	Min-Maks.	
AKŞ	108.50	85:384	96.50	79:199	<0.001 ^a
GGT	60	13:150	39.50	13:105	<0.001 ^a
TG	224.50	75:892	152.50	73:301	<0.001 ^a
HbA ₁ C	6.10	5.20:11.40	5.85	5.10:9.80	<0.001 ^a

Veriler ortalama±standart sapma ve medyan(minimum:maksimum) olarak verilmiştir.
a: Wilcoxon işaretli sıra testidir.

Tablo 21: Biyokimyasal Parametrelerin Başlangıç ve Üçüncü Ay Ölçümlerinin Karşılaştırılması

n=30	Başlangıç X±SD	3.Ay X±SD	p
ALT*	75.83±36.68	45.80±23.47	<0.001 ^b
AST	48.93±19.46	32.50±11.16	<0.001 ^b
CHOL	221.70±35.10	192.33±26.98	<0.001 ^b
LDL	134.88±31.74	120.12±27.35	<0.001 ^b
HDL	45.73±10.58	52.23±9.89	<0.001 ^b

Veriler ortalama±standart sapma ve medyan(minimum:maksimum) olarak verilmiştir.
a: Wilcoxon işaretli sıra testi, b: Bağımlı örneklem için t testi
*TG >400 olduğunda LDL ölçümü yapılamamaktadır. (n:24)

Çalışmaya alınan tüm olguların diyet tedavisi öncesi ve sonrası biyokimyasal kan değerleri dağılımı gösterilmiştir. Çalışma başlangıcı için ortalama AKŞ ölçümü 108.50(85:384)olarak, son AKŞ ölçümü ise 96.50(79:199)olarak ölçülmüştür. İlk ve son AKŞ ölçümleri arasında istatistiksel olarak fark vardır (p<0,001).

Çalışma başlangıcı için ortalama ALT ölçümü 75.83±36.68 olarak, son ALT ölçümü ise 45.80±23.47 olarak ölçülmüştür. İlk ve son ALT ölçümleri arasında istatistiksel olarak fark vardır (p <0,001).

Çalışma başlangıcı için ortalama AST ölçümü 48.93 ± 19.46 olarak, son AST ölçümü ise 32.50 ± 11.16 olarak ölçülmüştür. İlk ve son AST ölçümleri arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0,001$).

Çalışma başlangıcı için ortalama GGT ölçümü $60(13:150)$ olarak, son GGT ölçümü ise $39.50(13:105)$ olarak ölçülmüştür. İlk ve son GGT ölçümleri arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0,001$).

Çalışma başlangıcı için ortalama CHOL ölçümü 221.70 ± 35.10 olarak, son CHOL ölçümü ise 192.33 ± 26.98 olarak ölçülmüştür. İlk ve son CHOL ölçümleri arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0,001$).

Çalışma başlangıcı için ortalama TG ölçümü $224.50(75:892)$ olarak, son TG ölçümü ise $152.50(73:301)$ olarak ölçülmüştür. İlk ve son TG ölçümleri arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0,001$).

Çalışma başlangıcı için ortalama LDL ölçümü 134.88 ± 31.74 olarak, son LDL ölçümü ise 120.12 ± 27.35 olarak ölçülmüştür. İlk ve son LDL ölçümleri arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0,001$).

Çalışma başlangıcı için ortalama HDL ölçümü 45.73 ± 10.58 olarak, son HDL ölçümü ise 52.23 ± 9.89 olarak ölçülmüştür. İlk ve son HDL ölçümleri arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0,001$).

Çalışma başlangıcı için ortalama HbA_{1c} ölçümü $6.10(5.20:11.40)$ olarak, son HbA_{1c} ölçümü ise $5.85(5.10:9.80)$ olarak ölçülmüştür. İlk ve son HbA_{1c} ölçümleri arasında istatistiksel olarak fark vardır ($p < 0,001$).

Tablo 22: Diyabet Grupları Arasında Biyokimyasal Ölçümlerinin Karşılaştırılması

n=15	DİYABET		p-değeri
	YOK	VAR	
AKŞ			
1.Ay	100(85:107)	164(110:384)	<0.001 ^c
3.Ay	90(79:97)	112(86:199)	-
% Değişim (3.Ay→1.Ay)	-7(-18.45:1.08)	-22.52(-65.41:-3.57)	<0.001 ^c
ALT			
1.Ay	75.87±38.82	75.80±33.62	0.996 ^d
3.Ay	42(16:115)	49(14:84)	-
% Değişim (3.Ay→1.Ay)	-37.50(-75.64:-21.21)	-40.15(-58.70:-6.67)	0.967 ^c
AST			
1.Ay	46.80±16.16	51.07±22.67	0.996 ^d
3.Ay	32.33±10.84	32.67±11.84	-
% Değişim (3.Ay→1.Ay)	-28.97±15.90	-31.03±17.18	0.532 ^d
GGT			
1.Ay	56.87±33.88	64.07±29.65	0.541 ^d
3.Ay	38.60±17.96	47.87±21.82	-
% Değişim (3.Ay→1.Ay)	-25.74±16.72	-22.09±13.84	0.521 ^d
CHOL			
1.Ay	218.60±36.94	224.80±34.17	0.637 ^d
3.Ay	200(123:246)	201(146:209)	-
% Değişim (3.Ay→1.Ay)	-8.63(-33.51:-0.58)	-14.10(-24.54:-6.39)	0.161 ^c
TG			
1.Ay	149(75:784)	301(95:892)	0.037 ^d
3.Ay	140.87±49.47	181±54.80	-
% Değişim (3.Ay→1.Ay)	-10.83(-62.81:-1.74)	-31.67(-67.31:1.05)	0.045 ^d
LDL*			
1.Ay	155(81:177)	132(64:168)	0.608 ^c
3.Ay	115.83±22.09	124.41±31.96	-
% Değişim (3.Ay→1.Ay)	-14.81(-27.12:1.96)	-6.02(-33.48:-1.82)	0.424 ^c
HDL			
1.Ay	49.73±10.11	45.73±9.76	0.036 ^d
3.Ay	55.67±9.41	48.80±9.43	-
% Değişim (3.Ay→1.Ay)	12.81±7.64	19.49±17.35	0.188 ^d
HbA_{1c}			
1.Ay	5.90(5.20:6.20)	7.20(6.40:11.40)	<0.001 ^c
3.Ay	5.80(5.10:6.10)	6.40(5.80:9.80)	-
% Değişim (3.Ay→1.Ay)	-2.60±2.17	-9.64±7.06	0.002 ^d

Veriler ortalama±standart sapma ve medyan(minimum:maksimum) olarak verilmiştir.

c:Mann Whitney U testi, d: Bağımsız çift örneklem için t testi

*TG >400 olduğunda LDL ölçümü yapılamamaktadır. (n:13)

Birinci ay AKŞ düzeyinin diyabet olan ve diyabet olmayan gruplar arasında karşılaştırması sonucunda gruplar arasında fark olduğu belirlenmiş olup, 1.ay da ölçülen AKŞ düzeyinin diyabet olan grupta daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Üçüncü ay ölçümünde birinci ölçümüne göre meydana gelen değişimi incelemek amacıyla yüzde değişim değeri hesaplanmıştır. İlgili yüzde değişim değerleri incelendiğinde, diyabet gözlenmeyen grupta AKŞ düzeyinin %7 oranında azaldığı, diyabet gözlenen grupta ise ilgili azalma miktarının %22,52 oranında olduğu görülmüş ve diyabet gözlenen grupta diyet sonrasında AKŞ düzeyinde meydana gelen azalma miktarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Birinci ay ölçülen ALT, AST, GGT, CHOL ve LDL düzeylerine göre ve 3. ayda ölçülen düzeylerin 1. aya göre hesaplanan değişim miktarına göre gruplar arasında fark bulunmamaktadır.

Birinci ay TG düzeyinin diyabet olan ve diyabet olmayan gruplar arasında karşılaştırması sonucunda gruplar arasında fark olduğu belirlenmiş olup, 1.ay da ölçülen TG düzeyinin diyabet olan grupta daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Üçüncü ay ölçümünde birinci ölçümüne göre meydana gelen değişimi incelemek amacıyla yüzde değişim değeri hesaplanmıştır. İlgili yüzde değişim değerleri incelendiğinde, diyabet gözlenmeyen grupta TG düzeyinin %10.83 oranında azaldığı, diyabet gözlenen grupta ise ilgili azalma miktarının %31.67 oranında olduğu görülmüş ve diyabet gözlenen grupta diyet sonrasında TG düzeyinde meydana gelen azalma miktarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Birinci ay HDL düzeyinin diyabet olan ve diyabet olmayan gruplar arasında karşılaştırması sonucunda gruplar arasında fark olduğu belirlenmiş olup, 1.ay da ölçülen HDL düzeyinin diyabet gözlenmeyen grupta daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Üçüncü ay ölçümünde birinci ölçümüne göre meydana gelen değişimi incelemek amacıyla yüzde değişim değeri hesaplanmıştır. İlgili yüzde değişim değerleri incelendiğinde, diyabet gözlenmeyen grupta HDL düzeyinin %12.81 oranında arttığı, diyabet gözlenen grupta ise ilgili artış miktarının %19.49 oranında olduğu görülmüş ve diyabet gözlenen grupta diyet sonrasında HDL düzeyinde meydana gelen artış miktarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Birinci ay HbA₁C düzeyinin diyabet olan ve diyabet olmayan gruplar arasında karşılaştırması sonucunda gruplar arasında fark olduğu belirlenmiş olup, 1. ayda ölçülen HbA₁C düzeyinin diyabet olan grupta daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Üçüncü ay ölçümünde birinci ölçümüne göre meydana gelen değişimi incelemek amacıyla yüzde değişim değeri hesaplanmıştır. İlgili yüzde değişim değerleri incelendiğinde, diyabet gözlenmeyen grupta HbA₁C düzeyinin %2.60 oranında azaldığı, diyabet gözlenen grupta ise ilgili azalma miktarının %9.64 oranında olduğu görülmüş ve diyabet gözlenen grupta diyet sonrasında HbA₁C düzeyinde meydana gelen azalma miktarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tablo 23: BKİ Ölçümlerine Ait Yüzde Değişim Değerleri ile Biyokimyasal Ölçümlere Ait Değişim Değerleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

% Değişim (3.Ay→1.Ay)	BKİ		
	n	r _s	p-değeri
AKŞ	30	0,32	0.081
ALT	30	0,23	0.229
AST	30	0,12	0.537
GGT	30	-0,08	0.671
CHOL	30	0,29	0.118
TRİG	30	0,32	0.086
LDL	24	0,23	0.288
HDL	30	-0,17	0.377
HBA1C	30	0,35	0.057

r_s: Spearman korelasyon katsayısı

Diyet sonucunda 3. ayda ölçülen BKİ değerlerinde, 1. aya göre azalma meydana geldiği belirlenmiştir. İlgili azalma ile biyokimyasal ölçümlerde meydana gelen değişimler arasındaki ilişkiler incelendiğinde BKİ’de gözlenen azalma ile biyokimyasal ölçümlerdeki değişim arasında ilişki olmadığı belirlenmiştir.

5. TARTIŞMA

Dünyada en sık görülen karaciğer bozukluğu olan NAFLD önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir (15,16). Dünya çapında ciddi bir halk sağlığı sorunu olmasına karşın hastalığın prevalansını belirlemek oldukça zordur (2,13). Bu zorlukların temelinde yatan başlıca nedenler; hastaların genellikle asemptomatik olması, %100 güvenilirliğe sahip parametre olmadığı için saptanma zorluğu ve karaciğer biyopsisinin tarama amaçlı kullanılabilecek bir yöntem olmayışından kaynaklanmaktadır (13,23,25,37). Metabolik sendrom, obezite ve diyabet prevalansının artışı ile NAFLD prevalansının artışının paralel olması beklenilmektedir (44).

Çalışmaya katılan 30 kişiden %60'ı kadın (n=18) ve %40'ı erkek (n=12) olarak saptanmıştır. NAFLD'ın ile ilgili literatürlerde kadınlarda daha sık görüldüğü belirtilmektedir (10). Bu çalışmadaki sonuçlarda da kadınlarda daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Bazı çalışmalarda ise erkeklerde daha sık görüldüğü, kadınlarda prevalansın cinsiyet hormonları ve östrojenden dolayı daha geç bulguverdiği düşünülse de bazı çalışmalarda kadın ve erkeklerde eşit olarak görüldüğü tespit edilmiştir (13, 42). Bu konu da tam bir ortak nokta sağlanılmamıştır. Değertekin'in (45) yaptığı çalışmada 102 hastanın 52'si kadın (%51), 50'si erkek (%49) olarak bulunmuştur (45).

NAYKH yaşla birlikte artmakta ve en yüksek oran 40-65 yaş arası bireylerde görülmektedir (27). Bu çalışmada çalışmaya katılan 30 kişinin yaş ortalaması 45.80 ± 10.27 olarak hesaplanmıştır. Bektaşve Beyler'in (132) 16 kişi üzerinde yaptığı çalışmada da yaş ortalaması 46.50 ± 12.2 olarak bulunmuştur. (132).

Bel çevresi visseral obezitenin bir göstergesidir (23). BKİ'nin en önemli eksikliği obezitenin metabolik komplikasyonları ile alakalı olan vücut yağ dağılımı konusunda bilgi vermemesidir. Santral ya da visseral-abdominal obezite (elma biçimli/erkek tipi), gluteal-femoral obezite (armut biçimli/kadın tipi) ile karşılaştırıldığında metabolik komplikasyonlar açısından daha risklidir. BKİ'ne ek olarak bel çevresi ölçümü de günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (80). Bel çevresi abdominal yağ içeriğinin ölçümünde kullanılan basit ve pratik bir antropometrik ölçüm metodudur (5). Sağlık Enstitüleri tarafından bel çevre ölçüsünün erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88cm'in üzerinde olması artmış risk olarak görülmektedir (83).

Bu çalışmada; çalışmaya alınan olgular bel çevresi ölçümlerine göre karşılaştırıldıklarında erkeklerin %16,7 normal ve riskli grupta yer alırken, %66,7'si yüksek riskli grupta yer almaktadır. Kadınlar açısından bakıldığında ise bel çevresi ölçümü olarak %100 yüksek riskli grupta yer almaktadırlar.

Kuşçu'nun (3) " Nonalkolik Karaciğer Yağlanması Olan Hastaların Beslenme Alışkanlıkları ve Beslenme Durumlarının Değerlendirilmesi " amacıyla yaptığı tez çalışmasında erkeklerin % 48,5'inin kronik hastalık bakımından yüksek risk, %37,9'unun risk altında olduğunu, kadınların tamamının yüksek risk altında bulunduğunu belirtmiştir (3).

Tekin'in (23) " Karaciğer Yağlanması Olan Hastaların Beslenme Alışkanlıkları ile Antropometrik Ölçümlerinin Belirlenmesi " amacıyla yaptığı tez çalışmasında ise bel çevresi ortalamaları erkeklerde 106.9 ± 9.38 , kadınlarda 99.3 ± 11.20 cm olarak tespit edilmiştir. Hem erkek hem kadın bireylerin bel çevresi ortalamaları yüksek riskli bulunmuştur (23).

NIH klinik araştırma kılavuzları BKİ ve artan sağlık riski taramaları içinde bel çevresi ölçümlerine de yer vermiştir. Kanada kalp sağlığı anketlerinde metabolik sendrom prevalansını tanımlamak ve metabolik risk faktörlerini değerlendirmek için bu kılavuz kullanılmıştır. Ardern ve arkadaşları (133) bu kılavuza dayanarak 20-74 yaş arası 7981 kişinin katılımıyla yaptığı çalışmada bel çevresi, BMI, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, trigliserit, diyabetik durum ve sistolik-diastolik kan basıncı verilerine sahip olan katılımcılar çalışmaya alınmıştır. Çalışma sonucunda artmış BKİ ve bel çevresi ölçümü yüksek risk olarak kabul edilmiştir (133.)

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) olan hastalarda antropometrik indeks (beden kütle indeksi ve bel çevresi) ile insülin direnci (IR), metabolik sendrom (MS) ve histolojik bulgular arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla Rocha ve arkadaşlarının (134) 81 NAFLD'li üzerinde yaptıkları çalışmada bel çevresinin fazlalığının, insülin direnci ve metabolik sendrom ile ilişkili olduğu saptanmıştır (134) .

NAFLD hastalarında sıklıkla yükselen bel-kalça oranı (WHR), vücut yağ içeriğinin ve dağılımının riskle ilişkili bir belirteci olarak onaylanmıştır (135) . WHR, abdominal obezite ile BMI'dan daha güçlü bir şekilde ilişki göstermektedir (136) .

Bu çalışmada çalışmaya alınan olgular bel/kalça çevresi ölçümlerine göre karşılaştırıldıklarında erkeklerin %8,30'u normal, %41,7'si riskli grupta ve %50'si yüksek riskli grupta yer almaktadır. Kadınlar açısından bakıldığında ise bel çevresi ölçümü olarak %100 yüksek riskli grupta yer almaktadırlar.

Kuşçu'nun (3) " Nonalkolik Karaciğer Yağlanması Olan Hastaların Beslenme Alışkanlıkları ve Beslenme Durumlarının Değerlendirilmesi " amacıyla yaptığı tez çalışmasında bel/kalça oranı % 45,3'ü normal, % 41,3'ü riskli ve % 13,3'ü ise yüksek riskli olarak saptanmıştır (3).

Tekin'in (23) " Karaciğer Yağlanması Olan Hastaların Beslenme Alışkanlıkları ile Antropometrik Ölçümlerinin Belirlenmesi " amacıyla yaptığı tez çalışmasında bel/kalça oranları ortalamaları erkeklerde 1 ± 0.12 , kadınlarda 0.9 ± 0.07 olarak bulmuştur (23).

Dünyada ciddi halk sağlığı sorunu haline gelmiş obezite; aşırı vücut yağını belirten bir terimdir ve $BKİ > 30 \text{ kg/m}^2$ olarak tanımlanır (79-81). Beden kütle indeksi (BKİ) ile hepatosteatozis arasındaki ilişki iyi bilinmektedir (137).

Çalışmaya alınan olguların erkeklerde %16,67'si normal, %33,33'ü kilo fazlalığı ve %50'si obez olarak saptanmıştır. Kadınlarda ise %5,56 normal ve kilo fazlalığına sahipken %77,77'si obez ve %11,11'i ileri derecede obez olduğu görülmüştür. Çalışmaya katılan olguların tamamının %73,33'ünde $BKİ > 30 \text{ kg/m}^2$ üzerinde olarak saptanmıştır.

Sipahi ve arkadaşları(137) yaptığı çalışmada $BKİ > 30$ üzerinde olan %78,2 NAFLD'li hasta olduğunu saptamıştır (137). Kuşçu FY.'nin yaptığı çalışmada ise beden kütle indeksine göre hastaların % 66,0'sı hafif şişman, % 24,6'sı birinci derece şişman, % 6,7'si ikinci derece şişman olarak saptanmıştır (3). Tekin P'nin yaptığı çalışmada ise çalışmaya katılanların %6'sının normal kilolu, %32'sinin hafif şişman ve %62'sinin şişman olduğu tespit edilmiştir (23).

Gündüz E'nin (5) yaptığı tez çalışmasında 112 hastanın % 44,6 fazla kilolu ve %63'ünde $BKİ > 30 \text{ kg/m}^2$ üzerinde tespit edilmiş olup, obez hastalarda kendi aralarında sınıflandırıldığında 42 hasta (% 66,6) obez ($BKİ 30-39,9 \text{ kg/m}^2$), 11 hasta (% 17,4) morbid obez ($BKİ > 40 \text{ kg/m}^2$) olarak saptanmıştır (5).

Angulo ve arkadaşlarının(138) NAFLD'li 144 olgu üzerinde yaptığı çalışmada, %60'ında BKİ>30 bulunmuştur (138).

NAFLD ilerlemesi sadece yüksek bedenkütle indeksi (BKİ) ile değil, aynı zamanda merkezi yağ birikimi ile de ilişkilidir. Bu şekilde, antropometri ile ölçülen vücut kompozisyonu (BC) değişkenleri, NAFLD'nin göstergeleri olarak kullanılabilir (139).

Çalışmaya alınan olgular yağ oranlarına göre karşılaştırıldıklarında erkeklerin %8,33 hafif şişman, %33,3 şişman ve %58,33 çok şişman olarak tanımlanmaktadır. Kadınlar açısından bakıldığında ise yağ oranlarına göre %5,56 şişman ve %94,4 çok şişman olarak saptanmıştır.

Kuşçu FY'nin (3) çalışmasında erkeklerde vücut yağ oranları ortalama 27.21 ± 4.71 , kadınlarda ise 36.64 ± 2.74 'dir. Vücut yağ oranlarına göre çok şişman olanların oranı %76,0, şişman olanların oranı % 18,7 ve hafif şişman olanların oranı %5,3 olarak bulunmuştur (3).

Abenovoli ve arkadaşlarının (140) yaptığı çalışmada 31 kilolu hastada DEXA ile ölçüm yapılmış olup, abdominal yağ birikimi ve antropometrik parametrelerin, karaciğer steatozu ve IR'nin şiddeti ile arttığı saptanmıştır. BC (vücut kompozisyonu) ve NAFLD arasındaki ilişki ile ilgili olarak, bu çalışma, merkezi yağ birikiminin BKİ'den bağımsız olarak aşırı kilolu hastalarda karaciğer steatozunun önemli bir belirleyicisini oluşturduğunu göstermiştir (140).

Tekin P'nin (23) çalışmasında hem erkek hem de kadın bireylerin yağ oranı yüzdesinin şişman sınıfında olduğu saptanmıştır (erkek için \geq % 25 şişman, kadın için \geq % 32 şişman). Kadınların %95,2'sinin ve erkeklerin %75,7'sinin vücut yağ oranının sırası ile %32 ve %25'ten yüksek olduğu tespit edilmiştir (23).

NAFLD multifaktöriyel bir hastalık olmasından dolayı etiolojisinden birçok etken sorumlu tutulmuştur (10,18). Birincil olarak insülin direncine etki eden metabolik sendrom ile ilgili komponentler (obezite, hiperlipidemi, tip II diyabet, kardiyovasküler hastalıklar) yer almaktadır (13). Bu çalışmada çalışmaya katılanlar arasında en sık görülen hastalıklar sırasıyla HL (%80), obezite (%73,33), diyabet (%50), HT (%30) ve KVH (%30)'dır.

Angulo ve arkadaşlarının (138) NAFLD'li 144 olgu üzerinde yaptığı çalışmada, bireylerin %60'ının obezite, %28'inin DM ve %27'sinin de hiperlipidemi görüldüğü bildirilmiştir (138). Cortez-Pinto ve arkadaşlarının (141) NAFLD'li 30 olgu üzerinden yaptığı çalışmada ise; obezite sıklığı %80, hipertansiyon görülme sıklığı ve %50 DM sıklığı %33 olarak saptanmıştır (141). Kuşçu FY (3) çalışmasında ise karaciğer yağlanması dışında en çok gözlenen hastalık obezite (% 34,4) olarak bulunmuştur (3).

Hastalara verilen diyetlere göre karşılaştırıldığında %10 karaciğer koruyucu diyet, %47 zayıflama + karaciğer koruyucu diyet ve %43 diyabetik + karaciğer koruyucu diyet uygulanmıştır. En çok kullanılan diyet zayıflama + karaciğer koruyucu diyet olmuştur. Bununla çalışmaya katılan olgularda obezitenin daha sık olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Kuşçu FY.'nin çalışmasında ise hastaların %48,9'una diyet verilmiş ve diyet verilen hastalarda en çok verilen diyet %65,4 ile karaciğer koruyucu diyet olmuştur (3).

Çalışmada alınan tüm olguların diyet tedavisi öncesi ve sonrası biyokimyasal kan değerleri dağılımı ölçülmüş ve sonucunda başlangıç ve son değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır ($p < 0,001$).

Çarlıoğlu ve arkadaşlarının (142) yaptığı çalışmada obez hastalara diyet ve egzersiz, diyabetli hastalara diyet, egzersiz ve uygun medikal tedavi ve hiperlipidemisi olan hastalarda diyet ve egzersiz ile birlikte uygun görüldüğünde medikal tedavi başlanmıştır. Tedaviye başladıktan 3 ay sonra ağırlık kaybı, kan şekeri, lipid profili ve karaciğer enzimlerinde düzelme, 6 ay sonra batın US'de hepatosteatozda gerileme olduğu tespit edilmiştir (142).

Luis ve arkadaşlarının (143) yaptığı çalışmada 142 non diyabetik obez hasta 3 ay boyunca 1520 kalorilik diyetle tedavi edilmiştir. Grup 1 kontrol olup 112 kişiden oluşmaktadır ve serum ALT düzeyleri normaldir. Grup 2 ise 30 NAFLD hastadan oluşmuş olup, ALT değerleri referans değerinin üstündedir. Çalışmanın sonucunda hipokalorik diyetle ağırlık kaybının, NAFLD hastalarında hipertransaminemi ve insülin direncinde iyileşme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (143).

Luis ve arkadaşlarının (144) yaptığı çalışmada 162 obez hasta 3 ay boyunca düşük yağ veya düşük CHO diyet ile tedavi edilmiştir. Grup 1 112 kişiden oluşmaktadır ve serum ALT düzeyleri normaldir. Grup 2 ise 30 NAFLD hastadan oluşmuş olup, ALT

değerleri referans değerinin üstündedir. Çalışmanın sonucunda iki hipokalorik diyetle de ağırlık kaybının olduğu, NAFLD hastalarda hipertransaminemisinde ve insülin direncinde iyileşme olduğu gösterilmiştir (144).

Promat ve arkadaşlarının (145)30 kilolu ve obez olgu üzerinde 48 hafta boyunca randomize kontrollü olarak yaptığı çalışmada 20 kişiye yaşam tarzı müdahalesinde bulunurken, 10 kişi kontrol grubu olarak almıştır. Araştırmanın sonucuna göre yaşam tarzı müdahalesi ile ağırlık kaybının ALT, steatoz ve histolojik bulgularda düzelme ile ilişkili olduğu saptanmıştır (145).

Elias ve arkadaşlarının (146)NAFLD olan 31 hasta üzerinde yaptığı çalışmada diyet tedavisinin insülin direnci, metabolik sendromun biyokimyasal parametrelerinde ve karaciğerdeki yağlanma derecesine etkisini incelemek için yaptıkları çalışmada başlangıç ağırlığın \geq % 5'ini kaybettiğinde antropometrik ölçümlerde iyileşme ve serum AST, ALT ve GGT düzeylerinde, insülin direncinde, visseral yağ oranı ve tomografik karaciğer dansitesi düşüş görülürken, serum HDL düzeylerinde de yükselme görülmüştür. Çalışmanın sonucunda ilk ağırlığını \geq % 5' inin kaybının NAFLD hastalarında etkin bir tedavi olduğu saptanmıştır (146).

NAFLD hastalarında yaşam tarzı müdahalesi etkili olup hafif ağırlık kaybı ($>$ % 5), NAFLD aktivite skorunun (NAS) bileşenleri üzerinde de önemli faydalar sağlamaktadır. Klinik kanıtlar, yaşam kalitesini değiştirmenin NAFLD ve NASH'ın yönetimi için birincil tedavi olarak rolünü güçlü bir şekilde desteklemektedir (147).

Literatürde mevcut olan veriler göz önünde bulundurulduğunda, Akdeniz diyetinin; NAFLD hastaları için önerilmesi yaşam tarzı değişiklikleri ile ilişkili uygun bir tedavi seçeneği sunabilir. NAFLD spektrumu dahil olmak üzere çeşitli kronik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde birincil rolü oynayabilir. İtalyan Ulusal Karaciğer Kılavuzları Derneği, tüm NAFLD hastalarına düşük karbonhidrat ve düşük doymuş yağ diyetini belirtmekle birlikte, fruktozdan uzak durulması gerektiğini belirtmiştir. Zenginleştirilmiş alkolsüz içecekler ile meyve ve sebze tüketiminin fazla miktarda olmasının önemi vurgulanmaktadır(148).

NAFLD, NASH önlenabilir, yaygın ve önemli bir durumdur. Mevcut verilere dayanarak, hastaların %5-10 kilo kaybı optimum başarı için gereklidir. Uzun vadede başarılı bir yaşam tarzı değişikliği için önemli olan gerçekçi hedefler belirlenmesi

gerekmektedir. Bunlar göz önünde bulundurulduğunda orta derecede ağırlık kaybının yeterli olabileceği düşünülmektedir (129,149).



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu araştırmanın amacı Ağustos 2016-Ocak 2017 tarihleri arasında Bursa Çekirge Devlet Hastanesi dahiliye polikliniğinden diyet polikliniğine sevk edilen, karaciğer yağlanması tanısı konmuş 30 hastaya düzenlenmiş olan Karaciğer yağlanmasına uygun beslenme tedavisi, beslenme eğitimi ve düzenli egzersiz programı)sonucunda kazandıkları doğru beslenme alışkanlıkları ve hastaların kaybettikleri ağırlıkla birlikte, kan bulgularında düzelmenin oluşması hedeflenmiştir.

Çalışmanın sonucunda başlangıç ile 3. ay sonunda değerlendirildiğinde ağırlık, BKİ ve yağ oranlarında anlamlı azalmalar saptanmıştır. Hastaların başlangıç ile 3. ay sonundaki ölçümlerde AKŞ, ALT, AST, GGT, CHOL, TG, LDL, HDL ve HbA_{1c} seviyelerinde anlamlı düzelmeler saptanmıştır. Eğer çalışmada 6 ay gibi daha uzun süre hasta takibi sağlanabilseydi alınan sonuçlar ultrason sonuçları ile de desteklenebilecekti.

NAFLD en önemli halk sağlığı problemlerinden olup, hastalığın görülme sıklığı giderek artmaktadır. Bu artışın obezite ve diyabet ile paralellik gösterdiği saptanılmıştır. Tüm bunlar göz önünde bulundurularak NAFLD hastalarında yaşam tarzı değişikliği önem kazanmaktadır. Patogenezinde etkili olan beslenmeye bağlı olan faktörlerin azaltılması için diyetisyen eşliğinde kişiye uygun beslenme programı ayarlanmalı ve bu konuda multidisipliner bir yaklaşım gerçekleştirilmelidir.

Birçok çalışmaya karşın NAFLD için optimal diyet bileşenleri henüz tam olarak belirlenememiştir. Ağırlık fazlalığı varsa kaybını sağlayacak, dengeli ve düşük enerjili, bireye özgü, bireyin tüm besin ögesi ihtiyaçlarını karşılayacak, sağlıklı beslenme alışkanlıkları kazanarak, yaşam biçimi haline gelecek bir beslenme tedavisi uygulanması önemlidir. Ağırlık kaybının sağlanması ve korunması, insülin direnci ve metabolik birçok faktörü barındıran karmaşık hastalık tablosunun iyileşmesi ve tekrarlanmaması için gereklidir.

NAFLD'lı hastalarda başarıyı sağlamak için; diyet tedavisi, beslenme eğitimi, yaşam biçimi değişikliği takibinin yapılması, ağırlık kontrolünün devamının sağlanması ile hastalığın uzun yıllar kontrol altında tutulmasında ve ortaya çıkabilecek komplikasyonların azaltılmasında etkili olabileceği düşünülmektedir. NAFLD'lı hastaların tedavisi multidisipliner olmalıdır. Uzman hekimlerinin yanı sıra Diyetisyen,

Psikolog, Fizyoterapist ve Egzersiz uzmanının olduğu profesyonel bir ekiple devamlılığın sağlanması önemlidir.



7. KAYNAKLAR

1. Baysal, A. *Beslenme*. Hatipoğlu Yayınevi, Ankara, 2004.
2. Alphan, TE. *Hastalıklarda Beslenme Tedavisi*. Hatipoğlu Yayınevi, Ankara, S:4, 2014.
3. Kuşçu, FY. *Nonalkolik Karaciğer Yağlanması Olan Hastaların Beslenme Alışkanlıkları ve Beslenme Durumlarının Değerlendirilmesi* (Tez). Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ev Ekonomisi (Beslenme Bilimleri) Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi; 2010.
4. Lankarani KB, Ghaffarpasand F, Mahmoodi M, Lotfi M, Zamiri N, Heydari ST, Fallahzadeh MK, Maharlouei N, Babaeinejad M, Mehravar S, Geramizadeh B. "Non Alcoholic Fatty Liver Disease in Southern Iran: A Population Based Study", *Hepat Mon.* 2013,13(5):1-7.
5. Gündüz E. *Alkol Dışı Karaciğer Yağlanması Tespit Edilen Hastalarda Etiyolojik Faktörlerin Araştırılması* (Tez). İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalık Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi; 2009.
6. Hızlı Ş. *Morbid Obes Adölesanlarda Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı Araştırılması* (Tez). Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı Yan Dal Uzmanlık Tezi; 2007.
7. WHO. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. *Technical Report Series* 916. Geneva, 2003.
8. Acay A. "Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Güncel Medikal Tedavi", *Kocatepe Tıp Dergisi*, 2015,16:67-76.
9. Trappoliere M, Tuccillo C, Federico A, Di Leva A, Nicosi M, D'alesio C, Capasso R, Coppola F, D'auria M, Loguercio C. "The Treatment of NAFLD", *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2005,9(5):299-304.
10. Stefan N, Kantartzis K, Haering HU. "Causes and Consequences of Fatty Liver", *Endocrine Reviews*, 2008,29(7):939-960.
11. Nascimbeni F, Pais R, Bellentani S, Day CP, Ratziu V, Loria P, Lonardo A. "From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines", *Journal of Hepatology*, 2013,59:859-871.

12. Şayan H. *Canlı Karaciğer Nakil Vericilerinde Torakal Epidural Anestezinin İntraoperatif Karaciğer Kan Akımı Üzerine Etkisi*(Tez). İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi;2014.
13. Akbulut G. *Gastrointestinal Sistem Hastalıklarında Tıbbi Beslenme Tedavisi*. Ankara Nobel Tıp Kitapevi, Ankara, 2017.
14. Baysal A, Bozkurt N, Pekcan G, Aksoy M, Kutluay MT, Keçecioglu S, Mercangil S, Besler T. *Diyet El Kitabı*. Hatipoğlu Yayınevi, Ankara, 2016.
15. Semiz BD. *İnsan Anatomisi ve Fizyolojisi*. Marmara Üniversitesi Yayın, İstanbul,1990.
16. Sarget S. *Liver Diseases: An Essential Guide for Nurses and Health Care Professionals*. Wiley-Blackwell Publishing,2009.
17. Park YT. " Effect of Korean Red Ginseng in Chronic Liver Disease", *J Ginseng Res*, 2017,41:450-455.
18. Kim WR, BrownRS, TerraultNA, El-Serag H."Burden of Liver Disease in the United States: Summary of a Workshop",*Hepatology*,2002:227-242.
19. Weickert MO, Pfeiffer AFH. "Signalling Mechanisms Linking Hepatic Glucose and Lipid Metabolism", *Diabetologia*,2006,49:1732–1741.
20. Özgöçmen M, Öncü M. "Alkolik Olmayan Farelerde Karaciğer Yağlanması ve İnterlökin-6'nın Etkisinin İncelenmesi",*S.D.Ü Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*,2013,4(3):140-141.
21. Sonsuz A. "Nonalkolik Karaciğer Yağlanması,Türkiye’de Sık Karşılaşılan Hastalıklar II", *İÜ. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sempozyum Dizisi*,2007,58:91-98.
22. Valenti R, Romeo S. "Editorial: New Insights into the Relationship between the İntestine and Non-Alcoholic Fatty Liver—is “Fatty Gut” Involved in Disease Progression?", *Aliment Pharmacol Ther.*, 2017,46(3): 377–378.
23. Tekin P. *Karaciğer Yağlanması Olan Hastaların Beslenme Alışkanlıkları ile Antropometrik Ölçümlerinin Belirlenmesi*(Tez), Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi,2014.
24. Başer DF. *Steatohepatit Tavşan Modelinde Narın (Punica Granatum L.) Karaciğer Koruyucu Etkisi*(Tez), Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Doktora Tezi,2014.
25. Sonsuz, A. Baysal B. "Karaciğer Yağlanması ve Non Alkolik Steatohepatit",*Güncel Gastroenteroloji*,2011,15(2):98-106.

26. Rubin E, Lieber CS. "Alcohol-Induced Hepatic Injury in Nonalcoholic Volunteers ", *N Engl J Med*, 1968, 278(16):869-876.
27. Kuyumcu A. *Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Olan Bireylerde Fruktöz Tüketiminin Değerlendirilmesi*(Tez), Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2014.
28. Uygun A. " Obezite ve Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı ", *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics*, 2016; 9(2):22-7.
29. Çolak Y, Tuncer İ. " Nonalkolik Karaciğer Yağlanması ve Steatohepatit", *İst Tıp Fak Derg*, 2010, 73(3):85-91.
30. Kumar KS, Malet PF. "Nonalcoholic Steatohepatitis", *Mayo Clin Proc*, 2000, 75:733-739.
31. Demircioğlu F, Arslan N. "Çocuklarda Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı", *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2006; 49: 339-346.
32. Assunção SNF, Sorte NCB, Alves CD, Mendes PSA, Alves CRB, Silva LR. "Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Pathophysiology in Obese Children and Adolescents: Update", *Nutr Hosp*, 2017; 34(3):727-730.
33. İkizek M. *Diyabetik ve Obez Olmayan Hastalarda Leptin, Rezistin, Adiponektin VE RBP-4 Düzeylerinin Alkol Dışı Karaciğer Yağlanması İle İlişkisinin Değerlendirilmesi* (Tez), Fatih Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, 2011.
34. Akın ZA. *Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı ve Kronik Hepatit C'li Olgularda Adiponektinin ve İnsülin Direncinin Değerlendirilmesi* (Tez), Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı Doktora Tezi, 2007.
35. Kara M, Genç H, Doğru T, Bağcı S." Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Asimetrik Dimetil Arjinin ve Karotis İntima-Mediya Kalınlığı ile Hemogloblin Düzeylerinin Karşılaştırılması", *Gülhane Tıp Derg* ,2012, 54(1): 40-48.
36. Direk SE. *Steatotik Karaciğerli Ratlarda %70 Hepatektomi Öncesi Verilen Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktörün Karaciğer Rejenerasyonuna Olan Etkisi (DeneySEL Çalışma)*(Tez), Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 2013.
37. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM."Nonalcoholic Fatty Liver Disease", *Gastroenterology*, 2002, 122(6):1649–1657.

38. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. "Prevalence of Hepatic Steatosis in an Urban Population in the United States: Impact of Ethnicity", *Hepatology*, 2004, 40(6):1387–1395.
39. Benedict M, Zhang X. "Non-alcoholic Fatty Liver Disease: An Expanded Review ", *World J Hepatol*, 2017, 9(16): 715-732.
40. Song P Yu J, Wang M, Chang X, Wang J, An L. "Prevalence and Correlates of Suspected Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Chinese Children", *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2017, 14:465-475.
41. Sanyal AJ. "AGA Technical Review on Nonalcoholic Fatty Liver Disease", *Gastroenterology*. 2002, 123(5):1705-25.
42. Türkay C. *Non-Obez, Non-Diyabetik 2058 Vakada Alkol Dışı Karaciğer Yağlanması Varlığının Ve Alkol Dışı Karaciğer Yağlanmasının Klinik Pratikte Kardiyovasküler Ve İnflamatuvar Belirteçlerle İlişkisinin Araştırılması*(Tez), Fatih Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, 2010.
43. Çelebi S, Ataseven H, Mengüçük E, Deveci SE, Açık Y, Bahçecioğlu İH. "Elazığ Kent Toplumunda Nonalkolik Yağlı Karaciğerin Epidemiyolojik Özellikleri", *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 2006, 5 (1): 41-46.
44. Peters HFBSchrauwen P, Verhoef P, Byrne CD, Mela DJ, Pfeiffer AFH, Risérus U, Rosendaal FR, Schrauwen-Hinderling V. "Liver Fat: A Relevant Target for Dietary Intervention? Summary of a Unilever Workshop", *Journal of Nutritional Science*, 2017, 6, (15): 1-13.
45. Bayan K. *Güneydoğu Anadolu Bölgesinde Nonalkolik Karaciğer Yağlanması Vakalarının Özellikleri* (Tez), Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, 2002.
46. Angulo P. "GI Epidemiology: Nonalcoholic Fatty Liver Disease", *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25, 883–889.
47. Mavrogiannaki AN, Migdalis IN. "Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Newer Data", *International Journal of Endocrinology*, 2013:1-8.
48. Lall CG, Aisen AM, Bansal N, Sandrasegaran K. "Nonalcoholic Fatty Liver Disease ", *AJR*, 2008, 190:993–1002.
49. Byrne CD, Targher G. "NAFLD: A multisystem disease", *Journal of Hepatology*, 2015, 62:47–64.

50. Kanth VVR, Sasikala M, Sharma M, Rao PN, Reddy DN. "NAFLD, genetic susceptibility and nutrient interactions", *World J Hepatol*, 2016,8(20): 827-837.
51. Kopec KL, Burns D. " Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Review of the Spectrum of Disease, Diagnosis, and Therapy", *Nutrition in Clinical Practice*, 2011,26(5):565-576.
52. Sunay S. *Koroner Anjiyografi Yapılan Hastalarda Koroner Aterosklerozun Şiddeti İle Ultrasonografik Karaciğer Yağlanması Ve Obezite Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi*(Tez), Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, 2007.
53. Nobili V, Alisi A, Raponi M." Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Preventive and therapeutic value of lifestyle intervention " *World J Gastroenterol*, 2009,15(48): 6017-6022.
54. Dowman JK." Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease", *QJ Med*,2010,103:71–83.
55. Acay A. "Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Güncel Medikal Tedavi", *Kocatepe Tıp Dergisi*, 2015,16: 67-76.
56. Erkal T. *Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Siroz Panelindeki Yeri Nedir?* (Tez), Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. İç Hastalıkları Kliniği Uzmanlık Tezi,2008.
57. Bayrakçı B, Günfiar F. " Nonalkolik Steatohepatit", *Güncel Gastroenteroloji*,2005,9(2)167-176.
58. Angın Y. *Pediyatrik Obezite İle İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığında Metabolik, Oksidan Ve Antioksidan Sistemik Belirteçlerin Değerlendirilmesi* (Tez), Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Programı Yüksek Lisans Tezi,2009.
59. Oneta CM, Dufour JF. "Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Treatment Options According to Pathogenic Considerations", *Swiss Med Wkly*, 2002,132(35-36):493-505.
60. Day CP, James OFW."Steatohepatitis: A Tale of Two ‘‘Hits’’?", *Gastroenterology*,1998,114(4):842-845.
61. Seyithanoğlu M. *DeneySEL Yüksek Yağlı Beslenme Modelinde Kurkumin ve Kapsaisin Uygulamasının Karaciğer Yağlanması Üzerine Etkileri* (Tez). İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi,2015.

62. Jansen PLM. " Nonalkolik Steatohepatit ", *The Journal of Medicine*, 2004,62(7-8):217-224.
63. Güngör H, Türker PF. " Non Alkolik Yağlı Karaciğer ve Tıbbi Beslenme ", *Güncel Gastroenteroloji*,2016,20(3):296-304.
64. Derek GF." Metabolic and Nutritional Considerations in Nonalcoholic Fatty Liver", *Hepatology*,2000,32(1):1-10.
65. McCullough AJ. "Update on Nonalcoholic Fatty Liver Disease", *J Clin Gastroenterol*,2002,34(3):255–262.
66. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH." Nonalcoholic Steatohepatitis: Summary an AASLD Single Topic Conference", *Hepatology*,2003,37(5):1202-1219.
67. Toprak D. "Hepatosteatoz", *The Journal of Turkish Family Physician*, 1998;2(2):50-57.
68. Lam B, Younossi ZM." Treatment Options for Nonalcoholic Fatty Liver Disease",*Ther Adv Gastroenterol*, 2010,3(2) 121-137.
69. Colica C, Boccuto L, Abenavoli L. " Silymarin: An Option to Treat Non-alcoholic Fatty Liver Disease", *World J Gastroenterol*, 2017, 21; 23(47): 8437-8438.
70. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, Fowler S."The Effect of Metformin and Intensive Lifestyle Intervention on the Metabolic Syndrome: The Diabetes Prevention Program Randomized Trial", *Ann Intern Med*,2005,142(8): 611–619.
71. Oh MK, Winn J, Poordad F. "Review Article: Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease",*Aliment Pharmacol Ther*,2008,28(5):503-22.
72. Popescu LA, Virgolici B, Lixandru D, Miricescu D, Condruş E, Timnea O, Ranetti AE, Militaru M, Mohora M, Zăgrean L."Effect of Diet and Omega-3 Fatty Acids in NAFLD", *Rom J Morphol Embryol*,2013,54(3):785–790.
73. Lu W. "Effect of Omega-3 Fatty Acid in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta Analysis", *Gastroenterology Research and Practice*,2016:1-11.
74. Angula P. " Treatment of Non Alcoholic Fatty Liver Disease", *Annals of Hepatology* ,2002; 1(1):12-19.
75. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. " Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Biochemical, Metabolic and Clinical Implications", *Hepatology*,2010,51(2): 679–689.

76. Clark JM, Alkhuraishi ARA, Solga SF, Alli P, Diehl AM, Magnuson TH. " Roux-en-Y Gastric Bypass Improves Liver Histology in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease", *Obesity Research*,2005,13(7):1180-1186.
77. Dixon JB, BhathalPS, HughesNR, O'BrienPE."Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Improvement in Liver Histological Analysis with Weight Lost ", *Hepatology*,2004;39:1647-1654.
78. Klein S, Mittendorfer B, Eagon JC, Patterson B,Grant L, Feirt N, Seki E, Brenner D, Korenblat K, McCrea J. "Gastric Bypass Surgery Improves Metabolic and Hepatic Abnormalities Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease", *Gastroenterology*,2006,130:1564–1572.
79. İslamoğlu Y, Koplay M, Sunay S, Açikel M." Obezite ve Metabolik Sendrom", *Tıp Araştırmaları Dergisi*,2008, 6(3):168 -174.
80. Kalan I, Yeşil Y. "Obezite ile İlgili Kronik Hastalıklar", *Mised*,2010,23-24:79-81.
81. Milić S, Lulić D, Štimac D."Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: Biochemical, metabolic and clinical presentations", *World J Gastroenterol*, 2014,20(28): 9330-9337.
82. Altunkaynak BZ, Özbek E." Obezite: Nedenleri ve Tedavi Seçenekleri", *Van Tıp Dergisi*, 2006,13(4):138-142.
- 83.Baysal A, Baş M. *Yetişkinlerde Ağırlık Yönetimi*. Ekspres Basımevi, İstanbul,2008.
84. Olgun N, Yalın H, Demir HG."Diyabetle Mücadelede Diyabet Risklerinin Belirlenmesi ve Tanılama", *The Journal of Turkish Family Physician*,1998,2(2):41-49.
85. Mikolasevic I. "Non-alcoholic fatty liver disease: A multisystem disease", *World J Gastroenterol*,2016,21-22(43): 9488-9505.
86. Williams KH, Shackel NA, Gorrell MD, McLennan SV, Twigg SM." Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Pathogenic Duo", *Endocrine Reviews*, 2013,34(1):84–129.
87. Gökalp D, Kılınç İ, Akın D. " Tip 2 Diyabet Hastalarında Hepatosteatoz Görülme Sıklığı", *Dicle Tıp Dergisi*,2007,34(3):199-202.
88. García-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Maldonado-Garza H. "Annals of Hepatology Concise Review Hepatogenous Diabetes. Current Views of An Ancient Problem ", *Annals of Hepatology*,2009,8(1):13-20.

89. Miele L, Bosetti C, Turati F, Rapaccini G, Gasbarrini A, Vecchia CL, Boccia S, Grieco A. " Diabetes and Insulin Therapy, but Not Metformin, Are Related to Hepatocellular Cancer Risk", *Gastroenterology Research and Practice*, 2015:1-5.
90. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Day C, Arcaro G." Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Its Association with Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes "*J Hepatol*, 2010, 53(4):713-8.
91. Kılıçarslan A, Öz GŞ. "Hiperlipidemiye Güncel Bakış ", *İç Hastalıkları Dergisi*, 2012, 19:1-8.
92. Gündüz E, Bentli R, Ulutaş Ö, Berber İ, Erkurt MA, Karıncaoğlu M. "Etiology Factor of Nonalcoholic Hepatosteatosis in Malatya", *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2014, 21(2):130-34.
93. Çiçek B, Oğuz D, Erden E, Şahin T. " Nonalkolik Steatohepatitte Histolojik Hasarı Öngöründe Klinik Ve Laboratuvarın Yeri ", *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 2002, 1(1): 1-7.
94. Ismayilova M. *Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı ile Hipertansiyon Arasındaki İlişki*(Tez). Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, 2015.
95. Grattagliano I, Portincasa P, Palmieri VO, Palasciano G. "Managing Nonalcoholic Fatty Liver Disease ", *Can Fam Physician*, 2007, 53:857-863.
96. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. " Prevalence of and Risk Factors for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Dionysos Nutrition and Liver Study ", *Hepatology*, 2005, 42(1):44-52.
97. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, Başkal N, Beyhan Z, Bolu E, Can S, Çorakçı A, Dağdelen S, Demirağ NG, Demirer AN, Erbaş T, Gürsoy A, Güllü S, İlgin ŞD, Karakoç A, Kulaksızoğlu M, Şahin M, Tanacı N, Törüner F, Tütüncü NB, Üçkaya G, Yetkin İ, Yılmaz M." Metabolik Sendrom Kılavuzu ", *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*, 2009.
98. Getiren Ş. *Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Metabolik Parametreler, Controlled Attenuation Parameter, Transient Elastografi, Pnpla3 Rs738409 ve Tm6sf2 Rs58542926 Gen Varyantları ile İlişkisi* (Tez). Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2015.
99. Yeşil P, Altıok M." Kardiyovasküler Hastalıkların Önlenmesi ve Kontrolünde Fiziksel Aktivitenin Önemi ", *Türk Kardiyol Dern Kardiyovasküler Hemşirelik Dergisi*, 2012, 3(3):39-48.

100. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nagata C, Takeda J, Sarui H, Kawahito Y, Yoshida N, Suetsugu A, Kato T, Okuda J, Ida K, Yoshikawa T. "Nonalcoholic Fatty Liver Disease is A Novel Predictor of Cardiovascular Disease", *World J Gastroenterol*, 2007,13(10):1579-84.
101. Targher G, Marra F, Marchesini G. "Increased Risk of Cardiovascular Disease in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Causal Effect or Epiphenomenon?", *Diabetologia*, 2008,51(11):1947-53.
102. Patil R, Sood GK. "Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk", *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2017,8(2): 51–58.
103. Vassilatou E. "Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Polycystic Ovary Syndrome", *World J Gastroenterol*, 2014,20(26): 8351–8363.
104. Brzozowska MM, Ostapowicz G, Weltman MD. "An association between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Polycystic Ovarian Syndrome", *J Gastroenterol Hepatol*, 2009,24(2):243-7.
105. Rocha ALL, Faria LC, Guimarães TCM, Moreira GV, Cândido AL, Couto CA, Reis FM. "Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Women with Polycystic Ovary Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis", *J Endocrinol Invest*, 2017,40(12):1279-1288.
106. Romanowski MD, Parolin MB, Freitas AC, Piazza MJ, Basso J, Urbanetz AA. "Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Women with Polycystic Ovary Syndrome and Its Correlation with Metabolic Syndrome", *Arq Gastroenterol*, 2015,52(2):117-23.
107. He W, An X, Li L, Shao X, Li Q, Yao Q, Zhang J. "Relationship between Hypothyroidism and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis", *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017, 8(335):1-11.
108. Eshraghian A, Jahromi AH. "Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Thyroid Dysfunction: A systematic review", *World J Gastroenterol*, 2014,20(25): 8102–8109.
109. Pagadala MR, Zein CO, Dasarathy S, Yerian LM, Lopez R, McCullough AJ. "Prevalence of Hypothyroidism in Nonalcoholic Fatty Liver Disease", *Dig Dis Sci*, 2012,57(2):528-34.
110. Bano A, Chaker L, Plompen EP, Hofman A, Dehghan A, Franco OH, Janssen HL, Darwish MS, Peeters RP. "Thyroid Function and the Risk of Nonalcoholic

Fatty Liver Disease: The Rotterdam Study " ,*The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2016, 101(8): 3204–3211.

111. Targher G, Chonchol M, Zoppini G, Abaterusso C, Bonora E. " Risk of Chronic Kidney Disease in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Is there a link? " ,*J Hepatol*, 2011,54(5):1020-9.

112. OrlićL, MikolasevićI, BagićZ, RackićS, StimacD and MilićS. " Chronic Kidney Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease—Is There a Link? " ,*Gastroenterology Research and Practice*, 2014:1-6.

113. Sinn DH, Kang D, Jang HR, Gu S, Cho SJ, Paik SW, Ryu S, Chang Y, Lazo M, Guallar E, Cho J, Gwak GY." Development of Chronic Kidney Disease in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Cohort Study " , *J Hepatol*,2017,67(6):1274-1280.

114. Wongjarupong N, Assavapongpaiboon B, Susantitaphong P, Cheungpastiporn W, Treeprasertsuk S, Rerknimitr R, Chaiteerakij R." Non-Alcoholic Fatty Liver Disease as a Risk Factor For Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis" ,*BMC Gastroenterol*,2017,8;17(1):149.

115. Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, Venkatesan C, Mishra A, Erario M, Hunt S: "Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) with Hepatocellular Carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009" ,*Hepatology*, 2015,62(6):1723-30.

116. Sanna C, Rosso C, Marietti M, Bugianesi E. " Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Extra-Hepatic Cancers " ,*Int J Mol Sci*, 2016,17(5): 717-730.

117. Hwang ST, Cho YK, Park JH, Kim HJ, Park DI, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, Won KH, Jin W. " Relationship of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease to Colorectal Adenomatous Polyps " ,*J Gastroenterol Hepatol*,2010,25(3):562-7.

118. De Carvalho SC, Muniz MT, Siqueira MD, Siqueira ER, Gomes AV, Silva KA, Bezerra LC, D'Almeida V, de Oliveira CP, Pereira LM. " Plasmatic Higher Levels of Homocysteine in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) " ,*Nutr J*,2013,12(1):37-42.

119. Ersoy G, Akyol A, Bilgiç P. *Fiziksek Aktivite, Beslenme ve Sağlıklı Yaşam*. Sağlık Bakanlığı.Ankara,2012: 729(2).

120. Vos MB, Colvin R, Belt P, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, Schwimmer JB, Tonascia J, Unalp A, Lavine JE. "Correlation of Vitamin E, Uric acid,

and Diet Composition with Histologic Features of Pediatric NAFLD ", *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012, 54(1):90-6.

121. McCarthy EM, Rinella ME. " The Role of Diet and Nutrient Composition in Nonalcoholic Fatty Liver Disease ", *J Acad Nutr Diet*, 2012, 112(3):401-9.

122. Rusu E, Enache G, Jinga M, Dragut R, Nan R, Popescu H, Parpala C, Homentcovschi C, Nitescu M, Stoian M, Costache A, Posea M, Rusu F, Jinga V, Mischianu D, Radulian G. "Medical Nutrition Therapy in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease – A Review of Literature ", *J Med Life*, 2015, 8(3): 258–262.

123. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI " Reversal of Nonalcoholic Hepatic Steatosis, Hepatic Insulin Resistance, and Hyperglycemia by Moderate Weight Reduction in Patients with Type 2 Diabetes ", *Diabetes*, 2005, 54(3):603-8.

124. Spruss A, Bergheim I. " Dietary Fructose and Intestinal Barrier: Potential Risk Factor in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease ", *J Nutr Biochem*, 2009, 20(9):657-62.

125. Armiliato et al. " High-fructose Intake in Obesity-related Nonalcoholic Fatty Liver Disease ", *J Gastrointest Dig Syst*, 2015, 5(3):1-8.

126. Baran M. ‘ Çocuklarda Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı’, *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci*, 2015, 11(3):60-68.

127. Armutçu F, Kanter M, Gürel A, Unalacak M. ‘ Excessive Dietary Fructose is Responsible for Lipid Peroxidation and Steatosis in the Rat Liver Tissues’, *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 2007, 27:164-169.

128. Bascihona H, Federico L, Adeli K. “Fructose, Insulin resistance and Metabolic Dyslipidemia”, *Nutr Metab (Lond)*, 2005, 21:2-5.

129. Vos MB, Lavine JE. “Dietary Fructose in Nonalcoholic Fatty Liver Disease”, *Hepatology*, 2013, 57(6):2525-31.

130. Marriott BP, Cole N, Lee E. " National Estimates of Dietary Fructose Intake Increased from 1977 to 2004 in the United States ", *J Nutr*, 2009, 139(6):1228-1235.

131. Sanyal A, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, Neuschwander_Tetri BA, Lavine JE, Tonascia J, Unalp A, Van Natta M, Clark J, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR. "Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis ", *N Engl J Med*, 2010, 362:1675-1685.

132. Bektaş A, Beyler AR. " Nonalkolik Steatohepatitte Ursodeoksikolik Asit Tedavisi ", *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*,1998,51(4):197-201.
133. Ardern CI ,Katzmarzyk PT ,Janssen I ,Ross R. " Discrimination of Health Risk by Combined Body Mass Index and Waist Circumference ",*Obes Res*, 2003,11(1):135-42.
134. Rocha, R, Cotrium, HP, Carvalho FM, Siqueria AC, Braga H and Freitas LA. " Body Mass Index and Waist Circumference in Nonalcoholic Fatty Liver Disease ", *J. Hum. Nutr. Diet*, 2005,18 (5):365-370.
135. Pimenta NM , Santa-Clara H , Melo X , Cortez-Pinto H , Silva-Nunes J , Sardinha LB. "Waist-to-Hip Ratio is Related to Body Fat Content and Distribution Regardless of the Waist Circumference Measurement Protocol in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients ",*Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 2016,26(4):307-14.
136. Al-Attas OS, Al-Daghri NM, Alokail MS, Alkharfy Km, Draz H, Yakout S, Sabio S, Chrousos G. " Association of Body Mass Index, Sagittal Abdominal Diameter and Waist-Hip Ratio with Cardiometabolic Risk Factors and Adipocytokines in Arab Children and Adolescents ", *BMC Pediatr*, 2012; 12(119):1-6.
137. Sipahi M, Serin Hİ, Erkoç MF, Kantekin ÇÜ, Arslan E, Börekçi H. " The Association of Body Composition Parameters with Nonalcoholic Hepatic Steatosis ", *Dicle Tıp Derg* ,2015,42(2): 143-149.
138. Angulo P, Keach, JC, Batts KP,Lindor KD. " Independent Predictors of Liver Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis", *Hepatology*, 1999,30(6):1356-1362.
139. L, Renzo LD, LorenzoAD. " Body Composition and Non-alcoholic Fatty Liver Disease", *J Lifestyle Med*, 2016,6(1): 47–48.
140. Abenavoli L, DI Renzo L, Guzzi PH, Pellicano R, Milic N, De Lorenzo A. "Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Severity, Central Fat Mass and Adinopectin: a Close Relationship ", *Clujul Med*,2015,88 :489-93.
141. Cortez-Pinto H, Camilo ME, Baptista A, De Oliveira AG, De Moura MC. " Non-alcoholic Fatty Liver: Another Feature of the Metabolic Syndrome? ", *Clin Nutr*, 1999,18(6):353-358.
142. Çarlıoğlu A, Işık A, Türkay C, Uz E, Eraslan E. "Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Olan Olgularımızın Klinik Özellikleri", *Yeni Tıp Dergisi*, 2007,24:209-212.

143. De Luis DA, Aller R, Izaola O, Sagrado MG, Conde R, Gonzalez JM. " Effect of a Hypocaloric Diet in Transaminases in Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Obese Patients, Relation with Insulin Resistance, "*Diabetes Res Clin Pract*,2008,79(1):74-8.

144. de Luis DA, Aller R, Izaola O, Gonzalez Sagrado M, Conde R." Effect of two Different Hypocaloric Diets in Transaminases and Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Obese Patients", *Nutr Hosp*,2010,25(5):730-5.

145. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, Fava JL, Wing RR. " Randomized Controlled Trial Testing the Effects of Weight Loss on Nonalcoholic Steatohepatitis", *Hepatology*,2010,51: 121–129.

146. Elias MC, Parise ER, de Carvalho L, Szejnfeld D, Netto JP. " Effect of 6-month Nutritional Intervention on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease ",*Nutrition*, 2010,26(11): 1094-1099.

147. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. " Treatment of NAFLD with Diet, Physical Activity and Exercise ",*J Hepatol*, 2017,67(4):829-846.

148. Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, Grieco A, Fargion S, Gasbarrini A, Loguercio C, Lonardo A, Marchessini G, Marra F, Persico M, prati D, Baroni GS. " Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. A Decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee.", *Dig Liver Dis*,2010; 42:272-282.

149. Gören B, Fen T. ‘Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı’*Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 2005,25:841-850.

EK-1

KARACİĞER KORUYUCU DİYET

YASAK YİYECEKLER

- Sakatatlar (karaciğer, beyin, böbrek, dalak, işkembe, yürek, dil vb.)
- Yağlı yiyecekler (kaymak, krema, çikolata, pasta, kek, kuruyemiş, tahin, helva, yağlı soslar, mayonez vb.)
- Hayvansal yağlar, katı yağlar (tereyağı, margarinler, iç yağ vb.)
- Yağlı et, yağlı balık ve derili tavuk
- Yağda kızartılmış her türlü yiyecek (et, patates, hamur, sebze)
- Salam, sosis, sucuk, pastırma, kavurma gibi et ürünleri
- Et ve tavuk suyu tabletleri
- Alkollü içecekler ve meşrubatlar.
- Tuzlu yiyecekler (turşular, salamuralar, tuz oranı yüksek zeytin, peynir vb.)

GÜNLÜK TÜKETİMLER

AŞAĞIDAKİ YİYECEKLERİ BELİRTİLEN MİKTARDAN FAZLA YEMEYİNİZ

ET:3-4 köfte kadar (90-120 gram) tavuk ve hindiveya 5 köfte kadar (150 gram) balıkveya haftada 1 defa 2 köfte kadar (60 gram) yağsız dana eti tüketilebilir.

SÜT, YOĞURT:2 su bardağı (yarım yağlı)

YUMURTA: Haftada 2-3 kez haşlanmış olarak tüketilebilir (et veya peynir yerine)

PEYNİR:2 kibrit kutusu yağsız peynir veya 2 yemek kaşığı lor peyniri

YAĞLAR: 3 tatlı kaşığı (zeytin yağı, ayçiçeği yağı, mısır özü, fındık yağı) sadece yemeklerin içinde.

ŞEKER: 3 tatlı kaşığı şeker veya 2 tatlı kaşığı (bal, reçel, pekmez)

EKMEK: Kepekli, tam buğday, çavdar, yulaf ekmeği, vb tercih edilmelidir.

SERBEST TÜKETİLEBİLEN BESİNLER

KURUBAKLAGİLLER: Nohut, kuru fasulye, mercimek, bakla, barbunya (haftada 2-3 kez tüketmeye çalışın)

SEBZELER: günde 2-4 porsiyon pişmiş veya çiğ sebze tüketiniz. (1 porsiyon sebze = 4 yemek kaşığı sebze yemeği = 1 kâse salata)

MEYVELER: Günde en az 3-4 porsiyon meyve tüketiniz (elma, armut, ayva, şeftali...)

ÖNERİLER:

Öğün atlamayınız.(3 ana öğün, 3 ara öğün)

Ekmeklerinizi kepekli, çavdar, tam buğday vb. olarak tercih ediniz.

Etlerinizi haşlama, fırında, ızgara veya sebze yemekleri ile birlikte pişiriniz.

Günde 2-2,5 litre su içiniz.

Düzenli yürüyüş yapınız.

EK-2
VERİ TOPLAMA FORMU

Cinsiyet			
Yaş			
Boy			
Bel			
Kalça			
Hastalık var mı?	Obezite Diyabet Hiperlipidemi Hipertansiyon Kardiyovasküler Hastalıklar		
		Başlangıç	3. Ay
Ağırlık			
BKİ			
Yağ %			
AKŞ			
ALT			
AST			
GGT			
Kolesterol			
TG			
HDL			
LDL			
HbA₁C			

OKAN ÜNİVERSİTESİ
Etik Kurul Kararı

Toplantı Tarihi: 05.06.2017

Toplantı Sayısı: 84

Toplantıya Katılanlar:

Prof. Dr. Mithat Kıyak	(Başkan)
Prof. Dr. Mazhar Semih Baskan	(Üye)
Prof. Dr. Dilek Öztürk	(Üye)
Prof. Dr. Ali Tayfun Atay	(Üye)
Yrd. Doç. Dr. Nermin Bölükbaşı	(Üye)
Yrd. Doç. Dr. Nihat Özaydın	(Üye)
Yrd. Doç. Dr. Didem Torun Özkan	(Üye)
Yrd. Doç. Dr. Erdiñ Ünal	(Üye)
Yrd. Doç. Dr. Kerime Derya Beydağ	(Üye)


Okan Üniversitesi Etik Kurulu 05.06.2017 tarihinde Prof. Dr. Mithat Kıyak Başkanlığında toplandı.

Yapılan görüşmeler sonucunda;


Karar 3. Üniversitemiz Sağlık Bilimleri Enstitüsü-Beslenme ve Diyetetik Bölümünden **Duygu Ceyhan IRMAK**'ın "**Beslenme ve Yaşam Şekli Değişikliklerinin Alkolik Olmayan Karaciğer Yağlanması Olan Hastalardaki Etkisi**" başlıklı çalışması için başvuru talebi uygun görülüp oy birliği ile onaylanmıştır.




Prof. Dr. Mithat Kıyak
(Başkan)




Prof. Dr. Mazhar Semih Baskan
(Üye)



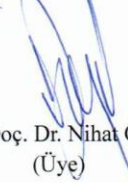
Prof. Dr. Dilek Öztürk
(Üye)




Prof. Dr. Ali Tayfun Atay
(Üye)




Yrd. Doç. Dr. Nermin Bölükbaşı
(Üye)



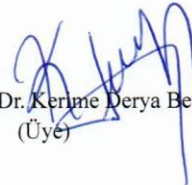
Yrd. Doç. Dr. Nihat Özaydın
(Üye)



Yrd. Doç. Dr. Erdiñ Ünal
(Üye)



Yrd. Doç. Dr. Didem Torun Özkan
(Üye)



Yrd. Doç. Dr. Kerime Derya Beydağ
(Üye)

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Duygu	Soyadı	Ceyhan Irmak
Doğ. Yeri	Mustafakemalpaşa	Doğ. Tarihi	01/01/1986
Uyruğu	T.C		
Email	duyguceyhanirmak@gmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Okul	Mezun Olduğu Yıl
Doktora		
Yüksek Lisans		
Lisans	Hacettepe Üniversitesi	2010
Lise	Bursa Karacabey Anadolu Lisesi	2004

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)
Diyetisyen	Bursa Çekirge Devlet Hastanesi	2011-