T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ALKOLİK OLMAYAN YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ BESLENME KALİTE İNDEKSİ VE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERLE İLİŞKİSİ

AZİZ KILINÇ

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

MAYIS 2022


GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Gazi
1926

ALKOLİK OLMAYAN YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ BESLENME KALİTE İNDEKSİ VE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERLE İLİŞKİSİ

AZİZ KILINÇ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MAYIS 2022

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Aziz KILINÇ

23/05/2022

ALKOLİK OLMAYAN YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ BESLENME KALİTE İNDEKSİ VE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERLE İLİŞKİSİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Aziz KILINÇ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Mayıs 2022

ÖZET

Diyet non alkolik yağlı karaciğer hastalığının (NAYKH) patogenezine en büyük katkı sağlayıcı olup aynı zamanda tedavinin de önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Bu çalışma NAYKH için koruyucu olabilecek ve risk teşkil edebilecek besin ögelerini tanımlamak, NAYKH taramasında antropometrik ve biyokimyasal indekslerin teşhis performansını değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Bu araştırma Mart-Temmuz 2021 tarihleri arasında bir devlet hastanesinin Diyet Polikliniği'ne başvuran 18-65 yaş arası 52 NAYKH hastası ve 52 kontrol olmak üzere toplam 104 birey üzerinde yürütülmüştür. Katılımcılara uygulanan anket formlarına 3 günlük besin tüketim kayıtları, fiziksel aktiviteleri, antropometrik ölçümleri ve bazı biyokimyasal bulguları kaydedilmiştir. Bireylerin besin tüketim kayıtlarından elde edilen verilerle beslenme kalite indeksi (INQ) skorları, antropometrik ve biyokimyasal ölçüm verileri kullanılarak da antropometrik ve biyokimyasal indeksler hesaplanmıştır. Her iki cinsiyette de NAYKH riski ile enerjinin karbonhidratlardan gelen yüzdesi arasında anlamlı şekilde pozitif, enerjinin proteinden gelen yüzdesi arasında anlamlı şekilde negatif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Her iki cinsiyette de INQ skoruna göre vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla diyet A, B_2, B_5, B_6, folat, B_{12}, C vitamini, potasyum, magnezyum, kalsiyum ve fosfor alımları anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Her iki cinsiyette de vücut ağırlığı, beden kütle indeksi, bel çevresi ve vücut yağ yüzdesi ile NAYKH riski arasında anlamlı bir pozitif ilişki gözlenmiştir ($p<0,05$). Kadınlarda lipid birikim ürünü (LAP), erkeklerde ise hepatik steatoz indeksi (HSİ)'nin NAYKH tanısı için en yüksek doğruluk oranına sahip olduğu bulunmuştur. NAYKH' ndan şüphelenilen, ileri tetkik ve tedaviye ihtiyaç duyan hastaların basit ve hızlı bir şekilde tespiti için LAP ve HSİ' nin kullanımı faydalı olabilir. NAYKH hastaları için yeterli düzeyde karbonhidrat ve protein içeren, vitamin ve mineraller yönünden zengin, besin çeşitliliği olan bir beslenme modeli uygulanmalıdır.

Bilim Kodu : 1007
Anahtar Kelimeler : Yağlı karaciğer, beslenme indeksi, vücut bileşimi, vitaminler
Sayfa Adedi : 202
Danışman : Prof. Dr. Yasemin AKDEVELİOĞLU

RELATIONSHIP OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE TO NUTRITIONAL QUALITY INDEX AND ANTHROPOMETRIC MEASUREMENTS

(M. Sc. Thesis)

Aziz KILINÇ

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

May 2022

ABSTRACT

Diet is the biggest contributing to the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and also consists of a major part of the treatment. This study is aimed at defining the nutrients that can be protective for and pose risk to NAFLD and evaluating the diagnostic performance of anthropometric and biochemical indices in NAYKH screening. This study has been conducted between March and July 2021 on a total of 104 individuals of whom 52 were NAFLD patients and 52 were control subjects aged 18-65, who had referred to the Diet Polyclinic of a state hospital. The survey forms assigned to each participant were filled with food consumption records for 3 days, physical activities, anthropometric measurements and some biochemical findings. Index of nutritional quality (INQ) scores have been calculated using the data obtained from the food consumption records of the individuals as well as anthropometric and biochemical indices have been calculated using the anthropometric and biochemical measurement data. In both genders, the risk of NAFLD was found to be significantly positively correlated with the percent of energy from carbohydrates and significantly negatively correlated with the percent of energy from protein ($p<0,05$). According to the INQ scores, in both genders, the case group exhibited significantly lower levels of dietary A, B_2, B_5, B_6, folate, B_{12}, vitamin C, potassium, magnesium, calcium, and phosphor intake compared to the control group ($p<0,05$). In both genders, a significant positive correlation was found between body weight, body mass index, waist circumference, body fat percent and NAFLD risk ($p<0,05$). It was found that lipid accumulation product (LAP) in females and hepatic steatosis index (HSİ) in males produce the highest rate of accuracy for NAFLD diagnosis. The use of LAP and HSİ may be beneficial for a simple and quick identification of patients suspected for NAFLD who need advanced examination and treatment. NAFLD patients should be subjected to a nutritional model that contains sufficient levels of carbohydrates and proteins, is rich in vitamins and minerals and has a variety of food types.

Science Code : 1007
Keywords : Fatty liver, nutrition index, body composition, vitamins
Number of Pages : 202
Supervisor : Prof. Dr. Yasemin AKDEVELİOĞLU

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince kıymetli bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, ihtiyaç duyduğum her anda ulaşabildiğim değerli danışman hocam Prof. Dr. Yasemin AKDEVELİOĞLU'na

Görüş ve önerileri ile araştırmaya katkıda bulunan hocalarım Prof. Dr. Eda KÖKSAL ve Doç. Dr. Perim Fatma TÜRKER'e

Tez çalışmamın istatistiksel açıdan incelenmesinde bana yardımcı olan Necmettin Erbakan Üniversitesi İstatistik Bölümü öğretim üyesi Prof. Dr. Murat ERİŞOĞLU hocama

Yüksek lisans eğitimim vesilesiyle kendilerini tanıma fırsatı bulup öğrencisi olmaktan kıvanç duyduğum Gazi Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü'nün birbirinden kıymetli hocalarına

Bu süreçte bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Uzm. Dyt. Fatih AYYILDIZ' a

Her zaman desteğini hissettiğim, en az benim kadar yorulup her koşulda yanımda olan, bana güç veren sevgili eşim Neriman YURT KILINÇ'a

Bu süreçte kendisine yeterince zaman ayıramasam da bana gülümsemekten, babam demekten vazgeçmeyen biricik kızım Gökçe'ye

Bu günlere gelmemde büyük emeği olan sevgili annem Cahide KILINÇ, sevgili babam Ramazan KILINÇ ve sevgili ablam Nilgün TEMÜR'e

Tüm kalbimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET…….. iv

ABSTRACT……... v

TEŞEKKÜR……... vi

İÇİNDEKİLER……... vii

ÇİZELGELERİN LİSTESİ……. xi

ŞEKİLLERİN LİSTESİ…….. xiii

SİMGELER VE KISALTMALAR…… xiv

1. GİRİŞ……..... 1

2. NON ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI……..... 5

2.1. Epidemiyolojisi…… 5

2.2. Patofizyolojisi ve Risk Faktörleri…… 6

2.2.1. Hormonların rolü……... 7

2.2.2. Genetik faktörler……... 12

2.2.3. Bağırsak mikrobiyotası……. 12

2.2.4. Beslenme ve besin ögelerinin etkisi…….. 15

2.3. Tanı ve Evreleme…… 31

2.3.1. Klinik ve laboratuvar bulgular…….. 34

2.3.2. Radyolojik değerlendirme…… 35

2.3.3. Karaciğer biyopsisi ve histolojik değerlendirme…….. 36

2.3.4. Non-invaziv algoritmalar…….. 36

2.3.5. Antropometrik ölçümler…… 40

2.4. Tedavi Yöntemleri……... 42

2.4.1. Yaşam tarzı müdahalesi……. 42

Sayfa

2.4.2. Tıbbi beslenme tedavisi……. 45

2.4.3. Egzersiz……. 53

2.4.4. İlaç tedavisi……..... 55

2.4.5. Fitoterapi……... 60

2.4.6. Diğer tedavi yöntemleri……. 65

3. GEREÇ VE YÖNTEM…… 67

3.1. Araştırmanın Niteliği……... 67

3.2. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Evreni……. 67

3.3. Araştırmanın Örneklemi…….. 67

3.3.1. Dâhil edilme kriterleri……... 67

3.3.2. Dışlama kriterleri…… 68

3.3.3. NAYKH tanısı…… 69

3.4. Etik Komisyon Onayı ve Araştırma Desteği……..... 69

3.5. Çalışma Planı……... 69

3.6. Veri Toplama Yöntemi ve Araçları……. 70

3.6.1. Katılımcıların genel demografik özellikleri ve sağlık bilgileri…….. 71

3.6.2. Katılımcıların beslenme alışkanlıkları ve besin tüketim durumu…… 71

3.6.3. Antropometrik ölçümlerin alınması ve değerlendirilmesi……. 72

3.6.4. Fiziksel aktivitenin değerlendirilmesi……..... 75

3.6.5. Biyokimyasal bulgular…….. 76

3.7. Verilerin İstatistiksel Analizi ve Değerlendirilmesi…… 77

3.8. Araştırma Sırasında Karşılaşılan Güçlükler…… 78

3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları…… 79

Sayfa

4. BULGULAR……... 81

4.1. Katılımcıların Demografik ve Genel Özellikleri…… 81

4.2. Katılımcıların Sağlık Durumu ve Sigara-Alkol Tüketimine İlişkin Bilgiler…... 82

4.3. Katılımcıların Beslenme Alışkanlıkları ve Besin Tüketim Durumuna İlişkin Bilgiler……..... 88

4.4. Katılımcıların Fiziksel Aktivite Düzeylerine İlişkin Bilgiler…….. 98

4.5. Katılımcıların Antropometrik Ölçüm, Vücut Bileşimi ve Antropometrik-Biyokimyasal İndeks Değerlerine İlişkin Bilgiler…….. 99

4.6. Katılımcıların Biyokimyasal Bulgularına İlişkin Bilgiler……... 106

4.7. Katılımcıların Enerji ve Besin Ögesi Alımına İlişkin Bilgiler…… 108

4.8. Regresyon Denkleminin Geliştirilmesi…… 121

5. TARTIŞMA…… 125

5.1. Katılımcıların Demografik ve Genel Özellikleri…… 125

5.2. Katılımcıların Sağlık Durumu ve Sigara-Alkol Tüketimine İlişkin Bilgiler…... 127

5.2.1. Katılımcıların sağlık durumuna ilişkin bilgiler…….. 127

5.2.2. Katılımcıların sigara-alkol tüketimine ilişkin bilgiler…… 129

5.3. Katılımcıların Beslenme Alışkanlıkları ve Besin Tüketim Durumuna İlişkin Bilgiler…… 130

5.3.1. Katılımcıların beslenme alışkanlıklarına ilişkin bilgiler……... 130

5.3.2. Katılımcıların besin gruplarını tüketim durumuna ilişkin bilgiler…… 135

5.3.3. Katılımcıların meşrubat tüketimine ilişkin bilgiler……... 144

5.4. Katılımcıların Fiziksel Aktivite Düzeylerine İlişkin Bilgiler…….. 145

5.5. Katılımcıların Antropometrik Ölçüm, Vücut Bileşimi ve Antropometrik-Biyokimyasal İndeks Değerlerine İlişkin Bilgiler…….. 146

5.5.1. Katılımcıların antropometrik ölçümlerine ilişkin bilgiler…….. 146

5.5.2. Katılımcıların vücut bileşimine ilişkin bilgiler…….. 147

Sayfa

5.5.3. Katılımcıların antropometrik ve biyokimyasal indeks değerlerine ilişkin bilgiler……. 148

5.6. Katılımcıların Biyokimyasal Bulgularına İlişkin Bilgiler……... 149

5.7. Katılımcıların Enerji ve Besin Ögesi Alımına İlişkin Bilgiler…… 150

5.7.1. Katılımcıların enerji ve makro besin ögesi alımına ilişkin bilgiler…… 150

5.7.2. Katılımcıların mikro besin ögesi alımına ilişkin bilgiler……... 154

5.7.3. Katılımcıların beslenme kalite indeksi skorlarına ilişkin bilgiler……. 157

6. SONUÇ VE ÖNERİLER…… 161

KAYNAKLAR……... 165

EKLER…… 189

EK-1. Etik Komisyon Onayı……... 190

EK-2. Anket Formu……. 192

ÖZGEÇMİŞ……..... 202

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge **Sayfa**

Çizelge 2.1. Çeşitli kuruluşlarca hazırlanan rehberlere göre NAYKH tanı kriterleri…. 33

Çizelge 2.2. Vücut ağırlık kaybının NAYK bulgularında sağladığı düzelme yüzdeleri. 44

Çizelge 3.1. DSÖ'nün beden kütle indeksi sınıflandırması……..... 73

Çizelge 4.1. Vaka ve kontrol gruplarının demografik özellikleri……... 81

Çizelge 4.2. Cinsiyete göre vaka ve kontrol gruplarının genel sağlık durumları…… 83

Çizelge 4.3. Cinsiyete göre vaka ve kontrol gruplarında yer alan bireylerin sigara-alkol kullanım durumları…….. 85

Çizelge 4.4. Cinsiyete göre NAYKH ile genel sağlık durumu arasındaki ilişki için odds oranı ve güven aralıkları…….. 87

Çizelge 4.5. Vaka ve kontrol grubunda yer alan kadınların beslenme alışkanlıklarına göre dağılımları…… 89

Çizelge 4.6. Vaka ve kontrol grubunda yer alan erkeklerin beslenme alışkanlıklarına göre dağılımları……. 91

Çizelge 4.7. Cinsiyete göre vaka ve kontrol gruplarında besin gruplarının tüketilen ortalama porsiyon miktarları…… 94

Çizelge 4.8. Cinsiyete göre vaka ve kontrol gruplarında tüketilen besin gruplarının TÜBER önerilerini karşılama miktarı (%)……... 95

Çizelge 4.9. Cinsiyete göre vaka ve kontrol gruplarında bazı içeceklerin tüketim durumu ve miktarı…… 97

Çizelge 4.10. Cinsiyete göre vaka ve kontrol gruplarında fiziksel aktivite seviyeleri… 98

Çizelge 4.11. NAYKH ile fiziksel aktivite düzeyleri arasındaki ilişki için odds oranı ve güven aralıkları…… 98

Çizelge 4.12. Cinsiyete göre vaka ve kontrol gruplarında antropometrik ölçümlerin ortalaması ve antropometrik ölçümlerine göre dağılımı…….. 100

Çizelge 4.13. Cinsiyete göre vaka ve kontrol gruplarında vücut bileşimi, antropometrik indeks ve biyokimyasal indeksler……. 101

Çizelge 4.14. NAYKH ile antropometrik ölçüm ve indeksler arasındaki ilişki için odds oranı ve güven aralıkları…….. 103

Çizelge **Sayfa**

Çizelge 4.15. Erkeklerde NAYKH varlığını tahmin etmek için antropometrik ölçüm ve indekslerin ROC analizine göre değerlendirilmesi…….. 105

Çizelge 4.16. Kadınlarda NAYKH varlığını tahmin etmek için antropometrik ölçüm ve indekslerin ROC analizine göre değerlendirilmesi…….. 105

Çizelge 4.17. Cinsiyete göre vaka ve kontrol gruplarında bazı biyokimyasal bulgular.. 107

Çizelge 4.18. Cinsiyete göre vaka ve kontrol gruplarında diyetle alınan günlük enerji ve besin ögesi miktarları……... 109

Çizelge 4.19. Cinsiyete göre NAYKH ile enerji-makro besin ögesi alımı arasındaki ilişki için odds oranı ve güven aralıkları…….. 112

Çizelge 4.20. Cinsiyete göre vaka ve kontrol gruplarında diyetle alınan vitamin ve minerallerin INQ skorları……. 113

Çizelge 4.21. NAYKH ile mikro besin ögelerinin INQ değerleri arasındaki ilişki için odds oranı ve güven aralıkları…….. 115

Çizelge 4.22. Vitamin ve minerallere ait INQ skoru ile antropometrik ölçüm ve indeksler arasındaki korelasyon (r)…….. 118

Çizelge 4.23. Vitamin ve minerallere ait beslenme kalite indeksi skorları ile bazı biyokimyasal ölçümler arasındaki korelasyon (r)……. 120

Çizelge 4.24. Kadınlarda lojistik regresyon modeline alınan bağımsız değişkenlerin değer tablosu……. 121

Çizelge 4.25. Erkeklerde lojistik regresyon modeline alınan bağımsız değişkenlerin değer tablosu……. 122

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil **Sayfa**

Şekil 3.1. Çalışma algoritması…… 70

Şekil 4.1. Kadınlar için geliştirilen regresyon denklemine ait ROC eğrisi…… 122

Şekil 4.2. Erkekler için geliştirilen regresyon denklemine ait ROC eğrisi……. 123

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	**Açıklamalar**
%	Yüzde
α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
κ	Kappa
µg	Mikrogram
Ca	Kalsiyum
cm	Santimetre
dL	Desilitre
kcal	Kilokalori
kg	Kilogram
kHz	Kilohertz
L	Litre
m^2	Metrekare
mg	Miligram
mmol	Milimol
$\bar{x}$	Ortalama
χ^2	Ki-kare

Kısaltmalar	**Açıklamalar**
AASLD	Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği
AISF	İtalyan Karaciğer Çalışma Topluluğu
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
ALA	Alfa Linolenik Asit
ALT	Alanin Aminotransferaz

Kısaltmalar	Açıklamalar
AMPK	Adenozin Monofosfat İle Aktive Olan Protein Kinaz
AST	Aspartat Transaminaz
AUC	Eğri Altında Kalan Alan
BAİ	Vücut Adipozite İndeksi
BeBİS	Beslenme Bilgi Sistemi
BİA	Biyoelektrik İmpedans Analizi
BKİ	Beden Kütle İndeksi
BMH	Bazal Metabolizma Hızı
BMIfat	Yağ Kütlesi İçin Ayarlanmış Beden Kütle İndeksi
ChREBP	Karbonhidrat Duyarlı Element Bağlayıcı Protein
CK-18	Sitokeratin-18
DASH	Hipertansiyonu Önlemek İçin Diyet Yaklaşımları
DGAT2	Diaçilgliserol Açiltransferaz-2
DHA	Dokosaheksaenoik Asit
DNL	De Novo Lipogenez
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DZAA	Dallı Zincirli Aminoasitler
EASL	Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği
EPA	Eikosopentaenoik Asit
ER	Endoplazmik Retikulum
ESPEN	Avrupa Klinik Nütrisyon ve Metabolizma Derneği
FAO	Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü
FDA	Amerikan Besin ve İlaç Dairesi
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
FIAF	Açlık Kaynaklı Adiposite Faktörü
FLİ	Yağlı Karaciğer İndeksi
FMİ	Yağ Kütle İndeksi
FSİ	Framingham Steatoz İndeksi
FXR	Farnesoid X Reseptörü
GA	Güven Aralığı
HbA1c	Glikozillenmiş Hemoglobin A1c
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein

Kısaltmalar	Açıklamalar
HFCS	Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu
HOMA-IR	Homeostatik Model Değerlendirme İndeksi
HSC	Hepatik Stellat Hücre
HSİ	Hepatik Steatoz İndeksi
IHTG	İntrahepatik Trigliserit
INQ	Beslenme Kalite İndeksi
IU	Uluslararası Ünite
KZYA	Kısa Zincirli Yağ Asitleri
LAP	Lipid Birikim Ürünü
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LPS	Lipopolisakkarit
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NASH	Non Alkolik Steatohepatit
NAYKH	Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NEFA	Esterleşmemiş Yağ Asitleri
NHANES	Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması
NICE	İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü
PAL	Fiziksel Aktivite Seviyesi
PI3K	Fosfatidilinositol-3-kinaz
PPAR	Peroksizom Proliferatör İle Aktive Edilmiş Reseptör
RBP	Retinol Bağlayıcı Protein
ROC	Alıcı İşletim Karakteristiği
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SOCE	Depo Kontrollü Kalsiyum Girişi
SREBP	Sterol Düzenleyici Eleman Bağlayıcı Protein
TBSA	Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması
TDYA	Tekli Doymamış Yağ Asitleri
TÜBER	Türkiye Beslenme Rehberi
USDA	Amerika Birleşik Devletleri Tarım Bakanlığı
USG	Ultrasonografi
VAİ	Viseral Adipozite İndeksi

1. GİRİŞ

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) metabolik stresle indüklenen, alkol tüketimi ve karaciğer hastalığının diğer etiyolojik faktörlerinin yokluğunda (ilaçlar, toksinler, enfeksiyöz hastalıklar gibi) hepatositlerde %5'ten fazla trigliserit birikimi ile karakterize edinilmiş bir metabolik karaciğer hastalığıdır[1]. NAYKH asemptomatik yağlı karaciğerden steatohepatit ve siroza kadar uzanan karaciğer hastalığının farklı histolojik ve klinik alt tipleri için bir şemsiye terim olarak kullanılır[2]. NAYKH'nın hepatik yağ birikimi (steatoz), inflamasyonlu hepatik yağ birikimi, fibroz ve siroz olmak üzere dört aşaması vardır[1].
Non alkolik yağlı karaciğer (NAYK) hepatosit hasarı ve fibrozis bulgusu olmaksızın hepatik steatoz varlığıdır [3]. Yağlı karaciğer sendromu ise hepatik steatoza eşlik eden viseral adipozite, dislipidemi, insülin direnci ve sıklıkla akantozis nigrikans durumlarını içerir [4]. Non alkolik steatohepatit (NASH) hepatik steatoza ek olarak fibrozlu veya fibrozsuz hepatosit hasarı ile hepatik inflamasyon varlığıdır. NAYKH'nın şiddetli bir formu olup siroz ve hepatoselüler karsinoma ilerleyebilir [5].

NAYKH sıklıkla obezite, insülin direnci, diyabet, dislipidemi ve hipertansiyon ile ilişkilidir[6]. Artan obezite ve metabolik sendrom (MetS) prevalansına paralel olarak NAYKH birçok ülkede en yaygın karaciğer hastalığı haline gelmiştir[7]. 21. yüzyılın yeni sessiz katili olarak tanımlanan bu hastalığın dünya genelinde her 4 kişiden birini etkilediği tahmin edilmektedir[8]. NAYKH kardiyovasküler, hepatik ve onkolojik sekelleri olan, tedavi edilmediğinde daha ağır evrelere ilerleyebilen bir hastalıktır[9]. NAYKH ve sonuçları, dünyanın dört bir yanından uzmanları, hastalığın yönetimi ve tedavisi için etkili stratejiler belirlemeye itmiştir. Avrupa, Amerika ve Asya-Pasifik bölgelerinden farklı bilim toplulukları, hastalık hakkında en son kanıtlara dayanan kılavuz ilkeler önermişlerdir [10-12].

Problem durumu

NAYKH'nın yüksek prevalansı ve doğal seyri, halk sağlığı sistemleri için ciddi bir tehdit ve hastalık yükü oluşturmaktadır[13]. Henüz NAYKH'na özgü etkinliği kanıtlanmış hiçbir ilaç tedavisi yoktur[14]. Vücut ağırlık kaybı, sağlıklı beslenme ve fiziksel aktiviteyi içeren yaşam tarzı değişikliği NAYKH tedavisinde köşe taşıdır[15]. Diyet hastalık patogenezine en büyük

katkı sağlayıcı ve tedavinin de tamamlayıcı bölümüdür[9]. Diyetle enerji alımının kısıtlanmasıyla sağlanan vücut ağırlık kaybının karaciğer histolojisini iyileştirmede faydalı olduğu bildirilmiştir [16]. Diyet ve NAYKH arasındaki ilişki enerji alımıyla sınırlandırılamayacak kadar karmaşıktır[17]. Çeşitli otoriteler tarafından NAYKH'na yönelik geliştirilen rehberler vitamin ve minerallerin hastalık patogenezi ve yönetimindeki rolüne ilişkin sınırlı bilgi sunmaktadır [3, 11, 12, 18, 19]. Ülkemizde NAYKH'na yönelik geliştirilen rehberlerde yer alan beslenme önerileri ise hastalığa özgü olması gerekirken tüm topluma hitap eden genel beslenme önerilerinin ötesine geçememiştir [20].

Hastalığın erken teşhisi ve yaşam tarzı müdahalelerine erken başlanarak progressif bir hastalık olan NAYKH'nın siroza doğru ilerlemesinin önlenmesi oldukça önemlidir. Ultrason ülkemizde karaciğer steatozunu tespit etmek için temel yöntemdir. Her hastaya rutin ultrason uygulanması mümkün olmadığından veya hastalık çoğu kişide asemptomatik olarak ilerlediğinden tanı genellikle hasta diğer şikâyetlerle kliniğe başvurduğunda tesadüfen konulabilmektedir [20]. Tanıda altın standart olarak bilinen biyopsi yöntemi ise olası majör komplikasyonları olan invaziv bir prosedürdür [17]. Bu nedenle invaziv olmayan, ucuz, klinikte ve sahada kolay erişilebilir verilere dayanan tarama testlerinin geliştirilmesine artan bir ilgi vardır [21]. Lipid birikim ürünü (İtalya), hepatik steatoz indeksi (Güney Kore), yağlı karaciğer hastalığı indeksi (Çin), NAFLD indeksi (Japonya), Framingham steatoz indeksi (Amerika) gibi indeksler farklı toplumlarda NAYKH varlığını tahmin etmek için geliştirilmiştir [21]. Yağlı karaciğer indeksi (fatty liver index-FLİ) başta olmak üzere hepatik steatoz indeksi (HSİ), lipid birikimi ürünü (lipid accumulation product-LAP) ve Framingham steatoz indeksi (FSİ) gibi algoritmaların büyük epidemiyolojik çalışmalarda hepatik steatoz taraması için yeterli performansa sahip oldukları bildirilmiştir [22, 23]. Bu indekslerin Türk toplumunda NAYKH'nın öngörücüsü olarak geçerlilik ve güvenilirliğini inceleyen çalışmalar yönünden eksiklik vardır. Üstelik bu indekslerin çoğu antropometrik ölçümlerden sadece beden kütle indeksi (BKİ) ya da bel çevresini kullanmıştır[24-26].

Araştırmanın amacı

Bu çalışmanın temel amacı NAYKH gelişimi için koruyucu olabilecek ve risk teşkil edebilecek besin ögeleri ile beslenme örüntülerinin tanımlanarak hastalığın önlenmesi ve tedavisine yönelik beslenme önerilerinin geliştirilmesidir.

Çalışmanın bir alt amacı ise ultrasonografik NAYKH'nın öngörücüsü olarak antropometrik ve biyokimyasal indekslerin çalışma örneklemi üzerinden Türk toplumundaki teşhis performansını değerlendirip daha sonra antropometrik ölçümler ve biyokimyasal bulgular kullanılarak geliştirilecek regresyon denklemi yardımıyla NAYKH varlığından şüphelenilen, ileri tetkik ve tedaviye ihtiyaç duyan hastaları basit ve hızlı bir şekilde tespit edebilmektir. Ayrıca regresyon denklemine vücut bileşimi değerleri entegre edilerek hasta seçiminde duyarlılık ve özgüllüğün arttırılması amaçlanmaktadır.

Araştırmanın önemi

NAYK hastalarının beslenme durumu ile NAYKH arasındaki ilişkinin ortaya çıkarılması toplumda hastalığın önlenmesi ve tedavisine yönelik koruyucu beslenme politikalarının geliştirilmesinde veri sağlaması adına önemlidir.

Ayrıca çalışma sonucunda geliştirilecek regresyon denklemi sağlık hizmeti sunucularına ileri tetkik ve yaşam tarzı değişikliği için hasta seçmelerinde kolaylık sağlayacaktır. Geliştirilen bu denklem sistemi sayesinde bireylerin hastalık risklerinin basit antropometrik ölçümlerle daha erken ve daha az maliyetle tespit edilebilmesi sağlanacaktır.

Çalışmanın hipotezleri

Her iki cinsiyette de;

1. Diyet enerji ve besin ögesi alımları ile NAYKH görülme riski arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır.
2. Bazı antropometrik ölçüm ve indeksler ile NAYKH görülme riski arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır.
3. Vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla beslenme kalite indeksi skorlarına göre vitamin ve mineral alımları anlamlı şekilde daha düşüktür.
4. Beslenme kalite indeksi skorları ile bazı biyokimyasal belirteçler arasında anlamlı ilişki vardır.
5. Beslenme kalite indeksi skorları ile bazı antropometrik ölçümler ve indeksler arasında anlamlı ilişki vardır.
6. Bu çalışma örnekleminde bazı antropometrik ölçümler ve biyokimyasal belirteçler kullanılarak NAYKH varlığı yüksek duyarlılık ve özgüllük ile öngörülebilir.

2. NON ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

2.1. Epidemiyolojisi

Son 20 yılda NAYKH prevalansı dünya genelinde yaklaşık iki katına çıkarak[27] batı ülkelerinde kronik karaciğer hastalığının en yaygın nedeni haline gelmiştir[28]. Mevcut raporlar, teşhis yöntemlerindeki farklılığa bağlı olarak genel popülasyonda NAYKH prevalansının % 20-40 arasında değiştiğine işaret etmektedir[29].

Epidemiyolojik çalışma verilerine göre NAYKH prevalansı Amerika'da %30, Avrupa'da %24, Asya'da %27 ve Afrika'da %13,5 şeklindedir [8, 30]. Ülkemizdeki NAYKH prevalansının ise %30'dan daha fazla olduğu tahmin edilmektedir [31].

NAYKH kardiyovasküler, hepatik, metabolik ve onkolojik sekellerinin yanı sıra son dönem karaciğer hastalığı ve karaciğer naklinin önde gelen nedeni haline geldiği için dünya çapında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir[32]. NAYKH'nın 2023 yılına kadar son dönem karaciğer hastalığı ve karaciğer nakli için birincil faktör olarak viral hepatitin yerini alacağı tahmin edilmektedir[33]. NAYKH progressif bir hastalıktır. Yağlı karaciğere sahip hastaların %5-20 'sinin klinik seyrinde NASH geliştiği, bunların da % 10-20'sinin daha yüksek dereceli fibrozise ilerlediği bildirilmiştir[30]. NASH vakalarının yaklaşık %3-15'i siroz geliştirir ve sirozlu NASH vakalarının yaklaşık %4-27'si hepatoselüler karsinoma (HCC) dönüşür[34]. 2015 yılında 16,5 milyon olan NASH vakalarının 2030 yılında 27 milyona ulaşacağı öngörülmektedir[8].

HCC'nin dünya genelinde ölüme neden olan en yaygın 2. kanser tipi olduğu bildirilmiştir[35]. Eşlik eden obezite ve tip 2 diyabet, NAYKH hastalarında HCC gelişme riskini artırır[30]. Dünya genelinde NAYKH hastalarında obezite prevalansının %51,3 NASH hastalarında ise %81,8 olduğu tahmin edilmektedir[17]. NAYKH vakalarının %18-33'ünde tip 2 diyabet, % 66-83'ünde insülin direncinin eşlik ettiği bildirilmiştir[30]. Yine NAYKH hastalarında genel popülasyona göre kardiyovasküler hastalığa bağlı ölüm oranı artmıştır[17, 30].

Yaş, cinsiyet, genetik, etnik köken, tip 2 diyabet ve erken kardiyovasküler hastalık öyküsü NAYKH için başlıca değiştirilemeyen risk faktörleridir. Obezite, diyet bileşimi ve sedanter yaşam tarzı ise NAYKH için önemli değiştirilebilir risk faktörleri arasında yer almaktadır[36].

NAYKH her yaşta görülebilmesine rağmen 40-50'li yaşlarda daha sık oluştuğu bildirilmiştir[7]. 50 yaş altı erişkinler için NAYKH prevalansı erkekler arasında daha yüksek seyrederken postmenopozal kadınlarda hastalık prevalansı 50 yaş üstü erkeklerle benzer bulunmuştur[17]. Kadınlar hastalığın ileri formlarını daha sık geliştirme eğilimindedirler[7].

2.2. Patofizyolojisi ve Risk Faktörleri

NAYKH, genetik, hormonal ve besinsel faktörler arasındaki etkileşimden kaynaklanan patogenezi ve progresyonu karmaşık, multifaktöriyel bir hastalıktır[16, 30]. NAYKH karaciğerde aşırı lipid birikimi ile başlar. Karaciğerde lipid birikiminin potansiyel kaynakları arasında viseral adipoz doku tarafından salınan esterleşmemiş yağ asitleri (NEFA), karaciğerde de novo lipogenez (DNL) yoluyla sentezlenen lipidler ve diyetle alınan yağ asitleri bulunur. Karaciğerdeki yağ esas olarak yağ asidi oksidasyonu ve lipoprotein molekülleri olarak triaçilgliserol sekresyonu yoluyla elimine edilir. NAYKH'nda karaciğere lipid girişi ve hepatik lipid atımı arasındaki denge bozulmuştur[35].

NAYKH histolojisi, basit steatoz, steatohepatit, fibroz ve sirozu içerir. Bunlardan fibroz, NAYKH mortalitesini en iyi öngören histolojik özelliktir[32]. Steatoz mikroveziküler ve makroveziküler olmak üzere 2 çeşittir. Mikroveziküler steatoz histolojik olarak hepatosit içinde çekirdeği hücrenin merkezinde bırakan birkaç küçük lipid vezikülü ile karakterize akut bir karaciğer hasarıdır[13]. Yağ asitlerinin mitokondriyal beta (β) oksidasyonunun ciddi şekilde bozulmasıyla ilişkilidir[37]. Makroveziküler steatoz ise, histolojik olarak, tüm hepatositi dolduran ve çekirdeği hücre periferine iten eşsiz büyüklükte bir yağ vakuolü ile karakterize edilir[13]. Karaciğer dıştan içe doğru periportal bölge (zone 1), ara bölge (zone 2) ve perisantral bölgeden (zone 3) oluşur. NAYKH'nın başlangıç fazında steatoz perisantral bölgede lokalize olur. Hastalığın daha şiddetli formunda ise steatoz düzensiz bir şekilde tüm karaciğere yayılarak karaciğer fonksiyonunu etkiler[8]. Genetik ve epigenetik yolaklar, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, hiperlipidemi, insülin direnci, beslenme, sedanter yaşam tarzı, cerrahi prosedürler (jejuno-ileum bypass gibi), uzun süreli parenteral beslenme,

malnütrisyon, ilaç bağımlılığı, toksinler ve bağırsak disbiyozu gibi faktörler doğrudan veya obezite aracılığıyla dolaylı olarak NAYKH patogenezini tetikleyebilir[1, 7, 9]. Ayrıca uzunlamasına çalışmalar, çocukluk döneminde fazla kilolu olma, düşük iskelet kası kütlesi, düşük idrar pH'sı ve azalmış akciğer fonksiyonu gibi faktörleri NAYKH'nın yeni öngörücüleri olarak önermiştir[38]. Bahsi geçen bu faktörler arasında beslenmenin NAYKH patogenezine en büyük katkı sağlayıcı olduğu bildirilmiştir[9].

NAYKH patogenezinin belirgin özellikleri arasında metabolik regülasyon bozukluğu (insülin direnci, mitokondrial disfonksiyon gibi), inflamasyon, apoptoz (artmış endoplazmik retikulum ve oksidatif strese bağlı immün hücre kaybı), fibrozis ve sızdıran bağırsak yer almaktadır. NAYKH patogenezinin kritik düğümlerine dair iki temel ilke ortaya çıkmıştır[16]. Bunlardan ilki hastalık oluşturma düğümüdür. Bu evrede insülin direnci ve lipotoksisite oldukça önemlidir. NAYKH patogenezinde insülin direnci anahtar bir risk faktörüdür[38]. Obezite ile ortaya çıkan karaciğer ve kastaki ektopik yağ birikimi metabolik esnekliğe, glikoz ve serbest yağ asitleri gibi yakıt substratlarının yeterince düzenlenememesine katkıda bulunur. Metabolik esneklik insülin direnciyle sonuçlanır ve lipid metabolizmasını etkileyen mitokondriyal disfonksiyona katkıda bulunur. Metabolik süreçlerin bozulması, hücre içi trigliserit birikimi ve hızlandırılmış lipolize yol açar. Buna bağlı olarak seramidler gibi lipotoksik moleküllerin öncülleri olan serbest yağ asitleri (FFA) salınır[16]. NAYKH patogenezinde ikinci kritik düğüm ise hastalık ilerleme düğümüdür. Bu aşamada lipotoksik yağ asitleri hücresel hasar, inflamasyon ve fibrogeneze yol açar[16]. NAYKH'nda artmış FFA oksidasyonu oksidatif strese neden olur. Mitokondrilerin reaktif oksijen türlerine (ROS) karşı varolan savunma mekanizmalarının üstesinden gelinirse organel hasarı meydana gelir. Mitokondriyal hasar, lipid oksidasyonunun azalmasına ve hücre apaptozuna neden olabilir. Bu durum fibroz ve NASH'e ilerleyişi kolaylaştırır[17].

2.2.1. Hormonların rolü

Adiponektin

Çoğunlukla adipositler tarafından üretilen bir adipokin olan adiponektin hormonunun NAYKH'nda faydalı bir dizi etkiye aracılık ettiği bildirilmiştir[32]. Adiponektin ekspresyonu esas olarak adiposit boyutu ve insülin duyarlılığına göre belirlenir. Buna göre daha büyük, insüline dirençli adipositler daha az üretken olur[39].

Adiponektinin yağ asidi β oksidasyonunu artırma, hepatik insülin duyarlılığını iyileştirme ve anti-inflamatuar etkilere aracılık etme gibi birçok yararlı metabolik eylemi indüklediği bilinmektedir. Karaciğer hücrelerinde eksprese edilen adiponektin reseptörlerinin de adenozin monofosfat ile aktive olan protein kinaz (AMPK) ve peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör alfa (PPARα) yolaklarının aktivasyonuna aracılık ettiği gösterilmiştir[40].

NAYKH hastalarında adiponektin seviyelerinin kontrollere kıyasla daha düşük olduğu ve azalmış adiponektin hormon seviyelerinin obez hastalarda NASH gelişme riskinin bir öngörücüsü olduğu bildirilmiştir[30, 32]. Yapılan prospektif bir çalışmada başlangıçta ölçülen adiponektin seviyelerinin NAYKH prevalansı ile negatif ilişkili olduğu bulunmuştur. Uzunlamasına analizler ise kadınlarda daha belirgin olmak üzere düşük adiponektin seviyelerinin obezite ve insülin direncinden bağımsız olarak NAYKH gelişimini öngörebileceğini göstermiştir[38].

Fetuin-A

Esas olarak karaciğerde üretilen bir hepatokin olan fetuin-A karaciğer ve iskelet kasında doğal bir insülin reseptör inhibitörü olarak işlev görür. Pro-adipojenik etkilere sahip fetuin-A adiponektin salınımını baskılar. NAYKH hastalarında serum fetuin-A seviyelerinin steatoz şiddeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Süt ve süt ürünleri ile resveratrol ve kurkuminin dolaşımdaki fetuin-A seviyelerinin azaltılmasında etkili olabileceği bildirilmiştir[39].

Glukagon

Glukagon hormonu hepatik glikojenolizis ile glukoneogenezin aktivasyonu ve glikolizisin inhibisyonu yoluyla glukoz üretimini uyarır. Ayrıca periferal lipolizin ve yağ asidi oksidasyonunun uyarılması yoluyla lipid metabolizmasını düzenler. Glukoz pankreatik glukagon üretiminin en önemli düzenleyicisidir. Normal glukoz toleransı olan bireylerde kanda glukoz konsantrasyonu arttığında glukagon baskılanır. Glukagon sekresyonunun NAYKH da dâhil olmak üzere insülin direnci varlığının olduğu durumlarda baskılanamadığı bildirilmiştir[39].

NAYKH hastalarında artmış glukagon seviyeleri ile birlikte değişmiş insülin:glukagon oranı rapor edilmiştir. Bu durum hepatik glukoz üretiminde artışa ve hepatik insülin direncine neden olur[30].

Glukagon benzeri peptit 1 (GLP-1)

GLP-1 besin alımına yanıt olarak bağırsağın L hücreleri tarafından üretilen bir inkretin hormondur. Glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. İnsülin sekresyonunu güçlendirir, glukagon salınımını inhibe eder ve mide boşalmasını geciktirerek iştahın merkezi baskılanmasında rol oynar[39]. GLP-1 analoğu liraglutidin fibrozis ilerlemesinin baskılanmasında faydalı etkiye sahip olduğu bildirilmiştir[32].

Yüksek yağlı ve şekerli besinlerin aşırı tüketimi nükleus akkumbensteki opioid ve dopamin reseptörlerinin aktive edilmesiyle bağlantılıdır. Bu besinlere yanıt olarak ödül merkezlerinin aktivasyonu ile birlikte, tokluğu teşvik eden GLP-1 gibi bağırsak kaynaklı hormonların sistemik olarak azaltılması ve açlığı uyaran ghrelin hormonunun artışı gerçekleşir. Bu değişiklikler dolaşımda artmış trigliserit seviyelerine yol açarak NAYKH patogenezine dâhil olabilir[32].

İnsülin

NAYKH hastalarında açlık plazma glukozu genellikle normal seyretse de insülin seviyeleri yüksek olup bu hastaların çoğunda hepatik insülin direnci vardır. İnsülin direnci olan NAYKH hastalarında insülin de novo lipogenezi (DNL) ve hepatik stellat hücre (HSC) aktivasyonu yoluyla fibrogenezi tetikleyebilir. DNL yoluyla hepatik palmitat sentezindeki artış bu hasta grubunda lipotoksisite ve hücre hasarına yol açar[39].

İnsülin direnci (Two hit's hipotezi), lipotoksisite ve hepatik inflamasyon

İnsülin direnci NAYKH patogenezinde merkezi bir role sahiptir[30]. İnsülin birçok doku üzerinde etkili olurken adipoz dokuda yağ asitlerinin esterleşmesini ve lipit damlacıklarına depolanmasını teşvik eder, lipolizi engeller. Hepatositlerde ise insülinin glikojen depolanmasını teşvik etmek, glukoneogenezi inhibe etmek ve DNL'nin anahtar düzenleyicilerini aktive etmek olmak üzere 3 temel etkisi vardır[32].

Şu anda çoğu bilim insanı "çoklu vuruş" teorisini savunmaktadır. Çoklu vuruş teorisine göre NAYKH için bağımsız bir risk faktörü olan insülin direnci, hastalığı tetikleyen ve hepatoselüler serbest yağ asitlerinin yükselmesine yol açan ilk vuruştur. Hepatoselüler serbest yağ asitleri, karaciğeri hormonlar, besinsel faktörler, bağırsak mikrobiyotası, genetik ve epigenetik faktörler gibi darbelere aşırı derecede duyarlı kılan ana patojenik faktör olarak bilinir[41]. İlk vuruşu sırasıyla oksidatif streste artış, endoplazmik retikulum (ER) ve mitokondriyal disfonksiyon, kronik endotoksemi ile karakterize çoklu vuruşlar takip eder. Steatoz meydana geldiğinde, karaciğer hepatoselüler hasara, inflamasyon ve fibroza yol açan bu vuruşlara karşı savunmasız hale gelir[7].

Adipoz dokuda insülin direnci varlığında lipoliz baskılanamadığı için dolaşımda FFA seviyeleri yüksek seyreder ve karaciğere adipoz kökenli esterleşmemiş yağ asidi (NEFA) akışı artar[8]. FFA hepatik lipid birikimi için majör bir kaynaktır. İnsülin direncine paralel olarak artan plazma serbest yağ asitleri oksitlenmedikleri takdirde çeşitli organlar tarafından geri emilir ve burada trigliserit formunda birikirler. Karaciğer serbest yağ asitlerini çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) formunda uzaklaştırabilir. Bunun sonucunda dolaşımda trigliserit ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) yükselirken, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyeleri azalır. Bu durumda ateroskleroz riski artar[39]. Hepatik yağ asidi girişi, β oksidasyon veya VLDL formda sekresyon yoluyla gerçekleşen hepatik klirensin üzerine çıktığında yağ asitleri hepatositlerde trigliserit formda birikir[17].

FFA'nın karaciğere aşırı akışı, oksitlenebilmek için hepatositlerin mitokondrilerine yöneliktir. β-oksidasyonun tükenmesi mitokondriyal disfonksiyonu teşvik ederek aşırı ROS üretimine ve oksidatif stresin artmasına neden olur. Bu senaryoda, mitokondriyal oksidasyon çöküşü ve mikrozom, peroksizom gibi alternatif yolların aktivasyonu vardır. Lipid peroksidasyonu ve ROS oluşumunun yan ürünleri, hepatik stellat hücreleri aktive eden önemli proinflamatuar ajanlar olup hepatik fibroza yol açarlar. Bu bağlamda steatozdan NASH ve fibrozise ilerleme lipid peroksidasyonu, proinflamatuar sitokinlerin ve Fas ligandlarının indüksiyonu gibi farklı mekanizmalar yoluyla oluşabilir[7].

Serbest yağ asitleri aynı zamanda hepatositlerin endoplazmik retikulumunda (ER) sentezlenen seramidlerin kaynağıdır. Seramidlerin hücreler için lipotoksik olduğu ve hepatik insülin direncine yol açan sürece katıldığı bildirilmiştir. Bu durum bir kısır döngünün

varlığına işaret eder. FFA'nın ayrıca NAYKH'nın NASH'e ilerlemesini hızlandıran hepatositlerdeki ER stres seviyelerini arttırdığı bildirilmiştir[39].

Östrojen

Östrojen hormonu immün-inflamatuar aktiviteyi düzenleyici bir hormon olup eksikliği karaciğerdeki pro-inflamatuar aktiviteyi tetikleyebilir. NAYKH prevalansının erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğu bilinmektedir. Epidemiyolojik çalışma verileri cinsiyetteki bu farklılığın menopoz sonrası dönemde ortadan kalktığını ve post menopozal kadınlarda hastalık prevalansının arttığını gösterir. Bu durumun östrojen yetersizliğinde bozulan hepatik yağ asidi oksidasyonundan kaynaklanabileceği bildirilmiştir[5].

Retinol bağlayıcı protein 4 (RBP-4)

Başlangıçta retinolü karaciğerden periferik hedeflere iletmek için spesifik bir taşıma proteini olarak bilinen RBP-4'ün aynı zamanda glikoz ve lipid metabolizmasında merkezi rol oynayan bir adipokin olarak işlev gördüğü bulunmuştur. Yüksek RBP-4 seviyeleri hepatik DNL'i şiddetlendirip hepatik mitokondriyal disfonksiyona neden olarak hepatik steatozu tetikleyebilir. Prospektif bir çalışmada katılımcıların başlangıçtaki RBP-4 seviyelerinin NAYKH prevalansı ile pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur. Takip sürecinde ise NAYKH gelişen katılımcılarda RBP-4 seviyelerinde önemli bir artış gözlenmiştir. Yine NAYKH iyileşen katılımcılarda başlangıç seviyelerine göre RBP-4'te önemli bir azalma kaydedilmiştir[42].

Selenoprotein-P (SeP)

Esas olarak karaciğerde üretilen bu protein karaciğerden vücudun diğer dokularına bir selenyum taşıyıcısı olarak işlev görür. SeP aynı zamanda insülin direncine katkıda bulunan bir hepatokin olarak bilinmektedir. Aterosklerozu ve oksidatif stresi indükleyen küçük LDL partiküllerinin üretimini arttırdığı bildirilmiştir. Bunun yanı sıra fagositlerde hücre içi antioksidan görevi görür. Makrofaj farklılaşmasını M1'den M2'ye değiştirerek inflamatuar yanıtı modüle eder. Buna bağlı olarak patojenite ve oksidatif hasarı sınırlar. NAYKH hastalarında SeP'in arttığı bildirilse de farklı etkileri nedeniyle NAYKH' ndaki rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır[39].

2.2.2. Genetik faktörler

Zayıf NAYKH vakalarının varlığı hastalık patogenezinde genetik duyarlılığın etkili olabileceğini akıllara getirmiştir[17]. PNPLA3, TM6SF2, GCKR, FTO, LIPA, HFE ve HMOX-1 genlerindeki polimorfizmin NAYKH gelişimi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir[30].

Gen varyantları karaciğerde yağ birikimini artırarak bireyleri NAYKH'na yatkın hale getirebilir. En yaygın olarak bildirilen ilişki patatin benzeri fosfolipaz alanı içeren protein 3 (PNPLA3) geniyle ilgilidir[32]. Adiponutrin olarak da bilinen PNPLA3, hepatositlerde ve hepatik stellat hücrelerde lipit damlacık turnoverinin anahtar bir düzenleyicisidir[17]. PNPLA3'ün tek nükleotit polimorfizmi I148M[1] erişkin ve pediatrik popülasyonda NAYKH riski ve şiddetiyle ilişkilendirilmiştir[43]. Özellikle hispanikler, bu genetik mutasyonların yüksek sıklığı nedeniyle artmış risk altındadır[4]. PNPLA3 genindeki S453I polimorfizminin ise hepatik steatoza karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir[32].

Transmembran 6 süper aile üyesi 2 (TM6SF2) geni hepatik trigliserit salgılanmasının düzenlenmesine katılır. Bu genin bozulmuş fonksiyonu NAYKH ile ilişkilendirilmiştir[44]. Glukokinaz düzenleyici protein (GCKR) bir glukokinaz düzenleyicisini kodlar. GCKR'nin bozulmuş işlevi, hepatositlerde kontrolsüz glikoz akışına neden olarak DNL ve karaciğer yağlanmasını şiddetlendirir[32, 44].

2.2.3. Bağırsak mikrobiyotası

Bağırsak karaciğer aksı ve NAYKH ile ilişkisi gün geçtikçe büyüyen bir araştırma alanıdır[17]. Bağırsak mikrobiyotasının NAYKH patogenezinde kritik bir rol oynadığı[35] ve NAYKH hastalarının sağlıklı bireylere göre değişmiş bir intestinal mikrobiyota varlığına sahip olduğu bildirilmiştir[45].

Bağırsak ve karaciğer, safra yolu ve portal dolaşım yoluyla çift yönlü bağlantılar kurar. Safra asitleri hepatositlerde kolesterolden sentezlenir ve bağırsak mikrobiyotası tarafından metabolize edilir. Gastrointestinal sistemde, primer safra asitleri yağda çözünen besinlerin

[1] 148. kodondaki izolöysin metionine dönüşür

sindirim ve emilimini kolaylaştırır, bağırsak bariyer bütünlüğünü korur ve bakteriyel translokasyonu önler. Ek olarak, safra asitleri farnesoid X reseptörünü (FXR) ve G-protein bağlı safra asidi reseptörü 1 (TGR5)'i aktive ederek bu endojen reseptörler aracılığıyla lipid ve glukoz metabolizmasını düzenler[35]. Bağırsak disbiyozisinin FXR ve TGR5 aktivasyonunu değiştirerek bozulmuş lipid ve glukoz homeostazına yol açabileceği bildirilmiştir[46].

Mikrobiyota, diyetten enerji sağlama kapasitesini değiştirerek, DNL ve kısa zincirli yağ asidi sentez yolağını etkileyerek, kolin ve safra asidi metabolik sinyal yolaklarını değiştirerek, bağırsakta endojen etanol üretimi, bağırsak geçirgenliği ve inflamasyonu düzenleyerek NAYKH patogenezine dâhil olabilir[35]. Bağırsak mikrobiyotası ve NAYKH arasındaki ilişki için önerilen patojenik mekanizmalar arasında intestinal bariyer fonksiyonunun bozulması, bağırsak mikrobiyal metabolizması sonucu salınan çeşitli metabolitlerin kan dolaşımına geçişi ve inflamasyon gibi faktörler yer almaktadır[30]. Disbiyotik mikrobiyom varlığı, lipopolisakkarit (LPS) ve etanol gibi bakteri kökenli patojenlere karşı bağırsak geçirgenliğinde artışa neden olur[47]. Tanım itibariyle NAYKH teşhisi konan kişiler aşırı miktarda etanol tüketmemelerine rağmen bu hastalarda yüksek serum etanol konsantrasyonları rapor edilmiştir. *Escherichia coli* gibi alkol üreten bakterilerin bolluğunda gözlenen artışın, bu kişilerde artan etanolün kaynağı olduğu varsayılmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasından türetilen etanol, sterol düzenleyici eleman bağlayıcı protein-1 (SREBP-1) aktivasyonu yoluyla hepatik lipogenezi artırarak steatoza katkıda bulunabilir. Etanol ayrıca bağırsak bariyer bütünlüğünü bozarak bakteriyel translokasyonun artmasına ve hepatik inflamasyona neden olur[35].

NAYKH hastalarında, bağırsak geçirgenliğinin bir göstergesi olan laktuloz:mannitol oranının arttığı ve bu artışın hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. NAYKH hastalarının duedonal biyopsi örnekleri incelendiğinde ise tight junction protein occudinin azaldığı bulunmuştur. NAYKH hastalarında varolan sızdıran bağırsak nedeniyle kan dolaşımına geçen LPS seviyeleri artar. Endotoksin olarak da bilinen LPS yüksekliğinin bağışıklık sistemini Toll like reseptör 4 (TLR-4) yoluyla uyardığı ve buna bağlı olarak inflamatuar yolakları tetikleyip karaciğerde hasara neden olduğu bildirilmiştir[4, 48].

Açlık kaynaklı adiposite faktörü (FIAF) adipoz dokuda lipoprotein lipaz üretimini inhibe ederek trigliserit metabolizmasında merkezi bir rol oynar. Disbiyotik mikrobiyota varlığında

intestinal hücrelerden FIAF salınımının inhibe edildiği bildirilmiştir. Buna bağlı olarak lipoprotein lipazın yanı sıra de novo lipogeneze aracılık eden 2 önemli protein olan karbonhidrat duyarlı element bağlayıcı protein (ChREBP) ve SREBP-1 aktive olur. Sonuçta karaciğerde trigliserit birikimi artar[47].

Mikrobiyota, gastrointestinal sistemdeki temel besin ögesi sensörü olup diyet, NAYKH hastalarında bağırsak bakteri kompozisyonunu olumlu ya da olumsuz şekilde modüle edebilir[32]. Bağırsak mikrobiyomunun diyet yoluyla modülasyonu, NAYKH'nın önlenmesi ve tedavisini hedefleyen gelecekteki araştırmalar için oldukça önemlidir[49]. Yüksek yağlı ve posadan fakir diyetlerin bağırsak mukoza kalınlığının azalmasına, tight junction proteinlerin yeniden dağılımına ve düşük dereceli inflamasyona yol açabileceği bildirilmiştir[17].

Yapılan bir çalışmada 38 fazla kilolu ve obez birey, 3 hafta boyunca doymuş yağ, doymamış yağ veya basit şeker bakımından zengin günlük fazladan 1000 kcal enerji içeren diyet tüketmiştir. *Proteobacteria* içerisinde özellikle *Bilophila* cinsinin başlangıç seviyeleri, diyet grubundan bağımsız olarak aşırı beslenmeye bağlı karaciğer yağı artışıyla önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur. Doymuş yağdan zengin diyetin karaciğer yağ içeriğinde en büyük artışa neden olduğu ve endotokseminin belirteci olan lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LBP)/CD14 oranının sadece bu grupta önemli ölçüde arttığı bulunmuştur. Çalışma sonucunda *Bilophila*'nın nispi bolluğu insanlarda diyete bağlı karaciğer steatozu için potansiyel yeni bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. *Bacteroides, Alistipes* ve *Clostridium* türlerinin başlangıçtaki bolluğu ise karaciğer yağı ile önemli ölçüde ters ilişkili bulunmuştur. Başlangıçta *Blautia* nispi bolluğu ve yüksek *Firmicutes/Bacteroidetes* oranı, 3 haftalık takipte artmış karaciğer yağ içeriği ile ilişkilendirilmiştir. Bireylerin besin tüketimleri incelendiğinde *Blautia*'nın nispi bolluğu posanın yanı sıra tekli ve çoklu doymamış yağ asitlerinin daha az tüketimi ile ilişkili bulunmuştur[50].

Bağırsak mikrobiyomu ve NAYKH arasındaki bağlantının olası aracıları arasında dikkat çekici bir besin ögesi olarak kolin bulunur. Yüksek yağlı diyetler, diyetle alınan kolini metilaminlere dönüştüren bir bağırsak mikrobiyotası oluşturur. Bağırsak mikrobiyomuna bağlı gelişen sekonder kolin eksikliği VLDL'nin daha düşük hepatik sekresyonuna ve hepatositlerde trigliserit birikimine yol açar[7, 45].

Özetle ortaya çıkan kanıtlar, NAYKH hastalarının, bakterilerin sistemik dolaşıma eriştiği ve hepatik steatoz ile inflamasyonu teşvik etmek için inflamatuar sitokinleri serbest bıraktığı bozulmuş bağırsak epitel sıkı bağlantılarına sahip olduğunu göstermektedir. NAYKH hastaları için diyet önerileri geliştirmek adına spesifik besin ögelerinin bu bozukluklardaki rolü konusunda geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır[32].

2.2.4. Beslenme ve besin ögelerinin etkisi

Beslenme, NAYKH patogenezini etkileyen temel faktördür[1]. İnsan diyeti hastalıkta ve sağlıkta çeşitli metabolik süreçleri düzenleyen binlerce biyoaktif molekül içerir[16]. Dolayısıyla diyet ve NAYKH arasındaki ilişki karmaşık olup toplam enerji alımının ötesine uzanır[17]. Besin ögelerinin NAYKH gelişimi üzerine etkisi fetal yaşamdan itibaren görülebilir. Gebelikte enerji, yağ, şeker ve tuz bakımından zengin diyet tüketiminin yavrularda oksidatif stresi uyararak NAYKH gelişme riskini arttırabileceği bildirilmiştir[51].

Günümüzde obezite prevalansının artışında hatırı sayılır bir role sahip olan Batı tarzı beslenme aynı zamanda NAYKH ile de ilişkilidir. Bu diyet örüntüsü sebze, meyve, tam tahıl, kurubaklagil, balık ve süt ürünlerinin yetersiz alımının yanında işlenmiş besinler, alkol, tuz, kırmızı et, şekerli içecekler ve atıştırmalıkların aşırı tüketimi ile karakterizedir[45]. Batı tarzı beslenmede olduğu gibi aşırı karbonhidrat ve doymuş yağ tüketiminin yağ hücrelerindeki metaflamasyon için bir uyarıcı olduğu ve NAYKH patogenezini etkileyebileceği bildirilmiştir[52]. Batı tarzı diyet modeli ayrıca oksidatif stres belirteci olan tiyobarbitürik asitle reaktif maddeler (TBARS) ve lipid oksidasyon ürünü okside LDL seviyelerini arttırır[53].

Besin ögelerinin yeterli ve dengeli alımı NAYKH'nın ilerlemesini yavaşlatmak veya durdurmak için etkili bir strateji olabilir. Spesifik besin ögesi dengesizlikleri ise hastalık patogenezi ile ilişkili anahtar süreçleri etkileyebilir[16]. Yapılan bir çalışmada yağların artmış tüketimi (özellikle doymuş yağ) ve basit şeker tüketiminin NAYKH ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Enerji kısıtlaması, yüksek protein, omega-3 yağ asidi ve antioksidan alımının ise hepatik steatoz ile ters ilişkiye sahip olduğu bildirilmiştir[9]. Bazı beslenme alışkanlıkları da NAYKH ile ilişkilendirilmiştir. Prospektif bir çalışmada, uyumadan önce yemek yeme alışkanlığı olan bireylerde NAYKH gelişme riskinin iki katına

çıktığı bulunmuştur[54]. Bir başka çalışmada ise öğün aralarında kalorisi yüksek atıştırmalıklar tüketmenin karaciğer yağında artışa neden olduğu, benzer atıştırmalıkların öğünlerle birlikte tüketilmesinin böyle bir etkiye yol açmadığı bildirilmiştir[55].

Makro besin ögeleri

Karaciğer makro besin ögelerinin metabolizmasında merkezi bir role sahiptir[56]. Karbonhidratlar, yağ asitleri ve aminoasitler NAYKH patogenezinin kritik düğümlerini aktive veya inhibe edebilir[16]. Diyetin makro besin ögesi bileşiminin enerji alımından bağımsız olarak NAYKH ile ilişkili olduğu bildirilmiştir[36, 45]. Beslenme araştırmalarının doğasında var olan zorluklar nedeniyle diyetteki her bir makro besin ögesinin hastalık patogenezindeki rolünü birbirinden bağımsız olarak incelemek oldukça zordur[32].

Karbonhidratlar

Karbonhidratların NAYKH ile ilişkisi bağlamında temel ilgi odağı glisemik indeks, fruktoz ve posa olmuştur[57]. Artmış glikoz veya fruktoz alımı hiperinsülinemiye bağlı hepatik lipogenezin tetiklenmesiyle birlikte hastalık dinamikleri üzerine olumsuz bir etki yaratırken posa NAYKH'ndan koruyucu etkileriyle bilinir[58]. Düşük glisemik indeksli besinlerin de dolaşımdaki insülin ve serbest yağ asidi seviyelerini azaltarak NAYKH gelişimi açısından koruyucu olduğu bildirilmiştir[1].

Karbonhidratların enerji alımındaki payı da hastalık patogenezinde etkili olabilir. NAYKH olan bireylerde karbonhidrattan zengin diyetin hepatik serbest yağ asidi üretiminin majör bir kaynağı olduğu bildirilmiştir[17]. Vücuda alınan fazla karbonhidrat DNL yoluyla serbest yağ asitlerine dönüştürülür. Serbest yağ asitleri daha sonra β-oksidasyon yoluyla enerji sağlayabilen depo trigliseritlere esterleşir[35]. Sağlıklı bireylerde yüksek karbonhidrat alımı serbest yağ asidi üretiminin sadece %5'inden sorumlu iken NAYKH hastalarında bu oranın %30'a kadar çıktığı bildirilmiştir[1].

NAYKH hastalarıyla yapılan bir çalışmada izokalorik düşük karbonhidratlı diyetle (23-30 g/gün) kısa süreli müdahalenin metabolizmada oluşturduğu değişiklikler incelenmiştir. 2 haftalık diyet müdahalesinin sonunda, hepatik DNL'de belirgin azalmayla birlikte karaciğer yağ içeriği ve kardiyometabolik risk faktörlerinde hızlı düşüşler gözlemlenmiştir. Karaciğer

transkriptomik analizi, müdahale sonunda yağ asidi oksidasyon yolaklarının yukarı yönlü regülasyonunu ortaya çıkarmıştır. PPARα'nın hepatik ekspresyonu ve katalazı kodlayan gen olan karnitin açil transferaz (CAT) ekspresyonunda diyet kaynaklı artışlar rapor edilmiştir[28]. Bununla birlikte düşük karbonhidratlı diyetlerin uzun süreli kullanımı NAYKH hastalarında önemli bir mortalite nedeni olan koroner kalp hastalığı için bazı risk faktörlerinin ilerlemesine sebep olabilir[59]. Bu tür diyetlerin neden olduğu hızlı vücut ağırlık kaybı karaciğer hastalığının ilerlemesini destekler[1]. Çok düşük karbonhidratlı diyet müdahalesinin ayrıca insülin direncini arttırıp NAYKH'nı şiddetlendirebileceği bildirilmiştir[60].

Fruktoz

Fruktoz bir tatlandırıcı olarak meyve suyu, jöle ve reçelde kullanılır[1]. Yüksek fruktozlu mısır şurubu (HFCS) ise % 55-90 arasında değişen fruktoz içeriği ile diyetle fruktoz alımının önemli bir kaynağıdır[48]. Karaciğer vücuda alınan fruktozun yaklaşık %60'ının oksidasyonu ile fruktoz metabolizmasının gerçekleştiği birincil organdır[45]. Fruktoz karaciğer tarafından metabolize edildikten sonra glikoz, laktat ve yağ asitlerine dönüştürülür[58]. Fruktoz 1-fosfattan oluşan triozlar glikolizin hız kısıtlayıcı basamağı olan fosfofruktokinaz basamağını atladığı için fruktoz metabolizması glikoz metabolizmasından daha hızlıdır[48]. Fruktoz-1-fosfatın ayrıca hepatik PPARα mRNA seviyelerini azaltarak yağ asidi oksidasyon enzimlerinin ekspresyonunu düşürücü etki gösterdiği bildirilmiştir[48]. Bu yüzden fruktoz alımı aynı enerji değerine sahip glikoz ile kıyaslandığında anlamlı şekilde daha fazla lipogeneze neden olur[61]. Fruktoz alımı enerji gereksinmesinin % 25'ini aştığında insülin duyarlılığı ve intrahepatik trigliserit (IHTG) birikimi üzerinde zararlı etkiler gözlendiği bildirilmiştir[16]. Gereksinimin üzerinde fruktoz alımı de novo lipogeneze aracılık eden ChREBP aktivasyonunu indükler ve lipojenik genlerin ekspresyonunu arttırmak için SREBP-1c ile sinerjik hareket eder[48].

Yüksek fruktoz içeren diyetin fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF 21)'i arttırıp[16], oksidatif stres, steatoz ve fibroza yol açan Nükleer Faktör Kabba B (NF-κB) salınımını uyardığı bildirilmiştir[1]. Fruktoz ayrıca mitokondriyal disfonksiyon yoluyla yağ asitlerinin β-oksidasyonunu azaltarak hepatik yağ birikimini teşvik edebilir[62].

Çeşitli yayınlarda yüksek fruktoz alımının NAYKH hastalarında bağırsak geçirgenliği ve portal dolaşıma endotoksin translokasyonunu arttırdığı bildirilmiştir[43, 63]. Plazma LPS

seviyeleri arttığında gerçekleşen hepatik TLR 4 aktivasyonu, TNF α'nın yukarı yönlü regülasyonu ile birlikte steatoz ve inflamasyona yol açar[64]. Fruktozun yağlı karaciğerle ilişkisi bağlamında önemli bir diğer nokta ürik asit üretimidir. Karaciğerde metabolize edilen fruktoz adenosin trifosfat (ATP) tüketerek adenosin monofosfat (AMP) ve inosin monofosfatın (IMP) artmasına neden olur. Daha sonra IMP ürik asite dönüşür[63]. Fruktoz metabolizması tarafından genellikle hiperkalorik ortamda üretilen ürik asit fruktokinaz gen ekspresyonunu aktive ederek ve mitokondriyal stresi arttırarak de novo lipogeneze katkıda bulunabilir[4]. Ürik asitin ayrıca hepatik insülin direnciyle bağlantılı bir adipokin olan RBP-4 'ün indüksiyonu yoluyla fruktoz tüketimine bağlı bazı metabolik bozukluklara aracılık edebileceği bildirilmiştir[43].

Özetle fruktoz metabolizması de novo lipogenezi, serbest radikal üretimini, bağırsak geçirgenliğini ve serum LPS seviyelerini arttırırken lipid oksidasyonunu azaltır. Bu etkinin aşırı fruktoz alımına özgü mü yoksa sadece enerji fazlalığının bir sonucu mu olduğu belirsizdir[57]. Klinik ve gözlemsel çalışmaların değerlendirildiği bir meta analiz sonucuna göre karaciğer yağlanması ile fruktoz veya sükroz alımı arasında varolan belirgin ilişki, aşırı enerji alımı ile karıştırılmış görünmektedir[65]. Olağan sınırlarda tüketildiğinde meyvelerde bulunan fruktozun DNL, insülin direnci veya hipertrigliseridemiye anlamlı bir katkı sağlamayacağı bildirilmiştir[16].

Posa

Düşük posa alımının, diğer diyet kalıpları ile birlikte, endotoksemi, sistemik inflamasyon, insülin direnci ve karaciğer hasarını indükleyen mikrobiyota varlığına yol açarak NAYKH gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir[45]. Özellikle pektin ve inülin gibi polisakkaritler bağırsak mikrobiyotası tarafından fermente edilerek asetat, propiyonat ve bütirat gibi kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) üretirler. KZYA'nin çeşitli mekanizmalar yoluyla insülin duyarlılığını modüle edebileceği bildirilmiştir[16]. KZYA'leri sırasıyla serbest yağ asidi reseptörü 2 ve 3 olarak da adlandırılan G-protein kenetli reseptörler GPR43 ve GPR41'in ligandlarıdır. GPR43'ün KZYA'leri tarafından aktivasyonu lipolizi inhibe eder[35]. Posanın fermantasyon ürünlerinden biri olan propiyonatın ayrıca karaciğerde kullanıldığı ve kolesterol sentezine engel olabileceği bildirilmiştir[61]. Propiyonik asit yağ asidi sentaz aracılığıyla tek zincirli yağ asitleri (OCFA) üretmek için karaciğer tarafından absorbe edilerek metabolize olur. 2 önemli OCFA olan pentadekanoik asit (C15: 0) ve

heptadekanoik asitin (C17: 0) yağlı karaciğer hastalığı gibi metabolik hastalıkların öngörücüsü olabileceği bildirilmiştir. Düşük OCFA seviyeleri, azalmış insülin duyarlılığı ve artmış karaciğer yağ içeriği ile ilişkilendirilmiştir. OCFA süt ürünlerinde doğal olarak bulunur ve insanlarda süt yağı alımı için biyolojik belirteçtir[66]. Bununla birlikte posanın NAYKH'ndaki rolünün tam olarak anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır[16].

Yağlar

Diyetteki yağ asitleri, yağ asidi kompozisyonuna, karbon zincir uzunluğuna ve ilgili moleküler hedeflere bağlı olarak farklı şekillerde NAYKH patogenezine dâhil olur[16]. Diyetle artmış yağ alımının adipositlerde lipolizi ve FFA seviyelerini arttırıp, adiponektin seviyelerini azaltarak hepatik steatozu tetikleyebileceği bildirilmiştir[1, 57]. Yağ asitleri PPAR gibi transkripsiyon faktörleri için güçlü endojen ligandlardır. PPAR'lar tercihen doymamış yağ asitlerine bağlanırken doymuş yağ asitleri genellikle zayıf PPAR ligandlarıdır. Bu durum PPAR aktivitesini ve sonuç olarak hepatik lipit metabolizmasını modüle eden temel faktörün yağ miktarından ziyade yağın türü olduğuna işaret etmektedir[16].

Trans yağ asitleri

Geviş getiren hayvanların gastrointestinal sisteminde bakteriyel mikrobiyota tarafından sentezlenen trans yağ asitleri süt ürünlerinde doğal olarak veya margarin üretimi sırasında bitkisel yağların hidrojenasyonu yoluyla oluşur. Süt ürünlerinde bulunan konjuge linoleik asit organizmayı olumsuz etkilemezken hidrojene margarinde bulunan trans yağ asitleri için aynı şey söylenemez[51]. Trans yağ asitleri proinflamatuar aktivitede artışla birlikte insülin direnci, kardiyovasküler hastalık riski, artmış LDL ve azalmış HDL kolesterol seviyeleri ile ilişkilidir[57]. NAYKH'na yönelik diyet önerileri, işlenmiş besinlerde bol bulunan trans yağ asitlerinden kaçınılması yönündedir[51].

Doymuş yağ asitleri

Hayvansal besinlerde bulunan doymuş yağ asitlerinin artmış tüketimi hepatik ER stres, mitokondriyal disfonksiyon, bozulmuş glutatyon metabolizması, artmış DNL ve

inflamasyonu teşvik eder[16, 45]. Doymuş yağ asitlerinin diaçil gliserol ve seramidlerin birikimi, NF-κB aktivasyonu ve mitojenle aktive edilmiş protein kinazların aktivasyonu yoluyla hepatositlerde ER stres ve apoptozu indüklediği bildirilmiştir[49]. Doymuş yağ asitlerinin ayrıca hipotalamik inflamasyona yol açarak obeziteyle ilişkili metabolik komplikasyonlara neden olabileceği bildirilmiştir[1, 16]. Hepatositlerin özellikle stearik ve palmitik asite maruz kalması, artmış oksidatif stres ve kaspaz 3 aktivasyonu yoluyla apoptozuna neden olur[39, 51]. Doymuş yağ asidi indüklü oksidatif stres C-Jun N-Terminal Kinaz (JNK) yolunun aktivasyonuyla sonuçlanır. Bu ise NASH patofizyolojisinde ve insülin direncinde anahtar mekanizma olarak önerilmiştir[16].

Tekli doymamış yağ asitleri

Tekli doymamış yağ asitleri (TDYA), NAYKH ve ilişkili risk faktörlerini önlemede faydalı etkileriyle bilinir[49]. NAYKH hastalarında toplam enerjinin %20'si kadar TDYA alımının PPARα ve PPARγ aktivasyonu yoluyla yağ asidi oksidasyonunu arttırıp serum trigliserit seviyelerini azalttığı ve düşürülmüş SREBP aktivitesi ile lipogenezi baskıladığı bildirilmiştir[1, 49]. TDYA aynı zamanda LDL kolesterolün oksidasyonunu engelleyerek NAYKH hastalarında önemli bir mortalite nedeni olan kardiyovasküler hastalık riskini azaltır[49]. Zeytinyağı 100 gramında 74 g TDYA içeren eşsiz bir besindir. Rafine edilmemiş sızma zeytinyağında bulunan oleik asitin antiinflamatuar ve immünmodülatör etkiler gösterip araşidonik asit (AA) sentezini azalttığı, HDL kolesterolde bir azalmaya yol açmadan LDL kolesterol ve trigliserit konsantrasyonlarında düşüş sağladığı bildirilmiştir[49].

Çoklu doymamış yağ asitleri

Omega-3 ve omega-6 NAYKH patogenezinde rol oynayan önemli çoklu doymamış yağ asitleridir[1]. Omega-3 yağ asitlerinin, hepatik lipit metabolizması, yağ asidi oksidasyonu ve pro-inflamatuar genlerin azaltılmış ekspresyonundaki rolleri nedeniyle hepatik steatoza karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir. Omega-3 yağ asitleri Kupffer hücrelerinin aktivasyonunu ve proinflamatuar sitokinlerin salınımını inhibe edip lipid profilini anlamlı şekilde düzeltir. Böylece hepatosit hasarını azaltır[51]. SREBP-1c ekspresyonunu azaltarak insülin direncinin düzeltilmesinde önemli bir rol oynar[67].

Omega-6 yağ asidi olan linoleik asit ve omega 3 yağ asidi olan α-linolenik asit (ALA) vücutta sentezlenemediği için esansiyel yağ asitleri olup dışarıdan alınmaları gerekir. Uzun zincirli omega 3 yağ asitleri olan eikosopentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) diyetteki ALA' dan elongasyon ve desatürasyon yoluyla sentezlenebilir[68]. EPA ve DHA PPARα 'nın yukarı yönlü regülasyonu ile lipogenezi azaltırken yağ asidi oksidasyonunu arttırır[57]. PPARα aktivasyonu aynı zamanda serum trigliserit seviyelerini azaltıp HDL kolesterol seviyesini yükseltebilir[67]. Karaciğer yağlanması üzerine faydalı etkinin tek başına EPA' dan ziyade EPA ve DHA' nın kombine etkisinden kaynaklanabileceği bildirilmiştir[36]. EPA ve DHA açısından zengin balık yağı takviyesinin DNL ve viseral adipoziteyi azaltabileceği bildirilmiştir[51]. İyi rafine edilmemiş balık yağı suplemanları vücutta ağır metal birikimiyle birlikte karaciğer hastalığının ilerlemesine yol açabilir. Ayrıca çok yüksek miktarda omega-3 suplementasyonunun hemorajik inme riskini arttırdığı bilinir. Günlük toplam 3 g EPA+DHA alımının güvenli olduğu bildirilmiştir. Amerikan Besin ve İlaç Dairesi (FDA) omega-3 yağ asitlerinin diyetle alındığında 3 g/gün, supleman olarak alındığında ise 2 g/gün değerini aşmamasını önerir[69].

Omega-3 ve omega-6 yağ asitleri benzer metabolik enzimler için yarış halindedirler. Bu nedenle omega-6: omega-3 oranı eikosonoid hormon seviyelerini etkileyerek vücudun metabolik fonksiyonlarının değişiminde önemli bir role sahiptir. Omega-6 metabolitleri omega-3 metabolitlerine kıyasla anlamlı şekilde daha inflamatuardır[69]. Bir omega-6 yağ asidi olan linoleik asit araşidonik asite metabolize olurken α-linolenik asit EPA ve DHA'ya metabolize olur. Araşidonik asitin metabolik ürünleri proinflamatuar, protrombotik ve proagregatördür. Araşidonik asit metabolitlerinden prostoglandin E2 aynı zamanda 1. faz insülin salınım inhibitörüdür. Omega-6: omega-3 yağ asidi oranının, NAYKH dâhil kronik metabolik hastalıkların artmış prevalansında önemli bir role sahip olduğu bildirilmiştir[45]. Önerilen omega-6: omega-3 yağ asidi oranı 1-4 arasındadır. Batı diyetinde ise bu oran 10-30 arasında değişebilir[49, 69]. Özetle, farklı yağ asidi türleri NAYKH patogenezinde farklı etkilere sahiptir. Bu nedenle sadece toplam yağ alımının azaltılması hastalığın yönetiminde basit bir çözüm değildir[36].

Proteinler

Proteinler hepatosit rejenerasyonu için gerekli olup aynı zamanda steatozu önleyen önemli aminoasitlerin de kaynağıdırlar[1]. Malnütrisyon ve diyette protein eksikliği hepatik steatoz

ile ilişkilendirilirken yüksek protein alımının karaciğer yağ içeriğini azaltmaya yardımcı olabileceği bildirilmiştir[1, 7, 16]. Düşük proteinli diyeti takip eden artmış hepatik triaçilgliserol birikimi, değişmiş peroksizomal, mitokondriyal aktivite ve bağırsak mikrobiyota fonksiyonuna bağlı olabilir. Düşük amino asit seviyeleri GCN2-ATF4 yolağı sayesinde algılanır. Esansiyel amino asit seviyeleri hücre eşiğinin altına düştüğünde, tRNA'nın deasetilasyonu meydana gelir. Bu tRNA daha sonra GCN2 kinaza bağlanarak onu aktive eder. GCN2-ATF4 yolu lipojenik gen ekspresyonu ve yağ asidi sentaz aktivitesini azaltırken lipolizi arttırır. Protein kısıtlamasının ayrıca amino asit seviyelerinin dolaylı bir sensörü olan ve karaciğerde lipid metabolizmasının düzenlenmesinde kilit bir rol oynayan PPARα ekspresyonunu azalttığı bildirilmiştir[66].

Spesifik diyet amino asitleri glukoz homeostazı, fibroinflamasyon, bağırsak bariyer bütünlüğü gibi NAYKH patogenezinin çeşitli bileşenlerini modüle edebilir. Örneğin glutamin epitel sıkı bağlantı proteinlerini düzenleyerek intestinal bariyer bütünlüğünün sürdürülmesinde kritik bir öneme sahiptir. Ayrıca makrofajlarda antiinflamatuar alternatif aktivasyon yolunu korumak için gerekli olan glutamin, NASH gelişiminde kritik bir evre olan makrofaj aktivasyonunu önler[16]. Glutamat, glisin ve serin aminoasit seviyelerinin NAYKH'nda değiştiği bildirilmiştir. Bu aminoasitler β-oksidasyonun korunmasında rol oynayan bir antioksidan olan glutatyon sentezini, inflamasyonu ve oksidatif stres yolaklarını etkiler. Glutamat/(serin+glisin) indeksi beden kütle indeksi (BKİ)'nden bağımsız olarak hepatik insülin direnci ve gama glutamil transferaz seviyeleri (GGT) ile ilişkili bulunmuştur[70].

Dallı zincirli aminoasitlerin (DZAA) mitokondriyal metabolizması yağlı karaciğer hastalığında bozulmuştur[66]. DZAA insülin sinyalizasyonu, glikoz homeostazı ve karbon substratların mitokondriyal trikarboksilik asit (TCA) döngüsünde oksidasyonu için etkili şekilde kanalize edilmesi gibi birçok önemli hepatik metabolik sinyal yolunu düzenler[16]. Yüksek yağlı diyetle birlikte artmış DZAA alımının, TCA döngüsü ve mitokondriyal stres yoluyla insülin duyarlılığını engelleyebilecek süksinil CoA ve propiyonil CoA birikimine yol açtığı rapor edilmiştir[8]. TCA döngüsünün bozulmuş DZAA aracılı yukarı yönlü regülasyonunun, NAYKH'nda mitokondriyal disfonksiyona neden olan çekirdek bir kusur olduğu düşünülmektedir. Sirozlu hastalarda ise DZAA takviyesinin steatozu, plazma lipit seviyelerini ve glikoz toleransını iyileştirdiği bildirilmiştir[16].

Proteinler ve NAYKH ilişkisi bağlamında önemli bir molekül diyet protein durumu ve hücresel stres sensörü olarak da bilinen, karaciğer kaynaklı bir hormon olan FGF 21'dir[16]. FGF21'in NAYKH hastalarında artmış ER stresin bir göstergesi olarak yükseldiği bildirilmiştir[71]. FGF 21 artışı diyetin enerji veya karbonhidrat içeriğinden bağımsız olarak protein veya amino asitlerin kısıtlanmasıyla güçlü bir şekilde indüklenir. Protein alımının yükseldiği durumlarda ise FGF21'in belirgin şekilde baskılandığı bildirilmiştir[16].

Hayvansal protein kaynaklarında yüksek oranda bulunan metionin, sistein ve homosistein metabolizması asit yükünün önemli bir kısmını oluşturan sülfat üretir. Karaciğer, tek karbon metabolizması olarak da bilinen bu aminoasitlerin metabolizmasının meydana geldiği yerdir. Bu yolağın düzensizliği NAYKH için bir risk faktörü olarak bilinen homosisteinin karaciğerde ve plazmada birikmesine neden olur[8]. Hayvansal ve bitkisel proteinlerin karaciğer yağ içeriği üzerine etkilerini incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada NAYKH hastaları 6 hafta boyunca izokalorik ve aynı makro besin ögesi bileşimine sahip yüksek hayvansal protein veya yüksek bitkisel protein diyeti uygulamıştır. Çalışma sonunda hem bitkisel protein hem de hayvansal protein grubunda karaciğer yağ içeriği anlamlı şekilde azalmıştır. Karaciğer steatozundaki azalmanın vücut ağırlığındaki değişiklikle değil lipojenik genlerin aşağı yönlü regülasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. FGF 21 seviyeleri bitkisel protein grubunda daha fazla olmakla birlikte her iki grupta da önemli ölçüde azalmıştır. Yine her iki diyet grubunda da hepatik enzim seviyeleri ve inflamasyon belirteçleri azalmış, insülin duyarlılığı artmıştır. Sonuçta proteinden zengin diyetin (hayvansal veya bitkisel) vücut ağırlığındaki değişimden bağımsız olarak karaciğer yağını önemli ölçüde azalttığı, insülin direnci ve karaciğer nekroinflamasyon belirteçlerini iyileştirdiği bulunmuştur[71]. Bu olumlu etkilerine rağmen aşırı protein alımının glomerüler skleroz, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği riskini arttırdığı bilinmektedir[7].

Mikro besin ögeleri

Mikro besin ögeleri fizyolojik işlevler için yalnızca mikrogram (µg) veya miligram (mg) miktarında ihtiyaç duyulan besin maddeleri olarak tanımlanır. Enzimatik aktivite ve hastalığa metabolik yanıt için gereklidirler. Mikro besin ögeleri arasında vitaminler, mineraller, elektrolitler ve karotenoidler bulunur. Karaciğer bu besin ögelerinin metabolizmasında önemli bir rol oynar. Bu metabolizmanın kronik karaciğer hastalıklarında değiştiği bildirilmiştir[64].

NAYKH etiyolojisinde diyet inflamasyonunun rolü son zamanlarda ilgi odağı haline gelmiştir. Oksidanlar ve serbest radikaller çoklu hücre veya doku hasarına neden olabilir. Karaciğer bu serbest radikallerden en çok etkilenen organlardan biridir. Oksidanlar ile vücudun antioksidan savunma sistemi arasındaki denge bozulduğunda karaciğerde serbest radikaller birikerek zamanla karaciğer hasarına neden olur. Bu dengeyi korumaya yardımcı olabilecek bir faktör diyetle alınan antioksidanlardır. Antioksidan özelliklere sahip besinler genellikle tek başına değil bir sistem halinde çalışırlar. Vücudun antioksidan savunma sistemi, A, E ve C vitamini ile selenyum, çinko, manganez gibi minerallerin bir kombinasyonudur. Bu sistem vücudun serbest radikallere karşı korunmasında önemli bir rol oynar. Yapılan bir çalışmada diyet antioksidan indeksi ile NAYKH gelişme riski arasında anlamlı bir ters ilişki olduğu bulunmuştur[72].

Vitaminler

Vitaminler, hücresel büyümeyi ve metabolizmayı düzenleyen organik bileşiklerdir[64]. Bu bölümde NAYKH ile ilişkilendirilen bazı vitaminlerin hastalık patogenezindeki rolü incelenecektir.

A vitamini

Retinol temel olarak fibrogenezden sorumlu HSC'de depolanır[73]. HSC aktivasyonuna bağlı fibrogenezin A vitamini içeren lipid damlacıklarının kaybı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir[74]. A vitamininin bir metaboliti olan retinoik asit, retinoik asit reseptörü (RAR) aktivasyonu yoluyla PPARα, FGF21, UCP2 gibi yağ asidi oksidasyonunu destekleyen genlerin hepatik ekspresyonunu arttırarak karaciğer triaçilgliserol içeriğinde azalma sağlar[75]. Retinoik asit aynı zamanda PPARα ile heterodimer oluşturan retinoid X reseptörü (RXR) için liganddır[64]. Retinoik asit seviyelerinin NAYKH hastalarında azaldığı[76] ve retinoik asit eksikliğinin NAYKH patogenezini olumsuz etkilediği bildirilmiştir. PPARα'nın hepatik yağ asitleri için anahtar bir β-oksidatif düzenleyici olması retinoik asit eksikliği ve bozulmuş hepatik lipid metabolizması arasındaki bu bağı desteklemektedir[64].

NAYKH ile yakından ilişkili olduğu bildirilen PNPLA3 gen mutasyonunun NAYKH hastalarında düşük serum retinol seviyeleri ile karaciğerde retinil esterlerin artmasına neden

olabileceği bildirilmiştir[75]. Bununla birlikte hipervitaminoz A'nın, vitaminin primer depolama alanı olan karaciğer üzerinde yağ depolayan hücre hiperplazisi, fibrogenez, portal hipertansiyon ve siroza yol açan perisinüzoid hücre tıkanıklığı gibi oldukça zararlı etkileri vardır[77].

D vitamini

D vitamini eksikliği olan hastalarda daha yüksek dereceli karaciğer nekroenflamasyonu ile daha ileri fibroz varlığı bildirilmiştir[78]. D vitamini HSC'den transforme edici büyüme faktörü-β (TGF-β) gibi fibrojenik büyüme faktörlerinin sekresyonunu azaltarak fibrogenezi önler. D vitamini reseptörü eksik stellat hücrelerde vitamin TGF-β 'nın neden olduğu fibrojenik süreci inhibe edemez[64]. D vitamini, karaciğer hasarının temel inflamatuar belirteçleri olan TNF-α ve interlökin-1 (IL-1) ekspresyonunu inhibe eden antiinflamatuar bir vitamindir. Düşük D vitamini seviyeleri, TLR'i aktive ederek ciddi karaciğer inflamasyonuna ve oksidatif strese yol açar. Ayrıca D vitamini, bakteriyel LPS nedeniyle zarar gören sıkı bağlantıları onararak bağırsak bütünlüğünü destekler[75].

Bununla birlikte randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada NAYKH hastalarının karaciğer fonksiyonunda veya histolojisinde D vitamini takviyesine olumlu bir yanıt bulunmamıştır[79]. Meta analiz ve sistematik derleme çalışmasında da benzer şekilde D vitamini suplementasyonunun NAYKH hastalarında karaciğer enzimleri ve insülin direncinde iyileşme sağlamadığı bildirilmiştir [80]. Yapılan bir başka çalışmada ise D vitamini düzeyi düşük olan katılımcılarda yağlı karaciğer indeksi (FLİ) skoru daha yüksek bulunmuştur[81]. D vitamini ve NAYKH arasındaki tutarsız ilişkinin D vitamini reseptör polimorfizmlerinin bir sonucu olabileceği bildirilmiştir[64]. D vitamini karaciğerde önemli bir biyolojik aktivasyon basamağından geçtiği için NAYKH gibi kronik karaciğer hastalıklarının D vitamini metabolizmasını değiştirebileceği bir gerçektir. Ancak D vitamini eksikliğinin NAYKH' na katkıda bulunan bir faktör mü yoksa bozulmuş karaciğer fonksiyonunun bir sonucu mu olduğu belirsizdir[81].

E vitamini

E vitamini, serbest radikallerinin süpürücüsü olarak hareket eden, plazma lipid ve LDL peroksidasyonuna karşı koruma sağlayan bir antioksidan vitamindir[75]. Ayrıca antioksidan

enzimlerin etkilerini arttırarak ROS tarafından tetiklenen ve NAYKH gelişimini etkileyen önemli bir mekanizma olan mitokondriyal stresi azaltır[82]. Antioksidan rolüne ek olarak, E vitamini antisteatotik bir aktiviteye de sahiptir[75]. Hepatik yağ asidi reseptörü CD36'nın yukarı yönlü regülasyonunu önleyerek hepatositlere yağ asidi alımını azaltabilir[64]. E vitamini ayrıca hepatik stellat hücreleri aktive ederek fibrozis ve hepatosit apoptozuna yol açan TGF-β ekspresyonunu inhibe edebilir[82]. Siklooksijenaz-2 (COX-2) ve matris metalloproteinaz-2 (MMP-2) genlerinin ekspresyonunu azaltarak hepatik inflamasyonu ve fibrozu baskılayabileceği bildirilmiştir[75].

Niasin

Niasin lipid metabolizmasında önemli bir rol oynayan koenzim nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfatın (NADPH) bir öncüsüdür[73]. Niasin adipositlerde cAMP üretimini[83] ve adipoz dokuda lipolizi inhibe ederek karaciğere serbest yağ asidi akışını azaltır[84]. Ayrıca hepatositlerde diaçilgliserol açiltransferaz-2 (DGAT2) aktivitesini ve hepatik trigliserit sentezini azaltır, hepatik lipid oksidasyonunu destekler[64, 84]. Bu etkilerine ek olarak niasin NADPH oksidaz aktivitesini inhibe ederek hepatositlerde ROS üretimini baskılar[85]. Bir müdahale çalışmasında niasinin hepatositlerde palmitik asit kaynaklı yağ birikimini %45-60 oranında azalttığı bulunmuştur[85]. Bu olumlu etkilerine rağmen bir çalışmada uzun süreli niasin takviyesinin insülin direncine yol açabileceği bildirilmiştir[83].

Kolin

Kolin hepatositlerde lipid transportunu kolaylaştırarak karaciğerde anormal lipid birikimini önler[35]. NASH'li hastalarda plazma serbest kolin seviyeleri ile karaciğer steatoz derecesi ve fibroz arasında yakın bir ilişki olduğu bildirilmiştir[14]. Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması (NHANES) çalışmasının bir alt örneklemi ile yapılan çalışmada menopoz sonrası kadınlarda diyetle kolin alımı ve FLİ arasında negatif ilişki bulunmuştur[86]. Yapılan bir başka çalışmada da benzer şekilde menopoz sonrası kadınlarda yetersiz kolin alımının artmış fibroz şiddeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur[87].

Kolin fosfatidiletanolamin metil transferaz (PEMT) enzimi tarafından fosfatidilkoline dönüştürülen fosfatidiletanolaminden endojen olarak sentezlenebilir. PEMT geninin

ekspresyonunun östrojenler tarafından düzenlendiği bilinmektedir[88]. PEMT geninin düzenleyici bölgesi, postmenopozal kadınlarda kolin eksikliğine duyarlılığı artıran bir polimorfizm içerir. PEMT geni V175M tek nükleotit polimorfizmi olan bireylerde kolin eksikliğine ve obezite olmaksızın NAYKH gelişimine yatkınlığın arttığı bildirilmiştir[87].

Diyet kolin içeriğinin ayrıca NAYKH gelişimi ile ilişkilendirilen *Gammaproteobacteria* ve *Erysipelotrichi'*nin nispi bolluğunu etkilediği bildirilmiştir[35]. Kolin ve betainden sentezlenen trimetilamin, bağırsak mikrobiyotasından türetilmiş bir metabolittir. Karaciğerde oksitlenerek trimetilamin oksit (TMAO) oluşturur. Dolaşımdaki TMAO konsantrasyonları ile NAYKH varlığı ve şiddeti arasında ters bir ilişki olduğu bildirilmiştir[88]. Bununla birlikte NAYKH'nın önlenmesinde kolin ya da fosfatidilkolin takviyesinin rolü henüz tam olarak bilinmemektedir[16].

B_6 vitamini

B_6 vitamininin aktif formu olan piridoksal 5-fosfat sistein-b-sentaz (CBS) ve sistatiyonin-g-liyaz (CGL) koenzimi olarak işlev görür. Bu enzimler homosistein katabolizmasına katkıda bulunduğundan yetersiz B_6 vitamini alımı homosistein birikimine neden olur[89]. Homosistein endoplazmik retikulumda proteinlerin yanlış katlanmasına ve ER stres yanıtına yol açar. ER stres ise de novo lipogeneze yol açan transkripsiyon faktörlerinin (SREBP1c) aktivasyonunu indükler. Sonuç olarak B_6 vitamini eksikliğinin bu mekanizmaya dayalı olarak, hepatik lipid birikimini indüklediği düşünülmektedir[90].

Biotin (B_7 vitamini)

Biotinin farmakolojik dozlarının hipolipidemik ve hipoglisemik etkilere sahip olduğu, aynı zamanda diyabet komplikasyonlarını azaltabileceği bildirilmiştir [91]. Literatürde biotinin NAYKH'ndaki rolünü inceleyen çalışmalar yok denecek kadar azdır. Yapılan kesitsel bir çalışmada NAYKH hastalarının kontrollere kıyasla anlamlı şekilde daha düşük biotin alımına sahip olduğu bulunmuştur [92]. Ratlarda biotin suplementasyonunun ALT, GGT ve ALP seviyelerini etkilemediği AST seviyelerini ise anlamlı şekilde arttırdığı bulunmuştur [91]. Biotinin NAYKH'ndaki rolünün tam olarak anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca biotinin tıpkı K vitamini gibi bağırsak bakterilerince üretilebiliyor olması vitamin alımının hastalıkla ilişkisini incelemeyi güçleştirir [77].

Folat

Tek karbon metabolizmasında rol oynayan folat gibi besin ögelerinin eksikliğinin karaciğerde azalmış VLDL sekresyonu ile birlikte lipid birikimine neden olabileceği bildirilmiştir[93]. Folat eksikliği oksidatif strese yol açarak NAYKH gelişme riskini arttırır, homosisteinin remetilasyonu için betain ve kolinin kullanımına yol açarak kolin metabolizmasını bozar[88]. Folik asitin muhtemel karaciğer koruyucu etkisinin inaktivasyonu hepatosteatoz ve insülin direnci ile ilişkili bir enzim olan AMPK aktivasyonunu onarma yeteneği ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir[75]. Yüksek yağlı diyet indüklü steatohepatitli ratlarda folik asit tedavisinin hepatik hücrelerde SIRT1'e bağlı bir mekanizma yoluyla PPARα seviyelerini düzenleyerek hepatik lipid metabolizmasını iyileştirdiği, lobüler inflamasyon ve hepatoselüler hasarı hafiflettiği bulunmuştur[94].

Artan kanıtlar insanlarda NAYKH patogenezinde folat eksikliğinin rolüne işaret etse de folat desteğinin uzun vadeli etkileri açıklanmayı beklemektedir[28].

B_{12} vitamini

Karaciğer B_{12} vitamininin önemli bir depolama alanıdır[78]. 5'-deoksiadenosilkobalamin formundaki B_{12} vitamini, mitokondriyal enzim metil malonil CoA mutaz için kofaktördür[95]. Bu enzim uzun zincirli yağ Açil-CoA'nın mitokondriye transferini düzenleyerek lipid metabolik yollarını etkiler[73]. Metilkobalamin formundaki B_{12} vitamini ise, homosisteinin metionine dönüşümünü katalize eden metiyonin sentaz enzimi için kofaktördür[95]. Metionin fosfatidilkolin sentezi için anahtar metil vericisi olan S-adenosilmetioninin öncüsüdür. Düşük metil grubu mevcudiyeti, karaciğerden VLDL transportu için gerekli majör bir fosfolipid olan fosfatidilkolin sentezini azaltır. Bu durum hepatik lipid birikimine yol açar[96]. B_{12} vitamini gibi metil donörlerindeki eksikliğin, basit steatozdan NASH'a geçişte çok önemli bir indükleyici olduğu, metil donörü takviyesinin ise in vivo modellerde trigliserit birikimini azalttığı bildirilmiştir[97].

C vitamini

C vitamini, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin seviyelerini arttırarak mitokondriyal ROS üretimini baskılar. Düşük C vitamini seviyeleri

safra asidi oluşumunda hız sınırlayıcı basamakta bir kofaktör olarak görev yaptığı için kolesterol atılımının azalmasına neden olabilir[75]. C vitamininin ayrıca karaciğerde lipid birikimini, sistemik insülin direnci ve inflamasyonu azaltan, NAYKH'nda koruyucu rolüyle bilinen adiponektini düzenlediği bildirilmiştir[73, 75]. 84 NAYKH hastası ile yapılan randomize bir çalışmada C vitamini takviyesinin karaciğer fonksiyon testleri ve glukoz metabolizmasını iyileştirdiği gösterilmiştir. Çalışma sonunda ayrıca hastalarda plazma toplam adiponektin ve yüksek moleküler ağırlıklı adiponektin seviyelerinin de doza bağımlı olmaksızın yükseldiği gözlemlenmiştir[98]. Askorbik asit takviyesi, FGF21/FGFR2/adiponektin yolunun aktivasyonu ile karaciğerde PPARα bağımlı yağ asidi β-oksidasyon genlerinin mRNA seviyelerini arttırarak hepatik steatozu inhibe edebilir[73].

Mineraller

Demir

Artmış demir alımının (özellikle hem demir) oksidatif stres ve insülin direncini arttırarak NAYKH patogenezinde rol oynayabileceği bildirilmiştir[99, 100]. Karaciğerdeki aşırı demir, hepatik lipid peroksidasyonuna ve bağışıklık fonksiyonlarının bozulmasına yol açar. Hiperferritinemi, NASH fibrozunun bağımsız bir prediktörü olarak önerilmiştir. Hepsidin karaciğer tarafından üretilen ve enterositlerden demir emilimini düzenleyen bir hormondur. NAYKH olan hastalarda hepsidinin ferroportin aracılı demir emilimi düzenlemesini etkileyen genetik polimorfizmlerin hepatik demir içeriğinde artışa neden olabileceği bildirilmiştir. NAYKH hastalarında demir fazlalığını azaltmak için flebotomi potansiyel bir tedavi stratejisi olarak kullanılmış, ancak anlamlı bir fayda elde edilememiştir[64].

Çinko

Kronik karaciğer hastalığının neden olduğu çinko eksikliği bireyleri insülin direnci, aşırı demir yüklemesi ve hepatosteatoza yatkın hale getirebilir[16]. Diyetteki çinko gibi antioksidanların hepatik aminotransferazları düzenleyip karaciğerde lipid birikimini önleyebileceği bildirilmiştir[101]. Çinko eksikliği oksidatif stresi artırabilir. Deneysel NAYKH oluşturulan farelerde çinko, arttırılmış VLDL sekresyonu ve PPAR-α aracılı yağ asidi oksidasyonu yoluyla hepatik trigliserit birikimini azaltmada etkili bulunmuştur[64].

Bakır

Karaciğer, bakır taşıma proteini seruloplazmin üretimi de dâhil olmak üzere bakır metabolizmasında kritik bir rol oynar. NAYKH'nda bakır eksikliği yaygın olarak görülür[64]. Bakır eksikliği NAYKH'nda bozulmuş demir homeostazıyla ilişkilendirilmiştir. Bu NAYKH'nın doğal seyrini potansiyel olarak ağırlaştıran bir durumdur[102]. Bakır aynı zamanda bir antioksidan olarak kilit bir rol oynadığından azalan bakır seviyelerinin oksidatif stres ve insülin direncini tetiklediği bildirilmiştir[103].

Fare modellerinde yüksek fruktoz tüketiminin bakır taşıyıcı Ctr-1'in duodenumdaki ekspresyonu belirgin şekilde azaltarak bakır eksikliğine neden olduğu bulunmuştur. Bu durum NAYKH hastalarında önceki çalışmalarda gözlenen düşük bakır seviyelerinin artmış fruktoz alımından kaynaklanabileceğini göstermektedir[104]. Yapılan bir çalışmada hepatosteatozu olmayan hastalardan grade 3 hepatosteatozu olanlara doğru gidildikçe karaciğer bakır konsantrasyonunun anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür [103]. Bir başka çalışmada ise erkeklerde kanda düşük bakır seviyelerinin artmış NAYKH riskine katkıda bulunan önemli bir faktör olduğu bildirilmiştir[105].

Kalsiyum

Kalsiyum vücut yağ oksidasyonunun artmasıyla ilişkilendirilmiştir[106]. Kalsiyum eksikliğinin ise lipolizi inhibe edip lipogenez ve hiperinsülinemiyi arttırabileceği bildirilmiştir[100]. Bozulmuş kalsiyum sinyali, hepatik lipid birikimine katkıda bulunan artan ER stresinin bir nedeni olarak tanımlanmıştır. SOC kanalları ER'de Ca^{2+}'daki azalma ile aktive edilen bir plazma membran Ca^{2+} kanalı olup ER'deki kalsiyum seviyesini eski haline getirmek için hareket eder. Ca^{2+}'nın hücreye girişi, depo kontrollü Ca^{2+} girişi (SOCE) olarak adlandırılır. Hepatositlere depo kontrollü Ca^{2+} girişi (SOCE), karaciğer lipid sentezinde önemli düzenleyici özelliklere sahiptir. SOCE fonksiyonunun azalmasının neden olduğu kalsiyum eksikliği, karaciğer steatozunun gelişiminde yeni ve önemli bir faktör olarak tanımlanmıştır. Azalan SOCE işlevi, hücre içi lipidlerin birikme hızını artırır[107].
Kalsiyumun yağ asitlerinin fekal atılımını doza bağlı olarak arttırdığı rapor edilmiştir. Günlük 2500 kcal enerji içeren diyet tüketip enerjinin 1/3'ü yağdan gelen ve ayrıca günde 2 g kalsiyum alan bir kişinin fekal yağ kaybıyla birlikte yıllık yaklaşık 3000 kcal enerji kaybı sağlayacağı bildirilmiştir[108].

Karotenoidler

Karotenoidler, karotenleri ve ksantofilleri içeren geniş bir fitokimyasal sınıfıdır[64]. Karotenoidlerin (özellikle β-karoten) antioksidan ve antiinflamatuar aktiviteleri nedeniyle NAYKH'nın önlenmesinde faydalı etkilere sahip olduğu bildirilmiştir[102, 109]. β-karotenin ayrıca tiyobarbitürik asit reaktif maddelerle (TBARS) ölçülen lipid peroksidasyonunu azalttığı bildirilmiştir[64]. Yine β-karoten ve likopen başta olmak üzere, karotenoidlerin gen ekspresyonunu ve protein translasyonunu etkileyen hücre içi sinyal yollarını modüle ederek NAYKH üzerinde koruyucu etkilere sahip olabileceği rapor edilmiştir[110].

Beslenme kalite indeksi

Beslenme kalite indeksi (INQ), klinik beslenme problemlerini tanımlamada özel bir öneme sahip, kapsamlı bir diyet değerlendirmesi için kullanılan kolay, etkili ve doğru bir araç olarak bildirilmiştir [111]. INQ hesaplamasında günlük alınan enerji miktarı ve hesaplama yapılacak yaş grubu için günlük önerilen enerji miktarı ile incelenen besin ögesi için önerilen günlük alım miktarı (RDA) veya yeterli alım miktarı (AI) değeri kullanılmaktadır [112]. INQ standartlara dayalı olduğu ve enerji alımına göre ayarlanabildiği için, benzer analiz prosedürlerine kıyasla bireylerin besin ögesi tüketim durumlarını değerlendirmek için daha iyi bir kapasiteye sahiptir [92].

2.3. Tanı ve Evreleme

Normal şartlar altında hepatositlerde sadece küçük bir miktar yağ depolanır. NAYKH anlamlı alkol tüketimi ve karaciğerde yağ birikiminin ikincil nedenleri (Reye sondromu, kwashiorkor, parenteral beslenme, açlık, ilaçlar, otoimmün hepatit gibi) olmadan karaciğer görüntüleme veya biyopsi ile belirlenen % 5 ve üzeri hepatik steatozun varlığını içeren klinik bir tanıdır[17].

NAYKH'nın erken evresi olan basit steatoz iyi huylu ve geri dönüştürülebilir iken NASH evresine geçişle birlikte mortalite riski belirgin bir şekilde artar. Bu nedenle NAYKH hastalarının erken tespiti, erken müdahale ile hastalık progresyonunun önlenmesinde büyük önem taşımaktadır[42]. NAYKH, hastaların önemli bir kısmında asemptomatik kalır. Hasta

genellikle başka şikâyetlerle kliniğe başvurup karaciğer fonksiyon testleri anormal olduğunda tanıdan şüphelenilir[30]. Çeşitli kuruluşlarca hazırlanan rehberlere göre NAYKH tanı kriterleri Çizelge 2.1.'de sunulmuştur[10-12, 18, 19]. Tip 2 diyabet hastalarında NAYKH ve ilerlemiş fibroz prevalansının daha yüksek olması nedeniyle İngiltere ve Asya-Pasifik rehberinde bu hastalar yüksek riskli grup olarak tanımlanmış ve tarama yapılması önerilmiştir [12, 19]. Ayrıca NAYKH hastalarında tip 2 diyabet gelişme riskinin 5 kata kadar arttığı bildirilmiştir. Bu nedenle, ESPEN rehberi, NAYKH olan bireylerin de diyabet açısından taranmasını önermektedir[14].

Çizelge 2.1. Çeşitli kuruluşlarca hazırlanan rehberlere göre NAYKH tanı kriterleri

Rehber	**Gerekli kriter**	**Alkol tüketim eşiği**	**Yüksek riskli gruplarda tarama**	**Tarama yöntemi**
Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL)	Görüntüleme veya histoloji ile hepatositlerin % 5'inden fazlasında steatoz varlığı tespiti Steatozun diğer nedenlerinin dışlanması İnsülin direnci varlığı	Erkek: 30 g/gün Kadın: 20 g/gün	Evet • Obezite • Metabolik sendrom • Anormal karaciğer enzimleri	Karaciğer enzimleri
İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE)	Karaciğerde aşırı yağ birikimi Steatozun diğer nedenlerinin dışlanması Anlamlı alkol tüketiminin olmaması	Erkek: 30 g/gün Kadın: 20 g/gün	Evet • Obezite • Tip 2 diyabet	Ultrason
Asya Pasifik	Görüntüleme veya histoloji ile saptanan hepatik steatoz varlığı Steatozun diğer nedenlerinin dışlanması Anlamlı alkol tüketiminin olmaması	Erkek: 140 g/hafta Kadın: 70 g/hafta	Evet • Obezite • Tip 2 diyabet	Ultrason veya elastografi
İtalyan Karaciğer Çalışma Topluluğu (AISF)	Görüntüleme veya histoloji ile saptanan hepatik steatoz varlığı Steatozun diğer nedenlerinin dışlanması Anlamlı alkol tüketiminin olmaması	Erkek: 30 g/gün Kadın: 20 g/gün	Bahsedilmemiş	
Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği (AASLD)	Görüntüleme veya histoloji ile saptanan hepatik steatoz varlığı Steatozun diğer nedenlerinin dışlanması Anlamlı alkol tüketiminin olmaması Eşlik eden kronik karaciğer hastalığı olmaması	Erkek: 294 g/hafta Kadın: 196 g/hafta	Tarama yerine sadece Tip 2 diyabetli hastalar için aktif sürveyans önerilir.	

2.3.1. Klinik ve laboratuvar bulgular

NAYKH tanısı, klinik biyobelirteçlerin ve karaciğer görüntülemesinin bir kombinasyonuna dayanır. Klinik değerlendirme ayrıntılı bir alkol tüketim öyküsü, kişisel ve ailesel metabolik risk faktörlerinin incelenmesi, ilaç veya supleman kullanım öyküsü ve serolojik testleri içerir[32]. Tıpkı alkol tüketim öyküsü gibi şeker tatlandırıcılı içecek tüketimiyle ilgili bilgilerin de bu değerlendirmede yer alması önerilmektedir[36].

NAYKH'nın en yaygın klinik bulguları yorgunluk, sağ üst kadran ağrısı, hepatomegali (hastaların yaklaşık yarısında), splenomegali ve obezitedir. Hasta bazen de hipertansiyon ve dispepsi gibi spesifik olmayan semptomlara sahip olabilir[7]. Klinik bulgularla birlikte bazı biyokimyasal parametreler de tanıda yararlıdır. Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat transaminaz (AST), AST/ALT oranı, gama glutamil transpeptidaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), protrombin zamanı (PT), albumin ve bilirubin bu parametreler arasındadır[6].
NAYKH'nda AST'de ALT ve GGT'ye kıyasla daha hafif bir yükseliş vardır. AST'deki ciddi yükselişlerin sirozun habercisi olabileceği bildirilmiştir[7]. Üst normun 2 katından daha yüksek ALT seviyelerinin de NAYKH'nda fibroz veya siroz gelişimi için bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir[88]. Karaciğer enzimleri NAYKH'nın ileri evrelerinin tespiti için bir tanı bileşeni olarak kabul edilmemektedir. Çünkü NAYKH hastalarının yarıdan fazlasında normal ALT seviyeleri ile birlikte NASH veya ilerlemiş fibroz varlığı rapor edilmiştir[32]. Dolayısıyla NAYKH'nda karaciğer enzimleri spesifik bir tanı kriteri değildir[113].

TNF-α, IL-6, CRP, serum prolidaz enzim aktivitesi, ileri glikasyon son ürünleri için çözünür reseptör (sRAGE) ve sitokeratin-18 (CK-18) gibi bazı biyokimyasal belirteçlerin NAYKH varlığını öngörücü olarak yararlı olduğu bildirilse de bunların hiçbiri tanı için yeterli duyarlılık veya özgüllüğe sahip bulunmamıştır[30]. CK-18'in dolaşımdaki seviyeleri hepatoselüler apoptotik aktivitenin bir işareti olarak araştırılmıştır[113]. CK-18 apoptoz sırasında kaspaz enzimleri tarafından parçalanan bir hepatosit ara filamenti olup serum seviyeleri NASH hastalarında yüksektir[32]. Asya-Pasifik rehberi, artmış CK-18 seviyelerinin normal karaciğere karşı NASH için iyi bir öngörücü değere sahip olduğunu, ancak NASH ile basit steatozu ayırt edemediğini vurgulamaktadır[12]. EASL rehberinde ise CK-18 serum seviyelerinin histolojik iyileşmeye paralel olarak azaldığı, ancak histolojik olarak olumlu yanıt verenlerin belirlenmesinde prediktif değerinin ALT'den daha iyi

olmadığı bildirilmiştir[11]. NAYKH hastalarının önemli bir bölümünde yüksek açlık kan şekeri (AKŞ), trigliserit (TG), toplam kolesterol ve LDL kolesterol ile birlikte düşük HDL kolesterol seviyeleri gözlenir[7]. Eşlik eden kronik karaciğer hastalığının yokluğunda NAYKH hastalarında yüksek serum otoimmün antikorları (özellikle antinükleer ve anti-düz kas antikorları), yüksek ferritin ve düşük seruloplazmin de görülebilmektedir[32, 113].

2.3.2. Radyolojik değerlendirme

Ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve karaciğerin manyetik rezonans görüntülenmesi (MRI) NAYKH tanısı için klinikte kullanılan temel görüntüleme yöntemleridir[30]. Anormal karaciğer fonksiyon testine sahip veya NAYKH'ndan şüphelenilen hastalarda hepatosteatozu tanımlamak için ilk basamak muayene olarak USG kullanılması yönünde fikir birliği vardır. USG'nin temel avantajları, geniş kullanılabilirliği ve düşük maliyetli olmasıdır[113]. Karaciğer yağ infiltrasyonunu tanımlamadaki duyarlılık ve özgüllüğünün BKİ arttıkça azalması[114], steatozu sadece hepatositlerin %20-30'undan fazlasında yağ birikimi mevcutsa tespit edebilmesi[113, 115] ve sonuçların operatöre bağlı olarak büyük ölçüde değişiklik göstermesi ise dezavantajlarıdır[30]. Bu dezavantajlarına rağmen EASL ve AISF rehberleri ultrasonun orta ve şiddetli steatozu önemli ölçüde tespit edebileceğinin altını çizer[11, 18].

BT uygulamasının NAYKH hastalarında hepatik ve viseral yağ miktarının tespitinde oldukça hassas olduğu bildirilmiştir. Yüksek maliyet ve radyasyon riski nedeniyle uygulanabilirliği sınırlıdır[30]. Karaciğer yağ içeriğini ölçmek için kullanılan bir diğer görüntüleme tekniği ultrason tabanlı geçici elastografidir[116]. Bu teknik aynı zamanda fibroz derecesinin bir göstergesi olan karaciğer sertliğini de ölçerek, NAYKH şiddetini değerlendirmede iyi bir duyarlılık sergilemiştir. Düşük maliyetli ve hızlı uygulanabilir bir yöntemdir[113]. Bununla birlikte ultrason elastografinin obez hastalarda performansının azaldığı bildirilmiştir[32].

MRI NAYKH'nın kantitatif ve kalitatif değerlendirmesi için oldukça hassas ve spesifik bir yöntemdir[30]. Karaciğer yağ miktarı % 5-10 seviyelerinde olduğunda bile steatozu saptayabildiği bildirilmiştir. Sağlam doğruluğuna rağmen yüksek maliyet ve uzun uygulama süresi nedeniyle sınırlı kullanılabilirliğe sahiptir[113]. Manyetik rezonans elastografi (MRE) ise tıpkı ultrason elastografi gibi NAYKH'nı evrelendirmek için kullanılan bir diğer

yöntemdir. MRE'nin fibroz değerlendirmesi için ultrason elastografiden daha iyi performans gösterdiği ancak yüksek maliyeti nedeniyle yaygın kullanıma sahip olmadığı bildirilmiştir[32].

2.3.3. Karaciğer biyopsisi ve histolojik değerlendirme

Karaciğer biyopsisi, NAYKH' nın tanısal değerlendirmesi için altın standarttır[36]. Biyopsi sadece tanıyı doğrulamakla kalmaz, aynı zamanda steatoz, fibroz, nekro-inflamasyon ve yapısal bozulma derecesi hakkında da bilgi verir[30]. Öte yandan yüksek maliyet, gözlemciler arası farklılıklar gibi dezavantajlara sahip olan karaciğer biyopsisi muhtemel majör komplikasyonları olan invaziv bir prosedürdür[17, 30]. İlerlemiş fibrozdan şüpheleniliyorsa, kesin tanı için biyopsi önerilir[30]. Bununla birlikte NAYKH'nda tedavi seçeneklerinin eksikliği, biyopsinin riskleri ve belirsiz maliyet etkinliği tüm hastalara karaciğer biyopsisinin önerilmesini engeller. Kanama riskini azaltmak için biyopsi öncesinde antiplateletler, warfarin ve heparin gibi ilaçların uygulanmasının durdurulması gerekir. Resmi bir öneri olmamakla birlikte yüksek doz E vitamini antikoagülan özelliğe sahip olduğundan karaciğer biyopsisinden önce durdurmak düşünülebilir[32].

NASH Klinik Araştırma Ağı histolojik skorlama sistemi olan NAFLD aktivite skoru (NAS) yaygın olarak kullanılan valide bir histolojik skorlama sistemidir[30]. Steatoz (0-3), lobüler inflamasyon (0-3) ve hepatosit hasarı (0-2) skorlarının toplamı olarak tanımlanan NAS, 0 ile 8 arasında değişen bir skora sahip olabilir. NAS skorunun ≥5 olması histolojik NASH tanısı için vekil olarak kullanılırken düşük skorlu (≤3) biyopsiler genellikle steatohepatit için tanısal olarak anlamsız kabul edilir[37]. NAS skorunun, histolojik tanı ve hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için yararlı olduğu, ancak NASH ve NAYKH arasında ayrım yapabilmek için bir belirteç olarak kullanılamayacağı bildirilmiştir[30].

2.3.4. Non-invaziv algoritmalar

NAYKH varlığını öngörmek için çeşitli non-invaziv algoritmalar geliştirilmiştir. Yağlı karaciğer indeksi (FLİ), hepatik steatoz indeksi (HSİ) ve lipid birikimi ürünü (LAP) gibi algoritmalar büyük epidemiyolojik çalışmalarda hepatik steatoz taraması veya klinik

uygulamada ileri tetkik ve yaşam tarzı değişikliğine ihtiyaç duyan potansiyel hastaları tanımlamak için kullanılmıştır[21].

Yağlı karaciğer indeksi

BKİ, bel çevresi, trigliserit ve GGT değişkenlerini içeren bir algoritmadır. Yağlı karaciğer indeksi (FLİ) 0-100 arasında değişen değerler alabilir. FLİ skorunun ≥60 olması NAYKH varlığına işaret eder[24]. Yapılan bir çalışmada başlangıçta hesaplanan FLİ skorundaki bir birimlik artışın, 7 yıllık takipte NAYKH gelişme riskini %3-4 arttırdığı bildirilmiştir[117]. Geniş bir örneklem üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise FLİ, HSİ, LAP ve diğer 5 indeksin ultrason ile tespit edilen NAYKH varlığını tahmin etmedeki performansı kıyaslanmıştır. Çalışma sonucunda FLİ'nin NAYKH tahmini için ROC eğrisi altında kalan alan diğer indekslerden anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur[21]. EASL, AISF ve Asya-Pasifik rehberlerinde steatoz varlığını değerlendirmek için FLİ kullanımı önerilir[11, 12, 18].

Lipid birikim ürünü

Yapılan bir çalışmada LAP'ın USG ile tespit edilen hepatosteatoz vakalarını tanımlamak ve tedaviyle ilişkili faydaları düşük maliyetle izlemek için yararlı bir araç olduğu bildirilmiştir. Trigliserit ve bel çevresi değişkenleri kullanılarak hesaplanır[25].

Hepatik steatoz indeksi

ALT/AST oranı, BKİ, cinsiyet ve diyabet varlığı değişkenleri kullanılarak hesaplanır. HSİ skorunun <30 olması %92,5 hassasiyet ile hastalık varlığını dışlarken >36 olması %92,4 özgüllük ile NAYKH tanısından şüphelendirir[26].

Framingham steatoz indeksi

Hepatik steatoz varlığının saptanmasında serum aminotransferaz düzeylerinin etkinliğini araştırmak amacıyla Framingham 3. Nesil Kohortu'nun katılımcıları ile kesitsel bir çalışma yapılmıştır. Çalışma sonunda geliştirilen indeks NHANES III verileri kullanılarak valide edilmiştir. Çalışmada hepatik steatoz vakalarını ALT/AST oranının sadece ALT veya AST'

den daha doğru tanımladığı bildirilmiştir. Yaş, cinsiyet, BKİ, trigliserit, ALT/AST oranı, hipertansiyon ve diyabet varlığı değişkenleri kullanılarak hesaplanan indeks skorunun ≥23 olması hepatik steatoz varlığı olarak tanımlanmıştır. Bu indeksin ayırt edici bir özelliği hepatosteatoz vakalarının tanımlanmasında referans yöntem olarak BT kullanılmış olmasıdır[118].

Yağlı karaciğer hastalığı indeksi (Fatty liver disease index- FLD)

Yapılan bir çalışmada BKİ, trigliserit ALT/AST oranı ve hiperglisemi varlığının NAYKH için bağımsız risk faktörleri olduğu bulunmuş ve bu değişkenler FLD indeksini oluşturmak üzere kullanılmıştır. FLD indeksi skorunun <28 olması %94,9 duyarlılık ile NAYKH olasılığını dışlarken >38 olması NAYKH hastalarını %96 özgüllük ile tanımlamıştır[119].

NAFLD indeksi

Japon toplumunda NAYKH varlığının basit ve doğru şekilde öngörülmesi için geliştirilmiş bir tarama aracıdır. BKİ ve trigliserit değişkenleri kullanılarak hesaplanır[120].

NAFLD karaciğer yağ skoru

Yapılan bir çalışmada metabolik sendrom varlığı, tip 2 diyabet varlığı, açlık insülin, AST ve AST/ALT oranı NAYKH'nın bağımsız öngörücüleri olarak bulunmuş ve NAFLD karaciğer yağ skorunun hesaplanmasında kullanılmıştır. Bireylerde hepatosteatoz varlığının tespiti için proton manyetik rezonans spektroskopisi referans yöntem olarak kullanılmıştır. Kesişim noktası olarak belirlenen -0,64 değerinin %86 hassasiyet ve %71 özgüllük ile artmış karaciğer yağ içeriğini tahmin ettiği bildirilmiştir[121].

ZJU indeksi

NAYKH varlığını basit bir indeks yardımıyla belirlemek amacıyla yapılan bir çalışma sonucunda BKİ, AKŞ, trigliserit ve ALT/AST oranı değişkenleri kullanılarak geliştirilmiş bir algoritmadır. Kadınlar için hesaplanan indeks skoruna 2 puan eklenir. Geliştirilen bu indeksin validasyon çalışması karaciğer biyopsisi ile NAYKH tanısı konmuş 148 hasta ile

yapılmıştır. İndeks skorunun <32 olması % 92 duyarlılıkla hastalık varlığını dışlarken > 38 değerinin % 93 özgüllük ile hastalık varlığını tespit edebildiği bildirilmiştir[122].

Kore indeksi

NAYKH tanısı için abdominal USG deneklerinin seçiminde öngörücü bir model oluşturmak amacıyla yapılan bir çalışmada NAYKH için 4 bağımsız risk faktörü tanımlanmıştır. Lojistik regresyon katsayılarının yaklaşık 0,7'sine 1 klinik skor atanarak geliştirilen indeks sistemine göre ALT/AST oranının >1,5 olması durumunda 1 puan, GGT >50 U/L olması durumunda 1 puan, trigliserit >150 mg/dL olması durumunda 1 puan, 23 $kg/m^2 \leq$ BKİ< 25 kg/m^2 olması durumunda 2 puan ve BKİ >25 kg/m^2 olması durumunda 3 puan eklenerek toplam skor hesaplanır. Eşik değeri 3 olarak kabul edilmiştir[123].

Sonuç olarak FLİ, LAP ve HSİ'nin, hepatik steatozun saptanmasında yeterli performansa sahip olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalarda ise esas olarak FLİ kullanılmıştır[23].

Fibroz tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olduğundan, NAYKH'nda fibroz varlığının ve derecesinin belirlenmesi çok önemlidir. Fibroz varlığı veya riskinin tespit edilebilmesi amacıyla da noninvaziv skorlar geliştirilmiştir. NAFLD fibrozis skoru (NFS), Fibrosis-4 (FIB-4), BARD skoru, AST/Platelet oranı, FibroTest ve Hepascore bunlara örnektir[114]. EASL ve AISF rehberleri, fibroz riski olan hastaları tanımlamak için noninvaziv skorlar olarak NFS ve FIB-4 hesaplayıcısının kullanımını önermiştir[11, 18]. AASLD rehberi de hem NFS hem de FIB-4'ün histolojik olarak doğrulanmış NAYKH hastaları arasında ilerlemiş fibroz varlığının tespiti için diğer skorlarla karşılaştırıldığında en iyi öngörücü değere sahip olduğunu bildirmiştir[10]. NAFLD fibrozis skorunun hesaplanmasında

"NFS= -1, 675 + 0, 037 × yaş (yıl) + 0, 094 × BKİ (kg/m^2) + 1, 13 × bozulmuş açlık glukozu veya diyabet varlığı (0:yok, 1:var) + 0, 99 × AST/ALT oranı – 0, 013 × trombosit (10^9/L) – 0, 66 × albumin (g/dL)" (2.1)

formülü kullanılır. NFS'nin 0, 676'dan büyük olması %90 pozitif tahmin değeri ile birlikte ileri fibroz varlığına işaret eder[124].

FIB-4 skoru ise;

$$\text{"FIB-4}=\frac{\text{Yaş (yıl) x AST (U/L)}}{\text{Platelet miktarı } (10^9/\text{L}) \text{ x } \sqrt{\text{ALT (U/L)}}}\text{"} \quad (2.2)$$

formülü kullanılarak hesaplanır. FIB-4 skoru 35 yaş altı ve 65 yaş üstü bireylerde daha az güvenilir olmakla birlikte 3,25'in üzerindeki değerlerin belirgin fibroz varlığına işaret ettiği bildirilmiştir[125].

2.3.5. Antropometrik ölçümler

NAYKH'nın antropometrik belirteçlerinin tanımlanması erken teşhis ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde pratiklik sağlaması açısından önemlidir[115]. Bazı çalışmalarda metabolik sendromun antropometrik ölçümler kullanılarak öngörülebileceği bildirilmiştir. NAYKH metabolik sendromun hepatik tezahürü olarak kabul edildiğinden yağlı karaciğer hastalarının da antropometrik ölçümler kullanılarak tanımlanmasının mümkün olabileceği düşünülmektedir[17, 115].

Karaciğerde yağ birikimi, deri altı ve viseral yağ dışında kalan ektopik yağ olarak bilinir. Obezite ve ektopik yağ birikimi yakından ilişkilidir[126]. Özellikle metabolik riskin önemli bir tanımlayıcısı olarak bilinen abdominal obezite NAYKH ile güçlü bir patojenik bağa sahiptir. Viseral adipoz doku tarafından salgılanan proinflamatuar adipokinler dislipidemi, insülin direnci ve karaciğere artan FFA akışı ile ilişkilidir[23, 115].

Abdominal obezite bel çevresi ölçümüyle saptanabilir[17]. Artmış bel çevresi insülin direnci ve NAYKH için önemli bir risk faktörüdür[116]. Bel çevresinin dezavantajı kısa bireylerde abdominal yağ miktarını olduğundan daha az tahmin etmesidir. Bu nedenle bel çevresi diğer antropometrik ölçümlerle birlikte kullanıldığında (bel/kalça oranı gibi) risk gruplarının tespiti açısından ortaya daha başarılı sonuçlar çıktığı bildirilmiştir[115]. Yapılan bir çalışmada bel çevresindeki her 5 cm'lik artışın NAYKH riskini 1,34 kat arttırdığı bulunmuştur[127]. Bir başka çalışmada ise BKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı ve bel çevresi/boy uzunluğu oranının Hintli yetişkinlerde NAYKH varlığını tahmin etmek için iyi bir duyarlılık ve özgüllük sergilediği bildirilmiştir[115].

Uzunlamasına bir çalışmada viseral adipozite indeksinin NAYKH hastalarında karaciğer fibrozu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [128].

Servikal bölgedeki subkutan yağ birikimini ve üst vücut yağlanmasını yansıtan boyun çevresi ölçümünün de NAYKH ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada boyun çevresi NAYKH vakalarında sağlıklı kontrollere ve diğer metabolik bozukluğu olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışmada ayrıca kadınlarda daha iyi duyarlılık ve özgüllükle birlikte boyun çevresi ve boyun çevresinin boy uzunluğuna oranının NAYKH için basit bir tahmin aracı olarak kullanılabileceği, bel çevresi/boy uzunluğu oranının ise NAYKH'nı öngörmede başarısız olduğu saptanmıştır[129].

NAYKH sıklıkla obezite ile ilişkilendirilse de fazla kilolu veya obez olmayan vakalar da azımsanmayacak boyuttadır[130]. Meta-analiz ve sistematik derleme çalışmasında normal BKİ aralığında olan katılımcılar arasında NAYKH prevalansı %9,7 olarak bulunmuştur[131]. Yine NHANES-III verilerine göre zayıf erkek ve kadınlarda NAYKH prevalansı sırasıyla %9,7 ve %13,6'dır[132]. Zayıf bireylerde bozulmuş lipid turnoveri, değişen vücut kompozisyonu ve azalan kas kütlesi metabolik değişikliklere neden olabilir. Bu tür problemler zayıf bireylerde artmış hepatik yağ içeriği, artmış viseral yağ kütlesi ve kas gücünün azalmasına neden olur. Yetişkinlerde kas kütlesi ve gücünün metabolik sendroma karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, NAYKH zayıf bireylerde açlık kaynaklı artan lipolizin bir sonucu olabileceği gibi azalmış kas kütlesi nedeniyle de gelişebilir[130].

Karaciğer hasarı ve apoptoz ile ilişkili olan sarkopeni NAYKH hastalarında önemli bir sorundur[8]. NASH hastalarında morbidite ve mortalitenin güçlü bir öngörücüsü olan sarkopeni varlığının değerlendirilmesi gerektiği yönünde bir fikir birliği vardır[14]. Azalmış kas kütlesi NAYKH gelişiminde önemli bir rol oynayan insülin direnci, sistemik inflamasyon ve miyokin sekresyonu ile yakından ilişkilidir. Kas kütlesi ve kas gücünün eş zamanlı kaybı olarak tanımlanan sarkopeni, her iki faktörden daha karmaşık bir durumdur. Dahası, sarkopenik obezite olarak bilinen sarkopeni ve obezitenin aynı anda ortaya çıkması, metabolik bozukluk ve kardiyovasküler hastalık gelişimi için tek başına sarkopeni veya obeziteden çok daha ciddi bir risk faktörü olarak bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada düşük kas kütlesi ve düşük kas gücü NAYKH riski ile pozitif ve bağımsız ilişkili bulunmuştur[133].

Vücut kompozisyonu bileşenlerinin karaciğer ektopik yağ birikimini tahmin etme yeteneğini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada bireylerin BT taraması gerçekleştirilerek karaciğer dalak zayıflama oranı (L/S oranı)[1] hesaplanmıştır. Sonuçlar vücut kas kütlesi (kg)/ vücut yağ kütlesi (kg) oranının karaciğer yağ birikimini tahmin etmek için en uygun değişken olduğunu göstermiştir. Çoklu lojistik regresyon analizine göre kas kütlesi (kg)/ vücut yağ kütlesi (kg) oranının karaciğer yağ birikimi ile negatif ilişkili (OR: 0,40; % 95 GA 0,22-0,73) olduğu bulunmuştur [126].

2.4. Tedavi Yöntemleri

NAYKH tedavisi insülin direncine müdahale, oksidatif stresin sınırlandırılması ve altta yatan risk faktörlerinin düzeltilmesine odaklanmalıdır. Tedavinin ana hedefi steatozu iyileştirmek ve hastalık progresyonunu önlemektir. NAYKH tedavisinde tam olarak etkili olduğu kanıtlanmış tek bir müdahale yoktur. Yaşam tarzı değişikliği ve risk faktörlerine yönelik müdahale NAYKH için en etkili tedavi yöntemidir. Farmakoterapi ve cerrahi müdahaleler ise ikinci basamak tedavi veya adjuvanlar olarak hizmet eder. İleri evre karaciğer hastalığı olan NAYKH hastalarında yoğun yaşam tarzı müdahalelerine ek olarak farmakolojik tedavi gerekebilir[16, 30]. NAYKH hastalarında kardiyometabolik hastalık ve kansere bağlı artmış ölüm riski hem metabolik hem de onkolojik risk faktörlerine özel bir önem gösterilmesini gerektirir. Bu nedenle tüm hastalar için obezite, hiperlipidemi, insülin direnci ve diyabetin değerlendirilmesi ve yönetimi önerilir. Ek olarak, hastaların yaş, cinsiyet ve aile öykülerine göre standart kanser tarama muayenelerinden geçmesi tavsiye edilir[32].

2.4.1. Yaşam tarzı müdahalesi

Sağlıklı beslenme, egzersiz ve gerektiğinde vücut ağırlık kaybı gibi bileşenleri içeren yaşam tarzı değişikliği, NAYKH hastalarının tedavisinde köşe taşı olarak önerilmiştir[7, 16, 113]. İlaç tedavisi yeterince etkili ve güvenli olmadığından yaşam tarzı değişikliği tedavinin birinci basamağını oluşturur[14, 57].

[1] L/S oranı karaciğer yağ birikiminin sürekli değişken olarak değerlendirmesini yansıtır. L/S oranının 1'den küçük olması karaciğerde aşırı yağ birikimi olarak tanımlanır.

Davranış değişikliğinin bir parçası olarak hastalara sağlıklı beslenme alışkanlıklarının kazandırılması oldukça önemlidir. Bunlardan biri yemek yeme hızının azaltılmasıdır. Hızlı yemek yemek, tokluk sinyallerini tetikleyemeyen, daha zayıf bir anoreksijenik bağırsak hormonu tepkisine neden olur. Ayrıca daha az çiğneme beyinde daha az histamin nöronunu aktive ederek mide doygunluğunun gecikmesine yol açar. Yemek yeme hızı ile yeni teşhis edilmiş NAYKH arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada katılımcıların yemek yeme hızı arttıkça BKİ, bel çevresi, total kolesterol, trigliserit, LDL kolesterol, AKŞ, ALT ve kan basıncı değerleri artarken HDL kolesterol seviyeleri azalmıştır. Potansiyel karıştırıcı faktörler için ayarlama yapıldıktan sonra, hızlı yemek yiyenlerde NAYKH gelişme riski yavaş yemek yiyenlere göre 2 kat fazla bulunmuştur[134]. Hastalar için zamanın aile veya arkadaşlarla paylaşıldığı sağlıklı bir ev tabanlı yemek yeme ortamı teşvik edilmelidir[17]. Günlük 4-5 öğün olacak şekilde azar azar beslenme önerilir. Son öğün yatmadan en az 3 saat önce tüketilmeli, yemekler iyi çiğnenerek yavaş yenmelidir. Doyma sinyali yemek yeme sonlandırıldıktan yaklaşık 15 dakika sonra hissedildiği için doygunluk hissi oluşmadan önce yemeğin bitirilmesi önemlidir[51].

Yaşam tarzı değişikliği bileşenlerinden vücut ağırlık kaybı NASH' ın histolojik özelliklerini iyileştirmede kilit unsur olup[113] aynı zamanda hastalık için etkinliği kanıtlanmış tek tedavidir[49]. Enerji alımının kısıtlaması ve fiziksel aktivite ile sağlanan vücut ağırlık kaybının, karaciğer fonksiyonu ve histolojisini iyileştirebileceği bildirilmiştir [30]. NASH çözünürlüğü sağlanan hastalarda kilit nokta tekrar kilo alımını önlemektir. Bunun için tedavide multidisipliner yaklaşım oldukça önemlidir. Ayrıca vücut ağırlık kaybı programının en az 1 yıl sürmesi ve ilk 6 ayda en az 14 seans olması önerilir[36]. NAYKH'nın farklı evrelerinde iyileşme sağlayabilmek için gerekli vücut ağırlık kaybı değişiklik gösterir. Vücut ağırlığında %3–5'lik bir azalmanın hepatik steatozu iyileştirip karaciğer enzim seviyeleri, trigliserit, AKŞ ve HbA1c'i azaltabileceği bildirilmiştir. Hepatik inflamasyonu azaltmak için en az %5-10 vücut ağırlık kaybı gerekir[36, 49]. Fazla kilolu veya obez NAYKH hastalarında en az 1 evre fibroz iyileşmesi içinse % 10'un üzerinde bir vücut ağırlık kaybı hedeflenmelidir[14, 36]. Prospektif bir çalışmada histolojik olarak doğrulanmış 293 NASH hastasına yaklaşık 1 yıl boyunca yaşam tarzı müdahalesi uygulanmış ve çalışma sonunda vücut ağırlık kaybı yüzdelerine göre steatoz, fibroz iyileşmesi ve NASH çözünürlükleri incelenmiştir. Çalışma sonunda hastaların vücut ağırlık kaybı yüzdelerine göre NAYK bulgularındaki düzelme yüzdeleri Çizelge 2.2.'de sunulmuştur[135].

Çizelge 2.2. Vücut ağırlık kaybının NAYK bulgularında sağladığı düzelme yüzdeleri

Vücut ağırlık kaybı	NASH çözünürlüğü	Fibroz regresyonu	Steatoz iyileşmesi
<%5	10%	45%	35%
%5-7	26%	38%	65%
%7-10	64%	50%	76%
>%10	90%	81%	%100

Yaşam tarzı müdahalesine yanıt olarak NASH çözünürlük oranının yaşlılarda, tip 2 diyabeti olanlarda ve karaciğer biyopsisinde daha yüksek histolojik aktivite gösterenlerde (NAS≥5) azaldığı bildirilmiştir[136]. Asya-Pasifik rehberi, crash diyetlerinin NASH üzerindeki zararlı etkisi nedeniyle vücut ağırlık kaybının kademeli olması gerektiğini bildirmiştir[12]. Buna göre vücut ağırlık kaybı haftada 1 kg'ı aşmamalıdır[51]. Vücut ağırlık kaybı, haftada 1,6 kg'dan daha yüksek bir hıza ulaşırsa, NAYKH hastalarında karaciğer inflamasyonunu şiddetlendirebilir. Ayrıca tedaviye uyum güçleşir[16].

Hastaların beslenme ve egzersiz davranışlarında değişim sağlamak için bilişsel-davranışçı terapinin faydalı olduğu bildirilmiştir. Bu terapi yönteminde hastadan kendi kendini izleme (besin tüketim ve egzersiz kaydı tutma gibi), hedef belirleme, dürtü kontrolü (sağlıksız beslenme gibi olumsuz davranışları tetikleyen uyaranların ortadan kaldırılması), davranışsal yerine koyma (uyaranlara karşı olumlu alternatif davranışların geliştirilmesi) ve pozitif pekiştirme (ödüllendirme) gibi beceriler edinmesi istenir[137]. Sağlık İnanç Modeli (HBM), sağlık davranışlarını iyileştirmek için kullanılan en iyi çerçevelerden biri olarak kabul edilmektedir. HBM, sağlıkla ilgili bir davranışın performansıyla bağlantılı 6 alandan oluşur. Bunlar hastalığın hassasiyetinin ve ciddiyetinin algılanması, yaşam tarzı değişikliği ile ilgili faydaların ve engellerin algılanması, eyleme geçme ve öz yeterlilik ipuçlarıdır. Bu modele göre insanlar, hastalıklarının risklerini anladıklarında davranışlarını kolayca değiştireceklerdir. NAYKH hastalarında HBM'ye dayalı yaşam tarzı değişikliği eğitiminin etkisini incelemek amacıyla yapılan randomize kontrollü bir çalışmada müdahale grubu, HBM'ye dayalı bir eğitim planına dâhil edilirken kontrol grubuna standart bakım uygulanmıştır. 2 aylık çalışmanın ardından, müdahale grubunda kontrollere kıyasla tüm HBM değişkenlerinde ve bilgi düzeylerinde önemli gelişmeler görülmüştür. Gruplar arası analiz müdahale grubunda kontrol grubuna göre steatozda anlamlı şekilde daha yüksek bir iyileşme olduğunu ortaya koymuştur[41]. Yaşam tarzı değişikliği, başarısı hastaların ve sağlık profesyonellerinin karşılıklı anlayışına dayanan, hastanın ihtiyaçları ve tercihlerine

cevap verebilmek için kişiselleştirilmesi gereken uzun vadeli bir süreçtir. Sağlık hizmeti sunucuları, hastalara bu yolculukta başarılı olmalarını sağlamak için yeterli kaynakları sağlarken hastalar da tedavinin önündeki engelleri tartışmak üzere planlanmış takiplere devam ederek sağlık profesyonellerine destek olmalıdır[17].

2.4.2. Tıbbi beslenme tedavisi

Tıbbi beslenme tedavisi, NAYKH tedavisinde düşük maliyetli ve düşük riskli bir stratejiyi temsil eder[67, 138]. Besin ögeleri farmakolojik ajanlar gibi hareket ederek biyolojik yolaklar ve moleküler hedefleri modüle edebilir. Biyoaktif besin ögeleri açısından zengin sağlıklı bir diyetin vücut ağırlık kaybından bağımsız olarak NAYKH prognozu üzerinde olumlu etkileri olacağı bildirilmiştir[16, 57]. Diyet tedavisi aynı zamanda dislipidemi ve insülin direnci gibi komorbiditelerin de güvenli bir şekilde iyileştirilmesinde etkilidir[16].

Enerji ve makro besin ögeleri

Enerji

Enerji dengesizliği, karaciğer yağ içeriğindeki değişimin en büyük itici gücü olarak bildirilmiştir[16]. ESPEN'in karaciğer hastalıklarında klinik beslenme rehberinde NAYKH hastalarının normal dinlenme enerji harcamasına sahip olduğuna dair bir konsensus bulunmaktadır[14]. Enerji alımının kısıtlanması NAYKH hastalarında vücut ağırlık kaybı sağlamasının yanında metabolik sağlık sonuçlarını iyileştirmede de oldukça etkilidir[16]. Toplam enerji alımı vücut ağırlık kaybı hedefine ve kişisel gereksinmelere göre ayarlanmalıdır[7]. Bununla birlikte hastanın toplam enerji harcamasından günlük 500-750 kcal enerji kısıtlaması yapılmasının uygun bir terapötik müdahale olduğu bildirilmiştir. Fiziksel aktivite düzeylerine göre değişmekle birlikte kadınlar için bu değer 1500 kcal/gün, erkekler içinse 1800 kcal/gün olabilir[139]. İnflamasyon ve serum bilirubin seviyelerinde artışa neden olabileceğinden çok düşük kalorili diyetlerden kaçınılmalıdır[51].

Karbonhidrat

Yüksek karbonhidratlı diyetler artmış insülin direnci, obezite ve saf steatozisin NASH'e ilerleyişi ile ilişkilendirilmiştir[17]. Karbonhidrat kısıtlaması ise vücut ağırlık kaybını teşvik etmek için başarılı bir strateji olarak bildirilmiştir[16]. NAYKH tedavisinde diyetteki

karbonhidrat miktarının azaltılmasının, yağ miktarının azaltılmasından daha önemli bir yararlı etkiye aracılık ettiği rapor edilmiştir[8]. Ancak karbonhidrat alımının çok düşük seviyelere ulaşması ketozis indüklenmesi, kolesterol ve inflamatuar markırların artmış seviyesiyle ilişkilidir[16]. Karbonhidratların toplam enerji alımının %40-50'sini oluşturması, basit karbonhidratların ise toplam enerji alımındaki payının %10'u aşmaması önerilir[51]. AISF rehberinde de karbonhidrattan sağlanan enerjinin toplam enerji alımının %50'sini geçmemesi önerilmiştir[18].

Diyet posasının hastalık patogenezinde olumlu bir role sahip olduğu bildirilmiştir[49]. Çözünmez posa doygunluğu arttırıp bağırsak regülasyonuna katkı sağlarken çözünür posa glukoz ve kolesterol emilimini yavaşlatır. NAYKH hastaları arasında yüksek hiperlipidemi ve diyabet prevalansı göz önüne alınarak günlük posa alımının 20-40 g aralığında olması ve bunun 5-15 g'ını çözünür posanın oluşturması önerilir[7].

Yağ

NAYKH'nda doymuş yağ asidi kaynakları başta olmak üzere diyetle toplam yağ alımının sınırlandırılması önerilir[29]. Diyetle yağ alımı günlük enerji alımının %20-35'ini oluşturmalıdır[7]. AISF rehberinde ise yağdan gelen enerji oranının %30'u aşmaması gerektiği bildirilmiştir[18]. Bununla birlikte, farklı yağ asitlerinin hastalık patogenezindeki rolü değişkenlik gösterdiğinden yağ asidi türlerinin diyetteki modifikasyonu da oldukça önemlidir[7]. Yapılan kesitsel bir çalışmada stearik ve linoleik yağ asitlerinin tüketimi arttıkça NAYKH şiddetinin de anlamlı şekilde arttığı bulunmuştur. Fibrozlu hastalar arasında ise miristik asit tüketimi anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur[29].

Doymuş yağ asitlerinin artmış tüketimi insülin direnci, ER stres ve hepatosit hasarı ile ilişkilidir. NAYKH'nda ciddi kısıtlama yararlı değildir. Doymuş yağ asidi alımının toplam enerjinin %7-10'u kadar olması, %7'nin altına düşmemesi önerilir[1, 7, 51]. Trans yağ asidi alımı içinse öneri günlük enerji alımının %1'inden daha az olması gerektiği yönündedir [7, 57]. TDYA, NAYKH'nda faydalı etkileriyle bilinir. NAYKH hastalarında TDYA günlük enerji alımının %15-20'sini karşılamalıdır[1, 7].

Omega-3 yağ asitleri daha düşük NAYKH insidansı ve şiddetiyle ilişkilendirilmiştir[49]. Omega-3 takviyesinin yüksek trigliserit seviyelerini azalttığı bilinmektedir. Amerikan

Gastroenteroloji Topluluğu (AGA)'na göre NAYKH için spesifik bir tedavi olarak omega-3 takviyesi kullanımı çalışmaların heterojenliği nedeniyle endike değildir. NAYKH hastalarının omega-3 gereksinmesini haftalık balık tüketimiyle karşılaması, eğer trigliserit seviyeleri 500 mg/dL' nin üzerinde ise 2-4 g/gün balık yağı suplemanı kullanmaları tavsiye edilir[7]. Yüksek omega-6 alımı inflamatuar markırların üretimini değiştirip lipid peroksidasyonunun artmasına ve HDL kolesterolün azalmasına neden olur[7]. Karaciğer yağlanması olan hastalarda omega-3: omega-6 dengesini korumak oldukça önemlidir[29]. Omega-6 yağ asitleri ile ilgili öneri toplam enerji alımının %5-10'u kadar olması yönündedir[7].

Serum kolesterolünün potansiyel olarak mikroorganizmaya zararlı amfipatik ve hidrofobik moleküllerin bağlanması ile patojen enfeksiyonuna karşı koruyucu olabileceği bildirilmiştir[8]. Diyetle kolesterol alımı için öneri 200-300 mg/gün şeklindedir[7]. NAYKH'nın diyet tedavisinde biyoaktif yağ asidi alımının modifikasyonu anti-inflamatuar ve anti-fibrotik özelliklerle karakterize edilenlerin tüketimine öncelik vermeye ve esas olarak omega-3:omega-6 dengesini korumaya odaklanmalıdır[29].

Protein

Proteinler hepatositlerde aşırı yağ birikimini önleyici etkiye sahip elzem aminoasitlerin sağlanması ve hepatosit rejenerasyonu için gereklidir[51]. Diyetle yetersiz protein alımı (günlük enerjinin %9'undan az) ise triaçilgliserol depolanmasında artış ve NAYKH ile ilişkilendirilmiştir[66]. Diyet proteinleri NAYKH'nın klinik seyri üzerinde etkili olduğu bildirilen iskelet kası kütlesinin korunması için de önemlidir. Vücut ağırlık kaybı müdahaleleri sırasında sarkopeni gelişme potansiyeli nedeniyle kas kütlesini korumak için yeterli protein alımına dikkat edilmelidir[139]. İskelet kası kaybını azaltmak için farklı terapötik stratejiler tanımlanmıştır. İskelet kası hücrelerinin glukoz alımını iyileştiren DZAA takviyesinin protein katabolizmasını azaltıp sistemik amonyağı düşürerek sarkopeniyi kısmen hafifletebileceği ve siroz hastalarında hayatta kalma oranı üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir[8].

Son zamanlarda, Stillman, Atkins ve Zone diyeti gibi yüksek proteinli diyetler hastalara hatta sağlıklı kişilere gelişigüzel önerilmektedir. Stillman diyeti, protein ve yağ kısıtlaması olmaksızın enerjinin yaklaşık %2'sinin karbonhidratlardan karşılandığı şiddetli bir ketojenik

diyet modelini temsil eder. Bu diyet ciddi sıvı kaybıyla birlikte, yorgunluk ve mide bulantısına yol açabilir. Bu tarz yüksek proteinli diyet yaklaşımları, kolonun metabolik ortamı üzerinde olumsuz etkiler yaratır. Yüksek protein alımı, dışkı örneklerinde kolorektal kanser ile bağlantılı yüksek nitrozamin ve heterosiklik amin seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, protein metabolizmasından sağlanan sülfatlar ve fosfat, asit-baz dengesini büyük ölçüde etkiler, osteoporozu teşvik eden üriner kalsiyum kaybına neden olur[8]. NAYKH hastalarında toplam enerjinin %15-25'i kadar protein alımının güvenli olduğu, insülin direncinin iyileştirilmesi ve vücut ağırlık kaybının desteklenmesi için faydalı olabileceği bildirilmiştir[7, 51]. Kronik karaciğer hastalığında beslenmeye ilişkin EASL Klinik Uygulama Rehberinde karaciğer sirozu olan hastalar için önerilen protein alımı vücut ağırlığının kg'ı başına 1,2-1,5 g'dır[140].

NAYKH için önerilen bazı diyet modelleri

Hipertansiyonu önlemek için diyet yaklaşımları (DASH)

Kan basıncını kontrol altına almak için geliştirilen DASH diyetinin hipertansiyon, dislipidemi ve insülin direnci üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle NAYKH tedavisinde faydalı olabileceği bildirilmiştir[45]. Bu beslenme modeli ABD Tarım Bakanlığı (USDA) Diyet Rehberinden bir uyarlama olup sebze, meyve, yarım yağlı süt ürünleri, tam tahıllar, balık, kanatlı eti, kurubaklagil, kuruyemişler ve taze besinlerin tüketimini vurgular. Toplam yağ, doymuş yağ, kolesterol, kırmızı et ve ilave şeker tüketiminin azaltılmasına yönelik öneriler içerir[7, 45]. Kesitsel bir analizde DASH diyet kalite skoru ile karaciğer yağ içeriği arasında anlamlı bir ters ilişki olduğu bulunmuştur[141].

Akdeniz diyeti

Akdeniz bölgesinde yaşayan insanların geleneksel beslenme kalıplarının genel bir adı olan bu diyet modeli yüksek miktarda sızma zeytinyağı, taze sebze, meyve, tahıl, kuruyemiş ve kurubaklagil; orta seviyede balık, süt ürünü ve kırmızı şarap; az miktarda kanatlı eti, kırmızı et, yumurta ve tatlı tüketimini içerir[7, 45, 49]. Akdeniz diyetinde karbonhidratların toplam enerji alımı içerisindeki payı %35-40 civarındadır. Özellikle rafine şekerin azaltılması NAYKH üzerinde yararlı etki sağlar. Akdeniz diyetinde toplam enerjinin %35-45'i yağdan

karşılanmakta olup bu yağın en az yarısı tekli doymamış yağ asitleridir. Proteinlerin toplam enerji alımındaki payı ise %15-20 arasındadır[49].

Akdeniz diyetinin kritik bir bileşeni olan sızma zeytinyağı NAYKH gelişimi için koruyucu bir besin olup tedavide de fayda sağlayabilir. Sağlığa yararlı etkilerini oleik asit başta olmak üzere TDYA ve fenolik bileşikler aracılığıyla uygular. Hücresel antioksidan yanıtların indüklenmesi ve inflamatuar yolakların inhibisyonu yoluyla hepatoprotektif etkiye sahip olduğu, insülin direnci, trigliserit seviyeleri ve lipojenik genlerin ekspresyonunu azalttığı bildirilmiştir[17, 45].

Kırmızı şarap da Akdeniz diyetinin önemli bir bileşenidir. Şarap için önerilen spesifik koruyucu etki ise üzümde bulunan fitosterollere atfedilmektedir[139]. Akdeniz diyeti ılımlı şarap tüketimini savunmasına rağmen, NAYKH hastalarında bu önerinin geçerliliği belirsizdir[36]. NAYKH'nda aşırı alkol tüketimi ileri evre karaciğer hastalığı riskini artırır. Sirozu olan hastalar HCC gelişme riskinden dolayı düzenli alkol tüketiminden kaçınmalıdır[36, 49]. Şu an için ılımlı alkol alımının (≤20 gr/gün) NAYKH ile ilgili olumsuz sağlık sonuçları olmadığı görüşü kabul görmektedir[49]. ESPEN rehberine göre NAYKH hastaları, komorbidite riskini azaltmak, karaciğer biyokimyası ve histolojisini iyileştirmek için alkolden uzak durmaya teşvik edilmelidir[14].

Metabolik sağlığı iyileştirmek için diyete yapılan müdahalenin başarılı bir örneği olan Akdeniz diyeti biyoaktif yağ asitleri ve antioksidanlar bakımından zengindir. Bu bileşenler çekirdek metabolik yolakları düzenleyen ve besin ögesi tarafından algılanan transkripsiyon faktörlerinin (SREBP-1c, PPARα ve PPARγ gibi) kritik düzenleyicileridir[16]. Ayrıca Akdeniz diyetinin düşük glisemik indeksi ve adiponektin seviyelerini iyileştirici etkisi NAYKH'nda insülin direncini azaltan bir faktör olarak bildirilmiştir. Yüksek miktarda antioksidan fitokimyasallar içeren meyve, sebze ve sert kabuklu yemişlerin tüketimi, TNF-α ekspresyonunu azaltarak karaciğer hasarını sınırlandırır[67]. Akdeniz diyetinin önemli bir parçası olan sebzeler fitosterollerin de önemli bir kaynağıdır. Fitosteroller doğal kolesterol düşürücü ajanlar olup NAYKH hastalarında önemli bir mortalite nedeni olan kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılmasıyla ilişkilendirilmiştir[49].

Randomize kontrollü çalışmaların sistematik bir derlemesinde Akdeniz diyetinin NAYKH hastalarında antropometrik ölçümler, lipid profili, glisemik belirteçler, karaciğer enzimleri

ve NAYKH şiddetini iyileştirebileceği bildirilmiştir[67]. Meta-analiz ve sistematik derleme çalışmasında ise NAYKH hastalarında Akdeniz diyetinin 6-24 hafta arasında değişen müdahaleler sonucunda trigliserit, total kolesterol, vücut ağırlığı ve insülin direncinde kontrol diyetine kıyasla anlamlı bir azalma sağladığı bildirilmiştir. Akdeniz diyeti karaciğer enzimleri, kan basıncı, BKİ, bel çevresi, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve AKŞ gibi değişkenler açısından kontrol diyetine kıyasla anlamlı bir iyileşme sağlamamıştır[142]. Akdeniz diyeti farklı bölgeler arasında değişkenlik gösterir. Örneğin, Fransız tipi Akdeniz diyeti daha fazla sebze, meyve ve şarap tüketimine dayanırken Minnesota tipi Akdeniz diyetinde daha fazla et, süt ürünü ve patates yer alır. Farklı sonuçların farklı bölgelerde yapılan çalışmalardan kaynaklı olabileceği bildirilmiştir[67].

EASL ve AISF rehberleri NAYKH hastaları için Akdeniz diyetini önermiştir[11, 18]. ESPEN rehberinde de vücut ağırlık kaybı olmasa bile steatozu ve insülin duyarlılığını iyileştirebileceği için Akdeniz diyetinin tavsiye edilmesi yönünde fikir birliği beyan edilmiştir[14]. Bununla birlikte Akdeniz diyetinin yararlı etkilerini doğrulamak için, histolojik sonuçları olan daha fazla hastayla yapılmış, sağlam metodolojiye sahip uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır[45].

Glutensiz diyet

Çölyak hastalarının karaciğer hastalığı açısından yüksek risk altında olduğu bildirilmiştir. Açıklanamayan kronik transaminaz yüksekliği olan hastaların yaklaşık % 9'unda ise çölyak hastalığı mevcuttur. Yine sirozlu hastalarda genel popülasyona göre çölyak hastalığı iki kat daha yaygındır. Çölyak hastalığı ve NAYKH olan hastaların bağırsak patolojisini, karaciğer enzim seviyelerini, karaciğer histolojisini iyileştirmek ve siroza ilerlemelerini önlemek için glutensiz diyet uygulamasının faydalı olduğu bildirilmiştir[14]. Yapılan bir sistematik derleme çalışmasında glutensiz diyete başladıktan sonra çölyak hastalarında NAYKH insidansında düşüş görüldüğü, bu düşüşün ise diyet tarafından indüklenen bağırsak inflamasyonu ve bariyer bütünlüğünün iyileşmesine bağlı sistemik dolaşıma LPS geçişinin azalması ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir[143]. Glutensiz ürünlerin tüketiminin daha yüksek karbonhidrat ve yağ alımına neden olduğu böylece hepatik bozuklukların etiyolojisinde rol oynayabileceği varsayılmaktadır. Bununla birlikte glutensiz diyetin NAYKH gelişimindeki rolü belirsizliğini korumaktadır[143].

Aralıklı açlık

Enerji alımını azaltmaya yönelik popüler bir yaklaşım olan, obeziteyi, açlık insülin ve leptin seviyesini önemli ölçüde azalttığı bildirilen aralıklı açlığın NAYKH'nda etkisine yönelik çalışmalar sınırlıdır[16]. Yapılan bir çalışmada NAYKH olan 74 hasta 12 hafta boyunca düşük karbonhidratlı diyet (40-47,5 g/gün karbonhidrat), aralıklı açlık veya genel yaşam tarzı önerileri (standart bakım) almak üzere 3 farklı gruba rastgele atanmıştır. Çalışma sonunda düşük karbonhidratlı diyet ve aralıklı açlığın sağladığı vücut ağırlık kaybı ve intrahepatik trigliserit içeriğindeki azalma benzer bulunmuştur. Bu iki diyet modeli de hastaların HbA1c ve HOMA-IR seviyelerinde anlamlı azalma sağlamıştır. Aralıklı açlık düşük karbonhidratlı diyetten farklı olarak karaciğer sertliğinde, LDL ve toplam kolesterol seviyelerinde de azalma sağlamıştır. Düşük karbonhidratlı diyet uygulanan hastalarda artmış HDL ve LDL kolesterol seviyeleri gözlenmiştir[144]. Meta-analiz ve sistematik derleme çalışmasında ise aralıklı açlığın vücut ağırlığı yönetimi ve karaciğer enzim seviyelerindeki iyileşme için faydalı olduğu ancak toplam kolesterol, HDL, LDL kolesterol, trigliserit, AKŞ ve HOMA-IR seviyeleri üzerinde faydalı bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir[145]. Aralıklı açlığın uzun vadeli etkileri, güvenilirliği ve NAYKH tedavisindeki etkinliğine yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır[144, 145].

Besin gruplarının NAYKH ile ilişkisi

Tam tahıl, sebze ve meyve tüketimi ile NAYKH arasında negatif bir ilişki olduğu bildirilmiştir[49]. Sebze ve meyveler antioksidan bileşikler, vitaminler, fenolik bileşikler, flavonoidler ve diyet posası gibi aktif bileşikler bakımından zengindir[17, 51]. Bu aktif bileşiklerden polifenollerin NAYKH'nda antiinflamatuar ve anti-fibrotik özellikler sergilediği, de novo lipogenezi inhibe edip β-oksidasyonu uyardığı bildirilmiştir[139]. Yapılan bir çalışmada nişastasız sebzeleri en fazla tüketen gruptaki katılımcılar en az tüketen gruptaki katılımcılarla kıyaslandığında %44 daha az karaciğer yağ içeriğine sahip bulunmuştur. Ayrıca koyu yeşil, turuncu veya sarı renkli nişastasız sebze tüketiminin insülin duyarlılığı ile anlamlı şekilde pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir[146].

Tüketimi NAYKH ile ilişkilendirilen bir diğer besin kırmızı ettir. Doymuş yağ açısından zengin kırmızı etin, lipid oksidasyonunu azaltıp hepatik lipid birikimini arttırabileceği bildirilmiştir. Kırmızı etteki doymuş yağ asitleri hepatositlerde trans-10 ve cis-12 konjuge

linoleik asidi artırır. Böylece NAYKH patogenezinde rol oynayan ER stresi ve apoptozu indükler[53]. Ayrıca kırmızı ette bulunan hem demirin, oksidatif stresinin indüklenmesi yoluyla insülin duyarlılığını azaltabileceği rapor edilmiştir. Kırmızı et genellikle yüksek miktarda sodyum ile işlenir ve nitritler ile korunur. Bu da insülin direnci ve NAYKH olasılığının artmasıyla ilişkili bir başka mekanizmadır[60].

Meta-analiz ve sistematik derleme çalışmasında kırmızı et ve alkolsüz içecek tüketiminin NAYKH ile pozitif bir ilişkiye sahip olduğu, artmış balık, kurubaklagil, sebze, meyve ve sert kabuklu yemiş tüketiminin ise azalmış NAYKH riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Tam tahıl veya rafine tahıl tüketiminin NAYKH gelişme riski üzerine anlamlı bir etkisi bulunamazken artmış süt tüketiminin ise NAYKH olasılığı üzerinde olumsuz bir etkisinin olabileceği bildirilmiştir[60]. Yapılan bir başka çalışmada ise artmış yoğurt tüketimi doza bağımlı olarak NAYKH prevalansı ile ters ilişkili bulunmuştur[106]. Tüm bu çalışma sonuçlarıyla birlikte beslenme araştırmalarının doğasından kaynaklanan zorluklar hastalık patogenezinde ve seyrinde farklı besinlerin rolünün net bir şekilde tanımlanmasını engeller[45].

NAYKH için beslenme önerilerinin sunumunda bir diğer önemli nokta gıda katkı maddeleri ile ilgilidir. Besinlerdeki lezzeti arttırmak için kullanılan monosodyum glutamatın (MSG) hepatositlerde displazi ve inflamasyonu teşvik ederek yağlı karaciğer gelişimi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. MSG ayrıca serbest yağ asidi ve trigliseritlerin plazma seviyelerinin yükselmesine katkıda bulunurken yağ asidi β-oksidasyonu ve safra asidi sentezinde bozulmaya yol açabilir[51]. Besin grupları ve besin ögelerinin insan fizyolojisi üzerindeki etkileri dikkate alınarak çeşitli yayınlarda NAYKH için bir diyet çerçevesi önerilmiştir[16, 17, 49, 51, 57]. Buna göre:

- DASH veya Akdeniz diyeti gibi geleneksel diyet kalıpları takip edilebilir.
- Diyette posa alımını arttırmak için sebze, meyve, kurubaklagil ve tam tahıl tüketimine ağırlık verilmelidir.
- Yeşil yapraklı sebzelerle birlikte mevsimine uygun çeşitli renkte günde 3-5 porsiyon sebze ve 2-4 porsiyon meyve tüketilmelidir.
- Haftada 4 porsiyon kurubaklagil tüketilmelidir.

- Çay, kahve, sert kabuklu yemiş, sızma zeytinyağı tüketerek diyet biyoaktif bileşikler yönünden zenginleştirilmelidir.
- Tüketilen yağın önemli bir kısmı doymamış yağ kaynaklarından sağlanmalıdır.
- Sızma zeytinyağı tüm pişirme ve fırınlama işlemlerinde temel yağ olarak kullanılmalı, tereyağı, sert margarin ve krema tüketimi bir çorba kaşığını geçmemelidir.
- Kırmızı et ve işlenmiş et türleri başta olmak üzere et tüketimi azaltılmalıdır. Beyaz et kırmızı ete göre daha fazla tercih edilmelidir.
- Haftada en az 2 kez 100 gramlık porsiyonlar halinde yağlı balık tüketilmelidir.
- Rafine karbonhidratlar diyette sınırlanmalı, bunlar hayvansal ve bitkisel protein kaynakları ile yer değiştirmelidir.
- Diyette beyaz ekmek, beyaz pirinç gibi rafine nişasta kaynakları yerine kahverengi pirinç, kinoa, yulaf gibi intakt nişasta kaynaklarına yer verilmelidir.
- Yüksek miktarda işlenmiş veya rafine edilmiş yiyeceklerden, özellikle gazlı içecekler, meyve suyu, şeker eklenmiş çay gibi sıvı şeker kaynaklarından kaçınılmalıdır.
- İçeriğinde sükroz, fruktoz, maltoz, maltodekstrin gibi ilave şekerleri ihtiva eden besinlerin tüketimi sınırlandırılmalıdır.

NAYKH' nın önlenmesi ve yönetiminde besin çeşitliliğinin önemli olduğuna dair fikir birliği vardır. Diyet müdahalesinin etkili olduğuna dair bariz kanıtlara rağmen, diyetin kapsamı ve bileşimi net bir şekilde belirlenmemiştir. Beslenme rehberleri metabolizmanın, mikrobiyota ve yaşam tarzının heterojenliğini dikkate almadan beslenmenin herkesi eşit olarak etkilediği varsayımına dayanmaktadır. Her birey eşsiz olup aynı besinlere veya diyet kalıplarına farklı tepki verebilir. Bunun için hastalık yönetiminde kişiselleştirilmiş beslenmenin rolü göz ardı edilmemelidir[45].

2.4.3. Egzersiz

İnsan vücudu hareket etmek için programlanmıştır[36]. Sedanter yaşam tarzının kronik düşük dereceli inflamasyon, kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabet ve obeziteyle ilişkili olduğu bildirilmiştir[17]. Egzersiz NAYKH'nın önlenmesi ve tedavisinde çeşitli mekanizmalarla fayda sağlayabilir. Bu mekanizmalardan ilki vücut ağırlık kaybı, lipid ve glukoz metabolizmasındaki değişiklikler gibi egzersizin klasik risk faktörleri üzerindeki etkisiyle ilgilidir[7]. Bununla birlikte NAYKH hastalarında egzersizin vücut ağırlık

kaybından bağımsız olarak intrahepatik trigliserit içeriğini ve hepatoselüler hasar belirteçlerini azaltabileceği bildirilmiştir[17]. Egzersize eşlik eden intrahepatik lipit içeriğinin azaltılmasının arkasındaki mekanizmalar insülin duyarlılığındaki iyileşmeleri yansıtır. Dolaşımda insülin seviyelerinin yükselmesi SREBP gibi transkripsiyon faktörlerinin aşırı salınımına ve böylece de novo lipogenezin uyarılmasına yol açar. NAYKH olan bireylerde de novo lipogeneze bağlı olarak artan intrahepatik lipit içeriği karaciğerde insülinin etkisini inhibe eder. Böylece bir kısır döngü oluşur. Egzersizin çizgili kaslarda GLUT-4 glikoz taşıyıcısını arttırarak, glikoz kontrolünü ve lipit oksidasyonunu geliştirerek, insülin reseptörlerini geliştirerek ve glikojen sentaz enzim aktivitesi yoluyla bu kısır döngüyü kırabileceği bildirilmiştir[7]. Fiziksel aktivite β-oksidasyonun aktive edilmesinde görevli PPAR-α için de güçlü bir uyarandır. Fiziksel aktivitenin ayrıca TNF-α ve ROS gibi proinflamatuar sitokin konsantrasyonlarının düşürülmesi yoluyla oksidatif stresi baskılayabileceği bildirilmiştir[16]. Karaciğer fonksiyonu bozulmuş kişilerde egzersiz, hepatik inflamasyon ve alevlenmiş lipid peroksidasyonunun göstergeleri olan yüksek serum ferritin ve TBARS seviyelerini azaltırken adiponektin konsantrasyonlarını arttırmaya yardımcı olur[7].

Fiziksel aktivite, toplu olarak miyokinler olarak adlandırılan kas liflerinden çeşitli kimyasalların üretimini uyarır. Bu miyokinler, iskelet kası ile karaciğer ve diğer dokular arasındaki haberciler olarak işlev görür[30]. Miyokinler arasında üzerinde en çok çalışılan irisindir. Egzersiz indüklü irisin artışının deneysel modellerde gözlenen yağ dokusunun kahverengileşmesinin altında yatan mekanizma olduğu düşünülmektedir[58]. İrisin UCP1 ekspresyonunu düzenleyerek toplam enerji tüketimini artırıp obezite ve insülin direncine karşı koruyucu olabilir. İrisin seviyelerinin meyve tüketimiyle pozitif, et tüketimiyle negatif ilişkili olduğu bildirilmiştir[39]. Miyokinlerden bir diğeri interlökin-6 (IL-6)'dır. Çizgili kasta IL-6, lipid oksidasyonunu ve kas glikoz tüketimini artıran AMPK-PI3K yolağının aktivasyonu yoluyla etki eder. IL-6 obez kişilerdeki proinflamatuar etkisinden farklı olarak egzersize yanıt olarak kas lifi tarafından üretildiğinde anti-inflamatuar özellikler sergiler[7]. Farklı egzersiz formlarının genel itibariyle karaciğer yağ içeriği üzerinde benzer etkileri olduğu varsayılmaktadır[36]. Aerobik egzersizin kaslarda yağ asidi metabolitlerinin birikimini azalttığı ve insülin direnciyle ilişkili inflamatuar süreci baskılayabileceği bildirilmiştir. NAYKH'nda aerobik egzersizin etkisine dâhil olan ana fizyolojik mekanizmalar, AMPK proteininin aktivasyonunu ve daha sonra malonil CoA'nın azaltılmasını kapsar. Bu süreçler CAT-1'in gelişmiş etkisine izin verir. Böylece

mitokondriyal oksidasyon ve yağ asitlerinin taşınması hızlanır. Direnç egzersizleri ise NAYKH hastalarında kas kütlesi, kas gücü ve insülin duyarlılığını geliştirmeye yardımcı olur. Direnç egzersizleri ayrıca dolaşımdaki yağ asidi ve glikozun alımını artırarak hepatik insülin ile uyarılan de novo lipogenezi baskılar[7]. Serbest yağ asidi oksidasyonunun düşük yoğunluklu ve uzamış egzersizde, yüksek yoğunluklu ve kısa süreli egzersizle kıyaslandığında daha fazla olduğu bildirilmiştir. Yüksek yoğunluklu egzersiz sırasında enerjinin çoğu glukozdan sağlanırken, serbest yağ asitlerinin bir substrat olarak en fazla kullanımı düşük yoğunluklu egzersiz sırasında oluşur. Ayrıca kısa süreli egzersiz leptin seviyelerini etkilemezken uzamış egzersiz süreleri (en az 1 saat) artmış enerji harcaması ve leptinde azalmayla ilişkilidir[39].

EASL rehberine göre hastalara kişisel tercihleri, kondisyon düzeyleri ve egzersiz toleransı gibi özelliklerini göz önünde bulundurarak haftada 3-5 güne bölünmüş şekilde 30-45 dakika/gün orta yoğunlukta aerobik ve direnç egzersizleri (150-200 dakika/hafta) önerilmelidir[11]. Bununla birlikte sadece obez hastalar değil normal kilolu NAYKH hastaları da insülin direnci ve steatozu iyileştirmek için fiziksel aktivite sürelerini arttırmaya teşvik edilmelidir[14].

2.4.4. İlaç tedavisi

EASL rehberine göre nekroinflamatuar aktiviteleri yüksek NASH'li hastalar ve hastalık progresyonu için yüksek risk altında olan erken evre NASH (>50 yaş, metabolik sendrom veya diyabet varlığı gibi) hastalarında ilaç tedavisi endikedir[11]. Benzer şekilde, AASLD ve Asya-Pasifik rehberlerinde farmakolojik tedavi sadece NASH ve fibrozu olan hastalar için önerilmiştir[10, 12]. Birkaç bileşik araştırma safhasında olmakla birlikte NAYKH tedavisine özgü kullanılmak üzere onaylanmış hiçbir ilaç yoktur. İlaç tedavisi eşlik eden klinik tabloların seyrini düzeltmeye yöneliktir[113].

<u>İnsülin duyarlılığını arttırıcı ilaçlar</u>

İnsülin direnci, karaciğerde trigliserit olarak birikip inflamasyon ve oksidatif stresi tetikleyen yağ asitlerinin karaciğere akışının ana nedenlerinden biridir[147]. İnsülin direncinin NAYKH patogenezindeki rolü nedeniyle insülin duyarlılaştırıcı ajanların hastalık tedavisinde kullanımı araştırma konusu olmuştur [17].

Metformin

Biguanid bir ilaç olan metformin postprandiyal ve açlık glikoz seviyelerinin azaltılması, hepatik ve renal glukoneogenezin inhibisyonu gibi mekanizmalar yoluyla kan şekerini düşürücü etki gösterir[17]. Metformin iskelet kasında glikoz alımını uyararak, adipoz dokuda yağ asidi oksidasyonunu arttırarak ve periferik insülin duyarlılığını arttırarak NAYKH hastaları için faydalı olabilir. Moleküler düzeyde metforminin NAYKH üzerindeki yararlı etkilerinin, öncelikle karaciğer kinaz B1'in (LKB1) aktivasyonu aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir. Bu molekül glikoz metabolizmasının ana düzenleyicisi olan AMPK'nın yukarı yönlü regülasyonuna yol açar. Aktive edilmiş AMPK, lipid metabolizması üzerinde de faydalı etkiler gösterir. Bu adaptasyonlar, serbest yağ asitlerinin β-oksidasyonunun uyarılması ve de novo biyosentezlerinin azaltılması yoluyla hepatik lipid birikimini azaltabilir. Metforminin ayrıca iştahı baskılayarak vücut ağırlığını ve toplam vücut yağını azaltabileceği bildirilmiştir. Meta-analiz ve sistematik derleme çalışmasında diyabetik olmayan NAYKH hastalarında metforminin plaseboya kıyasla BKİ ve serum AST düzeylerini önemli ölçüde azalttığı rapor edilmiştir. Metformin ALT seviyelerini anlamlı ölçüde etkilememiştir[147].

Metformin kullanımı insülin direnci ve karaciğer transaminazlarında iyileşme ile ilişkilendirilse de steatoz, inflamasyon, hepatoselüler hasar ve fibroz gibi karaciğer hastalığının histolojik parametrelerinde iyileşme sağlayamadığı bildirilmiştir[30]. NAYKH'nın histolojik özelliklerinin iyileştirilmesindeki etkinliğinin sınırlı olması nedeniyle NAYKH’nı özel olarak tedavi etmek için metformin kullanımı çeşitli kuruluşlarca hazırlanan rehberlerde önerilmemiştir[113].

Pioglitazone

Pioglitazonun hepatik lipogenezi inhibe edip, PPAR γ aktivasyonu yoluyla hepatik insülin duyarlılığı ve yağ asidi oksidasyonunu iyileştirdiği bildirilmiştir[30]. NASH’e eşlik eden prediyabet veya tip 2 diyabeti olan hastalarda pioglitazone ile tedavinin insülin duyarlılığı, aminotransferaz seviyeleri, steatoz, inflamasyon ve hepatosit hasarını iyileştirebileceği belirtilmektedir. Glitazonların temel yan etkileri ise vücut ağırlığında artış ve kadınlarda artmış kemik kırığı riskidir[113]. NAYKH'nın biyokimyasal ve histolojik parametrelerinin iyileştirilmesinde pioglitazonun faydalı olduğuna dair orta kalitede kanıtlar vardır. Yoğun

yaşam tarzı değişikliğine ek olarak bu ilaç biyopsi ile doğrulanmış NASH hastalarında steatohepatiti tedavi etmek için kullanılabilir[3, 30]. AASLD rehberinde diyabet varlığından bağımsız olarak biyopsi ile doğrulanmış NASH hastalarının tedavisi için pioglitazone kullanımı önerilirken[10] EASL rehberi NAYKH hastalarında eşlik eden diyabet tedavisi için pioglitazone kullanımının düşünülebileceğini bildirmiştir[11].

İnkretin mimetikler

İnkretin mimetik ilaçlar NAYKH olan fazla kilolu veya obez tip 2 diyabet hastalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. NAYKH' nda kullanılmak üzere kapsamlı bir şekilde araştırılan iki temel inkretin mimetik ilaç grubu vardır. Bunlar GLP-1 analogları ve dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörleridir. Her iki ilaç sınıfı da pankreastan öğün ilişkili insülin sekresyonunu arttırır. Çoklu organlar üzerinde ekstra pankreatik etkileri tip 2 diyabet yönetimi için onları oldukça yararlı hale getirmiştir. GLP-1 analoglarının kullanımı vücut ağırlık kaybıyla ilişkiliyken DPP-4 inhibitörleri vücut ağırlığı üzerine etkileri bakımından nötrdür. Son kanıtlar, özellikle tip 2 diyabeti olan NASH hastalarının GLP-1 analogları ile tedaviden önemli faydalar elde ettiğini, karaciğer histolojisinde iyileşme ve transaminaz düzeylerinde azalma olduğunu göstermektedir[30].

Lipit düşürücü ilaçlar

Lipit düşürücü ilaçlar NAYKH hastalarında eşlik eden dislipideminin tedavisi için yararlıdır. Statinlerin hiperlipidemi ve diyabet gibi komorbiditeleri olan hastalarda NASH ile ilişkili olumsuz sonuçları iyileştirebileceği bildirilse de[30] NASH sirozunda kullanımının mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir[32]. Ayrıca kronik karaciğer hastalarında statin kullanımı, hepatotoksisite riski nedeniyle potansiyel olarak zararlı kabul edilmiştir[113]. Çeşitli kuruluşlarca hazırlanan rehberlerde NAYKH için statin kullanımının yararlı olmadığı bildirilmiştir[10-12, 18, 19].

Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9) hepatositler tarafından salgılanan, yıkım için reseptörü hedefleyerek LDL alımını inhibe eden ve lipogenezi arttıran bir moleküldür. NAYKH hastalarında dolaşımdaki PCSK9 düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. PCSK9 inhibitörlerinin son zamanlarda hiperkolesteroleminin azaltılmasında oldukça etkili olduğu ve kardiyovasküler riskte kayda değer azalma sağladığı gösterilmiştir.

Tedavi maliyetli olduğu için bu ilaçlar sıklıkla ailesel lipid bozukluklarının formları veya statin intoleransı olan, diğer lipit düşürücü ajanların tam dozları ile yeterli iyileşme sağlanamayan hastalar için rezerve edilmiştir[30].

Vücut ağırlık kaybını indükleyen ilaçlar

Vücut ağırlık kaybına yardımcı olan ilaçlar, NAYKH'nın patojenik mekanizmalarını potansiyel olarak değiştirerek bazı hastalarda yararlı olabilir. Örneğin orlistat pankreatik lipazı inhibe ederek yağ emiliminin azaltılmasına ve böylece vücut ağırlık kaybına neden olur[30]. Orlistat kullanımı levotiroksin konsantrasyonlarını ve yağda eriyen vitamin emilimini de azaltır. Böbrek fonksiyonları azalmış hastalarda dikkatli kullanılmalıdır[148]. Vücut ağırlık kaybı sağlayan ilaçlardan bir diğeri lorcaserindir. Lorcaserin yaşam tarzı değişiklikleri ile kombine edildiğinde yılda yaklaşık % 4 vücut ağırlık kaybı ile ilişkilendirilmiş bir iştah baskılayıcıdır[30]. Lorcaserin müdahalesinin 1 yıllık süreçte plaseboya kıyasla vücut ağırlığı ve trigliserit seviyelerinde anlamlı bir azalma sağladığı, LDL kolesterolü ise arttırdığı bildirilmiştir[137]. Yine lorcaserin ALT düzeylerinde hafif bir azalma ile ilişkilendirilmiştir[30]. Lorcaserinin yan etkileri baş dönmesi, asteni, ağız kuruluğu, konstipasyon ve özellikle tip 2 diyabetli bireylerde hipoglisemidir[148]. Sonuçta bu grupta yer alan ilaçların çoğu sadece hafif bir vücut ağırlık kaybı yararı ile ilişkili olup istenmeyen yan etkiler nedeniyle piyasadan çekilmiştir[30].

Antioksidanlar

Oksidatif stresin hepatoselüler hasar, NAYKH şiddeti ve patogenezinde önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir[7]. Oksidatif stres belirteci olarak artan ROS hepatositlerden VLDL ihracını bloke ederek karaciğerde yağ birikiminin artışına neden olur[149]. E vitamininin, antioksidanlar içerisinde terapötik bir fayda sağlama kabiliyetine dair en fazla kanıta sahip olduğu bilinmektedir[82]. Çalışma sonuçları 800-1000 IU/gün dozunda E vitamini alımının fibrozu iyileştirmediğine, ancak diyabetik olmayan biyopsi ile doğrulanmış NASH hastalarında histolojik skorları, lobüler inflamasyonu ve hepatosit hasarını önemli ölçüde iyileştirdiğine işaret etmektedir[17]. Bu sonuçlarla uyumlu olarak AASLD rehberinde sadece diyabeti olmayan, biyopsi ile doğrulanmış NASH hastalarında E vitamini kullanımı önerilmiştir[10]. Bununla birlikte etkinliğini destekleyen daha fazla veri elde edilene kadar, E vitamini diyabetik NASH, karaciğer biyopsisi olmayan NAYKH, NASH sirozu veya

kriptojenik siroz hastalarına önerilmemelidir[3]. Yine ESPEN rehberinde etkinlikleri ile ilgili daha fazla veri mevcut olana kadar, antioksidanların (C vitamini, resveratrol, antosiyanin, defne meyvesi gibi) NAYKH' nı tedavi etmek için önerilemeyeceği yönünde fikir birliği mevcuttur[14]. Son olarak yüksek doz E vitamini takviyesi prostat gibi bazı kanser türleri, kanama, hemorojik inme ve mortalite riskinin artışıyla ilişkilidir[92, 150].

Probiyotikler

Bağırsak mikrobiyotasının manipülasyonunun NAYKH için uygun bir terapötik strateji olabileceği bildirilmiştir. Probiyotikler yeterli miktarda uygulandığında konakçıya sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizmalardır. Probiyotiklerin insan vücudu üzerindeki etkileri arasında bağırsak mikrobiyota modifikasyonu, bağırsak bariyer fonksiyonunun iyileştirilmesi ve bağırsakla ilişkili lenfoid bağışıklık sisteminin düzenlenmesi yer alır[35]. Probiyotikler immün düzenleyici, anti-fibrotik ve antiinflamatuar özellikleri nedeniyle NAYKH'nda yeni bir tedavi yaklaşımı olarak gündeme gelmiştir. ESPEN rehberinde NAYKH hastalarında karaciğer enzimlerini iyileştirmek için seçili probiyotikleri veya sinbiyotikleri içeren besin takviyelerinin kullanılabileceği bildirilmiştir[14]. Probiyotikler aynı zamanda GLP-1 gibi bağırsak hormonlarının salınımını düzenleyerek obezite ve onunla ilişkili metabolik komplikasyonları sınırlandırmaya katkıda bulunabilir[58].

NAYKH hastalarında *Bacillus coagulans* GBI-30 ve inülin takviyesinin etkilerini incelemek amacıyla yapılan randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada hastalar 12 hafta boyunca bir sinbiyotik veya plasebo kapsülü almak üzere rastgele atanmıştır. Çalışma sonunda karıştırıcı faktörler için ayarlama yapıldıktan sonra müdahale grubunda plaseboya kıyasla ALT, GGT, TNF- α, NF-κB düzeyleri ve steatozda anlamlı azalma olduğu bulunmuştur. Lipid profili ve glisemik ölçümlerde ise iyileşme gözlenmemiştir[138]. NAYKH hastalarının tedavisinde kullanılan *Lactobacillus bulgaricus, Streptococcus thermophilus, Lactobacillus acidophilus* La5 ve *Bifidobacterium lactis* Bb12 gibi geleneksel probiyotiklerin ALT ve AST'deki azalmayla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yakın zamanda, biyoinformatik yöntemlerle geliştirilen *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii* gibi yeni nesil probiyotikler de NAYKH tedavisi için terapötik seçenek olma potansiyelleriyle dikkat çekmiştir[35]. Probiyotiklerin NAYKH tedavisinde yararlı olduğuna dair çeşitli kanıtlarla birlikte yüksek kaliteli klinik çalışmalardan elde edilen destekleyici veriler yetersizdir[30].

Diğer yeni ajanlar

NAYKH' na özgü etkinliği kanıtlanmış hiçbir ilaç tedavisi olmamakla birlikte birçok bileşik araştırma aşamasındadır[14]. Araştırmaya konu olan ajanlardan ilki hem glukoz hem de lipid homeostazını düzenleyen farnesoid X reseptör (FXR) agonistlerinin yeni bir sınıfı olan obetikolik asittir[32]. Obetikolik asit (OCA) aynı zamanda yapay bir safra asitidir. Primer biliyer siroz tedavisi için geliştirilmiş ve NAYKH tedavisinde umut vaat etmiştir[30]. Diyabetik olmayan NASH hastalarında yapılan randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada OCA, plaseboya kıyasla NASH histolojisi ve fibroziste anlamlı bir iyileşme sağlamıştır[151]. EASL ve AASLD rehberlerinde NAYKH tedavisi için OCA'nın etkinliğine dair yetersiz kanıt olduğu, AISF rehberinde ise devam eden randomize kontrollü çalışma sonuçlarının beklendiği bildirilmiştir[10, 11, 18].

PPARα/δ agonisti elafibranor NASH tedavisinde etkinliği araştırılan bir başka ilaçtır. Plasebo ile kıyaslandığında elafibranor serum kreatinin seviyelerinde artışla birlikte karaciğer enzimleri ve serum lipidlerini iyileştirmiştir. NAYKH hastalarında kullanımının önerilebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır[32].

NAYKH' nda bir tedavi seçeneği olarak ursodiol kullanımı da incelenmiştir. Ursodeoksikolik asit (UDCA) olarak da bilinen ursodiol bağırsak bakterilerinin metabolik yan ürünleri olan ikincil safra asitlerinden biridir[113]. EASL, NICE ve AASLD rehberleri NAYKH tedavisinde UDCA kullanımının yararlı olmadığını bildirmiştir[10, 11, 19].
Sonuç olarak NAYKH'nda etkili farmakoterapi seçenekleri sınırlıdır. Hem pioglitazone hem de E vitamini diyabetik olmayan biyopsi ile doğrulanmış NASH hastalarında steatohepatiti iyileştirebilir. Her ikisinin de uzun süreli kullanımda etkinlik ve güvenliği yönünden veriler eksiktir[49].

2.4.5. Fitoterapi

Bitkilerin tedavi edici ajanlar olarak kullanımı doğu tıbbında oldukça yaygın olup batı ülkelerinde de giderek popüler hale gelmektedir[152]. Bitkiler NAYKH tedavisinde olası terapötik ajan rolü üstlenmelerini sağlayan antioksidan, antiinflamatuar, anti-apoptotik ve anti-adipojenik etkilere sahiptir[153].

Süt devedikeni

Devedikeni (*Silybum marianum*) meyveleri yüzyıllardır, siroz ve hepatit gibi karaciğer ile ilişkili çeşitli hastalıkları tedavi etmek için kullanılmıştır. Bu bitkinin karaciğerin toksik saldırılara karşı korunmasına yardımcı olduğu ve karaciğer hücrelerinin rejenerasyonunu desteklediği düşünülmektedir[77]. Devedikeninin bu olası etkilerine silymarin aracılık eder. 6 temel flavonolignan ve diğer küçük polifenolik bileşiklerin kompleks bir karışımı olan silymarin devedikeni bitkisinin özüdür[113]. *Silybum marianum* ve silymarinin NAYKH'nda terapötik etkiye sahip olabileceği bildirilmiştir. Bu bitki PPARγ, asetil koA karboksilaz ve yağ asidi sentazın down regülasyonu yoluyla hepatik DNL'i azaltabilir. Silymarin ise IRS-1/PI3K/Akt sinyal yolağının restorasyonu yoluyla NAYKH'nda görülen insülin direnci ve steatozu, aynı zamanda FXR aktivasyonu yoluyla da hepatik inflamasyonu azaltabilir. Silymarin güçlü bir antioksidan olup hücrelerde katalaz ve glutatyon seviyelerini arttırdığı bildirilmiştir. Böylece hepatositlerde serbest lipid peroksil radikallerini temizleyerek hücreleri oksidatif hasardan korur[152].

Silymarin takviyesinin biyopsi ile doğrulanmış NASH hastalarında etkisinin incelendiği randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada müdahale grubunda tolere edilebilirlikte herhangi bir sorun olmadan karaciğer fibrozunda anlamlı azalma gözlenmiştir[154]. Günlük 700 mg silymarin alımı güvenli doz olarak bildirilmiştir[113]. Bununla birlikte yetersiz kanıta rağmen silymarin Asya-Pasifik rehberinde NASH için potansiyel yararlı bir tedavi seçeneği olarak bildirilmiştir[12].

Zerdeçal

Zerdeçal aktif bileşen olarak kurkumin içerir. Güçlü bir antioksidan ve antiinflamatuar bileşik olan kurkuminin NAYKH'nda muhtemel faydalı etkilerine yol açan mekanizmalar arasında;

- Serum lipid ve ürik asit seviyelerinin azaltılması yoluyla hiperürisemi, dislipidemi, insülin direnci gibi NAYKH için önemli risk faktörlerinin azaltılması
- PPARα ve karaciğer X reseptör alfa (LXRα) ekspresyonunu artırıp SREBP aktivasyonunu azaltması[152]
- Kolesterolün bağırsaktan emilimini azaltması

- HMG-CoA redüktazı inhibe ederek trigliserit sentezini azaltması
- Kolesterol-7 α-hidroksilazın aktivasyonu yoluyla LDL kolesterolü azaltması
- NF-κB, 5-lipoksijenaz (5-LOX) ve COX-2 gibi hücresel inflamasyonun anahtar aracılarını düzenleyerek proinflamatuar sitokinleri düşürmesi
- Süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin aktivasyonu yoluyla serbest radikalleri temizlemesi yer almaktadır[155].

Meta-analiz ve sistematik derleme çalışmasında NAYKH hastalarında kurkumin takviyesinin ALT, AST, toplam kolesterol, LDL kolesterol, AKŞ, insülin ve bel çevresi değerlerinde anlamlı bir azalma sağladığı ancak trigliserit, HDL kolesterol, HbA1c, vücut ağırlığı ve BKİ'yi etkilemediği bildirilmiştir[155].

Safran

Safran bitkisine (*Crocus sativus*) rengini veren krosin bileşiğinin hipolipidemik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Safran aynı zamanda antioksidan özellikler sergiler. Çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada 60 NAYKH hastası, 8 hafta boyunca 15 mg/gün krosin veya plasebo almak üzere rastgele atanmıştır. Çalışma sonunda müdahale grubunda plaseboyla kıyaslandığında trigliserit, AST ve ALT seviyelerinde anlamlı bir düşüş olduğu bulunmuştur[153].

Kahve

Kahve içerisinde 1000'den fazla bileşik bulundurur. Klorojenik asit, diterpenler (kafestol ve kahweol) ve kafein bu bileşiklerin en çok bilinenleridir. Ayrıca kahve antioksidan ve hipoglisemik özelliklere sahip fenolik bileşikler yönünden de zengindir[7]. Hayvan modellerinde kahvenin inflamatuar sitokinleri, karaciğer lipid ve kollojen birikimini azaltabileceği, adipoz doku gen ekspresyonunu değiştirerek metabolik risk faktörlerinin gelişimine karşı koruyucu olabileceği bildirilmiştir[49]. Temel bir kahve polifenolü olan klorojenik asitin in vitro ortamda HSC aktivasyonunu inhibe ederek fibroz gelişimini önleyebileceği rapor edilmiştir[36]. Kahve tüketiminin kafeinden daha üstün şekilde fibroz gelişimi ile ters ilişkili olduğu ve bu üstünlüğün kahvedeki polifenollerden kaynaklanabileceği bildirilmiştir[152]. Kahve tüketimi ayrıca azalmış hepatoselüler

karsinoma riski ile ilişkilendirilmiştir[36]. Kahve, ER homeostazını düzenleyen ve SREBP-1 aktivasyonunu önleyen, glikoz ile ilişkili protein 78 (GRP78) gibi ER ve mitokondriyal şaperon proteinlerini yukarı yönlü regüle edebilir. Aynı zamanda ROS ve hepatositlerde oksidatif stresi azaltmaya yardımcı olan periredoksin-1 (PRDX-1) seviyelerini önemli ölçüde artırır[152]. Bununla birlikte, günlük kahve tüketim miktarları, hazırlama yöntemi, kafein ve fenolik bileşiklerin konsantrasyonu açısından çalışmaların heterojenliği nedeniyle, kahvenin NAYKH tedavisindeki etkinliğine dair net veriler yoktur[7]. ESPEN rehberinde günde 3-4 fincan kahve tüketiminin çeşitli sağlık sonuçları için en büyük risk azalmasına sahip olduğu bildirilmiştir[14]. Tüm bu veriler birlikte ele alındığında NAYKH hastalarına günlük ılımlı kahve tüketimi önerilebilir[7].

Yeşil çay

Yeşil çay içerdiği epigallokateşin-3-gallat (EGCG) ile NAYKH' nda terapötik etkiye sahip olabilir. EGCG hepatik COX2, prostoglandin E2, NF-κB ve TLR4'ün azaltılması yoluyla hepatik inflamasyonu azaltır. Ayrıca yeşil çaydaki polifenoller antioksidan etkiye sahiptir[152]. Bununla birlikte günde 5 fincandan fazla yeşil çay tüketimi gastrointestinal sistemde hiperasidite ile ilişkili irritasyona ve kafeinle ilişkili anksiyeteye neden olabilir[59].

Yeşil kahve

Yeşil kahve son yıllarda yaygın olarak tüketilen bir içecektir. Yeşil kahve özütü, klorojenik asit, diterpenler ve trigonellin gibi antioksidan özelliklere sahip biyoaktif bileşikler yönünden zengin bir kaynaktır. Yeşil kahve özütü ve ana fenolik bileşiği olan klorojenik asit, pankreatik lipaz aktivitesinin inhibisyonu yoluyla yağ emilimini azaltabilir. Yeşil kahve özütü ayrıca PPARα ve karnitin palmitoiltransferaz-1 (CPT-1) gibi lipid oksidasyonu ile ilgili genleri yukarı yönlü regüle ederken SREBP ve PPARγ gibi lipojenik faktörlerin down regülasyonunu sağlar. Böylece karaciğerde azalmış yağ birikimini destekler. Randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada NAYKH hastalarında yeşil kahve özütünün plaseboyla kıyaslandığında BKİ, trigliserit ve toplam kolesterol seviyelerinde anlamlı azalma, serum HDL kolesterol seviyelerinde ise anlamlı artış sağladığı bildirilmiştir. Steatoz derecesi, karaciğer enzimleri ve adiponektin seviyeleri ise müdahale sonrası iki grup arasında önemli farklılıklar göstermemiştir[156].

Resveratrol

Polifenol ailesinin bir üyesi olan resveratrolün steatoz önleyici, antiinflamatuar ve antioksidatif etkiler sergilediği bildirilmiştir[1]. Resveratrol HSC proliferasyonunun inhibisyonu, LPS ile uyarılan Kupffer hücreleri tarafından nitrik oksit ve TNF-α üretiminin inhibe edilmesi ile karaciğer fonksiyonu üzerinde yararlı etkiler gösterebilir[67]. Ayrıca AMPK*α*/SIRT1 yolağını aktive ederek otofaji yoluyla lipid birikiminin temizlenmesine izin verir. NF-κB'nin aşırı aktivasyonunun inhibe edilmesiyle inflamasyon ve hepatik steatozu baskılayabilir. Yine SREBP-1 ve 2 aktivasyonunu engelleyerek DNL'i azalttığı bildirilmiştir[152].

Resveratrol başta olmak üzere meyve, sebze, kakao, çay ve üzüm gibi besinlerde bulunan diğer fenolik bileşiklere bir dizi faydalı etki atfedilmiştir. Mevcut kanıtlar polifenollerin steatozu azaltmada faydalı olduğunu gösterse de bu bileşiklerle steatoz tedavisi için gerekli doz ve sürenin belirlenmesi açısından eksiklikler vardır[7].

Sarımsak

Sarımsak (*Allium sativum*) bitkisinin terapötik etkilerine yol açan temel aktif bileşikler s-allil sistein, s-allil merkaptosistein, diallil disülfid ve sinnamoil oktopamindir. S-allil sistein AMPK*α* yolağının aktivasyonunu indükleyen, hepatik lipogenez ve lipotoksisiteyi azaltan SIRT1 aktivatörü olarak hareket eder. S-allil merkaptosistein ve diallil disülfid ise antioksidan özellikler sergiler. Ayrıca kolojen birikimine neden olan Kupffer hücreleri ve HSC'i aktive eden inflamatuar sitokinleri azaltırlar. S-allil merkaptosistein NF-κB'nin inhibisyonu yoluyla inflamasyonu azaltıp lipid homeostazı ve insülin direncini iyileştirebilir. Sinnamoil oktopamin ise COX-2 ve buna bağlı inflamasyonu azaltır, süperoksit dismutazı arttırır[152].

Aronia ekstresi

Aronia meyvesi diğer meyvelere kıyasla yüksek bir antioksidan kapasitesine sahiptir. Antosiyanin ve proantosiyaninler başta olmak üzere zengin polifenol içeriğiyle vücut ağırlık kaybı sağladığı, LDL oksidasyonunu engellediği ve fruktoz alımının zararlı etkilerini minimalize edebileceği bildirilmiştir[51].

Biberiye, nane, fesleğen, lavanta, kekik ve adaçayı

Bu bitkilerin ortak özelliği biyoaktif ursolik ve karnosik asitleri içermeleridir. Ursolik asit biberiye, nane, fesleğen, lavanta ve kekikte karnosik asit ise biberiye ve adaçayında bulunur. Ursolik asitin hepatositlerde ER stresi azaltıp PPARα'nın düzenlenmesi yoluyla lipotoksisite ve lipit homeostazını iyileştirebileceği bildirilmiştir. Karnosik asit ise antioksidan, antiinflamatuar, anti-adipojenik ve anti-apoptotik etkiler sergiler[152].

Şu ana dek bahsi geçen bitkiler ve aktif bileşenlerinin belirgin terapötik etkilerine rağmen, NAYKH yönetiminde tedavinin bir parçası olmaları gerektiğini destekleyen herhangi bir rehber veya öneri yoktur. Ayrıca bazı bitkilerin hepatotoksik özelliklere sahip olabileceği bildirilmiştir[152].

2.4.6. Diğer tedavi yöntemleri

Yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakoterapiye yanıt vermeyen NAYKH hastalarında bariatrik cerrahi, vücut ağırlığını ve metabolik komplikasyonları azaltmak için bir tedavi seçeneği olarak sunulmuştur[113]. Bariatrik cerrahi sonrası dönemde yağlı karaciğerin yaygınlığında ve şiddetinde belirgin iyileşme meydana geldiği bildirilmiştir[17]. Bariatrik cerrahi steatoz, hepatosit hasarı ve fibroz ile ilgili karaciğer histolojisini iyileştirebilir. Bununla birlikte, yerleşik siroz varlığı operatif risklerle ilişkilidir. Ayrıca bariatrik cerrahinin NASH hastalarında yararları ve güvenilirliği henüz belirlenmemiştir[17, 113].

NASH karaciğer nakli için giderek en yaygın endikasyon haline gelmektedir[113]. NASH nedeniyle karaciğer nakli olan hastaların yaklaşık üçte birinde, nakil sonrası yoğun yaşam tarzı değişiklikleri olmadığında nakledilen karaciğerde hastalığın nüks edebileceği bildirilmiştir[30]. EASL ve AASLD rehberlerinde karaciğer transplantasyonunun, son dönem karaciğer hastalığı olan NASH hastalarında kabul edilebilir bir prosedür olduğu bildirilmiştir[10, 11]. Morbid obez hastalarda uzamış ventilasyon riski, zayıf yara iyileşmesi, yüksek greft fonksiyon bozukluğu hızı ve artmış enfeksiyöz komplikasyonlardan dolayı yaşam tarzı değişiklikleri ile vücut ağırlığını azaltmak için çaba sarf edilmedikçe, karaciğer nakli düşünülmemelidir[113].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Niteliği

Bu araştırma gözlemsel, eşleştirilmiş vaka-kontrol çalışması olarak tasarlanmıştır.

3.2. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Evreni

Bu araştırma; Mart-Temmuz 2021 tarihleri arasında Konya Cihanbeyli Devlet Hastanesi Diyet Polikliniği'nde yürütülmüştür. Çalışmanın evrenini bu polikliniğe belirtilen tarihler arasında başvuran 18-65 yaş arası erkek ve kadın hastalar oluşturmaktadır.

3.3. Araştırmanın Örneklemi

Örneklem için gereken en az birey sayısı benzer çalışmalar göz önünde bulundurularak G*Power 3.1.9.4 programı ile etki büyüklüğü 0,72, α=0,05 ve power: 0,95 alınarak ve iki uçlu istatistiksel test hedeflenerek hesaplanmıştır. Buna göre örneklem için gerekli en az birey sayısı her grup için 52 olarak bulunmuştur. Çalışmaya 52 vaka, 52 kontrol olmak üzere 104 bireyin dâhil edilmesine karar verilmiştir. Çalışma 51 erkek, 53 kadın olmak üzere toplam 104 gönüllü birey üzerinde yürütülmüştür. Bu araştırma yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş vaka kontrol çalışmasıdır.

3.3.1. Dâhil edilme kriterleri

Vaka grubu:

- Ultrasonografi ile karaciğer yağlanması tanısı konmuş olması
- 18-65 yaş aralığında olmak
- Dışlama kriterlerinden hiçbirine sahip olmamak
- Çalışmaya katılmaya gönüllü ve işbirliği için istekli olmak

Kontrol grubu:

- Ultrasonografi ile karaciğer yağlanmasının dışlanmış olması
- 18-65 yaş aralığında olmak

- Dışlama kriterlerinden hiçbirine sahip olmamak
- Çalışmaya katılmaya gönüllü ve işbirliği için istekli olmak

3.3.2. Dışlama kriterleri

- Oral antidiyabetik, kolesterol düşürücü, diüretik, kortikosteroid, oral kontraseptif, kumarin tipi antikoagülan ve hepatotoksik ilaçların kullanımı
- Gebelik, emziklilik
- Vücudunda tıbbi implant veya amputasyonu bulunmak
- Sporcu olmak
- Periferal ödem, ishal, ateş, inflamatuar hastalık durumları
- Son 5 yıl içinde kanser, renal hastalık ya da Tip-1diyabet için tanı almış olmak
- Diğer kronik karaciğer hastalıkları geçmişi olmak(kronik hepatit gibi).
- Günlük enerji alımı 4000 kcal'nin üzerinde veya 800 kcal'nin altında olmak
- Günlük etanol alımı kadınlarda ≥ 20 gr, erkeklerde ≥ 30 gr olmak
- Yaşamı tehdit eden hastalık veya psikiyatrik bozukluğu olmak
- Görüşmeden önceki 1 yıl boyunca özel bir diyet uygulamak
- Son 4 aydır düzenli herhangi bir diyet suplemanı kullanmak kriterlerinden en az birine sahip olanlar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

Araştırma kapsamına 132 katılımcı alınmış, vaka grubunda yer alan 16 katılımcı ve kontrol grubunda yer alan 12 katılımcı araştırmadan çıkarılarak çalışma 104 katılımcı ile tamamlanmıştır. Vaka grubundaki 16 katılımcıdan 8'i besin tüketim kaydı ve fiziksel aktivite kayıt formlarını uygun şekilde doldurmayarak çalışmaya katılmaktan vazgeçmiş, 7'si oral antidiyabetik ilaç, kullanımı ve 1'i de yaygın anksiyete bozukluğu tanısı nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Kontrol grubundaki 12 katılımcıdan 5'i besin tüketim kaydı ve fiziksel aktivite kayıt formlarını uygun şekilde doldurmayarak çalışmaya katılmaktan vazgeçmiş, 1'i oral kontraseptif ilaç, 1'i kortikosteroid ilaç, 1'i hepatotoksik ilaç kullanımı, 2'si yaygın anksiyete bozukluğu tanısı nedeniyle ve 2'si de zayıflama diyeti uyguladığı için çalışma dışı bırakılmıştır.

3.3.3. NAYKH tanısı

Abdomen USG incelemesinde böbrek ekojenitesi referans olarak alındığında artmış hepatik ekojenite varlığı NAYKH tanısında kullanılan yöntem olmuştur. Hepatik ultrason muayenesi, klinik değerlendirmelere ve biyokimyasal analiz sonuçlarına kör bir ultrasonografi uzmanı tarafından standartlaştırılmış kriterler kullanılarak yapılmıştır[157]. Biyokimyasal analiz ve radyoloji uzmanı tarafından ultrasonografi yapıldıktan sonra NAYKH tanısı konulan hastalar vaka grubunu oluşturmuştur. Normal karaciğer ise karaciğer steatozu veya diğer karaciğer anormalliklerinin olmaması şeklinde tanımlanmıştır.

3.4. Etik Komisyon Onayı ve Araştırma Desteği

Bu çalışma için Konya İl Sağlık Müdürlüğü Sağlık Hizmetleri Birimi'nden 04.03.2021 tarihli ve E-86737044-806.01.03 sayılı Komisyon Onayı alınmıştır (EK-1). Çalışma için gereken bütçe araştırmacı tarafından karşılanmıştır.

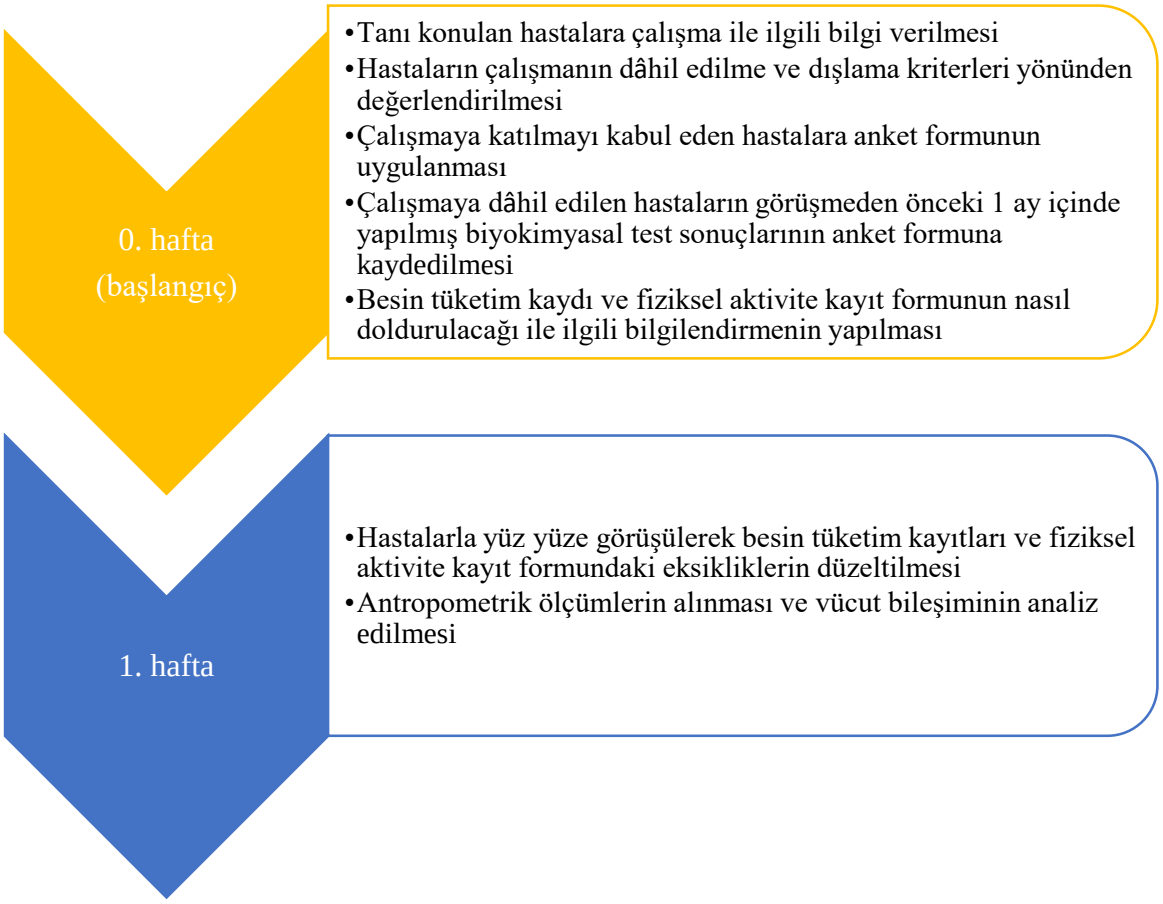
3.5. Çalışma Planı

Çalışma aşağıdaki protokol takip edilerek 2 aşamada yürütülmüştür.

1. Aşama: Konya Cihanbeyli Devlet Hastanesi'nde ilgili poliklinik doktorunun yönlendirmesi sonucu katılımcılar araştırmacı ile görüşmüştür. Araştırmacı tarafından çalışma hakkında bilgi verildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmıştır. Daha sonra katılımcıların demografik ve genel özellikleri, sağlık bilgileri, beslenme alışkanlıkları ve besin tüketim durumuna ilişkin bilgilerin yer aldığı anket formu (Ek 2) araştırmacı tarafından uygulanmıştır. Hastaların biyokimyasal bulguları anket formuna kaydedilmiştir. Hastaların 3 gün boyunca tükettikleri besinleri ve miktarlarını kendilerine verilen forma 2 günü hafta içi, 1 günü hafta sonu olacak şekilde doldurmaları, fiziksel aktivite kayıt formunu ise 1 günü hafta içi, 1 günü hafta sonu olacak şekilde doldurarak 1 hafta sonra kontrole gelmeleri istenmiştir. Bir hafta sonra yapılacak vücut bileşimi analizi ve antropometrik ölçümler hakkında bilgi verilip sabah saatlerinde en az 4 saat öncesinde bir şey yemeden kontrole gelmeleri istenmiştir.

2. Aşama: Besin tüketiminde ve fiziksel aktivite kaydında hatalı veya eksik bildirim oranını azaltmak için katılımcılarla poliklinikte yüz yüze görüşülmüştür. Formlardaki eksik bilgiler bu görüşme esnasında düzeltilmiştir. Antropometrik ölçümler alınıp vücut bileşimi analizleri yapılmıştır.

Çalışma süreci Şekil 3.1'de yer alan algoritma ile özetlenmiştir.



Şekil 3.1. Çalışma algoritması

3.6. Veri Toplama Yöntemi ve Araçları

Çalışma verileri EK 2' de sunulan anket formu kullanılarak toplanmıştır. Bu form 7 bölümden oluşmaktadır. İlk 3 bölümünde demografik ve genel özellikler, sağlık durumuna ilişkin bilgiler, beslenme alışkanlıkları ve besin tüketim durumuna ilişkin sorular yer almaktadır. 4. bölümde 3 günlük besin tüketim kaydı, 5.bölümde fiziksel aktivite kayıt formu, 6. bölümde antropometrik ölçüm ve indekslerin (FyM indeksi, FMİ, BMIfat, BAİ,

VAİ, LAP, HSİ, FSİ ve FLD indeksi) kaydedildiği kısım ve 7. bölümde biyokimyasal bulgular kayıt formu yer almaktadır.

Anket formundaki veriler araştırmacının kendisi tarafından yüz yüze görüşme yöntemiyle toplanmıştır. Besin tüketim kaydı ve fiziksel aktivite kayıt formu ise hastaların kendisi tarafından kaydedilmiştir.

3.6.1. Katılımcıların genel demografik özellikleri ve sağlık bilgileri

Anket formunun 1. ve 2. bölümünde bireylerin yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyi, medeni durumu, mesleği, ekonomik durumu, yaşadıkları yer, hastalık öyküleri, 1. derece yakınlarında NAYKH varlığı, sigara-alkol kullanımı, ilaç, bitkisel destek ürünü, vitamin, mineral desteği kullanım durumları sorgulanmıştır.

3.6.2. Katılımcıların beslenme alışkanlıkları ve besin tüketim durumu

Anket formunun 3. bölümünde katılımcıların geçmişte diyet uygulama durumu, ana öğün, ara öğün sayıları, öğün atlama durumu, ara öğünlerdeki besin tercihleri, yemek yeme hızı, gece uykudan uyanıp yemek yeme davranışları, ev dışında yemek yeme durumu, tercih edilen pişirme tekniği, kullanılan yağ türü, tuz tüketimi, besin gruplarının son 1 ay için tüketilen porsiyon miktarları, meşrubat ve kahve tüketimleri sorgulanmıştır. Anket formunda yer alan (EK-2) kahve türlerinin tüketim sıklığı ve miktarına ait bilgiler kullanılarak katılımcıların günlük kahve tüketimiyle aldığı kafein miktarı (mg) analiz edilmiştir.

Bireylerin beslenme durumunu saptamak amacıyla da 2'si hafta içi 1'i hafta sonu olmak üzere anketin 4. bölümünde yer alan 3 günlük besin tüketim kayıtlarını doldurmaları istenmiştir. Bireyin tükettiği bütün yemeklerin porsiyonu ve besinlerin miktarını belirlemek için "Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu: Ölçü ve Miktarlar" ile "Toplu Beslenme Yapılan Kurumlar İçin Standart Yemek Tarifeleri" kitabından faydalanılmıştır[158, 159]. Katılımcıların besin gruplarına göre günlük tükettiği porsiyon miktarları Türkiye Beslenme Rehberi'nde (TÜBER) yaşa ve cinsiyete göre önerilen günlük porsiyon miktarları referans alınarak değerlendirilmiştir[160].

Beslenme kalite indeksinin hesaplanması

Günlük diyetle alınan enerji ve besin ögeleri, Türkiye için geliştirilen Beslenme Bilgi Sistemi (BeBİS) programı kullanılarak analiz edilmiştir. Elde edilen veriler seçili vitamin ve mineraller için beslenme kalite indeksinin (INQ) hesaplanmasında kullanılmıştır. Beslenme kalite indeksinin hesaplanmasında,

"INQ= besin ögesinin her 1000 kcal'de tüketilen miktarı/ besin ögesinin her 1000 kcal için RDA veya AI değeri" (3.1)

formülü kullanılmıştır[112]. Mikro besin ögelerinin INQ değerleri 1'den küçük olduğunda yetersiz alım, 1 ve üzerinde olduğunda ise yeterli alım şeklinde 2 kategoride sınıflandırılmıştır.

3.6.3. Antropometrik ölçümlerin alınması ve değerlendirilmesi

Araştırma kapsamında bireylerin boy uzunluğu (m), vücut ağırlığı (kg), bel çevresi (cm), kalça çevresi (cm) ve vücut bileşimleri Cihanbeyli Devlet Hastanesi Diyet Polikliniği'nde bulunan Tanita DC 360 marka vücut analiz cihazı, duvara sabitlenmiş kalibre stadiometre (boy ölçer) ve esnemeyen mezür kullanılarak araştırmacı tarafından ölçülmüş ve ankette yer alan forma kaydedilmiştir (EK-2).

Vücut ağırlığı ve bileşimi

Vücut ağırlığı (kg), vücut yağ kütlesi (kg), vücut yağ oranı (%), yağsız vücut kütlesi (kg), yağsız vücut yüzdesi (%), toplam vücut su oranı (%) ve kemik kütlesi (kg) ölçümleri Tanita DC 360 marka (Tokyo, 174-8630, Japan) biyoelektrik impedans analiz (BİA) cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bireylerin vücut ağırlığı ve vücut bileşimi sabah aç karna, mümkün olduğunca ince kıyafetlerle 0,1 kg duyarlılıkla ayakkabısız ve çorapsız olarak ölçülmüştür[161]. Katılımcılara BİA ölçümünden 48 saat önce ağır fiziksel aktivite yapmamaları, 24 saat öncesi alkol kullanmamaları, en az 4 saat önce yemek yememiş olmaları, test öncesi çok su içmemeleri, testten 4 saat önce çay kahve içmemeleri, ölçüm sırasında tenlerine temas eden herhangi bir metal eşya bulundurmamaları konularında

bilgilendirme yapılmıştır. Kadınlarda ölçümler menstrüal dönemden 5 gün önce veya sonra olmayacak şekilde yapılmıştır [162].

Boy uzunluğu

Boy uzunluğu (m) duvara sabitlenmiş, kalibrasyonu yapılmış bir stadiometre yardımıyla ölçülmüştür. Ölçüm sırasında bireylerin ayakta dik durarak Frankfurt düzlemi sağlamaları istenmiş ve ölçüm bu şekilde gerçekleştirilmiştir. Ölçümler cm olarak ve 0,1 cm duyarlılıkla kaydedilmiştir [161].

Beden kütle indeksi

BKİ (kg/m^2) kg cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplanmıştır. Katılımcıların BKİ değerleri Çizelge 3.1' de yer alan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre değerlendirilmiştir[163].

Çizelge 3.1. DSÖ'nün beden kütle indeksi sınıflandırması

Sınıflandırma	**BKİ (kg/m^2) Temel Kesişim Noktaları**
Zayıf	<18,50
Normal	18,50-24,99
Hafif şişman, obezite öncesi	25.00 - 29.99
Birinci derece obez	30.00 - 34-99
İkinci derece obez	35.00 - 39.99
Üçüncü derece obez	≥40.00

Bel çevresi

Bel çevresi ölçümü yapılırken bireylerden ince kıyafetlerle dik pozisyonda durup Franfurt düzlemi sağlamaları ve ayaklarını birbirine yakın tutmaları istenmiştir. En alt kaburga kemiği ile midaksiller çizgideki iliak kemik çıkıntısı bulunarak bu iki çizginin orta noktasından çevre ölçümü esnemeyen ancak bükülebilen 150 cm'lik mezür ile yapılmıştır. Ölçümler cm olarak ve 0,1 cm duyarlılıkta kaydedilmiştir[161]. DSÖ'nün bel çevresi sınıflandırması referans alınarak kadınlarda bel çevresinin 80-88 cm aralığında olması vücut ağırlığı ile ilişkili yüksek sağlık riski, >88 cm olması vücut ağırlığı ile ilişkili çok yüksek sağlık riski olarak kabul edilmiştir. Erkeklerde ise bel çevresinin 94-102 cm aralığında

olması vücut ağırlığı ile ilişkili yüksek sağlık riski, >102 cm olması vücut ağırlığı ile ilişkili çok yüksek sağlık riski olarak kabul edilmiştir[164].

Kalça çevresi

Ölçüm öncesi bireylerin kolları yanda ayakları yan yana olacak şekilde dik durması istenmiş daha sonra kalçada en yüksek noktadan esnemeyen mezür yardımıyla doku sıkıştırılmadan, yere paralel çevre ölçümü yapılmış ve kaydedilmiştir[161].

Bel/kalça oranı

Bel çevresinin (cm), kalça çevresine (cm) bölünmesiyle hesaplanmıştır. DSÖ bel/kalça oranının erkeklerde <0, 90 ve kadınlarda <0, 85 olmasını önermektedir. Bu öneri referans alınarak bel/kalça oranı >0, 90 olan erkekler ve >0, 85 olan kadınlar sağlık sorunları açısından riskli olarak gruplandırılmıştır [164].

Bel/boy oranı

Bel çevresinin (cm), boy uzunluğuna (cm) bölünmesiyle hesaplanmıştır. Ashwell sınıflaması esas alınarak bel/boy oranı <0,5 olan katılımcılar sağlık riski yok, ≥0,5 ve <0,6 arasında olanlar sağlık riski var, ≥0,6 olanlar ise yüksek sağlık riski var şeklinde gruplandırılmıştır[165].

Antropometrik indeksler

FyM indeksi (Fat to lean mass-yağ kütlesi/ yağsız kütle oranı)

FyM indeksinin hesaplanmasında aşağıdaki formül kullanılmıştır [166].
"FyM = vücut yağ kütlesi (kg) / yağsız vücut kütlesi (kg)" (3.2)

Vücut adipozite indeksi (Body adiposity index-BAİ)

Vücut adipozite indeksinin hesaplanmasında aşağıdaki formül kullanılmıştır[167].
"BAİ= [kalça çevresi (cm)/ boy uzunluğu $(m)^{1,5}$]-18" (3.3)

Yağ kütle indeksi (Fat mass index-FMİ)

Yağ kütle indeksinin hesaplanmasında aşağıdaki formül kullanılmıştır[168].

"FMİ= vücut yağ kütlesi (kg) / boy uzunluğu $(m)^2$" (3.4)

Yağ kütlesi için ayarlanmış BKİ (Body mass index adjusted for fat mass-BMIfat)

BMIfat hesaplanmasında aşağıdaki formül kullanılmıştır[169].

$$\text{"BMIfat= } \frac{\text{[3 x vücut ağırlığı (kg)] + [4 x vücut yağ yüzdesi (\%)]"}}{\text{Boy uzunluğu (cm)}} \quad (3.5)$$

3.6.4. Fiziksel aktivitenin değerlendirilmesi

Katılımcıların fiziksel aktivite düzeyi anket formunun 5. bölümünde yer alan Fiziksel Aktivite Kayıt Formu ile belirlenmiştir. Bireylerin bu forma fiziksel aktivite kayıtlarını 1 günü hafta içi ve 1 günü hafta sonu olmak üzere toplam 2 gün olacak şekilde eksiksiz girmeleri istenmiştir. İlk olarak Harris Benedict denklemi ile katılımcıların bazal metabolizma hızı (BMH) hesaplanmıştır. Erkeklerde bazal metabolizma hızının hesaplanmasında

"BMH (kcal) = 66,5 + [13,75 x vücut ağırlığı (kg)] + [5 x boy uzunluğu (cm)] – [6,77 x yaş (yıl)]" (3.6)

formülü kullanılmıştır. Kadınlarda ise bazal metabolizma hızının hesaplanmasında

"BMH (kcal) = 655,1 + [9,56 x vücut ağırlığı (kg)] + [1,85 x boy uzunluğu (cm)] – [4,67 x yaş (yıl)]" (3.7)

formülü kullanılmıştır[170].

Daha sonra bulunan değer 1440 dakikaya bölünerek 1 dakikadaki BMH değeri elde edilmiştir. Fiziksel aktivite türü ve cinsiyete özgü fiziksel aktivite oranı (PAR) değerleri ile bireylerin kaydettiği aktivite süreleri[1] ve BMH (dk) değeri çarpılıp fiziksel aktivitelere ait enerji harcamaları hesaplanmıştır [171]. Tüm aktivitelerin enerji harcaması toplanarak toplam enerji harcaması değeri elde edilmiştir. Hesaplanan toplam enerji harcaması,

[1] İki günün ortalaması esas alınmıştır.

başlangıçta hesaplanan BMH değerine bölünerek bireylerin fiziksel aktivite düzeyleri (PAL) tespit edilmiştir.

Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO), DSÖ ve Birleşmiş Milletler Üniversitesi (UNU) tarafından belirlenen PAL sınıflaması esas alınmıştır. Buna göre PAL değeri 1,40-1,69 arası olanlar sedanter veya hafif aktif yaşam biçimi, 1,70-1,99 arası olanlar aktif veya orta düzeyde aktif yaşam biçimi, 2,00-2,40 arası olanlar ise şiddetli veya ağır düzeyde aktif yaşam biçimine sahip bireyler şeklinde gruplandırılmıştır [171].

3.6.5. Biyokimyasal bulgular

Anketin 7. bölümünde katılımcıların biyokimyasal bulgularının kaydedildiği bir form yer almaktadır. Çalışmaya katılan bireylerin görüşmeden önceki 1 ay içinde yapılmış biyokimyasal test sonuçları çalışmada kullanılmıştır. Çalışma kapsamında incelenen biyokimyasal parametrelerin (açlık plazma glukozu, insülin, total kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit, ALT, AST ve ferritin) referans değerleri EK 2'de sunulmuştur[172].

Biyokimyasal indeksler

HOMA-IR

Bireylerde insülin direnci varlığının belirlenmesinde insülin direnci için homeostatik model değerlendirme indeksi (HOMA-IR) kullanılmıştır. HOMA-IR indeksinin hesaplanmasında "HOMA-IR = açlık glukoz (mg/dL) x açlık insülin (uI/L)/405" (3.8)
formülü kullanılmıştır. HOMA-IR indeksi ≥2,5 olan katılımcılar insülin direnci pozitif olarak belirlenmiştir[173].

Viseral adipozite indeksi (VAİ)

Kadınlarda viseral adipozite indeksinin hesaplanmasında aşağıdaki formül kullanılmıştır.

$$\text{"VAİ}=\frac{\text{Bel çevresi (cm)}}{36{,}58+(1{,}89 \text{ x BKİ})} \text{ x } \frac{\text{Serum Trigliserit (mmol/L)}}{0{,}81} \text{ x } \frac{1{,}52}{\text{Serum HDL (mmol/L)}}\text{"} \quad (3.9)$$

Erkeklerde viseral adipozite indeksinin hesaplanmasında ise

$$\text{"VAİ}=\frac{\text{Bel çevresi (cm)}}{39{,}68+(1{,}89 \text{ x BKİ})} \text{ x } \frac{\text{Serum Trigliserit (mmol/L)}}{1{,}03} \text{ x } \frac{1{,}31}{\text{Serum HDL (mmol/L)}}\text{"} \quad (3.10)$$

formülü kullanılmıştır[174].

Lipid birikim ürünü (LAP)

LAP hesaplamasında erkekler için
"LAP= [bel çevresi (cm) - 65] x trigliserit (mmol/L)" (3.11)
kadınlar için "LAP= [bel çevresi (cm) - 58] x trigliserit (mmol/L)" (3.12)
formülü kullanılmıştır[25].

Hepatik steatoz indeksi (HSİ)

"HSİ= 8 x (ALT/AST) + BKİ (kg/m^2), (kadın ise +2 puan ve diyabet varsa +2 puan)" (3.13)
formülü kullanılmıştır[26].

Yağlı karaciğer hastalığı (FLD) indeksi

Yağlı karaciğer hastalığı indeksinin hesaplanmasında
"FLD= BKİ (kg/m^2) + serum trigliserit (mmol/L) + (3 × ALT/AST) + (2 × hiperglisemi varlığı), (hiperglisemi varlığı 1; hiperglisemi yokluğu 0)" (3.14)
formülü kullanılmıştır[119].

Framingham steatoz indeksi (FSİ)

FSİ'nin hesaplanmasında
"FSİ = –7, 981 + [0, 011 x yaş (yıl)] – [0, 146 x cinsiyet, (kadın = 1, erkek = 0)] + [0,173 x BKİ (kg/m^2)] + [0, 007 x trigliserit (mg/dl)] + [0, 593 x hipertansiyon, (var = 1, yok = 0)] + [0, 789 x diyabet, (var = 1, yok = 0)] + [1, 1 x ALT/AST, (≥ 1,33 ise 1; <1,33 ise 0)]" (3.15)
formülü kullanılmıştır[118].

3.7. Verilerin İstatistiksel Analizi ve Değerlendirilmesi

Tüm istatistiksel analizler ve çizim SPSS 20.0 Windows (SPSS Inc.; Chicago, USA) paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram grafikleri) ve analitik yöntemlerden (Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi,

skewness-kurtosis değerleri) uygun olanı kullanılarak, varyansların homojenliği ise Levene testi ile incelenmiştir.
Normal dağılıma sahip sürekli (nicel) veriler ortalama ($\bar{x}$) ± standart sapma (SS) şeklinde; çarpık dağılımları olan sürekli veriler ise medyan (ortanca) ve IQR (çeyrekler arası genişlik) şeklinde ifade edilmiştir. Kategorik (nitel) veriler frekans ve yüzde (%) olarak sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal ve normal olmayan dağılım gösteren gruplar arasında karşılaştırılmasında sırasıyla student t testi ve Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin bağımsız gruplar arasında karşılaştırılmasında ise χ^2 veya Fisher's exact testten uygun olanı kullanılmıştır. NAYKH prevalansının BKİ ile birlikte artan veya azalan bir eğilim izleyip izlemediğini araştırmak için ki kare trend testi yapılmıştır.

Numerik iki değişken arasındaki ilişkinin derecesinin ölçülmesinde Pearson veya Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Pearson momentler çarpımı korelasyon katsayısının 0,01-0,29 arasında olması düşük düzeyde ilişki, 0,30-0,70 arasında olması orta düzeyde ilişki, 0,71-0,99 arasında olması yüksek düzeyde ilişki şeklinde yorumlanmıştır [175]. NAYKH'nın potansiyel tanımlayıcılarını belirlemek için lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Lojistik regresyon analizi ile NAYKH gelişimi açısından besin ögelerinin INQ değerleri, antropometrik ölçümler, antropometrik indeksler, biyokimyasal ölçüm ve indeksler için odds oranları ve güven aralıkları belirlenmiştir. Lojistik regresyon analizi sonuçlarına dayanarak NAYKH'nı öngörmek için temsili değişkenleri kullanan basit bir model oluşturulmuştur. NAYKH'nı öngörmek için en uygun regresyon denklemini belirlemede Nagelkerke R^2 yöntemi kullanılmıştır[176]. NAYKH riskini saptamak için odds oranı yüksek çıkan değişkenler denenip en yüksek R^2 değerine sahip model oluşturulmuştur. NAYKH varlığını tahmin etmek için antropometrik ölçüm ve indekslerin öngörücü gücü; eğri altında kalan alan (AUC), duyarlılık, özgüllük, pozitif olabilirlik oranları ve negatif olabilirlik oranları kullanılarak değerlendirilmiştir. ROC analizi kullanılarak NAYKH ile en güçlü korelasyona sahip antropometrik indeks için cinsiyete özgü cut-off değerleri elde edilmiştir. Tüm p değerleri 2 uçlu testlere dayanmaktadır. Tüm istatistiksel analizler için iki uçlu $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.8. Araştırma Sırasında Karşılaşılan Güçlükler

Araştırma yapılan dönemde etkisini gösteren Covid-19 pandemisi nedeniyle polikliniklerde muayene olan hasta sayılarında belirgin bir düşüş yaşanmıştır. Bu durum çalışmaya dâhil

edilecek katılımcı sayısına ulaşılmasında gerekli sürenin uzamasına neden olmuştur. Ayrıca pandemi nedeniyle çoğu hasta hastane ortamında uzun süre zaman geçirmekten kaçındığı için araştırmaya katılma konusunda isteksizlik göstermiştir.
Vaka grubu başta olmak üzere katılımcılar arasında eğitim seviyesinin düşük olması yer yer iletişim problemlerine yol açmıştır. Mümkün olduğu durumlarda hasta yakınları sürece dâhil edilerek bu durumun üstesinden gelinmeye çalışılmıştır. Katılımcılar özellikle fiziksel aktivite kayıt formunun nasıl doldurulacağı konusunda zorluk yaşamışlardır. Yine ilçe merkezi dışında kalan yerleşimlerden hastaneye başvuran hastalar başta olmak üzere 1 hafta sonrası için planlanan kontrole geri dönüşlerin azalması çalışma süresinin uzamasına neden olmuştur.

3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları

Bu araştırma bazı sınırlılıklara sahiptir. Birinci sınırlılık katılımcıların vücut bileşiminin analiz edilmesinde dual frekans BİA cihazının kullanılmasıyla ilgilidir. BİA vücut suyunun hızlı ve güvenli bir şekilde değerlendirilmesini sağlar. Bu yöntemde yağsız vücut kütlesinin hidrasyon faktörünün sabit olduğu ve obezite durumunda değişmediği varsayılır. Sıklıkla kullanılan 50 kHz frekansında akımın hücre zarına tam olarak nüfuz etmediği, bu nedenle 50 kHz'de ölçülen impedansın toplam vücut suyunun değil, hücre dışı su ve kısmen hücre içi suyun toplam ölçüsü olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, toplam vücut suyu ve yağsız vücut kütlesi ile impedans indeksi arasındaki ampirik ilişki, vücut su dağılımına bağlıdır[177]. Obez bireyler nispeten yüksek miktarda hücre dışı su seviyelerine sahip olup bu durum yağsız vücut kütlesinin olduğundan fazla tahmin edilmesine ve vücut yağ kütlesinin olduğundan daha az tahmin edilmesine neden olabilir[178].

İkinci sınırlılık NAYKH tanısında kullanılan referans yöntemle ilgilidir. Karaciğer yağ infilitrasyonunu tanımlamadaki duyarlılık ve özgüllüğünün BKİ arttıkça azalması, steatozu sadece hepatositlerin %20'sinden fazlasında yağ birikimi olduğu durumlarda tespit edebilmesi ve sonuçlarının operatöre bağlı olarak büyük ölçüde değişiklik göstermesi ultrasonografi yönteminin başlıca dezavantajlarıdır[7, 30, 113]. Bu çalışmada ayrıca radyoloji uzmanınca hepatosteatoz şiddeti net bir şekilde evrelendirilemediği için araştırma kapsamında incelenen değişkenler arasında NAYKH şiddeti yer almamaktadır.

Üçüncü sınırlılık hastaların besin ve besin ögesi alımlarının incelenmesi ile ilgilidir. Diğer yaşam tarzı risk faktörlerinin (örneğin, sigara içme gibi) aksine, diyetin hastalık üzerindeki etkisini ölçmek oldukça zordur. Yanlış diyet değerlendirmesi, diyet faktörlerinin hastalık üzerindeki etkisini anlamada ciddi bir engel teşkil edebilir[179]. Bu çalışmada katılımcıların besin ögesi alımlarını değerlendirmek için 3 günlük besin tüketim kaydı kullanılmıştır. Hastaların sadece 3 günlük besin tüketimlerini inceleyerek buradan onların genel beslenme alışkanlıkları hakkında bilgi sahibi olmaya çalışmak her zaman doğru sonuç vermeyebilir. Çalışmanın yapıldığı dönemde Covid-19 pandemisi nedeniyle katılımcıların çoğunun beslenme alışkanlıklarının değişmiş olabileceği bu duruma bir örnektir. Besin tüketim kaydı zaman alıcı bir yöntem olup nispeten büyük bir katılımcı yükü (motivasyon ve yüksek eğitim düzeyine ihtiyaç) gerektirir. Ayrıca fazla kilolu ve obez bireyler başta olmak üzere katılımcılar arasında eksik bildirimin yaygın olduğu rapor edilmiştir[179, 180].

Son olarak hastanemiz polikliniklerinde hastalardan rutin olarak D vitamini, B_{12} vitamini, GGT, CRP, HbA1c ve ürik asit gibi biyokimya istemleri yapılmadığı için bu değişkenler çalışmada incelenememiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışma Konya Cihanbeyli Devlet Hastanesi Diyet Polikliniği'ne başvuran gönüllü 104 katılımcı üzerinde yürütülmüştür.

4.1. Katılımcıların Demografik ve Genel Özellikleri

Katılımcıların demografik özellikleri Çizelge 4.1'de sunulmuştur. Çalışmaya katılan 104 bireyin 51'i (%49, 0) erkek ve 53'ü (%51, 0) kadın olup ortalama yaşları 38,05 ± 10,68 yıldır. Vaka ve kontrol grubunun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (p>0,05). Abdominal ultrasonografi sonucuna göre 26 erkek ve 26 kadın NAYKH tanısı almıştır. Vaka ve kontrol grubu arasında cinsiyet, ekonomik durum ve medeni durum açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05). Meslekler açısından incelendiğinde vaka grubunun %32,7'sini ev hanımları kontrol grubunun %30,8'ini ise kamu çalışanları oluşturmaktadır (p<0,05). Vaka ve kontrol grupları arasında eğitim düzeyi açısından anlamlı bir farklılık bulunmuştur (p<0,05). Vaka grubunun %46,2'sini ilkokul mezunları oluştururken kontrol grubunun %38,5'ini üniversite mezunları oluşturmaktadır (p<0,05). Ayrıca vaka grubu içerisinde kırsalda yaşayan katılımcıların oranı kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (p<0,05).

Çizelge 4.1. Vaka ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

Özellikler	**Vaka(n=52)**		**Kontrol(n=52)**			
	$\tilde{x}$**±SS**		$\tilde{x}$**±SS**		χ^2	**p**
Yaş(yıl)*	39,65± 10,04		36,44± 11,16			0,126
Yaş(yıl) grupları	**S**	**%**	**S**	**%**		
18-24	4	7,7	2	3,8		
25-34	12	23,1	30	57,7		
35-44	13	25,0	5	9,6	-	-
45-54	22	42,3	11	21,2		
55-64	1	1,9	4	7,7		
Cinsiyet						
Erkek	26	50,0	25	48,1	0,038	0,844
Kadın	26	50,0	27	51,9		
Eğitim düzeyi						
İlkokul	24	46,2	9	17,3		
Ortaokul	10	19,2	4	7,7	20,814	**0,000**
Lise	14	26,9	19	36,5		
Üniversite	4	7,7	20	38,5		

$\tilde{x}$ ±SS: Ortalama ± Standart Sapma, S: Sayı, %: Yüzde, *Çalışma popülasyonunun (n=104) yaş ortalaması 38,05 ± 10,68 yıldır. Normal dağılıma sahip olan nicel verilerin karşılaştırılmasında "Student t testi" kullanılmıştır. İki nitel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson χ2-çapraz tabloları" kullanılmıştır.

Çizelge 4.1. (devam) Vaka ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

Özellikler	Vaka(n=52)		Kontrol(n=52)			
Meslek	S	%	S	%	χ2	p
Memur	4	7,7	16	30,8		
Tarım/Ziraat	10	19,2	4	7,7		
Ev hanımı	17	32,7	9	17,3	12,519	**0,047**
İşçi	15	28,8	15	28,8		
Çalışmıyor/Emekli	6	11,6	8	15,4		
Ekonomik durum						
Gelir giderden az	10	19,2	11	21,2		
Gelir gidere denk	21	40,4	25	48,0	1,071	0,585
Gelir giderden fazla	21	40,4	16	30,8		
Medeni durum						
Evli	42	80,8	39	75,0	0,502	0,478
Bekâr/boşanmış	10	19,2	13	25,0		
Yaşanılan yer						
İl/ilçe merkezi	33	63,5	44	84,6	6,053	**0,014**
Kırsal	19	36,5	8	15,4		

$\tilde{x}$ ±SS: Ortalama ± Standart Sapma, S: Sayı, %: Yüzde, *Çalışma popülasyonunun (n=104) yaş ortalaması 38,05 ± 10,68 yıldır. Normal dağılıma sahip olan nicel verilerin karşılaştırılmasında "Student t testi" kullanılmıştır. İki nitel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson χ2-çapraz tabloları" kullanılmıştır.

4.2. Katılımcıların Sağlık Durumu ve Sigara-Alkol Tüketimine İlişkin Bilgiler

Katılımcıların sağlık durumlarına ilişkin bilgiler Çizelge 4.2'de sunulmuştur. Vaka grubunda yer alan erkekler arasında hiperlipidemi ve gut hastalığı görülme sıklığı kontrol grubundakilere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Vaka grubunda yer alan kadınlar arasında ise tip 2 diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon ve insülin direnci görülme sıklığı kontrol grubundakilere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca vaka grubunda yer alan kadınlar arasında menopoz varlığı (%50,0) ve düzenli ilaç kullananların oranı (%65,4) kontrol grubundakilere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Her iki cinsiyet için de ailede NAYKH varlığı açısından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Yine guatr, astım, KOAH ve kronik kalp hastalığı görülme sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). NAYKH hastalarında en sık eşlik eden hastalıkların sırasıyla hiperlipidemi (vakaların %69,2'sinde), insülin direnci (vakaların %65,4'ünde), tip 2 diyabet (vakaların %30,8'inde) ve hipertansiyon (vakaların %28,8'inde) olduğu bulunmuştur.

Çizelge 4.2. Cinsiyete göre vaka ve kontrol gruplarının genel sağlık durumları

Özellikler	Erkek (n=51)						Kadın (n=53)						Toplam (n=104)					
	Vaka (n=26)		Kontrol (n=25)				Vaka (n=26)		Kontrol (n=27)				Vaka (n=52)		Kontrol (n=52)			
	S	%	S	%	χ2	p	S	%	S	%	χ2	p	S	%	S	%	χ2	p
Hastalıklar[1]																		
Tip 2 diyabet	7	26,9	2	8,0	3,140	0,140*	9	34,6	1	3,7	8,268	**0,005***	16	30,8	3	5,8	10,883	**0,001**
Hiperlipidemi	19	73,1	10	40,0	5,685	**0,017**	17	65,4	3	11,1	16,605	**0,000**	36	69,2	13	25,0	20,414	**0,000**
Hipertansiyon	6	23,1	2	8,0	2,191	0,248*	9	34,6	1	3,7	8,268	**0,005***	15	28,8	3	5,8	9,674	**0,002**
İnsülin direnci	18	69,2	11	44,0	3,308	0,069	16	61,5	9	33,3	4,228	**0,040**	34	65,4	20	38,5	7,550	**0,006**
Gut	8	30,8	-	-	9,123	**0,004***	1	3,8	1	3,7	0,001	1,000*	9	17,3	1	1,9	7,081	**0,008**
Guatr	1	3,8	-	-	0,981	1,000*	2	7,7	6	22,2	2,182	0,250*	3	5,8	6	11,5	1,095	0,488*
Astım, KOAH	3	11,5	1	4,0	1,002	0,610*	6	23,1	4	14,8	0,591	0,501*	9	17,3	5	9,6	1,321	0,250
PKOS	-	-	-	-	-	-	7	26,9	4	14,8	1,181	0,277	-	-	-	-	-	-
Kronik kalp hastalığı	-	-	1	4,0	1,061	0,490*	3	11,5	1	3,7	1,165	0,351*	3	5,8	2	3,8	0,210	1,000*
Ailesinde NAYKH	9	34,6	4	16,0	2,325	0,127	9	34,6	8	29,6	0,151	0,697	18	34,6	12	23,1	1,686	0,194
Düzenli ilaç kullanma durumu[2]																		
Kullanan	12	46,2	7	28,0	1,797	0,180	17	65,4	10	37,0	4,259	**0,039**	29	55,8	17	32,7	5,613	**0,018**
Kullanmayan	14	53,8	18	72,0			9	34,6	17	63,0			23	44,2	35	67,3		
Menopoz																		
Var	-	-	-	-	-	-	13	50,0	5	18,5	5,853	**0,016**	-	-	-	-	-	-
Yok	-	-	-	-			13	50,0	22	81,5								
NAYKH tanı süresi (yıl)																		
Yeni tanı	10	38,5	-	-	-	-	11	42,3	-	-	-	-	21	40,5	-	-	-	-
1	8	30,8	-	-			2	7,7	-	-			10	19,2	-	-		
2	4	15,4	-	-			9	34,6	-	-			13	25,0	-	-		
3	1	3,8	-	-			4	15,4	-	-			5	9,6	-	-		
4	1	3,8	-	-			-	-	-	-			1	1,9	-	-		
5	2	7,7	-	-			-	-	-	-			2	3,8	-	-		

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, NAYKH: Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, PKOS: Polikistik over sendromu

İki nitel değişkenin birbirleriyle olan ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson χ2-çapraz tabloları" veya "Fisher's Exact Test*" kullanılmıştır.

[1]Hastalık tanısı olmasına rağmen dışlama kriterlerinde yer alan ilaçları kullanmayan hasta sayılarıdır. Birden fazla cevap olduğu için n sayısı üzerinden % hesaplanmıştır.

[2]Dışlama kriterlerinde yer almayan ilaçların kullanım durumudur.

Katılımcıların sigara ve alkol tüketim durumlarına ilişkin bilgiler Çizelge 4.3'te sunulmuştur. Vaka grubunda sigarayı bırakanların oranı kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Sigara içenlerin günlük içtiği sigara sayısı ve sigarayı kullanma süreleri açısından ise gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Yine alkol tüketimi açısından da gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$).

Çizelge 4.3. Cinsiyete göre vaka ve kontrol gruplarında yer alan bireylerin sigara-alkol kullanım durumları

	Erkek (n=51)						**Kadın (n=53)**						**Toplam (n=104)**					
	Vaka (n=26)		**Kontrol (n=25)**				**Vaka (n=26)**		**Kontrol (n=27)**				**Vaka (n=52)**		**Kontrol (n=52)**			
Özellikler	**S**	**%**	**S**	**%**	**χ2**	**p**	**S**	**%**	**S**	**%**	**χ2**	**p**	**S**	**%**	**S**	**%**	**χ2**	**p**
Sigara kullanma durumu																		
Kullanan	10	38,5	12	48,0	-	-	4	15,4	4	14,8	-	-	14	26,9	16	30,8	7,167	**0,028**
Kullanmayan	9	34,6	12	48,0			18	69,2	22	81,5			27	51,9	34	65,4		
Bırakan	7	26,9	1	4,0			4	15,4	1	3,7			11	21,2	2	3,8		
Alkol kullanma durumu																		
Kullanan	3	11,5	1	4,0	-	-	-	-	-	-	-	-	3	5,8	1	1,9	-	-
Kullanmayan	23	88,5	22	88,0			26	100,0	27	100,0			49	94,2	49	94,2		
Bırakan	-	-	2	8,0			-	-	-	-			-	-	2	3,9		
	$\tilde{x}$±SS/ M (IQR)		**$\tilde{x}$±SS/ M (IQR)**		**t/U**	**p**	**$\tilde{x}$±SS/ M (IQR)**		**$\tilde{x}$±SS/ M (IQR)**		**t**	**p**	**$\tilde{x}$±SS/ M (IQR)**		**$\tilde{x}$±SS/ M (IQR)**		**t**	**p**
Sigara kullanma süresi (yıl)[1]	12,5(10,8)		11,0 (10,8)		57,5	0,872**	10,5 ± 13,0		13,9 ± 10,9		0,397	0,705*	14,2 ± 12,0		13,7 ± 9,2		-0,128	0,899*
İçilen sigara sayısı (adet/gün)[1]	16,3 ± 5,9		15,5 ± 7,5		-0,258	0,799*	8,4 ± 8,7		5,6 ± 5,1		-0,545	0,605*	14,0 ± 7,5		13,1 ± 8,1		-0,339	0,737*

[1]Sadece sigara kullananlar üzerinden hesaplanmıştır.

M (IQR): Medyan (Çeyrekler arası genişlik), $\tilde{x}$ ±SS: Ortalama ± Standart Sapma

İki nitel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson χ2-çapraz tabloları" kullanılmıştır.

*Normal dağılıma sahip olan nicel verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında "Student t testi" kullanılmıştır.

**Normal dağılıma sahip olmayan nicel verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında "Mann Whitney U testi" kullanılmıştır.

Çizelge 4.4'te NAYKH ile genel sağlık durumu arasındaki ilişki için odds oranı ve güven aralıkları sunulmuştur. Hiperlipidemisi olan erkeklerde NAYKH riskinin hiperlipidemisi olmayan erkeklere göre 4,07 kat fazla olduğu bulunmuştur. Kadınlarda ise tip 2 diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon ve insülin direnci varlığı ile NAYKH riski arasında anlamlı bir pozitif ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Yine düzenli ilaç kullanan kadınlarda düzenli ilaç kullanmayanlara göre NAYKH riskinin 3,21 kat arttığı bulunmuştur. Ayrıca menopoz döneminde olan kadınlarda NAYKH riski menopoz döneminde olmayanlara göre 4,4 kat fazla bulunmuştur.

Çizelge 4.4. Cinsiyete göre NAYKH ile genel sağlık durumu arasındaki ilişki için odds oranı ve güven aralıkları

Özellikler	Erkek (n=51)				Kadın (n=53)				Toplam (n=104)			
	Odds	**%95 Güven aralığı**		**p**	**Odds**	**%95 Güven aralığı**		**p**	**Odds**	**%95 Güven aralığı**		**p**
		Alt sınır	**Üst sınır**			**Alt sınır**	**Üst sınır**			**Alt sınır**	**Üst sınır**	
Tip 2 diyabet												
Yok	1 (Referans)				1 (Referans)				1 (Referans)			
Var	4,237	0,786	22,843	0,093	13,765	1,596	118,705	**0,017**	7,259	1,967	26,797	**0,003**
Hiperlipidemi												
Yok	1 (Referans)				1 (Referans)				1 (Referans)			
Var	4,071	1,252	13,243	**0,020**	15,111	3,556	64,217	**0,000**	6,750	2,854	15,962	**0,000**
Hipertansiyon												
Yok	1 (Referans)				1 (Referans)				1 (Referans)			
Var	3,450	0,625	19,052	0,155	13,765	1,596	118,705	**0,017**	6,622	1,785	24,566	**0,005**
İnsülin direnci												
Yok	1 (Referans)				1 (Referans)				1 (Referans)			
Var	2,864	0,909	9,023	0,072	3,200	1,039	9,852	**0,043**	3,022	1,359	6,720	**0,007**
Düzenli ilaç kullanma durumu												
Kullanmayan	1 (Referans)				1 (Referans)				1 (Referans)			
Kullanan	2,204	0,688	7,065	0,184	3,211	1,044	9,879	**0,042**	2,596	1,170	5,760	**0,019**
Menopoz varlığı												
Yok					1 (Referans)							
Var					4,400	1,275	15,182	**0,019**				

Lojistik regresyon

4.3. Katılımcıların Beslenme Alışkanlıkları ve Besin Tüketim Durumuna İlişkin Bilgiler

Katılımcıların beslenme alışkanlıklarına ilişkin veriler Çizelge 4.5 ve 4.6'da sunulmuştur. Vaka grubunda yer alan kadınların %34,6'sı kontrol grubunda yer alan kadınların ise %55,6'sı 3 ana öğün tüketmektedir. Kahvaltı yapma ve akşam yemeği yeme sıklığı açısından vaka ve kontrol grubunda yer alan kadınlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Vaka grubunda yer alan kadınlar arasında hiç öğle yemeği yemeyenlerin sıklığı kontrol grubundaki kadınlara kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Gruplar yemek yeme hızı açısından karşılaştırıldığında vaka grubunda yer alan kadınların %38,5'ini hızlı yemek yiyenler, kontrol grubundaki kadınların %44,4'ünü ise orta hızda yemek yiyenler oluşturmaktadır. Yemek yeme hızları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Vaka grubunda yer alan kadınların ara öğünlerde en sık tercih ettiği besin (%33,3) bisküvi, kek ve kraker iken kontrol grubundaki kadınların ara öğünlerde en sık tercih ettiği besin (%40,7) taze sebze ve meyvedir. Vaka grubunda yer alan kadınlar arasında kızartma, kavurma gibi yemek pişirme yöntemleri yaygın (%50,0) olarak tercih edilirken kontrol grubunda yer alan kadınlar arasında yaygın olarak (%51,9) haşlama, ızgara ve fırında pişirme tercih edilmektedir ($p>0,05$).

Yemek hazırlamada kullanılan yağ türü açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Vaka grubundaki kadınların %69,3'ü yemek hazırlamada tereyağı veya margarin kullanırken kontrol grubundaki kadınların %59,3'ü zeytinyağı kullanmaktadır.

Çayla birlikte tüketilen şeker miktarı (gr/gün) açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($U=157,5$; $p=0,000$). Vaka grubunda yer alan kadınların tükettiği şeker miktarına ait medyan değeri kontrol grubundaki kadınlara göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Çizelge 4.5. Vaka ve kontrol grubunda yer alan kadınların beslenme alışkanlıklarına göre dağılımları

Beslenme alışkanlıkları	**Vaka (n=26)**		**Kontrol (n=27)**			
Ana öğün sayısı	**S**	**%**	**S**	**%**	**χ2**	**p**
2	17	65,4	12	44,4	2,344	0,126
3	9	34,6	15	55,6		
Ara öğün sayısı						
0	2	7,7	-	-		
1	16	61,5	12	44,4		
2	7	27,0	11	40,8	-	-
3	1	3,8	2	7,4		
4	-	-	2	7,4		
Kahvaltı yapma sıklığı						
Her zaman	18	69,2	24	88,9	3,112	0,078
Bazen	8	30,8	3	11,1		
Öğle yemeği yeme sıklığı						
Her zaman	6	23,1	15	55,6		
Bazen	9	34,6	9	33,3	8,413	**0,015**
Hiç	11	42,3	3	11,1		
Akşam yemeği yeme sıklığı						
Her zaman	24	92,3	25	92,6	0,002	1,000*
Bazen	2	7,7	2	7,4		
Yemek yeme hızı						
Yavaş	7	26,9	8	29,6		
Orta	9	34,6	12	44,4	1,006	0,605
Hızlı	10	38,5	7	26,0		
Ara öğünde en sık tüketilen yiyecek[1]						
Süt, yoğurt, ayran	1	4,2	2	7,4		
Taze sebze, meyve	3	12,5	11	40,7		
Simit, poğaça, tost	-	-	1	3,7		
Bisküvi, kek, kraker	8	33,3	4	14,9	-	-
Fındık, fıstık, ceviz, kuruyemiş	1	4,2	2	7,4		
Gazlı içecekler, hazır meyve suyu	-	-	1	3,7		
Şeker, çikolata, gofret	5	20,8	3	11,1		
Çay, kahve	6	25,0	3	11,1		
Gece uykudan uyanıp yemek yeme alışkanlığı						
Var	4	15,4	3	11,1	0,211	0,704*
Yok	22	84,6	24	88,9		
Ev dışında yemek yeme sıklığı						
Haftada 3-4 kez	1	3,8	1	3,7		
Haftada 1-2 kez	1	3,8	3	11,1	-	-
Ayda 1-2 kez	11	42,4	16	59,3		
Hiç	13	50,0	7	25,9		
Yemek hazırlamada en sık tercih edilen pişirme tekniği						
Haşlama/ızgara/fırında pişirme	8	30,8	14	51,9		
Kızartma/kavurma	13	50,0	5	18,5	5,867	0,053
Hafif ateşte pişirme	5	19,2	8	29,6		

$\tilde{x}$±SS: Ortalama ± Standart Sapma, S: Sayı, %: Yüzde, M (IQR): Medyan (Çeyrekler arası genişlik)
İki nitel değişkenin birbirleriyle olan ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson χ2-çapraz tabloları" veya "Fisher's Exact Test*" kullanılmıştır. **Normal dağılıma sahip nicel değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Student t testi kullanılmıştır. *** Normal dağılıma sahip olmayan nicel değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. [1] n sayısı üzerinden % hesaplanmıştır.

Çizelge 4.5. (devam) Vaka ve kontrol grubunda yer alan kadınların beslenme alışkanlıklarına göre dağılımları

Beslenme alışkanlıkları	**Vaka (n=26)**		**Kontrol (n=27)**			
Yemek hazırlamada kullanılan yağ türü	**S**	**%**	**S**	**%**	**χ2**	**p**
Zeytinyağı	3	11,5	16	59,3		
Ayçiçek/mısırözü	5	19,2	9	33,3	22,827	**0,000**
Tereyağ/margarin	18	69,3	2	7,4		
Yemeklerdeki tuz miktarı						
Tuzsuz	3	11,5	3	11,1		
Az tuzlu	2	7,7	9	33,3	-	-
Normal	12	46,2	11	40,7		
Çok tuzlu	9	34,6	4	14,9		
Kahve tüketim durumu						
İçen	16	61,5	23	85,2	3,810	0,051
İçmeyen	10	38,5	4	14,8		
Tüketilen kahve türü						
Filtre kahve (sütlü ve şekerli)	1	6,3	2	8,7		
Türk kahvesi (sade)	1	6,3	7	30,5	-	-
Türk kahvesi (orta şekerli/ şekerli)	5	31,2	5	21,7		
İnstant kahve (Neskafe tipi içecek)	9	56,2	9	39,1		
	$\tilde{x}$±SS/ M (IQR)		**$\tilde{x}$±SS/ M (IQR)**		**t/U**	**p**
Kahve içenlerin kahve tüketimiyle aldığı kafein miktarı (mg/gün)	27,72 ± 25,31		26,56 ± 28,23		-0,132	0,896**
Günlük tüketilen çay miktarı (çay bardağı)	7,42 ± 5,81		6,41 ±4,29		-0,726	0,471**
Günlük çay ile birlikte tüketilen şeker miktarı (gr)	23,25 (33,35)		0,00 (16,62)		157,5	**0,000*** **

$\tilde{x}$±SS: Ortalama ± Standart Sapma, S: Sayı, %: Yüzde, M (IQR): Medyan (Çeyrekler arası genişlik)
İki nitel değişkenin birbirleriyle olan ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson χ2-çapraz tabloları" veya "Fisher's Exact Test*" kullanılmıştır. **Normal dağılıma sahip nicel değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Student t testi kullanılmıştır. *** Normal dağılıma sahip olmayan nicel değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. [1] n sayısı üzerinden % hesaplanmıştır.

Kontrol grubunda yer alan erkekler arasında 3 ana öğün tüketenlerin oranı (%76,0), vaka grubunda yer alan erkeklere kıyasla (%46,2) istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0,05). Vaka grubundaki erkeklerin çoğu (%53,8) 1 ara öğün tüketirken kontrol grubundaki erkeklerin çoğu (%44) günde 2 ara öğün tüketmektedir. Vaka grubunda yer alan erkeklerin ara öğünlerde en sık tercih ettiği besinler (%36,4) bisküvi, kek ve kraker iken kontrol grubundaki erkeklerin ara öğünlerde en sık tercih ettiği besin (%31,8) taze sebze ve meyvedir. Vaka grubundaki erkeklerin kontrol grubuna kıyasla kahvaltı yapma sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p<0,05). Öğle ve akşam yemeği yeme sıklığı açısından ise gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). Vaka grubunda yer alan erkekler arasında kızartma, kavurma gibi yemek pişirme yöntemleri yaygın (%61,6) olarak tercih edilirken kontrol grubunda yer alan erkekler arasında yaygın olarak (%68,0) haşlama, ızgara ve fırında pişirme tercih edilmektedir. Vaka

grubundaki erkeklerin %57,7'si yemek hazırlamada tereyağı veya margarin kullanırken kontrol grubundaki erkeklerin %56'sı ayçiçek veya mısırözü yağı kullanmaktadır. Çayla birlikte tüketilen şeker miktarı (gr/gün) açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (U=274,0; p=0,319). Kontrol grubunda yer alan erkekler arasında kahve içenlerin oranı ve kahve içenlerin kahve tüketimiyle aldığı günlük kafein miktarı vaka grubundakilere kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0,05), (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6. Vaka ve kontrol grubunda yer alan erkeklerin beslenme alışkanlıklarına göre dağılımları

Beslenme alışkanlıkları	**Vaka (n=26)**		**Kontrol (n=25)**			
Ana öğün sayısı	**S**	**%**	**S**	**%**	**χ2**	**p**
2	14	53,8	6	24,0	4,763	**0,029**
3	12	46,2	19	76,0		
Ara öğün sayısı						
0	4	15,5	3	12,0		
1	14	53,8	7	28,0		
2	7	26,9	11	44,0	-	-
3	-	-	4	16,0		
4	1	3,8	-	-		
Kahvaltı yapma sıklığı						
Her zaman	14	53,8	20	80,0	3,923	**0,048**
Bazen/Hiç	12	46,2	5	20,0		
Öğle yemeği yeme sıklığı						
Her zaman	12	46,2	17	68,0	2,480	0,115
Bazen/Hiç	14	53,8	8	32,0		
Akşam yemeği yeme sıklığı						
Her zaman	25	96,2	24	96,0	0,001	1,000*
Bazen	1	3,8	1	4,0		
Yemek yeme hızı						
Yavaş	-	-	4	16,0		
Orta	8	30,8	10	40,0	-	-
Hızlı	18	69,2	11	44,0		
Ara öğünde en sık tüketilen yiyecek[1]						
Süt, yoğurt, ayran	-	-	3	13,7		
Taze sebze, meyve	2	9,1	7	31,8		
Bisküvi, kek, kraker	8	36,4	2	9,1		
Fındık, fıstık, ceviz, kuruyemiş	1	4,5	5	22,7	-	-
Gazlı içecekler, hazır meyve suyu	-	-	-	-		
Şeker, çikolata, gofret	4	18,2	-	-		
Çay, kahve	7	31,8	5	22,7		

$\tilde{x}$±SS: Ortalama ± Standart Sapma, S: Sayı, %: Yüzde, M (IQR): Medyan (Çeyrekler arası genişlik)
İki nitel değişkenin birbirleriyle olan ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson χ2-çapraz tabloları" veya "Fisher's Exact Test*" kullanılmıştır. **Normal dağılıma sahip nicel değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Student t testi kullanılmıştır. *** Normal dağılıma sahip olmayan nicel değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. [1] n sayısı üzerinden % hesaplanmıştır.

Çizelge 4.6. (devam) Vaka ve kontrol grubunda yer alan erkeklerin beslenme alışkanlıklarına göre dağılımları

	Vaka (n=26)		**Kontrol (n=25)**			
Beslenme alışkanlıkları	**S**	**%**	**S**	**%**	**χ^2**	**p**
Ev dışında yemek yeme sıklığı						
Haftada 3-4 kez	5	19,2	5	20,0		
Haftada 1-2 kez	9	34,6	5	20,0	-	-
Ayda 1-2 kez	9	34,6	9	36,0		
Hiç	3	11,6	6	24,0		
Gece uykudan uyanıp yemek yeme alışkanlığı						
Var	9	34,6	7	28,0	0,259	0,611
Yok	17	65,4	18	72,0		
Yemek hazırlamada en sık tercih edilen pişirme tekniği						
Haşlama/ızgara/fırında pişirme	9	34,6	17	68,0		
Kızartma/kavurma	16	61,6	2	8,0	-	-
Hafif ateşte pişirme	1	3,8	6	24,0		
Yemek hazırlamada kullanılan yağ türü						
Zeytinyağı	2	7,7	7	28,0		
Ayçiçek/mısırözü	9	34,6	14	56,0	-	-
Tereyağ/margarin	15	57,7	4	16,0		
Yemeklerdeki tuz miktarı						
Tuzsuz	1	3,8	2	8,0		
Az tuzlu	5	19,2	6	24,0	-	-
Normal	11	42,4	14	56,0		
Çok tuzlu	9	34,6	3	12,0		
Kahve tüketim durumu						
İçen	16	61,5	22	88,0	4,699	**0,030**
İçmeyen	10	38,5	3	12,0		
Tüketilen kahve türü						
Filtre kahve (sade/sütlü ve şekerli)	1	6,3	4	18,2		
Türk kahvesi (sade)	1	6,3	4	18,2	-	-
Türk kahvesi (orta şekerli/ şekerli)	5	31,2	4	18,2		
İnstant kahve (Neskafe tipi içecek)	9	56,2	10	45,4		
	$\tilde{x}$±SS/ M (IQR)		**$\tilde{x}$±SS/ M (IQR)**		**t/U**	**p**
Kahve içenlerin kahve tüketimiyle aldığı kafein miktarı (mg/gün)	16,27 ± 15,24		34,85 ± 24,70		2,657	**0,012****
Günlük tüketilen çay miktarı (çay bardağı)	9,90 ± 7,65		9,72 ± 7,37		-0,087	0,931**
Günlük çay ile birlikte tüketilen şeker miktarı (gr)	27,00 (50,62)		8,25 (43,27)		274,0	0,319***

$\tilde{x}$±SS: Ortalama ± Standart Sapma, S: Sayı, %: Yüzde, M (IQR): Medyan (Çeyrekler arası genişlik)
İki nitel değişkenin birbirleriyle olan ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson χ2-çapraz tabloları" veya "Fisher's Exact Test*" kullanılmıştır. **Normal dağılıma sahip nicel değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Student t testi kullanılmıştır. *** Normal dağılıma sahip olmayan nicel değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. [1] n sayısı üzerinden % hesaplanmıştır.

Çizelge 4.7'de besin gruplarının son 1 ay içinde tüketilen porsiyon miktarları yer almaktadır. Süt, yoğurt, peynir grubu, balık, kurubaklagil, yağlı tohum, sebze ve meyve için tüketilen porsiyon miktarı vaka grubunda yer alan erkeklerde kontrol grubundakilere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Kadınlarda ise süt, yoğurt, peynir grubu, kurubaklagil ve yağlı tohum için tüketilen porsiyon miktarı vaka grubunda kontrol grubundakilere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Hem erkek hem de kadınlarda ekmek, tahıl grubu için tüketilen porsiyon miktarı vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Hem erkek hem de kadınlarda et, tavuk ve yumurta için tüketilen porsiyon miktarları bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Ayrıca kadınlarda sebze, meyve ve balık tüketimine ait porsiyon miktarları açısından da gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.8'de vaka ve kontrol gruplarının tükettiği besin gruplarına ait porsiyon miktarlarının önerileri karşılama yüzdeleri yer almaktadır. Vaka grubundaki erkeklerin süt, yoğurt, peynir, balık, kurubaklagiller, yağlı tohumlar, sebze ve meyve grubu besinlere ait önerileri karşılama yüzdesi kontrol grubundaki erkeklere kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Vaka grubundaki kadınların ise süt, yoğurt, peynir, kurubaklagiller ve yağlı tohumlar için hesaplanan önerileri karşılama yüzdesi kontrol grubundaki kadınlara kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Her iki cinsiyet için de ekmek-tahıl grubu besinler için hesaplanan önerileri karşılama yüzdesi vaka grubunda kontrol grubundakilere kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Çizelge 4.7. Cinsiyete göre vaka ve kontrol gruplarında besin gruplarının tüketilen ortalama porsiyon miktarları

	Tüketilen Porsiyon Miktarı							
	Erkek (n=51)				**Kadın (n=53)**			
	Vaka (n=26)	**Kontrol (n=25)**			**Vaka (n=26)**	**Kontrol (n=27)**		
Besin Grupları	**$\tilde{x}$±SS/M(IQR)**	**$\tilde{x}$±SS/M(IQR)**	**t/U**	**p**	**$\tilde{x}$±SS/M(IQR)**	**$\tilde{x}$±SS/M(IQR)**	**t/U**	**p**
Süt, yoğurt, peynir (por/gün)	1,21 ± 0,80	1,90 ± 0,90	2,860	**0,006**	1,09 ± 0,53	1,86 ± 0,74	4,248	**0,000**
Et, tavuk (por/gün)	1,40 ± 0,79	1,25 ± 0,87	-0,606	0,548	0,69 (0,66)	0,57 (0,56)	324,0	0,631*
Yumurta (por/hafta)	2,00 (2,15)	2,50 (4,25)	311,0	0,791*	1,95 ± 1,51	2,72 ± 1,43	1,908	0,062
Balık (por/hafta)	0,13 (0,50)	1,00 (0,75)	85,5	**0,000***	0,49 ± 0,53	0,78 ± 0,71	1,708	0,094
Kurubaklagiller (por/hafta)	0,73 (0,52)	2,00 (1,06)	93,5	**0,000***	0,60 (0,75)	2,00 (1,00)	165,5	**0,001***
Yağlı tohumlar (por/gün)	0,18 (0,69)	0,50 (1,07)	209,0	**0,028***	0,07 (0,14)	0,36 (0,71)	86,5	**0,000***
Ekmek-tahıl (por/gün)	9,93 ± 3,46	7,06 ± 3,88	-2,786	**0,008**	7,84 ± 2,90	4,93 ± 2,55	-3,884	**0,000**
Sebze (por/gün)	1,60 ± 0,89	2,21 ± 1,24	2,015	**0,049**	2,00 (1,63)	2,00 (2,00)	343,5	0,892*
Meyve (por/gün)	1,06 ± 1,13	2,11 ± 1,09	3,388	**0,001**	1,28 ± 0,87	1,59 ± 1,07	1,117	0,269

$\tilde{x}$±SS: Ortalama ± Standart Sapma, M (IQR): Medyan (Çeyrekler arası genişlik)

Normal dağılıma sahip nicel veriler ortalama ±standart sapma, normal dağılıma sahip olmayan nicel veriler medyan (çeyrekler arası genişlik) olarak sunulmuştur.

Normal dağılıma sahip nicel değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında "Student t testi" kullanılmıştır.

*Normal dağılıma sahip olmayan nicel değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında "Mann Whitney U" testi kullanılmıştır.

Çizelge 4.8. Cinsiyete göre vaka ve kontrol gruplarında tüketilen besin gruplarının TÜBER önerilerini karşılama miktarı (%)

	Önerileri Karşılama Miktarı (%)											
	Erkek (n=51)				**Kadın (n=53)**				**Toplam (n=104)**			
	Vaka (n=26)	**Kontrol (n=25)**			**Vaka (n=26)**	**Kontrol (n=27)**			**Vaka (n=52)**	**Kontrol (n=52)**		
Besin Grupları	**$\tilde{x}$±SS/M(IQR)**	**$\tilde{x}$±SS/M(IQR)**	**t/U**	**p**	**$\tilde{x}$±SS/M(IQR)**	**$\tilde{x}$±SS/M(IQR)**	**t/U**	**p**	**$\tilde{x}$±SS/M(IQR)**	**$\tilde{x}$±SS/M(IQR)**	**t/U**	**p**
Süt grubu	40,41 ± 26,94	63,28 ± 30,12	2,860	**0,006**	36,64 ± 17,83	61,97 ± 24,91	4,243	**0,000**	38,52 ± 22,70	62,60 ± 27,27	4,893	**0,000**
Et, tavuk	186,87 ± 106,44	167,89 ± 117,28	-0,606	0,548	91,33 (87,67)	76,00 (74,66)	324,0	0,631*	152,89 ± 108,58	130,76 ± 99,96	-1,081	0,282
Yumurta	80,00 (86,00)	100,00 (170,00)	311,0	0,791*	77,95 ± 60,72	108,89 ± 57,33	1,908	0,062	70,00 (100,00)	100,00 (87,5)	114,5	0,120*
Balık	6,50 (25,00)	50,00 (37,50)	85,5	**0,000***	24,28 ± 26,74	39,20 ± 35,94	1,708	0,094	12,50 (25,00)	50,00 (25,00)	703,0	**0,000***
Kurubaklagiller	24,17 (17,5)	66,67 (35,33)	93,5	**0,000***	28,68 ± 25,59	58,64 ± 32,80	3,698	**0,001**	23,33 (24,34)	66,67 (33,34)	518,5	**0,000***
Yağlı tohumlar	35,00 (139,00)	100,00 (215,00)	209,0	**0,028***	14,00 (28,00)	72,00 (142,00)	86,5	**0,000***	18,00 (89,50)	86,00 (155,5)	636,5	**0,000***
Ekmek-tahıl	203,83 ± 67,73	148,65 ± 80,12	-2,661	**0,011**	211,15 ± 77,23	132,23 ± 67,82	-3,957	**0,000**	207,49 ± 72,01	140,12 ± 73,71	-4,714	**0,000**
Sebze	47,53 ± 25,13	67,11 ± 35,50	2,279	**0,027**	81,53 ± 35,74	86,14 ± 50,96	0,380	0,706	64,54 ± 35,08	76,99 ± 44,83	1,578	0,118
Meyve	43,08 ± 45,51	88,51 ± 47,62	3,484	**0,001**	64,42 ± 43,63	79,50 ± 53,92	1,117	0,269	53,75 ± 45,44	83,83 ± 50,69	3,186	**0,002**

$\tilde{x}$±SS: Ortalama ± Standart Sapma, M (IQR): Medyan (Çeyrekler arası genişlik), TÜBER: Türkiye Beslenme Rehberi

Normal dağılıma sahip nicel veriler ortalama ±standart sapma, normal dağılıma sahip olmayan nicel veriler medyan (çeyrekler arası genişlik) olarak sunulmuştur.

Normal dağılıma sahip nicel değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında "Student t testi" kullanılmıştır.

*Normal dağılıma sahip olmayan nicel değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında "Mann Whitney U" testi kullanılmıştır.

Katılımcıların bazı içecekleri tüketimine ilişkin genel bilgiler Çizelge 4.9'da sunulmuştur. Vakaların %67,3'ü, kontrol grubundaki katılımcıların ise %48,1'i kola tüketmektedir. Kola tüketim oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Kola içenlerin günlük tükettiği kola miktarları (ml) açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($U=321,0$; $p=0,080$). Kontrol grubunda yer alan katılımcılar arasında maden suyu tüketenlerin oranının vaka grubunda yer alan katılımcılara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca kontrol grubunda yer alan katılımcıların günlük tükettiği enerji içeceği miktarı (ml) vaka grubunda yer alan katılımcılara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Çizelge 4.9. Cinsiyete göre vaka ve kontrol gruplarında bazı içeceklerin tüketim durumu ve miktarı

	Erkek (n=51)						**Kadın (n=53)**						**Toplam (n=104)**					
	Vaka (n=26)		**Kontrol (n=25)**				**Vaka (n=26)**		**Kontrol (n=27)**				**Vaka (n=52)**		**Kontrol (n=52)**			
İçecekler[1]	**S**	**%**	**S**	**%**	**χ2**	**p**	**S**	**%**	**S**	**%**	**χ2**	**p**	**S**	**%**	**S**	**%**	**χ2**	**p**
Gazlı içecek	19	73,1	15	60,0	0,981	0,322	16	61,5	10	37,0	3,182	0,074	35	67,3	25	48,1	3,939	**0,047**
Meyve suyu	13	50,0	17	68,0	1,705	0,192	14	53,8	11	40,7	0,913	0,339	27	51,9	28	53,8	0,039	0,844
Enerji içeceği	8	30,8	3	12,0	2,654	0,103	-	-	1	3,7	0,981	1,000*	8	15,4	4	7,7	1,507	0,220
Maden suyu	22	84,6	23	92,0	0,670	0,668*	14	53,8	22	81,5	4,643	**0,031**	36	69,2	45	86,5	4,522	**0,033**
Soğuk çay	2	7,7	3	12,0	0,267	0,668*	1	3,8	4	14,8	1,865	0,351*	3	5,8	7	13,5	1,770	0,183
Tüketim miktarı (ml/gün)[2]	**$\tilde{x}$±SS/M(IQR)**		**$\tilde{x}$±SS/M(IQR)**		**t/U**	**p**	**$\tilde{x}$±SS/M(IQR)**		**$\tilde{x}$±SS/M(IQR)**		**t/U**	**p**	**$\tilde{x}$±SS/M(IQR)**		**$\tilde{x}$±SS/M(IQR)**		**t/U**	**p**
Gazlı içecek	94,28(167,00)		42,86 (80,96)		87,5	0,056**	28,57 (135,78)		20,95 (81,20)		67,0	0,517**	57,14 (151,90)		28,57 (69,53)		321,0	0,080**
Meyve suyu	28,57 (31,19)		57,14 (57,14)		86,0	0,320**	18,33 (17,87)		28,57 (50,47)		68,0	0,647**	28,57 (43,81)		42,85 (71,55)		297,0	0,167**
Enerji içeceği	18,54 ± 10,40		65,47 ± 27,28		4,387	**0,002**	-		-		-	-	18,54 ± 10,40		51,19 ± 36,23		2,460	**0,034**
Maden suyu	90,86 ± 92,96		113,62 ± 96,19		1,045	0,424	98,91 ± 68,82		87,67 ± 103,34		-0,358	0,722	93,99 ± 83,43		100,94 ± 99,47		0,335	0,739
Soğuk çay	39,05 ± 45,79		36,98 ± 49,65		-0,047	0,966	-		-		-	-	35,55 ± 32,94		55,23 ± 61,36		0,513	0,622

$\tilde{x}$±SS: Ortalama ± Standart Sapma, M (IQR): Medyan (Çeyrekler arası genişlik), S: Sayı

[1]Birden fazla cevap olduğu için n sayısı üzerinden % hesaplanmıştır. [2]Sadece içecek türünü tüketenler üzerinden hesaplama yapılmıştır.

Normal dağılıma sahip nicel veriler ortalama ± standart sapma, normal dağılıma sahip olmayan nicel veriler medyan (çeyrekler arası genişlik) olarak sunulmuştur.

İki nitel değişkenin birbirleriyle olan ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson χ2-çapraz tabloları" veya "Fisher's Exact Test*" kullanılmıştır.

Normal dağılıma sahip nicel değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında "Student t testi" kullanılmıştır.

**Normal dağılıma sahip olmayan nicel değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında "Mann Whitney U" testi kullanılmıştır.

4.4. Katılımcıların Fiziksel Aktivite Düzeylerine İlişkin Bilgiler

Katılımcıların fiziksel aktivite düzeylerine ilişkin bilgiler Çizelge 4.10'da sunulmuştur. Her iki cinsiyet için de vaka grubunda yer alan katılımcıların PAL değeri kontrol grubunda yer alan katılımcılara kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Sedanter veya hafif aktif katılımcıların oranı vaka grubunda yer alan erkeklerde ve kadınlarda sırasıyla %23,1 ve %57,7 iken kontrol grubunda yer alan erkeklerde ve kadınlarda sırasıyla %0 ve %37 olarak bulunmuştur.

Çizelge 4.11'de NAYKH ile fiziksel aktivite arasındaki ilişki için odds oranı ve güven aralıkları sunulmuştur. Buna göre sedanter bireylere kıyasla şiddetli düzeyde aktif bireylerde NAYKH riskinin 14,7 kat daha az olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).

Çizelge 4.10. Cinsiyete göre vaka ve kontrol gruplarında fiziksel aktivite seviyeleri

	Erkek (n=51)						**Kadın (n=53)**					
	Vaka (n=26)		**Kontrol (n=25)**				**Vaka (n=26)**		**Kontrol (n=27)**			
PAL sınıfları	**S**	**%**	**S**	**%**	**χ^2**	**p**	**S**	**%**	**S**	**%**	**χ^2**	**p**
Sedanter	6	23,1	-	-			15	57,7	10	37,0		
Orta	19	73,1	22	88,0	-	-	11	42,3	13	48,1	-	-
Şiddetli	1	3,8	3	12,0			-	-	4	14,9		
	$\tilde{x}$±SS		**$\tilde{x}$±SS**		**t**	**p**	**$\tilde{x}$±SS**		**$\tilde{x}$±SS**		**t**	**p**
PAL değeri	1,78 ± 0,13		1,87 ± 0,12		2,530	**0,015**	1,69 ± 0,11		1,76 ± 0,15		2,167	**0,035**

$\tilde{x}$±SS: Ortalama ± Standart Sapma, S: Sayı, PAL: Fiziksel aktivite düzeyi
Normal dağılıma sahip nicel veriler ortalama ±standart sapma olarak sunulmuştur.
Normal dağılıma sahip nicel değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında "Student t testi" kullanılmıştır.

Çizelge 4.11. NAYKH ile fiziksel aktivite düzeyleri arasındaki ilişki için odds oranı ve güven aralıkları

Fiziksel Aktivite Düzeyi	**Odds**	**%95 Güven aralığı**		**p**
		Alt sınır	**Üst sınır**	
Sedanter	1 (Referans)			
Orta	0,408	0,166	1,001	0,050
Şiddetli	0,068	0,007	0,630	**0,018**

Lojistik regresyon

4.5. Katılımcıların Antropometrik Ölçüm, Vücut Bileşimi ve Antropometrik-Biyokimyasal İndeks Değerlerine İlişkin Bilgiler

Çizelge 4.12'de katılımcıların antropometrik ölçümlerine ilişkin bilgiler yer almaktadır. Vaka grubunun vücut ağırlığı (kg), BKİ (kg/m^2), bel çevresi (cm), kalça çevresi (cm), bel/kalça oranı, bel/boy oranı değerleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). BKİ sınıflandırması açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Vaka grubundaki katılımcılar arasında birinci ve ikinci derece obezite, kontrol grubundaki katılımcılar arasında ise normal kiloluluk ve hafif şişmanlık yaygın olarak görülmektedir. NAYKH varlığı BKİ artışıyla birlikte giderek artmaktadır. İkinci derece obez bireylerde tekrar düşme görülmekle birlikte lineerlik açısından bu artış yine de anlamlıdır ($\chi^2=21,20$; SD= 1; $p<0,001$).

Erkeklerde bel/kalça oranı bakımından vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Kadınlarda ise bel/kalça oranı sınıflandırması açısından vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.13'te katılımcıların vücut bileşimi ile antropometrik ve biyokimyasal indeks değerlerine ilişkin bilgiler yer almaktadır. Vaka grubunun vücut yağ kütlesi (kg), vücut yağ oranı (%), yağsız vücut kütlesi (kg) ve kemik kütlesi (kg) değerleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Vücut su oranı (%) ve yağsız vücut kütlesi oranı (%) ise vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Katılımcıların antropometrik ve biyokimyasal indeks değerleri incelendiğinde vaka grubunda çalışmada kullanılan bütün indeks değerlerinin kontrol grubundakilere kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur($p<0,001$).

Çizelge 4.12. Cinsiyete göre vaka ve kontrol gruplarında antropometrik ölçümlerin ortalaması ve antropometrik ölçümlerine göre dağılımı

	Erkek (n=51)						**Kadın (n=53)**						**Toplam (n=104)**					
	Vaka (n=26)		**Kontrol (n=25)**				**Vaka (n=26)**		**Kontrol (n=27)**				**Vaka (n=52)**		**Kontrol (n=52)**			
Antropometrik ölçümler	$\tilde{x}$±SS		$\tilde{x}$±SS		t	p	$\tilde{x}$±SS		$\tilde{x}$±SS		t	p	$\tilde{x}$±SS		$\tilde{x}$±SS		t	p
Boy uzunluğu (m)	1,75 ± 0,08		1,73 ± 0,07		-1,227	0,226	1,58 ± 0,05		1,61 ± 0,05		2,202	**0,032**	1,66 ± 0,11		1,66 ± 0,08		0,058	0,954
Vücut ağırlığı (kg)	98,26 ± 18,82		84,11 ± 17,90		-2,749	**0,008**	92,07 ± 17,22		74,30 ± 15,26		-3,980	**0,000**	95,16 ± 18,13		79,01 ± 17,15		-4,666	**0,000**
BKİ (kg/m^2)	31,66 ± 4,54		28,06 ± 5,50		-2,551	**0,014**	36,79 ± 6,40		28,55 ± 6,00		-4,835	**0,000**	34,22 ± 6,08		28,31 ± 5,72		-5,108	**0,000**
Bel çevresi (cm)	109,88 ± 11,61		98,84 ± 13,71		-3,108	**0,003**	108,11 ± 13,58		91,48 ± 10,11		-5,070	**0,000**	109,00 ± 12,54		95,02 ± 12,42		-5,710	**0,000**
Kalça çevresi (cm)	111,57 ± 8,85		103,76 ± 8,53		-3,208	**0,002**	121,26 ± 11,81		108,18 ± 9,57		-4,437	**0,000**	116,42 ± 11,43		106,05 ± 9,27		-5,077	**0,000**
Bel/kalça	0,98 ± 0,05		0,95 ± 0,09		-1,525	0,134	0,88 ± 0,06		0,84 ± 0,04		-2,980	**0,004**	0,93 ± 0,07		0,89 ± 0,08		-2,513	**0,014**
Bel/boy	0,62 ± 0,06		0,57 ± 0,08		-2,774	**0,008**	0,68 ± 0,08		0,57 ± 0,06		-5,281	**0,000**	0,65 ± 0,07		0,57 ± 0,07		-5,569	**0,000**
BKİ Sınıflandırması	**S**	**%**	**S**	**%**	**χ^2**	**p**	**S**	**%**	**S**	**%**	**χ^2**	**p**	**S**	**%**	**S**	**%**	**χ^2**	**p**
Normal	1	3,8	8	32,0			2	7,7	10	37,0			3	5,8	18	34,6		
Hafif şişman	9	34,6	12	48,0			2	7,7	7	25,9			11	21,2	19	36,5		
Birinci derece obez	11	42,4	2	8,0	-	-	5	19,2	7	25,9	-	-	16	30,7	9	17,3	24,06	**0,000**
İkinci derece obez	4	15,4	1	4,0			9	34,6	2	7,4			13	25,0	3	5,8		
Üçüncü derece obez	1	3,8	2	8,0			8	30,8	1	3,8			9	17,3	3	5,8		
Bel çevresi sınıflandırması																		
Normal	1	3,8	11	44,0			1	3,8	2	7,4			2	3,8	13	25,0		
Riskli	6	23,1	7	28,0	13,93	**0,001**	1	3,8	10	37,0	-	-	7	13,5	17	32,7	19,02	**0,000**
Yüksek riskli	19	73,1	7	28,0			24	92,4	15	55,6			43	82,7	22	42,3		
Bel/kalça sınıflandırması																		
Normal	1	3,8	8	32,0	6,95	**0,011***	9	34,6	15	55,6	2,34	0,126	10	19,2	23	44,2	7,50	**0,006**
Riskli	25	96,2	17	68,0			17	65,4	12	44,4			42	80,8	29	55,8		
Bel/boy sınıflandırması																		
Risk yok	1	3,8	6	24,0			1	3,8	3	11,1			2	3,8	9	17,3		
Sağlık riski	6	23,1	11	44,0	-	-	4	15,4	13	48,1	-	-	10	19,2	24	46,2	17,69	**0,000**
Yüksek sağlık riski	19	73,1	8	32,0			21	80,8	11	40,8			40	77,0	19	36,5		

$\tilde{x}$±SS: Ortalama ± Standart Sapma, S: Sayı, BKİ: Beden kütle indeksi, İki nitel değişkenin birbirleriyle olan ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson χ2-çapraz tabloları" veya "Fisher's Exact Test*" kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip nicel değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında "Student t testi" kullanılmıştır.

Çizelge 4.13. Cinsiyete göre vaka ve kontrol gruplarında vücut bileşimi, antropometrik indeks ve biyokimyasal indeksler

	Erkek (n=51)				**Kadın (n=53)**				**Toplam (n=104)**			
	Vaka (n=26)	**Kontrol (n=25)**			**Vaka (n=26)**	**Kontrol (n=27)**			**Vaka (n=52)**	**Kontrol (n=52)**		
Vücut bileşimi	**$\tilde{x}$±SS/M(IQR)**	**$\tilde{x}$±SS/ M(IQR)**	**t/U**	**p**	**$\tilde{x}$±SS/ M(IQR)**	**$\tilde{x}$±SS/ M(IQR)**	**t**	**p**	**$\tilde{x}$±SS/ M(IQR)**	**$\tilde{x}$±SS/ M(IQR)**	**t/U**	**p**
Vücut yağ (kg)	28,99 ± 10,67	20,93 ± 10,34	-2,739	**0,009**	41,79 ± 12,67	28,01 ± 11,02	-4,228	**0,000**	35,39 ± 13,27	24,60 ± 11,18	-4,480	**0,000**
Vücut yağ (%)	28,54 ± 6,52	23,76 ± 7,05	-2,510	**0,015**	44,33 ± 6,61	36,39 ± 7,34	-4,135	**0,000**	36,44 ± 10,28	30,32 ± 9,56	-3,140	**0,002**
Yağsız VK (kg)	69,27 ± 9,28	63,18 ± 8,94	-2,387	**0,021**	50,27 ± 5,45	46,28 ± 4,85	-2,820	**0,007**	59,77 ± 12,19	54,40 ± 11,05	-2,352	**0,021**
Yağsız VK (%)	71,46 ± 6,53	76,23 ± 7,05	2,506	**0,016**	55,67 ± 6,61	63,61 ± 7,32	4,134	**0,000**	63,56 ± 10,29	69,67 ± 9,55	3,138	**0,002**
Vücut su (%)	50,70 ± 4,72	53,71 ± 4,23	2,390	**0,021**	40,31 ± 3,71	45,45 ± 4,31	4,639	**0,000**	45,51 ± 6,72	49,42 ± 5,93	3,146	**0,002**
Kemik kütlesi(kg)	3,42 ± 0,42	3,19 ± 0,38	-2,046	**0,046**	2,55 ± 0,26	2,36 ± 0,24	-2,763	**0,008**	2,99 ± 0,56	2,75 ± 0,52	-2,152	**0,034**
İndeksler												
FMİ	9,28 ± 3,06	6,99 ± 3,42	-2,512	**0,015**	16,68 ± 4,95	10,78 ± 4,30	-4,638	**0,000**	12,98 ± 5,53	8,96 ± 4,31	-4,134	**0,000**
BMIfat	2,32 ± 0,39	2,00 ± 0,43	-2,692	**0,010**	2,86 ± 0,46	2,28 ± 0,46	-4,553	**0,000**	2,59 ± 0,50	2,15 ± 0,46	-4,604	**0,000**
HSİ	46,74 ± 6,98	37,60 ± 7,08	-4,636	**0,000**	49,20 ± 6,60	38,46 ± 6,46	-5,978	**0,000**	47,97 ± 6,84	38,05 ± 6,72	-7,457	**0,000**
FLD	40,78 ± 5,74	33,81 ± 7,00	-3,895	**0,000**	43,13 ± 6,34	33,03 ± 6,58	-5,683	**0,000**	41,95 ± 6,10	33,40 ± 6,73	-6,783	**0,000**
VAİ	2,53 (3,23)	1,52 (0,88)	149,0	**0,001***	2,96 ± 1,37	1,55 ± 0,94	-4,362	**0,000**	2,60 (2,44)	1,35 (0,83)	513,5	**0,000***
FSİ	12,67 (10,32)	6,51 (4,83)	128,0	**0,000***	11,00 ± 3,81	4,55 ± 4,24	-5,805	**0,000**	11,53 (7,61)	5,40 (5,54)	437,0	**0,000***
LAP	108,15 (69,38)	43,37 (36,80)	113,0	**0,000***	88,86 ± 30,50	43,33 ± 31,59	-5,333	**0,000**	96,97 (58,99)	38,87 (36,57)	419,0	**0,000***
FyM	0,41 ± 0,12	0,32 ± 0,12	-2,506	**0,016**	0,82 ± 0,19	0,59 ± 0,18	-4,304	**0,000**	0,61 ± 0,26	0,46 ± 0,20	-3,266	**0,001**
BAİ	29,97 ± 3,65	27,69 ± 3,99	-2,128	**0,038**	43,14 ± 6,41	35,23 ± 5,45	-4,842	**0,000**	36,56 ± 8,42	31,61 ± 6,09	-3,433	**0,001**

$\tilde{x}$±SS: Ortalama ± Standart Sapma, M (IQR): Medyan (Çeyrekler arası genişlik), S: Sayı, Yağsız VK: Yağsız vücut kütlesi, BKİ: Beden kütle indeksi, FMİ: Yağ kütle indeksi, BMIfat: Yağ kütlesi için ayarlanmış BKİ, HSİ: Hepatik steatoz indeksi, FLD: Yağlı karaciğer indeksi, VAİ: Viseral adipozite indeksi, FSİ: Framingham steatoz indeksi, LAP: Lipid birikim ürünü, BAİ: Vücut adipozite indeksi,

Normal dağılıma sahip nicel değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında "Student t testi" kullanılmıştır.

*Normal dağılıma sahip olmayan nicel değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında "Mann Whitney U" testi kullanılmıştır.

Çizelge 4.14'te NAYKH ile antropometrik ölçüm ve indeksler arasındaki ilişki için odds oranı ve güven aralıkları yer almaktadır. Lojistik regresyon analizine göre erkeklerde vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, vücut yağ kütlesi, vücut yağ oranı, yağsız vücut kütlesi, FMİ, BMIfat, HSİ, FLD, FyM indeksi ve BAİ NAYKH riski ile istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif ilişkiye sahip bulunmuştur ($p<0,05$). İkinci derece obez erkeklerde normal BKİ değerine sahip erkeklere göre NAYKH riski 32 kat daha fazla bulunmuştur ($p<0,05$). Bel/kalça oranı 0,9 ve üzerinde olan erkeklerde ise NAYKH riski bel/kalça oranı normal aralıkta olan erkeklere göre 11,76 kat daha fazla bulunmuştur ($p<0,05$). Erkeklerde vücut su oranı ve yağsız vücut kütlesi oranı NAYKH riski ile istatistiksel olarak anlamlı bir negatif ilişkiye sahip bulunmuştur ($p<0,05$). Erkeklerde kemik kütlesi, VAİ, FSİ ve LAP ile NAYKH riski arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Kadınlarda vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, vücut yağ kütlesi, vücut yağ oranı, yağsız vücut kütlesi, kemik kütlesi, FMİ, BMIfat, HSİ, FLD, VAİ, FSİ, LAP, FyM indeksi ve BAİ NAYKH riski ile istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif ilişkiye sahip bulunmuştur ($p<0,05$). BKİ'deki 1 birimlik artışın NAYKH görülme riskini 1,229 kat arttırdığı bulunmuştur ($p<0,05$). Vücut su oranı ve yağsız vücut kütlesi oranı ise NAYKH riski ile istatistiksel olarak anlamlı bir negatif ilişkiye sahip bulunmuştur ($p<0,05$). Kadınlarda bel/kalça oranı veya bel/boy oranı sınıflandırması ile NAYKH riski arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Çizelge 4.14. NAYKH ile antropometrik ölçüm ve indeksler arasındaki ilişki için odds oranı ve güven aralıkları

	Erkek (n=51)				Kadın(n=53)			
	Odds	%95 Güven aralığı		p	Odds	%95 Güven aralığı		p
		Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır	
Antropometrik ölçümler								
Vücut ağırlığı (kg)	1,044	1,009	1,080	**0,014**	1,070	1,026	1,115	**0,002**
BKİ (kg/m^2)	1,159	1,022	1,314	**0,021**	1,229	1,095	1,380	**0,000**
BKİ Sınıflandırması								
Normal	1 (Referans)				1 (Referans)			
Hafif şişman	6,000	0,632	57,004	0,119	1,429	0,161	12,701	0,749
Birinci derece obez	44,000	3,376	573,409	**0,004**	3,571	0,532	23,953	0,190
İkinci derece obez	32,000	1,561	656,054	**0,025**	22,500	2,603	194,506	**0,005**
Üçüncü derece obez	4,000	0,167	95,756	0,392	40,000	3,049	524,834	**0,005**
Bel çevresi (cm)	1,071	1,019	1,126	**0,007**	1,122	1,054	1,194	**0,000**
Kalça çevresi (cm)	1,114	1,031	1,203	**0,006**	1,114	1,047	1,186	**0,001**
Bel/kalça sınıflandırması								
Normal	1 (Referans)				1 (Referans)			
Riskli	11,765	1,346	102,858	**0,026**	2,361	0,779	7,155	0,129
Bel/boy sınıflandırması								
Risk yok	1 (Referans)				1 (Referans)			
Sağlık riski	3,27	0,316	33,943	0,320	0,923	0,074	11,535	0,950
Yüksek sağlık riski	14,25	1,469	138,271	**0,022**	5,727	0,531	61,749	0,150
Vücut bileşimi								
Vücut yağ kütlesi (kg)	1,079	1,015	1,146	**0,015**	1,101	1,040	1,165	**0,001**
Vücut yağ (%)	1,116	1,015	1,227	**0,023**	1,177	1,066	1,299	**0,001**
Yağsız vücut kütlesi (kg)	1,080	1,008	1,157	**0,029**	1,171	1,034	1,327	**0,013**
Yağsız vücut kütlesi (%)	0,896	0,815	0,985	**0,024**	0,850	0,770	0,938	**0,001**
Vücut su (%)	0,851	0,736	0,985	**0,030**	0,726	0,603	0,874	**0,001**
Kemik kütlesi (kg)	4,369	0,972	19,636	0,054	22,562	1,866	272,793	**0,014**
İndeksler								
Yağ kütle indeksi (FMİ)	1,257	1,032	1,531	**0,023**	1,303	1,122	1,514	**0,001**
BMIfat	6,603	1,419	30,724	**0,016**	13,543	3,043	60,282	**0,001**
Hepatik steatoz indeksi (HSİ)	1,190	1,078	1,312	**0,001**	1,252	1,116	1,406	**0,000**
Yağlı karaciğer indeksi (FLD)	1,180	1,065	1,307	**0,002**	1,251	1,113	1,406	**0,000**
Viseral adipozite indeksi (VAİ)	1,121	0,930	1,352	0,231	3,371	1,615	7,037	**0,001**
Framingham steatoz indeksi (FSİ)	1,059	0,982	0,141	0,135	1,453	1,193	1,771	**0,000**
Lipid birikim ürünü (LAP)	1,007	0,997	1,017	0,160	1,044	1,021	1,068	**0,000**
FyM	377,380	2,254	63179,844	**0,023**	384,951	11,664	12705,181	**0,001**
Vücut adipozite indeksi (BAİ)	1,177	1,002	1,383	**0,047**	1,261	1,106	1,437	**0,001**

Lojistik regresyon, BMIfat:Yağ kütlesi için ayarlanmış BKİ

Çalışmada kullanılan antropometrik ölçüm ve indekslerin NAYKH varlığını saptamadaki öngörücü gücü ve cinsiyete özgü eşik değerleri alıcı işletim karakteristiği (ROC) analizi kullanılarak belirlenmiştir (Çizelge 4.15 ve 4.16). Kadınlarda çalışmada kullanılan tüm antropometrik ölçüm ve indeksler için eğri altında kalan alanların tanısal değersizlik olan 0,50 değerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı oldukları saptanmıştır ($p<0,05$). Dolayısıyla bu indekslerin NAYKH'nı tanılamada istatistiksel olarak değerli oldukları söylenebilir. Tanısal değeri olan bu indeksleri birbiriyle kıyasladığımızda ise LAP kadınlar için doğruluk oranı (duyarlılık ve seçicilik ortalaması) en yüksek olan indekstir. Kadınlarda LAP'ın 50,04 eşik değeri için pozitif prediktif değeri %80,6; negatif prediktif değeri %91,3 olarak bulunmuştur.

Erkeklerde bel/kalça oranı için eğri altında kalan alanın güven aralığı tanısal değersizlik olan 0,50 değerini içerdiği için bel/kalça oranının NAYKH varlığını saptamadaki öngörücü gücü istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0,05$). Bel/kalça oranı dışında kalan antropometrik ölçüm ve indeksler ise NAYKH'nı tanılamada istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Bu antropometrik ölçüm ve indeksler içerisinde HSİ'nin en yüksek doğruluk oranına sahip olduğu bulunmuştur. Erkeklerde HSİ'nin 41,07 eşik değeri için pozitif prediktif değeri 81,4; negatif prediktif değeri %83,3 olarak bulunmuştur.

Çizelge 4.15. Erkeklerde NAYKH varlığını tahmin etmek için antropometrik ölçüm ve indekslerin ROC analizine göre değerlendirilmesi

Antropometrik ölçüm ve indeksler	Eğri altında kalan alan	Standart hata	p	%95 Güven Aralığı		Eşik değeri	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)
				En düşük	En yüksek			
Beden kütle indeksi (BKİ) (kg/m^2)	0,748	0,073	**0,002**	0,605	0,891	29,05	69,2	68,0
Bel çevresi (cm)	0,759	0,073	**0,001**	0,616	0,902	101,5	76,9	72,0
Bel/kalça	0,631	0,084	0,109	0,465	0,796	0,96	61,5	60,0
Bel/boy	0,740	0,074	**0,003**	0,595	0,885	0,59	73,1	68,0
Vücut yağ (%)	0,722	0,075	**0,006**	0,576	0,869	26,35	73,1	68,0
FyM indeksi	0,718	0,075	**0,007**	0,571	0,866	0,34	76,9	64,0
Yağ kütle indeksi (FMİ)	0,742	0,073	**0,003**	0,598	0,886	6,83	84,6	64,0
Yağ kütlesi için ayarlanmış BKİ (BMIfat)	0,751	0,072	**0,002**	0,609	0,892	2,09	73,1	68,0
Vücut adipozite indeksi (BAİ)	0,671	0,076	**0,036**	0,522	0,820	29,42	61,5	68,0
Viseral adipozite indeksi (VAİ)	0,771	0,067	**0,001**	0,639	0,902	1,91	73,1	76,0
Lipid birikim ürünü (LAP)	0,826	0,062	**0,000**	0,704	0,948	63,61	80,8	80,0
Hepatik steatoz indeksi (HSİ)	0,815	0,064	**0,000**	0,689	0,941	41,07	84,6	80,0
Yağlı karaciğer hastalığı (FLD) indeksi	0,795	0,071	**0,000**	0,656	0,934	37,35	80,8	80,0
Framingham steatoz indeksi (FSİ)	0,803	0,065	**0,000**	0,676	0,930	8,23	84,6	76,0

Çizelge 4.16. Kadınlarda NAYKH varlığını tahmin etmek için antropometrik ölçüm ve indekslerin ROC analizine göre değerlendirilmesi

Antropometrik ölçüm ve indeksler	Eğri altında kalan alan	Standart hata	p	%95 Güven Aralığı		Eşik değeri	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)
				En düşük	En yüksek			
Beden kütle indeksi (BKİ) (kg/m^2)	0,839	0,058	**0,000**	0,726	0,952	33,70	80,8	88,9
Bel çevresi (cm)	0,850	0,056	**0,000**	0,740	0,959	103,00	80,8	85,2
Bel/kalça	0,717	0,071	**0,007**	0,578	0,855	0,85	65,4	63,0
Bel/boy	0,858	0,053	**0,000**	0,754	0,961	0,64	73,1	81,5
Vücut yağ (%)	0,801	0,064	**0,000**	0,676	0,925	41,45	80,8	77,8
FyM indeksi	0,801	0,064	**0,000**	0,676	0,925	0,70	80,8	77,8
Yağ kütle indeksi (FMİ)	0,818	0,061	**0,000**	0,699	0,938	14,59	76,9	88,9
Yağ kütlesi için ayarlanmış BKİ (BMIfat)	0,821	0,060	**0,000**	0,703	0,940	2,71	76,9	88,9
Vücut adipozite indeksi (BAİ)	0,826	0,057	**0,000**	0,715	0,937	39,71	73,1	81,5
Viseral adipozite indeksi (VAİ)	0,843	0,055	**0,000**	0,735	0,951	1,68	92,3	74,1
Lipid birikim ürünü (LAP)	0,862	0,053	**0,000**	0,758	0,966	50,04	96,2	77,8
Hepatik steatoz indeksi (HSİ)	0,875	0,048	**0,000**	0,781	0,970	41,67	92,3	77,8
Yağlı karaciğer hastalığı (FLD) indeksi	0,858	0,052	**0,000**	0,755	0,960	38,48	80,8	85,2
Framingham steatoz indeksi (FSİ)	0,875	0,050	**0,000**	0,776	0,973	7,09	84,6	81,5

4.6. Katılımcıların Biyokimyasal Bulgularına İlişkin Bilgiler

Çizelge 4.17'de katılımcıların biyokimyasal bulguları yer almaktadır. Erkeklerde açlık insülin, HOMA-IR değeri, total kolesterol, trigliserit, ALT, AST ve ferritin değerleri vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). HDL kolesterol ve AST/ALT oranı ise vaka grubunda yer alan erkeklerde kontrol grubundakilere kıyasla anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Açlık kan şekeri değeri açısından vaka ve kontrol grubunda yer alan erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Kadınlarda açlık kan şekeri, açlık insülin, HOMA-IR değeri, total kolesterol, trigliserit, ALT, AST ve ferritin değerleri vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). HDL kolesterol ve AST/ALT oranı ise vaka grubunda yer alan kadınlarda kontrol grubundakilere kıyasla anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Çizelge 4.17. Cinsiyete göre vaka ve kontrol gruplarında bazı biyokimyasal bulgular

	Erkek (n=51)				**Kadın (n=53)**				**Toplam (n=104)**			
	Vaka (n=26)	**Kontrol (n=25)**			**Vaka (n=26)**	**Kontrol (n=27)**			**Vaka (n=52)**	**Kontrol (n=52)**		
Biyokimyasal ölçümler	**$\tilde{x}$±SS/M(IQR)**	**$\tilde{x}$±SS/ M(IQR)**	**t/U**	**p**	**$\tilde{x}$±SS/ M(IQR)**	**$\tilde{x}$±SS/ M(IQR)**	**t/U**	**p**	**$\tilde{x}$±SS/ M(IQR)**	**$\tilde{x}$±SS/ M(IQR)**	**t/U**	**p**
AKŞ (mg/dL)	106,5 (15,5)	102,0 (10,5)	274,0	0,336*	102,5 (28,0)	96,0 (12,0)	171,0	**0,001***	105,0 (17,5)	99,0 (13,5)	916,5	**0,005***
İnsülin (µU/mL)	10,4 (7,1)	7,3 (5,9)	215,0	**0,038***	10,7 (5,6)	7,9 (6,8)	235,5	**0,040***	10,6 (6,3)	7,8 (6,1)	901,0	**0,003***
HOMA-IR	2,9 (2,0)	2,2 (2,0)	229,5	0,069*	3,3 (2,6)	2,1 (1,9)	188,0	**0,004***	3,2 (2,2)	2,1 (1,9)	835,5	**0,001***
Total-K (mg/dL)	212,00 ± 44,61	192,80 ± 50,33	-1,443	0,155	205,61 ± 34,32	184,77 ± 31,75	-2,296	**0,026**	208,80 ± 39,54	188,63 ± 41,50	-2,538	**0,013**
HDL-K (mg/dL)	40,68 ± 10,17	47,59 ± 10,09	2,435	**0,019**	48,60 ± 9,12	58,93 ± 8,30	4,312	**0,000**	44,64 ± 10,37	53,48 ± 10,76	4,264	**0,000**
Trigliserit (mg/dL)	174,3 (152,6)	122,2 (66,5)	153,5	**0,001***	163,30 ± 54,53	103,45 ± 50,83	-4,134	**0,000**	161,4 (107,6)	104,0 (71,3)	597,5	**0,000***
ALT (U/L)	52,6 (42,2)	24,3 (10,0)	53,5	**0,000***	29,5 (26,2)	15,2 (7,0)	135,5	**0,000***	40,4 (40,1)	19,3 (13,2)	443,0	**0,000***
AST (U/L)	29,3 (16,2)	20,5 (6,2)	115,5	**0,000***	24,0 (19,1)	15,0 (4,7)	139,5	**0,000***	25,8 (15,7)	17,5 (7,4)	544,5	**0,000***
AST/ALT	0,58 ± 0,15	0,90 ± 0,21	6,037	**0,000**	0,88 ± 0,25	1,05 ± 0,14	2,845	**0,006**	0,73 ± 0,26	0,98 ± 0,19	5,375	**0,000**
Ferritin (ng/mL)	170,5 (172,5)	72,9 (73,2)	171,0	**0,004***	36,4 (56,1)	18,4 (16,3)	253,5	0,083*	86,6 (141,9)	35,1 (59,6)	935,0	**0,007***

$\tilde{x}$±SS: Ortalama ± Standart Sapma, M (IQR): Medyan (Çeyrekler arası genişlik), AKŞ: Açlık kan şekeri, HOMA-IR: Homeostatik model değerlendirme indeksi, Total-K: Total kolesterol, HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, ALT: Alanin aminotransaminaz, AST: Aspartat aminotransaminaz, Normal dağılıma sahip nicel değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında "Student t testi" kullanılmıştır. *Normal dağılıma sahip olmayan nicel değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında "Mann Whitney U" testi kullanılmıştır.

4.7. Katılımcıların Enerji ve Besin Ögesi Alımına İlişkin Bilgiler

Çizelge 4.18'de katılımcıların besin tüketim kayıtlarına göre diyetle aldıkları enerji ve besin ögesi miktarlarına dair veriler yer almaktadır.

Erkeklerde günlük diyetle alınan enerji (kcal), karbonhidrat (gr), fruktoz (gr), sakkaroz (gr), posa (gr), protein (gr), yağ (gr, %) miktarları açısından vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Vaka grubunda yer alan erkeklerde kontrol grubunda yer alan erkeklere kıyasla karbonhidratların enerji alımındaki payı anlamlı düzeyde yüksek, proteinlerin enerji alımındaki payı ise anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Günlük diyetle alınan A vitamini, karoten, K vitamini, riboflavin, toplam folat, C vitamini, potasyum, kalsiyum miktarı ve kalsiyum/magnezyum oranı vaka grubunda yer alan erkeklerde kontrol grubunda yer alanlara kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Vaka grubunda yer alan kadınlarda günlük diyetle alınan enerji (kcal), karbonhidrat (gr), sakkaroz (gr) miktarı ve karbonhidratların enerji alımındaki oranı (%) kontrol grubunda yer alan kadınlara kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Proteinlerin, yağların, omega-3, omega-6 yağ asitlerinin, tekli ve çoklu doymamış yağ asitlerinin enerji alımındaki payı (%) ile 1000 kcal enerji alımı başına tüketilen posa miktarı (gr) vaka grubunda yer alan kadınlarda kontrol grubunda yer alan kadınlarla kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Erkeklerin aksine kadınlarda diyetle alınan A vitamini, karoten, K vitamini, riboflavin, toplam folat, potasyum, kalsiyum miktarları ve kalsiyum/magnezyum oranı açısından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). İncelenen vitamin ve mineraller içerisinde kadınlarda sadece diyetle alınan C vitamini miktarı vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Çizelge 4.18. Cinsiyete göre vaka ve kontrol gruplarında diyetle alınan günlük enerji ve besin ögesi miktarları

	Erkek (n=51)				**Kadın (n=53)**				**Toplam (n=104)**			
	Vaka (n=26)	**Kontrol (n=25)**			**Vaka (n=26)**	**Kontrol (n=27)**			**Vaka (n=52)**	**Kontrol (n=52)**		
Enerji ve besin ögeleri	**$\tilde{x}$±SS/M(IQR)**	**$\tilde{x}$±SS/ M(IQR)**	**t/U**	**p**	**$\tilde{x}$±SS/ M(IQR)**	**$\tilde{x}$±SS/ M(IQR)**	**t/U**	**p**	**$\tilde{x}$±SS/ M(IQR)**	**$\tilde{x}$±SS/ M(IQR)**	**t/U**	**p**
Enerji (kcal)	2247,7 ± 601,4	2112,11 ± 584,5	-0,817	0,418	1955,9 ± 472,9	1570,2 ± 443,3	-3,065	**0,003**	2101,8 ± 555,5	1830,7 ± 579,4	-2,436	**0,017**
Su (ml)	1548,7 ± 952,2	1682,6 ± 728,2	0,563	0,576	883,3 (666,6)	1333 (867,0)	277,5	0,191*	1348,7 ±901,9	1549,1 ± 890,8	1,140	0,257
Karbonhidrat (gr)	297,4 ± 113,1	247,1 ± 95,3	-1,716	0,092	260,7 ± 78,7	175,6 ± 56,4	-4,538	**0,000**	279,1 ± 98,2	210,0 ± 84,8	-3,840	**0,000**
Karbonhidrat (%)	53,2 ± 8,9	47,0 ± 10,2	-2,318	**0,025**	53,9 ± 7,2	45,4 ± 6,2	-4,557	**0,000**	53,5 ± 8,0	46,2 ± 8,3	-4,582	**0,000**
Fruktoz (gr)	10,6 ± 6,7	14,7 ± 8,0	1,974	0,054	8,8 (4,0)	9,2 (8,8)	343,0	0,887*	8,5 (5,4)	10,6 (12,5)	1114,5	0,123*
Sakkaroz (gr)	47,1 (33,5)	30,2 (34,0)	230,5	0,075*	51,9 ± 27,4	27,7 ± 20,5	-3,650	**0,001**	49,3 (34,9)	27,1 (29,8)	780,5	**0,000***
Posa (gr)	24,3 ± 8,9	25,2 ± 8,3	0,355	0,724	21,1 ± 6,1	20,8 ± 9,3	-0,173	0,863	22,7 ± 7,7	22,8 ± 9,0	0,096	0,924
Posa (gr/1000 kcal)	10,7 ± 2,4	12,0 ± 2,8	1,773	0,082	10,9 ± 2,3	13,1 ± 3,8	2,503	**0,016**	10,8 ± 2,3	12,6 ± 3,4	3,087	**0,003**
Protein (gr)	81,1 ± 23,1	85,9 ± 23,6	0,725	0,472	68,3 ± 17,7	63,3 ± 22,2	-0,905	0,369	74,7 ± 21,4	74,1 ± 25,4	-0,123	0,902
Protein (%)	14,9 ± 2,6	16,9 ± 3,0	2,475	**0,017**	15,0 (2,0)	16,0 (4,0)	176,5	**0,002***	15,0 (3,0)	16,0 (3,0)	791,0	**0,000***
Yağ (gr)	78,6 ± 22,1	83,9 ± 29,4	0,722	0,474	68,4 ± 17,9	66,2 ± 20,5	-0,402	0,689	70,4 (25,0)	69,0 (31,7)	1299,5	0,733*
Yağ (%)	31,9 ± 7,7	36,0 ± 9,0	1,755	0,086	31,6 ± 7,1	37,8 ± 6,4	3,369	**0,001**	31,7 ± 7,3	36,9 ± 7,7	3,526	**0,001**
DYA (gr)	30,6 ± 11,3	32,4 ± 8,6	0,605	0,548	28,12 ± 7,7	25,8 ± 8,4	-1,018	0,313	29,3 ± 9,6	28,9 ± 9,0	-0,220	0,827
DYA (%)	12,6 ± 4,1	14,3 ± 4,2	1,495	0,141	13,2 ± 3,5	14,9 ± 3,3	1,834	0,073	12,8 ± 3,8	14,6 ± 3,7	2,355	**0,020**
TDYA (gr)	25,5 (12,8)	29,4 (13,8)	310,0	0,777*	22,8 ± 6,3	23,0 ± 7,3	0,104	0,918	24,8 (8,7)	25,2 (13,1)	1339,5	0,935*
TDYA (%)	11,4 ± 2,9	13,1 ± 4,5	1,600	0,116	10,6 ± 2,4	13,2 ± 2,3	3,896	**0,000**	11,0 ± 2,7	13,1 ± 3,5	3,489	**0,001**
ÇDYA (gr)	13,2 (4,9)	13,4 (8,2)	316,5	0,873*	10,8 (5,4)	11,0 (5,9)	348,0	0,957*	12,6 (5,3)	11,9 (6,4)	1301,5	0,743*
ÇDYA (%)	5,7 ± 1,7	6,1 ± 2,3	0,783	0,438	5,0 (2,0)	6,6 (2,4)	189,0	**0,004***	5,2 (2,0)	6,2 (2,4)	956,0	**0,010***
Kolesterol (mg)	356,5 ± 141,7	414,2 ± 162,7	1,350	0,183	306,2 ± 121,9	326,6 ± 127,8	0,596	0,554	331,3 ± 133,3	368,7 ± 150,7	1,338	0,184
Omega 3 (mg)	1,5 (0,6)	1,5 (1,3)	269,0	0,289*	1,3 (0,6)	1,4 (0,9)	306,5	0,427*	1,4 (0,6)	1,4 (0,9)	1160,0	0,210*
Omega 3 (%)	0,59 (0,50-0,69)	0,64 (0,55-1,13)	224,0	0,057*	0,60 (0,48-0,76)	0,82 (0,62-1,00)	177,0	**0,002***	0,60 (0,49-0,70)	0,74 (0,52)	787,0	**0,000***
Omega 6 (mg)	11,6 (4,8)	11,2 (7,1)	297,0	0,598*	9,7 ± 3,8	10,3 ± 5,3	0,420	0,677	10,8 (4,6)	9,9 (5,2)	1272,5	0,605*
Omega 6 (%)	4,8 ± 1,6	5,1 ± 2,1	0,506	0,615	4,4 ± 1,4	5,9 ± 2,4	2,499	**0,016**	4,6 ± 1,5	5,5 ± 2,2	2,200	**0,030**
Omega 6/omega 3	8,4 ± 3,4	6,9 ± 3,1	-1,805	0,077	7,5 ± 3,0	6,8 ± 2,3	-0,975	0,334	8,0 ± 3,2	6,8 ± 2,6	-2,030	**0,045**
EPA (gr)	0,70 ± 0,25	0,66 ± 0,21	-0,661	0,512	0,59 ± 0,22	0,51 ± 0,22	-1,385	0,172	0,64 ±0,24	0,58 ± 0,22	-1,445	0,151
DHA (gr)	0,3 (0,1)	0,3 (0,1)	295,0	0,553*	0,2 (0,1)	0,2 (0,2)	306,0	0,403*	0,3 (0,1)	0,2 (0,1)	1347,0	0,973*
AA (gr)	0,55 ± 0,17	0,48 ± 0,16	-1,455	0,152	0,45 ± 0,18	0,36 ± 0,18	-1,756	0,085	0,50 ± 0,18	0,42 ± 0,18	-2,257	**0,026**
A vitamini (µg)	693,3 (387,3)	1010,3 (123,8)	158,0	**0,002***	750,1 (492,1)	851,5 (392,8)	314,0	0,510*	728,3 (395,8)	931,3 (449,4)	928,0	**0,006***
Karoten (mg)	1,4 (0,8)	2,5 (1,2)	139,0	**0,000***	2,1 (2,7)	2,8 (3,2)	302,5	0,388*	1,6 (2,0)	2,6 (1,5)	911,0	**0,004***

$\tilde{x}$±SS: Ortalama ± Standart Sapma, M (IQR): Medyan (Çeyrekler arası genişlik), DYA: Doymuş yağ asitleri, TDYA: Tekli doymamış yağ asitleri, ÇDYA: Çoklu doymamış yağ asitleri, EPA: Eikosopentaenoik Asit, DHA: Dokosaheksaenoik Asit, AA: Araşidonik Asit, Normal dağılıma sahip nicel değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında "Student t testi" kullanılmıştır. *Normal dağılıma sahip olmayan nicel değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında "Mann Whitney U" testi kullanılmıştır.

Çizelge 4.18. (devam) Cinsiyete göre vaka ve kontrol gruplarında diyetle alınan günlük enerji ve besin ögesi miktarları

	Erkek (n=51)				**Kadın (n=53)**				**Toplam (n=104)**			
	Vaka (n=26)	**Kontrol (n=25)**			**Vaka (n=26)**	**Kontrol (n=27)**			**Vaka (n=52)**	**Kontrol (n=52)**		
Enerji ve besin ögeleri	**$\tilde{x}$±SS/M(IQR)**	**$\tilde{x}$±SS/ M(IQR)**	**t/U**	**p**	**$\tilde{x}$±SS/ M(IQR)**	**$\tilde{x}$±SS/ M(IQR)**	**t/U**	**p**	**$\tilde{x}$±SS/ M(IQR)**	**$\tilde{x}$±SS/ M(IQR)**	**t/U**	**p**
E vitamini (mg)	11,5 ± 4,2	13,4 ± 6,5	1,245	0,219	10,9 ± 4,9	11,1 ± 4,9	0,102	0,919	11,2 ± 4,5	12,2 ± 5,8	0,952	0,343
K vitamini (µg)	87,1 ± 51,3	131,5 ± 72,5	2,534	**0,015**	100,6 (108,7)	100,8 (95,3)	331,0	0,722*	85,2 (92,0)	108,2 (90,2)	1134,0	0,156*
B_1 vitamini (mg)	1,0 ± 0,4	1,1 ± 0,4	0,623	0,536	0,9 (0,4)	0,8 (0,5)	316,0	0,530*	0,9 (0,4)	0,9 (0,5)	1325,0	0,860*
B_2 vitamini (mg)	1,3 ± 0,5	1,8 ± 0,6	3,268	**0,002**	1,1 (0,4)	1,2 (0,6)	280,0	0,204*	1,2 ± 0,3	1,5 ± 0,5	3,376	**0,001**
Niasin (mg)	30,2 ± 9,6	31,8 ± 10,1	0,577	0,567	25,1 ± 7,5	24,3 ± 10,4	-0,330	0,743	27,6 ± 8,9	27,9 ± 10,9	0,123	0,902
B_5 vitamini (mg)	5,6 ± 1,5	6,5 ± 2,1	1,705	0,095	4,7 ± 1,4	4,6 ± 1,6	-0,274	0,785	5,2 ± 1,5	5,5 ± 2,1	0,970	0,334
B_6 vitamini (mg)	1,2 (0,9)	1,5 (0,5)	233,5	0,084*	1,2 ± 0,3	1,1 ± 0,3	-0,486	0,629	1,1 (0,4)	1,3 (0,7)	1178,0	0,256*
Toplam folat (µg)	296,4 ± 121,0	367,5 ± 121,2	2,094	**0,041**	267,2 ± 82,6	285,2 ± 99,6	0,714	0,478	281,8 ± 103,6	324,8 ± 117,1	1,981	0,050
B_{12} vitamini (µg)	4,3 (3,6)	4,7 (4,9)	230,5	0,075*	2,9 ± 1,2	3,5 ± 1,7	1,527	0,133	3,7 (2,5)	4,2 (3,6)	1052,0	0,051*
C vitamini (mg)	79,5 ± 47,3	112,2 ± 54,1	2,302	**0,026**	80,2 ± 31,7	104,8 ± 53,9	2,013	**0,049**	79,8 ± 39,8	108,3 ± 53,5	3,077	**0,003**
Potasyum (mg)	2379,3 ± 713,9	2882,5 ± 786,0	2,395	**0,020**	2176,9 ± 529,6	2313,2 ± 765,8	0,751	0,456	2278,1 ± 630,7	2586,9 ± 819,9	2,153	**0,034**
Ca (mg)	628,7 (316,0)	797,0 (385,9)	139,0	**0,000***	566,2 (177,2)	607,9 (253,4)	293,0	0,302*	583,4 (221,9)	686,9 (370,3)	870,0	**0,002***
Mg (mg)	316,6 ± 116,2	340,4 ± 105,6	0,766	0,448	265,9 ± 66,4	270,0 ± 104,7	0,167	0,868	291,2 ± 97,1	303,8 ± 110,0	0,618	0,538
Ca/ Mg	2,1 ± 0,7	2,6 ± 0,6	2,574	**0,013**	2,2 ± 0,5	2,5 ± 0,7	1,715	0,092	2,2 ± 0,6	2,6 ± 0,6	3,053	**0,003**
Fosfor (mg)	1179,2 ± 363,9	1332,7 ± 355,4	1,524	0,134	970,0 ± 221,1	1039,6 ± 353,0	0,857	0,395	1074,6 ± 316,2	1180,5 ± 380,5	1,544	0,126
Demir (mg)	11,6 ± 4,2	12,1 ± 3,5	0,382	0,704	9,1 (3,0)	9,4 (4,9)	336,0	0,790*	10,6 ± 3,5	10,9 ± 3,8	0,420	0,675
Çinko (mg)	12,2 ± 4,7	12,1 ± 3,5	-0,056	0,956	9,2 ± 2,4	8,9 ± 3,1	-0,297	0,768	10,6 ± 4,0	10,4 ± 3,6	-0,277	0,782

$\tilde{x}$±SS: Ortalama ± Standart Sapma, M (IQR): Medyan (Çeyrekler arası genişlik), DYA: Doymuş yağ asitleri, TDYA: Tekli doymamış yağ asitleri, ÇDYA: Çoklu doymamış yağ asitleri, EPA: Eikosopentaenoik Asit, DHA: Dokosaheksaenoik Asit, AA: Araşidonik Asit, Normal dağılıma sahip nicel değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında "Student t testi" kullanılmıştır. *Normal dağılıma sahip olmayan nicel değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında "Mann Whitney U" testi kullanılmıştır.

Çizelge 4.19'da NAYKH ile enerji-makro besin ögesi alımı arasındaki ilişkiyi analiz etmek için gerçekleştirilen lojistik regresyon analizi sonuçları yer almaktadır. Buna göre erkeklerde karbonhidratların enerji alımı içerisindeki payı (%) 1 birim arttıkça NAYKH görülme riski 1,072 kat artmaktadır ($p<0,05$). Proteinlerin enerji alımındaki payında (%) gerçekleşecek 1 birimlik artış ise NAYKH görülme riskini 1,3 kat azaltmaktadır ($p<0,05$).

Kadınlarda günlük diyetle alınan enerji, karbonhidrat miktarı ve karbonhidratların enerji alımındaki payı NAYKH görülme riski ile anlamlı düzeyde pozitif ilişkili bulunmuştur ($p<0,05$). Proteinlerin ve yağların enerji alımındaki yüzdesi ise kadınlarda NAYKH görülme riski ile anlamlı düzeyde negatif ilişkili bulunmuştur ($p<0,05$).

Çizelge 4.20'de katılımcıların diyetle aldığı vitamin ve minerallerin INQ değerleri yer almaktadır. Çizelgeye göre kontrol grubundaki erkeklerin A, K, B_2 vitamini, B_5, B_6, folat, B_{12} vitamini, C vitamini, potasyum, kalsiyum, magnezyum ve fosfor alımları için hesaplanan INQ değerleri vaka grubundaki erkeklerle kıyaslandığında anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). E vitamini, B_1 vitamini, niasin, demir ve çinko için hesaplanan INQ değerleri açısından ise vaka ve kontrol gruplarında yer alan erkekler arasında anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$).

Kontrol grubundaki kadınların A, E, B_1, B_2 vitamini, niasin, B_5, B_6, folat, B_{12} vitamini, C vitamini, potasyum, kalsiyum, magnezyum, fosfor, demir ve çinko alımları için hesaplanan INQ değerleri vaka grubundaki kadınlarla kıyaslandığında anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Çizelge 4.19. Cinsiyete göre NAYKH ile enerji-makro besin ögesi alımı arasındaki ilişki için odds oranı ve güven aralıkları

	Erkek (n=51)				Kadın (n=53)				Toplam (n=104)			
Enerji ve makro besin ögeleri	**Odds**	**%95 Güven aralığı**		**p**	**Odds**	**%95 Güven aralığı**		**p**	**Odds**	**%95 Güven aralığı**		**p**
		Alt sınır	**Üst sınır**			**Alt sınır**	**Üst sınır**			**Alt sınır**	**Üst sınır**	
Enerji (kcal)	1,000	0,999	1,001	0,412	1,002	1,001	1,003	**0,008**	1,001	1,000	1,002	**0,021**
Karbonhidrat (gr)	1,005	0,999	1,011	0,103	1,019	1,008	1,030	**0,001**	1,009	1,004	1,014	**0,001**
Karbonhidrat (%)	1,072	1,006	1,143	**0,032**	1,190	1,078	1,314	**0,001**	1,115	1,056	1,178	**0,000**
Protein (gr)	0,991	0,967	1,015	0,464	1,013	0,985	1,042	0,366	1,001	0,985	1,018	0,901
Protein (%)	0,768	0,608	0,970	**0,026**	0,640	0,465	0,881	**0,006**	0,717	0,594	0,866	**0,001**
Yağ (gr)	0,992	0,970	1,014	0,469	1,006	0,978	1,035	0,683	0,998	0,982	1,014	0,791
Yağ (%)	0,941	0,877	1,010	0,092	0,873	0,795	0,957	**0,004**	0,912	0,862	0,965	**0,001**

Lojistik regresyon

Çizelge 4.20. Cinsiyete göre vaka ve kontrol gruplarında diyetle alınan vitamin ve minerallerin INQ skorları

Beslenme Kalite İndeksi (INQ) Skorları												
	Erkek (n=51)				Kadın (n=53)				Toplam (n=104)			
	Vaka (n=26)	Kontrol (n=25)			Vaka (n=26)	Kontrol (n=27)			Vaka (n=52)	Kontrol (n=52)		
Vitaminler	$\tilde{x}$±SS/ M(IQR)	$\tilde{x}$±SS/ M(IQR)	t/U	p	$\tilde{x}$±SS/ M(IQR)	$\tilde{x}$±SS/ M(IQR)	t/U	p	$\tilde{x}$±SS/ M(IQR)	$\tilde{x}$±SS/ M(IQR)	t/U	p
A vitamini	0,92 (0,62)	1,46 (1,75)	144,0	**0,001***	1,33 (1,10)	1,88 (0,96)	218,5	**0,018***	1,18 (0,69)	1,78 (1,28)	724,0	**0,000***
E vitamini	1,03 ± 0,43	1,20 ± 0,43	1,414	0,164	0,83 ± 0,27	1,08 ± 0,39	2,681	**0,010**	0,93 ± 0,37	1,14 ± 0,41	2,699	**0,008**
K vitamini	0,89 (0,62)	1,12 (1,21)	190,5	**0,011***	1,28 (1,68)	1,53 (1,07)	286,0	0,247*	0,99 (0,94)	1,40 (1,15)	946,0	**0,008***
B_1 vitamini	1,11 ± 0,28	1,27 ± 0,30	1,943	0,058	0,94 ± 0,23	1,17 ± 0,29	3,177	**0,003**	1,02 ± 0,27	1,22 ± 0,29	3,462	**0,001**
B_2 vitamini	1,31 ± 0,43	1,92 ± 0,56	4,396	**0,000**	1,19 ± 0,27	1,75 ± 0,47	5,179	**0,000**	1,25 ± 0,36	1,83 ± 0,52	6,607	**0,000**
Niasin	2,43 ± 0,46	2,76 ± 0,78	1,840	0,072	2,06 (0,53)	2,42 (0,93)	202,5	**0,008***	2,17 (0,69)	2,53 (0,88)	938,5	**0,007***
B_5 vitamini	1,48 ± 0,32	1,80 ± 0,48	2,837	**0,007**	1,10 ± 0,23	1,37 ± 0,32	3,528	**0,001**	1,29 ± 0,34	1,58 ± 0,46	3,702	**0,000**
B_6 vitamini	1,23 ± 0,41	1,56 ± 0,59	2,266	**0,028**	1,02 ± 0,25	1,26 ± 0,34	2,892	**0,006**	1,12 ± 0,35	1,40 ± 0,49	3,255	**0,002**
Toplam folat	0,94 ± 0,25	1,26 ± 0,32	3,935	**0,000**	0,78 ± 0,21	1,06 ± 0,29	3,918	**0,000**	0,86 ± 0,24	1,16 ± 0,32	5,253	**0,000**
B_{12} vitamini	2,23 (1,90)	3,33 (2,78)	202,0	**0,020***	1,41 (0,69)	1,96 (1,46)	192,0	**0,005***	1,61 (1,41)	2,27 (2,09)	857,5	**0,001***
C vitamini	1,18 ± 0,72	1,76 ± 0,77	2,751	**0,008**	1,37 (0,79)	1,92 (1,38)	174,0	**0,002***	1,24 (0,90)	1,87 (1,37)	720,0	**0,000***
Mineraller												
Potasyum	0,65 ± 0,14	0,85 ± 0,17	4,368	**0,000**	0,53 ± 0,09	0,73 ± 0,20	4,412	**0,000**	0,59 ± 0,13	0,79 ± 0,19	5,806	**0,000**
Kalsiyum	0,84 ± 0,26	1,19 ± 0,21	5,264	**0,000**	0,68 (0,21)	0,97 (0,39)	113,0	**0,000***	0,75 ± 0,23	1,08 ± 0,29	6,509	**0,000**
Magnezyum	0,97 ± 0,21	1,14 ± 0,26	2,517	**0,015**	0,96 ± 0,18	1,24 ± 0,27	4,356	**0,000**	0,97 ± 0,20	1,19 ± 0,27	4,857	**0,000**
Fosfor	2,18 ± 0,44	2,65 ± 0,57	3,217	**0,002**	1,60 ± 0,27	2,20 ± 0,46	5,707	**0,000**	1,89 ± 0,47	2,41 ± 0,56	5,142	**0,000**
Demir	1,85 ± 0,36	2,09 ± 0,47	1,984	0,053	0,64 (0,17)	0,78 (0,39)	188,0	**0,004***	1,28 ± 0,66	1,52 ± 0,77	1,700	0,092
Çinko	1,41 ± 0,31	1,54 ± 0,38	1,249	0,209	1,32 ± 0,26	1,63 ± 0,34	3,589	**0,001**	1,37 ± 0,29	1,58 ± 0,36	3,356	**0,001**

Normal dağılıma sahip nicel değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında "Student t testi" kullanılmıştır.

*Normal dağılıma sahip olmayan nicel değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında "Mann Whitney U" testi kullanılmıştır.

Çizelge 4.21'de NAYKH ile mikro besin ögelerinin INQ değerleri arasındaki ilişkiyi incelemek için gerçekleştirilen lojistik regresyon analizi sonuçları yer almaktadır. Buna göre erkeklerde A vitamini, folat, C vitamini ve kalsiyumun INQ değerinin yetersiz olmasının NAYKH riskini anlamlı ölçüde arttırdığı bulunmuştur ($p<0,05$). Kalsiyumun INQ değeri 1'den küçük (yetersiz) olan erkeklerde NAYKH riski INQ değeri 1 ve üzerinde (yeterli) olan erkeklere göre 16,67 kat daha fazla bulunmuştur.

Kadınlarda ise E vitamini, B_1, B_6 vitaminleri, folat, kalsiyum ve magnezyumun INQ değerinin yetersiz olmasının NAYKH riskini anlamlı ölçüde arttırdığı bulunmuştur ($p<0,05$).

Çizelge 4.21. NAYKH ile mikro besin ögelerinin INQ değerleri arasındaki ilişki için odds oranı ve güven aralıkları

	Erkek (n=51)				Kadın (n=53)				Toplam (n=104)			
Beslenme kalite indeksi (INQ)	**Odds**	**%95 Güven aralığı**		**p**	**Odds**	**%95 Güven aralığı**		**p**	**Odds**	**%95 Güven aralığı**		**p**
		Alt sınır	**Üst sınır**			**Alt sınır**	**Üst sınır**			**Alt sınır**	**Üst sınır**	
A vitamini												
<1	1 (Referans)				1 (Referans)				1 (Referans)			
≥1	0,075	0,014	0,383	**0,002**	0,267	0,048	1,467	0,129	0,133	0,042	0,427	**0,001**
E vitamini												
<1	1 (Referans)				1 (Referans)				1 (Referans)			
≥1	0,491	0,161	1,501	0,212	0,140	0,040	0,489	**0,002**	0,275	0,121	0,621	**0,002**
K vitamini												
<1	1 (Referans)				1 (Referans)				1 (Referans)			
≥1	0,413	0,134	1,274	0,124	0,390	0,118	1,287	0,122	0,405	0,180	0,911	**0,029**
B_1 vitamini												
<1	1 (Referans)				1 (Referans)				1 (Referans)			
≥1	0,360	0,094	1,374	0,135	0,222	0,070	0,705	**0,011**	0,309	0,134	0,708	**0,006**
B_2 vitamini												
<1	1 (Referans)				1 (Referans)				1 (Referans)			
≥1	0,175	0,019	1,620	0,125	0,162	0,017	1,491	0,108	0,168	0,035	0,810	**0,026**
B_5 vitamini												
<1	1 (Referans)				1 (Referans)				1 (Referans)			
≥1	0,500	0,042	5,889	0,582	0,472	0,120	1,859	0,283	0,508	0,158	1,636	0,256
B_6 vitamini												
<1	1 (Referans)				1 (Referans)				1 (Referans)			
≥1	0,635	0,156	2,589	0,526	0,227	0,066	0,784	**0,019**	0,364	0,146	0,906	**0,030**
Toplam folat												
<1	1 (Referans)				1 (Referans)				1 (Referans)			
≥1	0,232	0,070	0,771	**0,017**	0,094	0,018	0,478	**0,004**	0,208	0,090	0,483	**0,000**
B_{12} vitamini												
<1	1 (Referans)				1 (Referans)				1 (Referans)			
≥1	0,175	0,019	1,620	0,125	0,217	0,040	1,166	0,075	0,204	0,054	0,773	**0,019**

Çizelge 4.21. (devam) NAYKH ile mikro besin ögelerinin INQ değerleri arasındaki ilişki için odds oranı ve güven aralıkları

Beslenme kalite indeksi (INQ)	Erkek (n=51)				Kadın (n=53)				Toplam (n=104)			
	Odds	**%95 Güven aralığı**		**p**	**Odds**	**%95 Güven aralığı**		**p**	**Odds**	**%95 Güven aralığı**		**p**
		Alt sınır	**Üst sınır**			**Alt sınır**	**Üst sınır**			**Alt sınır**	**Üst sınır**	
C vitamini												
<1	1 (Referans)				1 (Referans)				1 (Referans)			
≥1	0,183	0,052	0,641	**0,008**	0,776	0,221	2,719	0,691	0,366	0,154	0,868	**0,022**
Potasyum												
<1	1 (Referans)				1 (Referans)				1 (Referans)			
≥1	0,160	0,017	1,482	0,107	0,320	0,031	3,294	0,338	0,126	0,015	1,064	0,057
Kalsiyum												
<1	1 (Referans)				1 (Referans)				1 (Referans)			
≥1	0,060	0,015	0,237	**0,000**	0,043	0,005	0,365	**0,004**	0,066	0,023	0,195	**0,000**
Magnezyum												
<1	1 (Referans)				1 (Referans)				1 (Referans)			
≥1	0,413	0,134	1,274	0,124	0,109	0,029	0,408	**0,001**	0,226	0,098	0,522	**0,000**
Demir												
<1	1 (Referans)				1 (Referans)				1 (Referans)			
≥1	1,042	0,062	17,613	0,977	0,373	0,085	1,636	0,191	0,788	0,361	1,723	0,551
Çinko												
<1	1 (Referans)				1 (Referans)				1 (Referans)			
≥1	0,500	0,042	5,889	0,582	0,462	0,039	5,422	0,538	0,320	0,032	3,184	0,331

Lojistik regresyon

Çizelge 4.22’ de mikro besin ögelerinin beslenme kalite indeksi skoru ile antropometrik ölçüm ve indeksler arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon tablosu yer almaktadır. Çizelgeye göre vücut yağ kütlesi ile fosfor ve demire ait INQ skoru arasında orta düzeyde anlamlı bir negatif korelasyon vardır ($p<0,05$). Yağsız vücut kütlesi ile B_5, B_{12} ve demire ait INQ skoru arasında ise orta düzeyde anlamlı bir pozitif korelasyon vardır ($p<0,05$).

Çizelge 4.23’ te mikro besin ögelerinin beslenme kalite indeksi skoru ile bazı biyokimyasal ölçümler arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon tablosu yer almaktadır. Çizelgeye göre A, K, C vitaminleri ve magnezyuma ait INQ skoru ile serum ALT seviyeleri arasında orta düzeyde anlamlı bir negatif korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$).

Çizelge 4.22. Vitamin ve minerallere ait INQ skoru ile antropometrik ölçüm ve indeksler arasındaki korelasyon (r)

	Beslenme Kalite İndeksi Skoru (n=104)																	
	A vit		**E vit**		**K vit**		**B1 vit**		**B2 vit**		**B3 vit**		**B5 vit**		**B6 vit**		**Folat**	
Antropometrik ölçümler	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**
Vücut ağırlığı	-0,062	0,529	0,056	0,569	-0,100	0,313	-0,017	0,861	-0,029	0,767	-0,070	0,482	0,058	0,560	0,056	0,572	-0,031	0,756
BKİ	-0,085	0,392	-0,086	0,386	-0,085	0,391	-0,141	0,154	-0,173	0,079	-0,229	**0,019**	-0,204	**0,037**	-0,168	0,088	-0,170	0,085
Bel çevresi	-0,120	0,224	-0,009	0,924	-0,103	0,300	-0,067	0,498	-0,159	0,107	-0,148	0,135	-0,063	0,526	-0,037	0,707	-0,086	0,383
Bel/kalça	-0,085	0,388	0,139	0,159	-0,203	**0,038**	0,000	1,000	-0,120	0,226	-0,013	0,894	0,124	0,209	0,055	0,576	0,040	0,689
Bel/boy	-0,138	0,162	-0,107	0,281	-0,095	0,336	-0,141	0,152	-0,261	**0,007**	-0,262	**0,007**	-0,257	**0,008**	-0,213	**0,030**	-0,188	0,057
Vücut bileşimi																		
Vücut yağ kütlesi	-0,073	0,461	-0,089	0,371	-0,011	0,913	-0,137	0,167	-0,136	0,168	-0,211	**0,032**	-0,247	**0,012**	-0,166	0,093	-0,192	0,051
Yağsız vücut kütlesi	-0,020	0,844	0,191	0,052	-0,150	0,128	0,125	0,206	0,105	0,288	0,123	0,213	0,371	**0,000**	0,277	**0,004**	0,165	0,093
İndeksler																		
FMİ	-0,073	0,460	-0,141	0,153	0,000	0,996	-0,177	0,071	-0,182	0,064	-0,258	**0,008**	-0,334	**0,001**	-0,242	**0,013**	-0,232	**0,018**
BMIfat	-0,080	0,417	-0,098	0,324	-0,024	0,812	-0,140	0,156	-0,171	0,082	-0,234	**0,017**	-0,264	**0,007**	-0,191	0,052	-0,190	0,054
HSİ	-0,157	0,113	-0,097	0,329	-0,154	0,119	-0,183	0,063	-0,233	**0,017**	-0,227	**0,020**	-0,205	**0,037**	-0,231	**0,019**	-0,229	**0,019**
FLD	-0,108	0,275	-0,045	0,647	-0,127	0,200	-0,089	0,370	-0,182	0,064	-0,176	0,074	-0,141	0,155	-0,139	0,159	-0,134	0,174
VAİ	-0,200*	**0,042**	0,027	0,789	-0,109*	0,269	0,186	0,059	0,043	0,662	-0,020*	0,839	0,107	0,280	0,164	0,095	0,155	0,115
FSİ	-0,272*	**0,005**	0,047	0,633	-0,177*	0,073	0,156	0,114	0,015	0,878	0,005*	0,959	0,105	0,287	0,123	0,215	0,137	0,165
LAP	-0,244*	**0,013**	0,060	0,548	-0,166*	0,092	0,160	0,106	0,032	0,748	-0,039*	0,697	0,083	0,400	0,138	0,162	0,149	0,131
FyM	-0,063	0,523	-0,169	0,086	0,057	0,565	-0,172	0,082	-0,175	0,075	-0,249	**0,011**	-0,387	**0,000**	-0,266	**0,006**	-0,246	**0,012**
BAİ	-0,097	0,327	-0,245	**0,012**	0,040	0,684	-0,173	0,079	-0,233	**0,017**	-0,289	**0,003**	-0,407	**0,000**	-0,311	**0,001**	-0,249	**0,011**

BKİ: Beden kütle indeksi, FMİ: Yağ kütle indeksi, BMIfat: Yağ kütlesi için ayarlanmış BKİ, HSİ: Hepatik steatoz indeksi, FLD: Yağlı karaciğer indeksi, VAİ: Viseral adipozite indeksi, FSİ: Framingham steatoz indeksi, LAP: Lipid birikim ürünü, BAİ: Vücut adipozite indeksi

Numerik iki değişken arasındaki ilişkinin derecesinin ölçülmesinde Pearson veya Spearman* korelasyon testi kullanılmıştır.

Çizelge 4.22 (devam) Vitamin ve minerallere ait INQ skoru ile antropometrik ölçüm ve indeksler arasındaki korelasyon (r)

	Beslenme Kalite İndeksi Skoru (n=104)															
	B12 vit		**C vit**		**Potasyum**		**Kalsiyum**		**Magnezyum**		**Fosfor**		**Demir**		**Çinko**	
Antropometrik ölçümler	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**
Vücut ağırlığı	0,137	0,164	-0,216	**0,028**	-0,105	0,288	-0,084	0,394	-0,152	0,122	-0,031	0,751	0,106	0,285	0,008	0,939
BKİ	-0,090	0,365	-0,193	0,050	-0,289	**0,003**	-0,273	**0,005**	-0,159	0,107	-0,300	**0,002**	-0,234	**0,017**	-0,078	0,429
Bel çevresi	-0,004	0,970	-0,178	0,070	-0,188	0,056	-0,197	**0,045**	-0,206	**0,036**	-0,151	0,125	0,050	0,615	-0,091	0,359
Bel/kalça	0,096	0,330	-0,141	0,155	-0,007	0,942	-0,033	0,743	-0,242	**0,013**	0,033	0,736	0,378	**0,000**	-0,148	0,134
Bel/boy	-0,184	0,061	-0,156	0,114	-0,320	**0,001**	-0,321	**0,001**	-0,190	0,053	-0,346	**0,000**	-0,222	**0,024**	-0,148	0,134
Vücut bileşimi																
Vücut yağ kütlesi	-0,104	0,292	-0,130	0,189	-0,290	**0,003**	-0,279	**0,004**	-0,102	0,301	-0,310	**0,001**	-0,337	**0,000**	-0,020	0,843
Yağsız vücut kütlesi	0,341	**0,000**	-0,205	**0,037**	0,154	0,119	0,176	0,073	-0,133	0,178	0,297	**0,002**	0,550	**0,000**	0,034	0,729
İndeksler																
FMİ	-0,191	0,052	-0,293	**0,003**	-0,101	0,307	-0,334	**0,001**	-0,330	**0,001**	-0,088	0,374	-0,393	**0,000**	-0,452	**0,000**
BMIfat	-0,133	0,177	-0,242	**0,013**	-0,132	0,181	-0,301	**0,002**	-0,310	**0,001**	-0,107	0,278	-0,344	**0,000**	-0,350	**0,000**
HSİ	-0,107	0,277	-0,243	**0,013**	-0,280	**0,004**	-0,371	**0,000**	-0,331	**0,001**	-0,265	**0,007**	-0,325	**0,001**	-0,197	**0,045**
FLD	-0,069	0,488	-0,180	0,067	-0,238	**0,015**	-0,267	**0,006**	-0,280	**0,004**	-0,181	0,066	-0,230	**0,019**	-0,113	0,253
VAİ	-0,142*	0,150	0,041	0,677	-0,271*	**0,005**	0,139	0,161	0,009	0,928	0,096	0,333	0,173	0,080	0,199	**0,043**
FSİ	-0,059*	0,554	0,040	0,686	-0,271*	**0,005**	0,079	0,426	-0,028	0,780	0,024	0,808	0,130	0,188	0,208	**0,034**
LAP	-0,084*	0,398	0,036	0,716	-0,250*	**0,011**	0,073	0,461	-0,029	0,772	0,050	0,614	0,124	0,208	0,176	0,074
FyM	-0,242	**0,013**	-0,315	**0,001**	-0,037	0,709	-0,332	**0,001**	-0,346	**0,000**	-0,026	0,792	-0,416	**0,000**	-0,554	**0,000**
BAİ	-0,319	**0,001**	-0,336	**0,000**	-0,047	0,638	-0,359	**0,000**	-0,362	**0,000**	-0,022	0,822	-0,443	**0,000**	-0,555	**0,000**

BKİ: Beden kütle indeksi, FMİ: Yağ kütle indeksi, BMIfat: Yağ kütlesi için ayarlanmış BKİ, HSİ: Hepatik steatoz indeksi, FLD: Yağlı karaciğer indeksi, VAİ: Viseral adipozite indeksi, FSİ: Framingham steatoz indeksi, LAP: Lipid birikim ürünü, BAİ: Vücut adipozite indeksi

Numerik iki değişken arasındaki ilişkinin derecesinin ölçülmesinde Pearson veya Spearman* korelasyon testi kullanılmıştır.

Çizelge 4.23. Vitamin ve minerallere ait beslenme kalite indeksi skorları ile bazı biyokimyasal ölçümler arasındaki korelasyon (r)

	Biyokimyasal ölçümler (n=104)							
	AKŞ		**Total kolesterol**		**ALT**		**AST/ALT**	
INQ skorları	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**
Vitaminler								
A vitamini	-0,128*	0,195	-0,026	0,797	-0,495*	**0,000**	0,140	0,158
E vitamini	0,014	0,892	-0,108	0,277	0,007	0,948	-0,009	0,927
K vitamini	-0,100*	0,311	-0,133	0,179	-0,388*	**0,000**	0,253	**0,010**
B_1 vitamini	0,088	0,376	0,129	0,192	-0,173	0,079	0,150	0,129
B_2 vitamini	0,063	0,524	-0,127	0,198	-0,235	**0,016**	0,152	0,124
Niasin	-0,038*	0,702	-0,073	0,460	-0,045*	0,648	0,085	0,389
B_5 vitamini	0,112	0,257	-0,040	0,687	-0,045	0,651	-0,041	0,679
B_6 vitamini	0,015	0,882	0,023	0,815	-0,069	0,489	0,172	0,082
Toplam folat	0,112	0,257	0,077	0,436	-0,213	**0,030**	0,161	0,102
B_{12} vitamini	-0,105*	0,289	-0,094	0,344	-0,024*	0,807	-0,039	0,697
C vitamini	-0,099*	0,317	-0,096	0,333	-0,306*	**0,002**	0,283	**0,004**
Mineraller								
Potasyum	0,048	0,626	-0,075	0,451	-0,212	**0,031**	0,236	**0,016**
Kalsiyum	0,052	0,601	-0,177	0,073	-0,221	**0,024**	0,135	0,172
Magnezyum	0,036	0,714	-0,001	0,994	-0,339	**0,000**	0,357	**0,000**
Fosfor	0,106	0,286	-0,048	0,628	-0,144	0,144	0,092	0,351
Demir	0,082	0,407	0,047	0,638	0,119	0,230	-0,177	0,072
Çinko	0,039	0,691	-0,095	0,335	-0,103	0,298	0,166	0,091

INQ: Beslenme kalite indeksi, AKŞ: Açlık kan şekeri, ALT: Alanin aminotransaminaz, AST: Aspartat aminotransaminaz

Numerik iki değişken arasındaki ilişkinin derecesinin ölçülmesinde Pearson veya Spearman* korelasyon testi kullanılmıştır.

4.8. Regresyon Denkleminin Geliştirilmesi

Lojistik regresyon analizi kullanılarak NAYKH riskini saptamak için öngörücü bir model oluşturulmuştur. Model oluşturulurken NAYKH riski için odds oranı yüksek çıkan değişkenler denenip en yüksek R^2 değerine sahip model seçilmiştir. Çizelge 4.24'de kadınlarda NAYKH riskini saptamak için lojistik regresyon modeline alınan bağımsız değişkenlerin değer tablosu yer almaktadır.

Çizelge 4.24. Kadınlarda lojistik regresyon modeline alınan bağımsız değişkenlerin değer tablosu

Değişken	**Beta**	**Standart hata**	**Wald**	**p**	**Exp (Beta)**	**%95 Güven Aralığı**	
						Alt sınır	**Üst sınır**
Sabit	-2,055						
BKİ (kg/m^2)	0,307	0,118	6,735	**0,009**	1,360	1,078	1,715
ALT (U/L)	0,256	0,101	6,359	**0,012**	1,292	1,059	1,576
HDL-K (mg/dL)	-0,227	0,091	6,183	**0,013**	0,797	0,666	0,953
Hipertansiyon (1)	4,626	2,447	3,575	0,059	102, 153	0,844	12360, 064

BKİ: Beden kütle indeksi, ALT: Alanin aminotransferaz, HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol

Modelde BKİ, ALT ve HDL kolesterol sürekli değişken, hipertansiyon varlığı ise kategorik değişken olarak kullanılmıştır. Hipertansiyon olmaması durumu 0, olması durumu 1 şeklinde kodlanmıştır. Kategorik veri olan hipertansiyon varlığı değişkeni için 0 referans kategori olarak seçilmiştir. Bu bağımsız değişkenlerin modele girmesiyle elde edilen sınıflandırma tablosuna göre modelin duyarlılığı % 92,3, seçiciliği % 92,6 ve modelin genel tahmin etme orantısı %92,5 olarak bulunmuştur. Modelin Nagelkerke R^2 değeri 0,844 olup bu NAYKH riskini belirleyen faktörlerden %84,4' ünün modeldeki değişkenler tarafından açıklanabildiğini göstermektedir. Yine -2 log likelihood değerinin düşük olması (20,348) da oluşturulan modelin sağlam bir model olduğuna işaret etmektedir. Bu modele göre lojistik regresyon denklemi aşağıdaki gibidir.

"logit (p) = -2,055 + (0,307 x BKİ) + (0,256 x ALT) – (0,227 x HDL-K) + (4,626 x Hipertansiyon)" (4.1)

Oluşturulan bu denkleme göre BKİ= 28,9 kg/m^2, ALT= 23,9 U/L, HDL-K=44,4 mg/dL olan ve hipertansiyonu olmayan bir kadının NAYKH riskini hesaplayacak olursak;

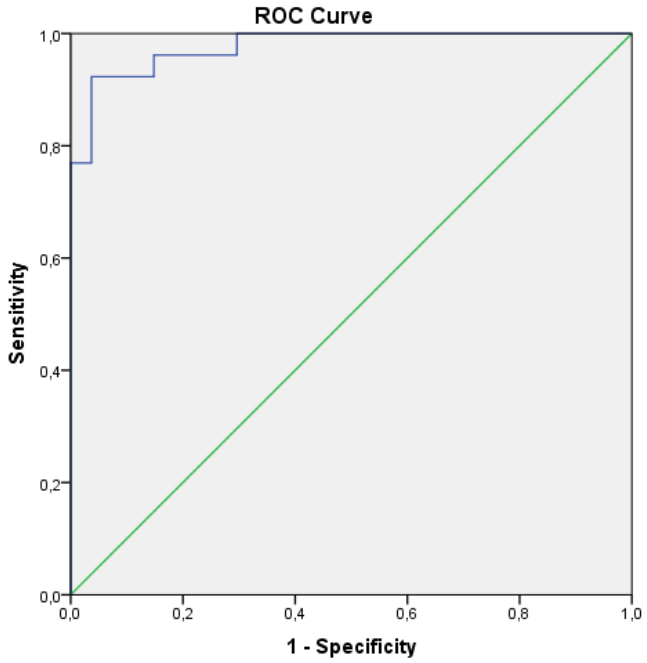
"logit (p) = -2,055 + (0,307 x 28,9) + (0,256 x 23,9) – (0,227 x 44,4) + (0)" = 2,86 (4.2)

NAYKH riskine ait olasılık değeri olan

$$"Pi=\frac{\text{Exp }(2,86)}{1+\text{ Exp }(2,86)}=0,95" \quad (4.3)$$

Bulunan bu değer 0,50 değerinden büyük olup bu bireyin NAYKH olma olasılığı %95'tir.

Şekil 4.1'de kadınlar için geliştirilen regresyon denklemine ait ROC eğrisi yer almaktadır. Buna göre eğri altında kalan alan (AUC) ve %95 güven aralığı 0,977 (0,946-1,000) olup tanısal değersizlik olan 0,500 değerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulunmuştur ($p<0,05$).



Şekil 4.1. Kadınlar için geliştirilen regresyon denklemine ait ROC eğrisi

Çizelge 4.25'te erkeklerde NAYKH riskini saptamak için lojistik regresyon modeline alınan bağımsız değişkenlerin değer tablosu yer almaktadır.

Çizelge 4.25. Erkeklerde lojistik regresyon modeline alınan bağımsız değişkenlerin değer tablosu

Değişken	**Beta**	**Standart hata**	**Wald**	**p**	**Exp (Beta)**	**%95 Güven Aralığı**	
						Alt sınır	**Üst sınır**
Sabit	-2,233						
AKŞ (mg/dL)	-0,017	0,008	4,837	**0,028**	0,984	0,969	0,998
AST/ ALT (1)	4,005	1,200	11,139	**0,001**	54,894	5,224	576,846
TG (1)	2,530	1,146	4,875	**0,027**	12,555	1,329	118,628
Bel çevresi (1)	1,946	1,031	3,567	0,059	7,004	0,929	52,792

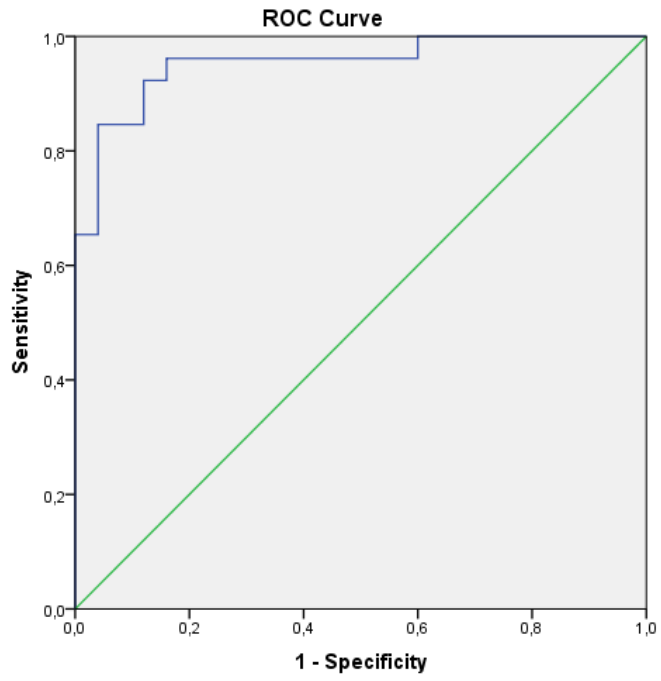
AKŞ: Açlık kan şekeri, TG: Trigliserit

Bu modele göre lojistik regresyon denklemi aşağıdaki gibidir.

“logit (p) = -2,233 – (0,017 x AKŞ) + (4,005 x AST/ALT oranı) + (2,530 x trigliserit) + (1,946 x bel çevresi) (4.4)

AST/ALT oranı (>0,7 ise = 0; ≤0,7 ise =1), trigliserit (<150 mg/dL ise = 0; ≥150 mg/dL ise =1) ve bel çevresi (<102 cm ise = 0; ≥ 102 cm ise = 1) modelde kategorik değişken, açlık kan şekeri (mg/dL) ise sürekli değişken olarak kullanılmıştır. Tüm kategorik değişkenler için 0 referans kategori kabul edilmiştir. Bu bağımsız değişkenlerin modele girmesiyle elde edilen sınıflandırma tablosuna göre modelin duyarlılığı %92,3; seçiciliği %84,0 ve modelin genel tahmin etme orantısı %88,2 olarak bulunmuştur. Modelin Nagelkerke R^2 değeri 0,740 ve -2 log likelihood değeri 29,435’tir.

Şekil 4.2’de erkekler için geliştirilen regresyon denklemine ait ROC eğrisi yer almaktadır. Buna göre eğri altında kalan (AUC) ve güven aralıkları 0,954 (0,898-1,000) olup tanısal değersizlik olan 0,500 değerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulunmuştur (p<0,05).



Şekil 4.2. Erkekler için geliştirilen regresyon denklemine ait ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

NAYKH'nın yüksek prevalansı ve doğal seyri, halk sağlığı sistemleri için ciddi bir tehdit ve hastalık yükü oluşturmaktadır. NAYKH ciddi hepatik (siroz, hepatoselüler karsinom gibi) ve ekstra hepatik komplikasyonların (kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı gibi) yanı sıra ekstra hepatik tümör (özellikle kolorektal neoplazmalar) geliştirme riskinde artışa yol açabilir[13]. Bununla birlikte, NAYKH tedavisini amaçlayan farmakoterapilerin etkinlik ve güvenlik profillerine ilişkin mevcut kanıtlar yönünden eksiklik söz konusudur. Sürdürülebilir vücut ağırlık kaybı, sağlıklı beslenme ve arttırılmış fiziksel aktiviteyi içeren yaşam tarzı yönetimi, NAYKH tedavisi için hala önemli bir yaklaşımdır. Bu nedenle, NAYKH'nın hastalık yükünü azaltmak için modifiye edilebilir risk faktörlerini belirlemek ve önleyici stratejiler geliştirmek önemlidir[15].

Bu çalışma NAYKH gelişimi için koruyucu olabilecek ve risk teşkil edebilecek besin ögeleri ile beslenme örüntülerini belirlemek, hastalığın önlenmesi ve tedavisine yönelik beslenme önerileri geliştirmek, vitamin ve minerallerin hastalık patogenezindeki rolünü tanımlamak, antropometrik ölçümler ve biyokimyasal parametreleri kullanarak NAYKH riskini erken tespit edebilmek için öngörücü bir model oluşturmak amacıyla planlanıp yürütülmüştür.

5.1. Katılımcıların Demografik ve Genel Özellikleri

Çalışma bulguları demografik özellikler açısından incelendiğinde vaka grubunun kontrol grubuna kıyasla eğitim düzeyinin anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmektedir ($p<0,05$). Ayrıca vaka grubundaki katılımcılar arasında kırsalda yaşayanların oranı kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.1).

Sosyoekonomik durumun NAYKH için bir risk faktörü olmasının nedeni tam olarak açıklanamamakla birlikte, bireylerin yaşam tarzlarını yakından etkileyebileceği bildirilmiştir. Sosyoekonomik eşitsizlikler beslenme alışkanlıklarını, sağlık sistemine erişimi, egzersize duyulan ilgi ve ayrılan zamanı etkileyebilir. Tüm bu olası nedenlerden dolayı sosyoekonomik durum, insülin direnci, obezite ve lipid metabolik bozuklukları gibi NAYKH'nın başlıca risk faktörleriyle ilişkili olabilir[181]. Yapılan bir çalışmada kadınlar için evli olanlarda NAYKH riskinin tek yaşayanlara göre 3,72 kat fazla; kırsalda

yaşayanlarda ise NAYKH riskinin kentte yaşayanlara göre 1,64 kat fazla olduğu bulunmuştur [182]. Yapılan bu çalışmada vaka grubunun büyük çoğunluğunun (%46,2) ilkokul mezunu olduğu belirlenmiştir. Çalışmaya katılan NAYK hastalarının eğitim durumunun oldukça düşük olduğu görülmektedir (Çizelge 4.1).

NAYKH' nın yaşlılar arasında gençlere göre daha yaygın olduğu rapor edilmiştir. Yaşlanmayla birlikte karaciğer yapısal ve fonksiyonel birçok önemli değişime maruz kalır. Bu değişim ise karaciğerin birçok metabolik ve detoksifiye edici aktivitesinde önemli bozulma ile ilişkilidir. Örneğin yaşlanmayla birlikte azalmış hepatik serbest radikal temizleme sistemi artmış oksidatif strese neden olur. Erkeklerde NAYKH prevalansının gençlerden orta yaş grubuna gidildikçe (özellikle 45-54 yaş) artma eğiliminde olduğu, 50 veya 60 yaşında ise hastalık prevalansının azalmaya başladığı bildirilmiştir. Bu eğilim ters U şeklinde eğri olarak tanımlanmaktadır. Östrojenin koruyucu rolüyle uyumlu olarak, doğurganlık dönemlerinde kadınlar erkeklere kıyasla daha düşük NAYKH gelişme riskine sahiptir. Kadınlar hastalığı erkeklerden yaklaşık 10 yıl sonra geliştirme eğiliminde olmalarına rağmen, menopoz sonrası kadınlar için östrojen koruyuculuğunun ortadan kalkması ile birlikte NAYKH riski de artmaktadır[183]. Erkeklerde kadınlara göre NAYKH prevalansının yüksek olmasının bir nedeni olarak viseral yağlanma gösterilmiştir. Nitekim erkekler genellikle daha büyük viseral yağ kütlesine sahiptir. Bu durum serbest yağ asitlerini doğrudan portal vene salan, böylece karaciğerde yağ birikimini teşvik eden proinflamatuar bir profille ilişkilidir[102]. Yapılan bu çalışmada yaş ve cinsiyet yönünden gruplar arasında eşleştirme yapılması nedeniyle yaş ve cinsiyet ile NAYKH arasında ilişki gözlenmemiştir.
Hem epidemiyolojik hem de klinik çalışma verilerine göre kadınlarda 70 yaşından sonra NAYKH prevalansının azalma eğiliminde olduğu bildirilmiştir. Yaşlanma ile ortaya çıkan azalmış karaciğer fonksiyonu, hepatik kan akışında ve karaciğer hacminde bir düşüş ile nedensel olarak ilişkilendirilmiştir. Yaşlılarda azalmış sitokrom P450 aktivitesi ilaç metabolizmasını etkileyerek ilaca bağlı karaciğer hasarına duyarlılığı arttırabilir. Yaşla ilişkili azalan IGF-1 ve dehidroepiandrosteronun artmış insülin direnci yoluyla NAYKH gelişimine katkı sağlayabileceği bildirilmiştir. NAYKH ve NASH olan hastalarda antiapoptik belirteç olarak bilinen Bcl-2'nin serum konsantrasyonlarının azaldığı bilinmektedir. Bcl-2 serum seviyeleri aynı zamanda artan yaşla birlikte de azalma eğilimi gösterir. Yaşlanma tipik olarak vücut yağ depolarının miktarında ve dağılımında, deri altından viseral yerleşime bir kayma ile birlikte derin değişikliklerle ilişkilidir. Viseral yağ birikiminin yanı sıra deri altı yağ kaybı ve deri altı yağ hücrelerinin lipidleri depolamak için

yaşa bağlı azalmış kapasitesi de lipotoksik etkiler yoluyla metabolik komplikasyonlara yol açabilir[183].

5.2. Katılımcıların Sağlık Durumu ve Sigara-Alkol Tüketimine İlişkin Bilgiler

5.2.1. Katılımcıların sağlık durumuna ilişkin bilgiler

NAYKH hastaları arasında obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet, dislipidemi, hipertrigliseridemi ve hipertansiyon varlığı sık görülmektedir. 22 ülkeden 8 milyonu aşkın katılımcı ile gerçekleştirilen bir meta analiz çalışmasına göre NAYKH obezite (%51), tip 2 diyabet (%22), hiperlipidemi (%69), hipertansiyon (%39) ve metabolik sendrom (%42) gibi metabolik komorbiditeler ile ilişkili bulunmuştur[184]. Bu çalışmada NAYKH olan bireylerin %73'ünde obezite, %30,8'inde tip 2 diyabet, %69,2'sinde hiperlipidemi, %28,8'inde hipertansiyon ve %65,4'ünde insülin direnci varlığı saptanmıştır (Çizelge 4.2, Çizelge 4.12). Dışlama kriterlerinde yer alan oral antidiyabetik ve kolesterol düşürücü ilaçları kullandığı için çalışmadan çıkarılan hastalar da göz önüne alındığında NAYK hastalarında tip 2 diyabet ve hiperlipidemi prevalansının bu çalışmada bulunandan daha yüksek olduğu düşünülmektedir.

NAYKH olan hastalarda artmış prediyabet, tip 2 diyabet ve insülin direnci prevalansı bildirilmiştir[185]. Özellikle obeziteye bağlı gelişen insülin direnci, NAYKH'nın altında yatan baskın bir patofizyolojik faktördür. Lipotoksik mekanizmaların yanı sıra, inflamatuar yolların, NAYKH'nda gözlemlenen insülin direncine önemli ölçüde katkıda bulunduğuna inanılmaktadır[186]. NAYKH olan bireylerin %66-83'ünde insülin direnci varlığı rapor edilmiştir[187]. Diyabet ise NAYKH'nda NASH, siroz gelişimi ve mortalite için bir risk faktörüdür. Zayıf glisemik kontrolün NASH hastalarında fibrozis riskini arttırdığı bildirilmiştir[184]. NAYKH hastalarında tip 2 diyabet varlığı orta-şiddetli fibrozisin bağımsız bir göstergesi olup her tip 2 diyabet hastasının en azından karaciğer biyokimyası ve ultrasonografi ile NAYKH taramasının yapılması önerilmiştir[186].

Yapılan bir çalışmada, bu çalışma bulgularıyla benzer şekilde NAYKH olan hastalarda hipertansiyon görülme sıklığı, kontrollere göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur [188]. Bu durum esas olarak, endotel disfonksiyonuna ve vazokonstriksiyona katkıda

bulunan hepatik insülin direnci ile açıklanmaktadır. Ek olarak NAYKH'nın hayvan modellerinde renin anjiyotensin-aldosteron sisteminin düzensizliğini indüklediği ve arteriyel hipertansiyona yol açtığı bilinmektedir[185].

Yapılan bir vaka kontrol çalışmasında hiperkolesteroleminin NAYKH için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir[189]. Bu çalışmada da hiperlipidemisi olan katılımcılarda hiperlipidemisi olmayanlara kıyasla NAYKH riski 6,75 kat fazla bulunmuştur (Çizelge 4.4). NAYKH esas olarak değişen lipid metabolizmasıyla birlikte artan sistemik lipolizin yol açtığı karaciğere artmış serbest yağ asidi akışı ve karaciğerden azalan trigliserit ihracından kaynaklanır. NAYKH'nın bir HDL kolesterol alt fraksiyonu olan HDL_2 kolesterolün dolaşımdaki azalmış seviyeleri ve LDL kolesterolün artmış seviyeleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir[185]. Yapılan bu çalışmada vaka grubundaki katılımcıların serum HDL kolesterol seviyeleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,05$), (Çizelge 4.17).

Çalışma bulguları düzenli ilaç kullananlarda kullanmayanlara göre NAYKH riskinin arttığına işaret etmektedir (Çizelge 4.4). Yağlı karaciğer hastalığı vakalarının yaklaşık %2'sinin ilaca bağlı olduğu tahmin edilmektedir[37]. İlaca bağlı gelişen karaciğer hasarı steatozdan siroza kadar her türlü karaciğer histolojisine etki edebilir[13]. İlaç indüklü yağlı karaciğer gelişimi, ilacın türü, süresi ve dozu ile yakından ilişkilidir. Bazı ilaçlar, mitokondri tarafından ATP sentezini keserek akut enerji krizine neden olur ve bu durum mikroveziküler steatoz ile sonuçlanır. Valproik asit, tetrasiklin, asprin, ibuprofen ve A vitamininin mikroveziküler steatoz ile bağlantılı ilaçlar olduğu bildirilmiştir[37]. Glukokortikoidler, methatrexat, östrojenler, tamoxifen, kemoterapötik ajanlar (sisplatin gibi), steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ve mefloquine gibi antimalaryal ilaçlar ise makroveziküler steatoz ile ilişkilidir[13].

Çalışma neticesinde menopoz varlığının NAYKH için bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (Çizelge 4.4). NAYKH' nın erkeklerde kadınlara göre daha yaygın olduğu, menopoz sonrası dönemde ise cinsiyet dağılımında bir tersine dönüş olduğu bildirilmiştir [190]. 44-56 yaş arası 1559 kadın ile yürütülen kesitsel bir çalışmada yaş, BKİ, sigara içme durumu, alkol alımı, fiziksel aktivite seviyesi, eğitim düzeyi ve menarj yaşı gibi karıştırıcı faktörler için ayarlama yapıldıktan sonra post-menopozal dönemdeki kadınlarda NAYKH riski menopoz öncesi dönemdekilere göre 1,67 kat fazla bulunmuştur[191]. İnsanlarda menopoz ile birlikte

karaciğerde artan yağ birikimi düşük serum estradiol düzeylerinin NAYKH ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Yumurtalıklar tarafından üretilen ve bir endokrin hormon olan 17 β-estradiol (E2) seviyeleri, menopozdan sonra önemli ölçüde düşer[190]. Azalan estradiol seviyelerinin artan viseral yağlanmaya neden olduğu bildirilmiştir. Viseral adipoz doku tarafından üretilen daha yüksek miktarda FFA, karaciğerde apolipoprotein B'nin parçalanmasının azalmasına katkıda bulunur. Bu da VLDL partiküllerinin ve trigliseritlerin üretiminin artmasını destekler[191]. Bu çalışmada vaka grubunda yer alan kadınların yarısı (%50) menopoz dönemindedir (Çizelge 4.2). Vaka grubunda yer alan kadınlar arasında serum trigliserit seviyeleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$), (Çizelge 4.17).

5.2.2. Katılımcıların sigara-alkol tüketimine ilişkin bilgiler

Bu çalışmada vaka ve kontrol gruplarında aktif sigara içenlerin oranı benzer bulunurken geçmişte sigara kullanıp şu an bırakmış olanların oranı vaka grubunda kontrollere kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$), (Çizelge 4.3). Sigara içme durumu ile NAYKH arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla gerçekleştirilen meta-analiz ve sistematik derleme çalışmasında sigara içmenin NAYKH görülme riskini 1,11 kat arttırdığı bildirilmiştir. Bu meta-analize göre eskiden sigara içme ile NAYKH arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (OR=1,32). Mevcut sigara içme durumu ile NAYKH arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Ayrıca pasif içiciler için bir alt grup analizi yapıldığında NAYKH ile pasif içicilik arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (OR=1,38). NAYKH kronik bir karaciğer hastalığı olduğu için bir süre sigara içme öyküsü NAYKH için bir risk faktörü olabilir. Sigarayı bırakmanın bir sonucu olarak vücut ağırlığı ve BKİ' deki artış, eskiden sigara içenlerde NAYKH gelişiminin başka bir açıklaması olarak önerilmiştir. Sigaranın anti-östrojenik özelliklerinden dolayı sigara içmenin bir sonucu olarak vücut yağ miktarının değişebileceği, glukoz oksidatif metabolizmasının uzun süreli sigara içme ile indüklenebileceği bildirilmiştir. Buna bağlı olarak non-oksidatif reaksiyonların inhibisyonu ve sonuçta daha yüksek plazma serbest yağ asidi seviyelerinin ortaya çıkması kaçınılmazdır[192]. Bir paket sigara içerisinde 20 adet sigara bulunduğu düşünüldüğünde çalışmaya katılan ve sigara kullanan vaka ve kontrol grubundaki katılımcıların sırasıyla günde ortalama 14,03 ± 7,49 ve 13,06 ± 8,14 adet yani bir paketten az sigara kullandıkları belirlenmiştir (Çizelge 4.3).

Alkolün makroveziküler steatozu indüklediği bildirilmiştir[13]. Bu çalışmada alkol tüketim oranları vaka ve kontrollerde benzer olup oldukça düşük bulunmuştur (Çizelge 4.3).

5.3. Katılımcıların Beslenme Alışkanlıkları ve Besin Tüketim Durumuna İlişkin Bilgiler

5.3.1. Katılımcıların beslenme alışkanlıklarına ilişkin bilgiler

Beslenme alışkanlıkları değerlendirilirken yetersiz veya aşırı tüketilen besin/besin ögelerinin yanı sıra uygunsuz beslenme davranışlarının da bireysel olarak ele alınması gerektiği vurgulanmaktadır. Akşam yemeklerinde çok fazla yemek yeme, gece yemek yeme, kahvaltıyı atlama ve çok hızlı yemek yeme alışkanlığı gibi uygun olmayan beslenme alışkanlıklarının NAYKH hastalarında sıklıkla görüldüğü bildirilmiştir[193].

Bu çalışmada erkekler arasında düzenli kahvaltı yapanların oranı vakalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.6). Kadınlarda ise düzenli öğle yemeği tüketme oranı vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.5). Yapılan bu çalışmada kontrol grubunun büyük çoğunluğunu memur ve işçiler (%59,6) temsil etmektedir (Çizelge 4.1). Bu katılımcıların iş yerindeki yemekhane hizmetinden faydalanıyor olmasından dolayı bu sonuca ulaşılmış olabilir. Her iki cinsiyet için de akşam yemeği yeme alışkanlığı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$), (Çizelge 4.5 ve 4.6).

NAYKH' ndaki en son bilgiler yetersiz ve sonuçsuz olmasına rağmen öğün zamanı ve sıklığı metabolik hastalık süreçlerinde etkili bir faktör olarak bildirilmiştir. Yine kahvaltıdaki toplam enerji alımının vücut ağırlık artışı, hipertansiyon ve diğer metabolik değişikliklerle ters ilişkili olduğu görüşü kabul görmektedir[194]. Obezite ve metabolik bozuklukların kahvaltı alışkanlıkları ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Özellikle günün en az yemeği kahvaltıda yenildiğinde, kahvaltı atlandığında, kalitesiz olduğunda veya gece yeme alışkanlığı sonraki kahvaltı alımını etkilediğinde bu durum ortaya çıkabilmektedir[195].
6. Kore Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması' ndan 17726 katılımcının verileri analiz edilerek gerçekleştirilen bir çalışmada geçen yıl boyunca haftalık kahvaltı tüketim sıklığı neredeyse hiç olanlarda 5-7 kez olanlara göre NAYKH riski anlamlı şekilde yüksek

bulunmuştur (OR=1,17; %95 GA: 1,02-1,34). Yine bu çalışmada tek başına kahvaltı yapmanın NAYKH riskini arttırdığı saptanmıştır. Sonuçlar öğle yemeği için de kahvaltıya benzer şekildedir. Akşam yemeğinin haftalık tüketim sıklığı veya akşam yemeğine eşlik eden birinin olup olmaması ile NAYKH riski arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir [195]. Kahvaltıyı atlayanlarda genellikle diğer öğünlerde besin alımı artar. Bu nedenle, NAYKH hastalarının geceleri enerji alımının kısıtlandığı bir diyete başlaması ve kahvaltıda besin alımının arttırılması önerilir[193]. NAYKH hastalarında öğün zamanlaması müdahalesinin faydalı olabileceği bununla birlikte öğün zamanlaması ve sıklığının yağlı karaciğer hastalığı üzerindeki etkisini anlamak için daha fazla insan çalışmasına ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir[194].

Yemek yeme hızı, metabolik yolları bozabilecek başka bir faktördür. Genel olarak, hızlı yemek yeme, metabolik hastalıkla ilgili çeşitli sağlık sonuçları için bir risktir. Genel popülasyonda yeme hızı ile NAYKH arasındaki ilişki ise tartışmalıdır[194]. Bu çalışmada vaka ve kontrol grubunda yer alan kadınlar arasında yemek yeme hızı açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$), (Çizelge 4.5). Erkeklerde ise vaka grubunda hızlı yemek yiyenlerin oranı (%69,2), kontrol grubundan (%44,0) daha yüksek bulunmuştur (Çizelge 4.6). Kesitsel bir çalışmada erkeklerde, yavaş yemek yemeye kıyasla, hızlı yemek yemenin, ortak değişkenler için ayarlama yapıldıktan sonra NAYKH varlığı açısından yüksek bir risk ile ilişkili olduğu bulunmuştur (OR=4,48). Kadınlarda ise böyle bir risk bulunmamıştır. Yavaş yemek, hızlı yemeye kıyasla daha düşük enerji alımı ile ilişkilidir. Yeme hızı çiğneme sayısı ile ilişkilidir. Artan sayıda çiğneme doygunluğu artırarak besin tüketimini ve vücut ağırlığını azaltır. Çiğneme eylemi sadece mide ve bağırsaklarda sindirime ve emilime yardımcı olmakla kalmaz, aynı zamanda tokluk merkezini uyarır ve iştahı baskılar[196]. Hızlı yemek yeme daha zayıf bir anoreksijenik bağırsak hormonu tepkisine (GLP-1 ve peptit tirozin gibi) neden olur ve tokluk sinyallerini tetikleyemez[194]. Ayrıca hızlı yemek yemek kan şekerinin hızla yükselmesine neden olur ve aşırı insülin salgılanır. Dolayısıyla bu etki karaciğerde yağ birikimini kolaylaştırabilir. Bir başka olası mekanizma diyet indüklü termogenezdir. Diyet indüklü termogenez besinlerin sindirimi, emilimi ve depolanması ile ilişkili enerji harcamasındaki artış olup toplam enerji harcamasının yaklaşık %10-15'ini oluşturur. Yavaş yemek yemenin termogenezi arttırdığı bildirilmiştir[196]. NAYKH hastalarına beslenme eğitimi sırasında her lokma için en az 20 kez çiğneme önerilmelidir[193].

Gece ve vardiyalı çalışanların obezite, metabolik sendrom ve karaciğer yağlanmasına yakalanma riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir[193]. Enerji alımının çoğunun gece gerçekleşmesi daha yüksek NAYKH riski ile ilişkilendirilmiştir. Daha erken yemek zamanlaması, aşırı kilolu ve obez hastalarda vücut ağırlık kaybı tedavisinin etkinliğinin artmasıyla ilişkili görünmektedir[194]. Bu çalışmada her iki cinsiyet için de gece uykudan uyanıp yemek yeme alışkanlığı açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$), (Çizelge 4.5 ve 4.6).

Beslenme alışkanlıkları ile ilgili bir diğer önemli nokta ev dışında yemek yeme alışkanlığıdır. Enerji alımı genellikle dışarıda yemek yerken evde yemek yerken olduğundan daha fazladır[193]. Bir çalışmada günde en az 2 kez dışarıda yemek yiyenlerde NAYKH riski neredeyse hiç yemeyenlere göre 1,25 kat fazla bulunmuştur[195]. Bu çalışmada vaka grubunda yer alan kadınların %7,6'sı, vaka grubunda yer alan erkeklerin ise %53,8'i haftada en az 1 kez dışarıdan yemek yemektedir. Buna karşın kontrol grubundaki kadınların %14,8'i ve kontrol grubunda yer alan erkeklerin %40'ı haftada en az 1 kez dışarıdan yemek yemektedir (Çizelge 4.5 ve 4.6). Vaka grubunda yer alan kadınlar arasında ev dışında yemek yeme sıklığı düşük bulunmuştur. Bu durumun vaka grubunun önemli bir kısmını ev hanımlarının (%32,7) oluşturmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Çizelge 4.1).

Bu çalışmada vakaların büyük çoğunluğu (kadınlar %50,0 ve erkekler %61,6) kızartma ve kavurma gibi sağlıksız pişirme yöntemlerini kullanırken kontrol grubundaki katılımcıların büyük çoğunluğu (kadınlar %51,9 ve erkekler %68,0) haşlama, ızgara veya fırında pişirme gibi sağlıklı pişirme tekniklerini tercih etmektedir (Çizelge 4.5 ve 4.6). 2016 yılında yayımlanan Türkiye Beslenme Rehberi'nde genel sağlık önerileri arasında kızartma yöntemi yerine haşlama, ızgara veya fırında pişirme yöntemlerinin tercih edilmesi önerisi yer almaktadır[160]. Kızartma yöntemi NAYKH' nda kritik bir rol oynadığı bildirilen ileri glikasyon son ürünleri (AGE) ve trans yağ asitleri gibi bazı tehlikeli kimyasalların artmış üretimine neden olabilir[197]. Bu çalışmada kontrol grubundaki kadınların yarıdan fazlasının (%59,3) yemeklerde temel yağ kaynağı olarak zeytinyağı, kontrol grubundaki erkeklerin yarıdan fazlasının ise ayçiçek veya mısırözü (%56,0) yağı kullandığı görülmektedir. Vaka grubunun yarıdan fazlasının (kadınlar %69,3 ve erkekler %57,7) ise tereyağ veya margarin kullandığı görülmektedir (Çizelge 4.5 ve 4.6). Tereyağ ve margarin gibi doymuş yağ asidi kaynaklarının artmış tüketimi NAYKH başlangıcı ve gelişimi için en önemli risk faktörlerinden biri olarak bildirilmiştir[193]. Bazı yayınlarda ise NAYKH

hastalarında sızma zeytinyağının tüm pişirme ve fırınlama işlemlerinde temel yağ olarak kullanılması önerilmiştir[16, 17, 49]. Bu çalışmada vaka grubunda yer alan katılımcılar arasında tereyağ tüketiminin yüksek olmasının kırsalda yaşayıp tarım ve hayvancılıkla uğraşan katılımcıların yaygınlığından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (Çizelge 4.1).

Yüksek sodyum alımının obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok kronik hastalıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Son Evre Renal ve Vasküler Hastalıkların Önlenmesi (PREVEND) kohortunun 6132 katılımcısıyla gerçekleştirilen bir çalışmada katılımcıların birbirini izleyen 24 saatlik iki tam idrar toplaması sonucunda sodyum atılımı ile diyet sodyum alımları ölçülmüştür. Çalışma sonucunda NAYKH olan katılımcıların kontrol grubuna kıyasla diyet sodyum alımları anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada gözlenen yüksek sodyum alımı ile NAYKH arasındaki ilişkiye insülin direnciyle ilişkili süreçlerin aracılık etmiş olabileceği bildirilmiştir[198]. Prospektif bir çalışmada ise diyetteki tuz alımı günde 6 gr'dan az olan katılımcılar düşük, 6-9 gr arası olan katılımcılar orta, 10 gr ve üzerinde olan katılımcılar yüksek tüketim kategorisinde değerlendirilmiştir. Sekiz yıllık takibin sonunda potansiyel karıştırıcı faktörler için ayarlama yapıldıktan sonra NAYKH için tehlike oranı düşük tuz tüketimi grubuna göre orta tuz tüketimi için 1,12 ve yüksek tuz tüketimi için 1,19 (P trend = 0,03) olarak bulunmuştur[187]. Yüksek sodyum alımının obezite ve metabolik hastalıklar ile ilişkisi yüksek oranda işlenmiş gıdaların tüketilmesi ve toplam enerji alımının artmasına atfedilmektedir[198]. Ayrıca yüksek tuzlu bir diyetin karaciğerdeki antioksidan savunmayı azaltabileceği bildirilmiştir[187]. Bu çalışmada yemeklerde kullanılan tuz miktarı kategorileri incelendiğinde yemeklerini çok tuzlu tüketenlerin oranı vaka grubunda (kadınlarda %34,6 ve erkeklerde %34,6) kontrol grubundakilerden (kadınlarda %14,9 ve erkeklerde %12,0) daha yüksek bulunmuştur (Çizelge 4.5 ve 4.6). Vaka grubundaki katılımcıların %28,8'inde hipertansiyon eşlik eden hastalıktır (Çizelge 4.2). Yakın zamanda tanı konmuş hipertansiyon veya eşlik eden diğer kronik hastalıklar nedeniyle hastaların yakın geçmişte tuz alımını azaltmış olması da muhtemeldir.

Bu çalışmada her iki cinsiyet için de günlük çay tüketimi açısından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Vaka grubunda yer alan kadınlar günde ortalama 7,42 ± 5,81 çay bardağı, vaka grubunda yer alan erkekler ise günde ortalama 9,90 ± 7,65 çay bardağı çay içmektedir (Çizelge 4.5 ve 4.6). Çay dünya genelinde en çok tüketilen içeceklerdendir. Türkiye yıllık kişi başı 7,5 kg ile en fazla çay tüketen ülke

unvanına sahiptir[199]. Çay tüketimi ile NAYKH prevalansı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yapılan kesitsel bir çalışmada 19 350 katılımcının verileri analiz edilmiştir. Çalışma neticesinde ham modelde hiç çay içmeyen katılımcılarla kıyaslandığında günde en az 1 fincan yeşil çay (OR=1,48), siyah çay (OR=1,28) ve yasemin çayı (OR=1,36) içenlerde yeni tanı NAYKH riski anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, sosyo-demografik, antropometrik, diyetle ilgili ve klinik karıştırıcı faktörler için düzeltme yapıldıktan sonra çay tüketimi ile NAYKH prevalansı arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Çayın NAYKH'nda olumlu etkiler gösterebilmesi için günlük 500 mg'dan daha fazla kateşin alımı sağlaması gerektiği bildirilmiştir. Ayrıca çayda bulunan ve sıcak suya salınan pestisit kalıntılarının çayın faydalı etkisini azaltması da olasıdır [15]. Bu çalışmada çayla birlikte tüketilen toplam şeker miktarının (gr/gün) vaka grubunda yer alan kadınlarda kontrol grubundakilere kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Vaka grubunda yer alan kadınlar arasında ara öğünlerde en sık tercih edilen besinler sıralamasında %20,8 ile şeker, çikolata ve gofretin üçüncü sırada olduğu göz önüne alındığında bu sonuç şaşırtıcı değildir (Çizelge 4.5). Erkeklerde ise çayla birlikte tüketilen toplam şeker miktarı açısından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$), (Çizelge 4.6). Basit karbonhidratların artmış alımının hızla yükselmiş serum glukoz seviyelerini ve reaktif hipoglisemiyi indüklediği, bunun da açlık hissi, iştah artışı ve nihayetinde hiperfaji ile sonuçlandığı bildirilmiştir. Basit karbonhidratların aşırı alımı aynı zamanda yağ asidi sentezi ile ilişkili enzimlerin ekspresyonunu artıran bir transkripsiyon faktörü olan SREBP-1c'nin aktivasyonu yoluyla obezite ve steatoz ile yakından ilişkili bulunmuştur[193]. Yüksek miktarda sükroza maruz kalmanın GLUT-5 taşıyıcısı yoluyla fruktoz taşınmasını yukarı yönlü regüle ettiği ve karaciğerdeki fruktokinaz seviyelerini arttırdığı bildirilmiştir. Fruktozun fruktokinaz C tarafından hepatik metabolizması ürik asit oluşumu ile sonuçlanır. Ürik asitin prooksidatif ve proinflamatuar etkileri, bağırsak geçirgenliğinde artışa ve karaciğerde lipojenik süreci şiddetlendiren endotoksemiye yol açar. Bu süreç mitokondriyal disfonksiyon ile birleştiğinde NAYKH gelişimi hızlanır[62].

Bu çalışmada kahve içenlerin oranının ve kahve tüketimiyle alınan kafein miktarının (mg/gün) vaka grubunda yer alan erkeklerde kontrol grubundakilere kıyasla anlamlı şekilde düşük olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Vaka grubunda kahve içen erkeklerin yarıdan fazlası (%56,2) instant kahve tüketirken, kontrol grubunda yer alıp kahve içen erkeklerin çoğu (%54,6) filtre kahve veya Türk kahvesi tüketmektedir. BeBİS programına göre Türk kahvesi

ve filtre kahvenin 100 ml'sinde aynı miktarda instant kahveye göre 14 mg daha fazla kafein bulunmaktadır. Vaka grubunda yer alan erkeklerde kontrol grubuna kıyasla kahve tüketimiyle kafein alımının düşük bulunmasında bu durumun etkili olduğu düşünülmektedir (Çizelge 4.6). Kadınlarda ise kahve içenlerin oranı veya kahve tüketimiyle alınan kafein miktarı açısından vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$), (Çizelge 4.5). Kahve tüketiminin karaciğer fibrozuna karşı koruyucu etkilerinin olduğu ancak karaciğer yağlanması ile ilişkisi konusunda çelişkili sonuçların olduğu bildirilmiştir [199]. Meta-analiz ve sistematik derleme çalışmasında bireylerin toplam kafein tüketimi (mg/gün) ile NAYKH prevalansı veya hepatik fibrozis arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Kafein alımının türüne göre yapılan sınıflandırma sonucunda ise düzenli kahve tüketimiyle alınan kafein miktarı (mg/gün) NAYKH hastalarında fibrozis gelişimi ile anlamlı bir ters ilişkiye sahip bulunmuştur. Düzenli kahve tüketimiyle alınan kafein miktarı ile NAYKH prevalansı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır [200]. Bir başka meta analiz çalışmasında ise düzenli olarak kahve içenlerde NAYKH riskinin kahve içmeyenlere göre %23 daha düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca daha önceden NAYKH tanısı almış hastalar arasında kahve içenlerde içmeyenlere kıyasla fibrozis gelişme riskinin %32 azaldığı bildirilmiştir. Yine günde 2 fincandan fazla kahve tüketimi siroz ve hepatoselüler karsinom riskinin önemli ölçüde azalmasıyla ilişkili bulunmuştur[201]. Kafein güçlü bir antioksidan görevi görür ve karaciğerdeki oksidatif stres ile inflamasyonu azaltmaya yardımcı olabilir. Kafein ayrıca hepatik fibrozun ana uyarıcısı olarak kabul edilen bağ dokusu büyüme faktörünün (CTGF) aktivitesinin azalmasına yol açan sinyal yollarını değiştirir. Ek olarak, kahvede bulunan kahweol ve kafestol gibi diğer bileşikler de antioksidan etkilere sahiptir. Kahve tüketimi NAYKH için önemli bir önleyici tedbir olarak görülse de, faydalı etkileri sağlayabilmek için gerekli kahve miktarının belirlenmesi ve bu faydalı etkilerin altında yatan kesin mekanizmaların aydınlatılabilmesi için daha fazla epidemiyolojik çalışmaya ihtiyaç vardır[200, 201].

5.3.2. Katılımcıların besin gruplarını tüketim durumuna ilişkin bilgiler

Süt ve süt ürünleri

Bu çalışmada her iki cinsiyet için de vaka grubundaki katılımcıların süt, yoğurt, peynir grubu besinleri tüketimine ait günlük porsiyon miktarı ve önerileri karşılama yüzdesi kontrol grubundakilere kıyasla anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,05$), (Çizelge 4.7 ve 4.8).

Günlük 3 ana öğün düzenli beslenenlerin oranı kontrol grubunda yer alan erkeklerde ve kadınlarda sırasıyla %76 ve %55,6 iken vaka grubunda yer alan erkeklerde ve kadınlarda sırasıyla %46,2 ve %34,6'dır. Yine kontrol grubunda yer alıp ara öğün yapan erkeklerin %13,7'sinin ara öğünlerde en sık tercih ettiği besinler süt, yoğurt ve ayran iken vaka grubundaki erkekler ara öğünlerde bu besinleri tercih etmemektedir (Çizelge 4.5 ve 4.6). Üç ana öğün düzenli beslenenlerin oranının kontrol grubunda yüksek olması ve bu bireylerin öğünlerde süt grubu besinleri tercih etmesinin bu sonuç üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Hem vaka hem de kontrol grubundaki katılımcıların süt grubu besinler için Türkiye Beslenme Rehberi'nde (TÜBER) yaşa ve cinsiyete göre önerilen günlük porsiyon miktarlarını karşılayamadıkları görülmektedir (Çizelge 4.8). 2017 Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) raporuna göre 15 ve üzeri yaş grubundaki bireylerin süt grubundaki besinleri günlük tüketimleri ortalama 146,91 gr'dır[202].

Süt ve süt ürünleri, kalsiyum, D vitamini, protein, B_{12} vitamini, A vitamini, riboflavin, potasyum ve fosfor gibi önemli besin ögelerini yapısında bulunduran besinlerdir[203]. Süt ve süt ürünleri ile alınan kalsiyum vücutta artan yağ oksidasyonu [106] ve azalmış insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir[173]. Ayrıca süt ve yoğurt gibi besinleri tüketen bireylerin daha sağlıklı beslenme alışkanlıklarını benimsemesi muhtemel görünmektedir. Yetişkin bireylerde yoğurt tüketimi ile yeni teşhis edilen NAYKH arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla gerçekleştirilen kesitsel bir analizde yoğurt tüketim sıklığı arttıkça NAYKH riskinin anlamlı şekilde azaldığı bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca daha sık yoğurt tüketenlerde daha düşük BKİ, bel çevresi, toplam kolesterol ve AKŞ ile daha yüksek HDL kolesterol seviyeleri gözlenmiştir. Yoğurt tüketimi ile NAYKH arasındaki ters ilişkinin altında yatan kesin mekanizmalar bilinmemekle birlikte yoğurtta bulunan probiyotiklerin NAYKH gelişimine karşı koruma sağlayabileceği bildirilmiştir[106]. Yapılan bir başka çalışmada ise erkekler ve 50 yaş üzeri kadınlarda NAYKH insidansının süt ürünleri proteini alımının en düşük çeyrekliğinden en yüksek çeyrekliğine doğru gidildikçe anlamlı şekilde azaldığı bulunmuştur [203].

Peynir tüketiminin karaciğerde lipid birikimi üzerine etkilerini incelemek amacıyla yapılan bir fare deneyinde 9 hafta boyunca fareler kontrol diyeti veya peynir tozu içeren diyet tüketmiştir. Çalışma sonunda peynir diyeti tüketen farelerin karaciğerinde trigliserit birikiminin kontrollere kıyasla anlamlı şekilde azaldığı, dışkıda yağ atılımı ve serum adiponektin konsantrasyonlarının ise arttığı bulunmuştur. Dışkıda yağ atımının artmasının

peynir üretim sürecinde kullanılan starter laktik asit bakterilerinden kaynaklı olabileceği bildirilmiştir. Bazı laktik asit bakterileri safra asitlerine bağlanıp atılımlarını arttırabilir. Böylece enterohepatik dolaşımda safra asidi geri dönüşümünün azalmasına ve bağırsakta misel oluşumunun engellenmesine neden olur [40]. Süt ve süt ürünlerinin NAYKH'ndaki muhtemel faydalı etkisine rağmen yapılan kesitsel bir çalışmada yağlı süt ve peynir tüketimi ile NAYKH arasında pozitif bir ilişki gözlemlenmiştir[141]. Bir başka kesitsel çalışmada ise süt ve yoğurt tüketimi ile NAYKH arasında anlamlı bir ilişki bulunamazken endüstriyel tip olgunlaştırılmış peynirlerin tüketimi ile NAYKH şiddeti arasında anlamlı bir pozitif ilişki bulunmuştur. Renin anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) NAYKH patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Parmesan ve Grana Padano gibi olgunlaştırılmış peynirlerde anjiyotensin dönüştürücü enzim 1 (ACE-I) etkisine sahip peptitlerin varlığı rapor edilmiştir[204].

Et, balık, yumurta, kurubaklagiller, yağlı tohumlar

Bu çalışmada her iki cinsiyet için de et grubundaki besinlerin tüketimi (porsiyon/gün) açısından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$), (Çizelge 4.7). Bu sonucun et grubundaki besinlerin (kırmızı et, kanatlı eti, işlenmiş et ürünleri gibi) tüketiminin ayrıntılı olarak incelenmemiş olmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Et protein, demir, çinko, selenyum, B vitaminleri gibi bazı besin ögelerinin ve enerjinin önemli bir kaynağıdır. Bununla birlikte artmış et tüketimi NAYKH ile yakından ilişkili daha yüksek kolesterol, doymuş yağ ve diğer zararlı bileşiklerin alımına katkı sağlar[197]. Et tüketimi ile NAYKH riski arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada kırmızı et tüketiminin en yüksek çeyrekliğinde en düşük çeyrekliğine kıyasla NAYKH riski 1,59 kat daha fazla bulunmuştur[205]. Yapılan bir başka çalışmada da benzer şekilde kırmızı et tüketiminin en düşük çeyrekliğinden en yüksek çeyrekliğine doğru gidildikçe NAYKH riski anlamlı şekilde artış göstermiştir. Kanatlı eti ve balık tüketiminin çeyreklikleri arasında ise NAYKH riski açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Kırmızı et ve kanatlı hayvan eti tüketiminin GGT, ALT, trigliserit ile pozitif, HDL kolesterol ile negatif ilişkili olduğu bildirilmiştir[197]. Kesitsel bir çalışmada ise popülasyon ortalamasının üzerinde kırmızı et ve işlenmiş et tüketimi hem NAYKH hem de insülin direncinin artmış riski ile ilişkili bulunmuştur[206].

Et tüketiminin NAYKH ile ilişkili olduğu mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Üretim sistemlerinin yoğunlaştırılmasına paralel olarak hayvansal üretimde antibiyotik kullanımı artmıştır. Et tüketimi ile NAYKH arasındaki bu ilişkiye etin elde edildiği hayvanın antibiyotiğe maruz bırakılmasının aracılık edebileceği bildirilmiştir[204]. Ayrıca sağlıksız metodlarla pişirilen etler NAYKH patogenezinde önemli bir rol oynayan insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir. Eti uzun süre ve yüksek sıcaklıkta pişirmek heterosiklik amin oluşumuna neden olur. Kızartma, kavurma gibi sağlıksız pişirme yöntemleri oksidatif stres ve inflamasyona neden olan heterosiklik aminlerin oluşumunu arttırır[206]. Mevcut kanıtlar kırmızı et tüketiminin azaltılmasının NAYKH riskini azaltabileceğini gösterse de bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır[197]. Yapılan bu çalışmada hem vaka hem de kontrol grubunun et ve tavuk tüketimi TÜBER önerilerinin üzerinde bulunmuştur. Her iki grupta da balık tüketiminin önerilerin oldukça altında olmasının bu sonuç üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (Çizelge 4.8).

Bu çalışmada vaka grubundaki erkeklerin haftalık balık tüketimine ait porsiyon miktarı kontrol grubundakilerden anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Kadınlarda ise haftalık balık tüketimine ait porsiyon miktarları açısından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Her iki cinsiyet için de hem vaka hem de kontrol grubunun tükettiği balık miktarı önerilen düzeyin ciddi seviyede altındadır (Çizelge 4.8). Çalışmanın yapıldığı bölgenin akarsu kaynaklarına yakın olmaması ve çalışmanın yapıldığı dönemde balık satışı yapan yerlerin sınırlı olmasının bu sonuçta etkili olduğu düşünülmektedir. Balık ve özellikle yağlı balıklar, yüksek omega-3 yağ asidi içeriğinden dolayı, lipidemik ve glisemik kontrolü geliştirerek ve inflamasyonu azaltarak NAYKH üzerinde faydalı etkiler gösterebilir. Yapılan bir çalışmada, balık tüketimi NAYKH geliştirme olasılığı ile ters ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca TM6SF2 rs58542926 polimorfizminin risk alelinin taşıyıcılarında, balık tüketimindeki bir porsiyonluk artışın NAYKH riskini taşıyıcı olmayanlara göre artırdığı bulunmuştur. Bu yeni bulgu, NAYKH hastalarında genetik arka plana dayalı olarak kişiselleştirilmiş beslenme tavsiyesine duyulan ihtiyacın önemini göstermektedir[44].

Bu çalışmada her iki cinsiyet için de yumurta tüketimine ait porsiyon miktarları ve önerileri karşılama yüzdesi bakımından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$), (Çizelge 4.7 ve 4.8). Diyetle alınan kolesterolün NAYKH gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir[207]. Bir orta boy yumurta 180-225 mg

kolesterol içeriğiyle diyet kolesterolünün önemli bir bölümünü temsil eder[208]. Yumurta, aynı zamanda protein ve insan sağlığına faydalı diğer birçok besin ögesinin zengin bir kaynağıdır. Pepsin ile hidrolize edilmiş yumurta akı tüketiminin hepatik steatozu önemli ölçüde iyileştirebildiği rapor edilmiştir. Yumurta tüketimi ile NAYKH arasındaki ilişkiye dair tartışmalı sonuçlarla birlikte farklı yumurta kısımlarının tüketiminin etkisine dair sınırlı kanıt bulunmaktadır [207, 208]. Yapılan bir çalışmada haftada 2-3 adet yumurta tüketen katılımcıların, haftada 2'den az yumurta tüketenlere kıyasla NAYKH geliştirme olasılığı 3,56 kat daha fazla bulunmuştur. Haftada en az 4 yumurta tüketenlerde ise haftada 2'den az yumurta tüketenlere kıyasla NAYKH riski açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır [207]. Bir başka çalışmada ise serum ALT, AST seviyeleri ve FLİ'nin yumurta tüketiminin en düşük tertilinden en yüksek tertiline doğru gidildikçe anlamlı şekilde arttığı bulunmuştur [208]. Bu çalışmada yumurta tüketimi ile NAYKH arasında ilişki gözlemlenememesi yumurta akı ve yumurta sarısı tüketim miktarlarının ayrı ayrı incelenmemiş olmasına bağlı olabilir. Ayrıca besinsel faktörlerin birbiriyle ilişkili olması belirli bir besin veya besin ögesinin hastalık patogenezindeki etkisinin belirlenmesini güçleştirir.

Bu çalışmada her iki cinsiyet için de vaka grubunun haftalık kurubaklagil tüketimine ait porsiyon miktarı ortancaları kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.7). Hem vaka hem de kontrol grubunun kurubaklagil tüketim miktarı Türk toplumu için önerilen düzeyin altında kalmıştır. Vaka ve kontrol gruplarında et ve tavuk tüketiminin TÜBER önerilerinin üzerinde olmasının bu sonuç üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (Çizelge 4.8). Kurubaklagiller, bitkisel protein, lif, oligosakkaritler ve mineraller gibi önemli besin ögelerinin yanı sıra saponinler, polifenoller gibi biyoaktif bileşikleri yapısında bulunduran bir besin grubudur. Bu bileşenlerin, sağlığın korunmasında ve hastalıkların tedavisinde önemli bir rol üstlendiği bildirilmiştir[209]. Düzenli kurubaklagil tüketiminin kardiyovasküler hastalık ve diyabet gibi NAYKH ile ilişkili hastalıkların önlenmesinde faydalı etkiler gösterdiği bilinmektedir[141]. Önceki çalışmalarda artmış kurubaklagil tüketimi daha düşük karaciğer yağ içeriği[141] ve daha düşük NAYKH riski ile ilişkili bulunmuştur[209]. Kesitsel bir analizde baklagillerin, özellikle de fasulye ve mercimeğin daha fazla tüketimi, daha düşük bel çevresi, serum kolesterolü, kan basıncı ve daha düşük NAYKH prevalansı ile ilişkilendirilmiştir[204]. Baklagiller yüksek lif ve fitat içeriği nedeniyle sindirilebilirliği, enerji kullanılabilirliğini ve glisemik yanıtı azaltarak tokluk hissine yol açar. Yüksek lif içeriği ve düşük glisemik indeksi nedeniyle lipid profilini iyileştirip lipid peroksidasyonunu azaltabilirler. Ayrıca dışkı yoluyla

yağ atılımını ve kolonda kısa zincirli yağ asidi oluşumunu artırarak kan lipidlerini azalttıkları bildirilmiştir[209].

Bu çalışmada her iki cinsiyet için de vaka grubunun yağlı tohum tüketimine ait porsiyon miktarı ortancaları kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.7). Her bir yağlı tohum türü benzersiz bir bileşime sahiptir. Bununla birlikte yağlı tohumların yararlı etkisini destekleyen çoğu veri badem, ceviz, antep fıstığı ve yer fıstığı için mevcuttur[210]. Yapılan bu çalışmada yağlı tohum çeşitlerinin tüketimi ayrı ayrı sorgulanmamıştır. Geniş bir örneklem üzerinde yapılan bir çalışmada NAYKH riski haftada en az 4 kez yağlı tohum tüketenlerde haftada 1 kereden az yağlı tohum tüketenlerle kıyaslandığında %20 daha düşük bulunmuştur[211]. Yapılan bir başka çalışmada ise karıştırıcı faktörler için ayarlama yapıldıktan sonra genel örneklemde kabuklu yemiş tüketimi NAYKH riski ile ilişkili bulunamazken cinsiyete göre tabakalandırılmış analizde erkekler için sadece kabuklu yemiş tüketiminin en yüksek çeyrekliğinde en düşük çeyrekliğine kıyasla NAYKH riskinin anlamlı şekilde azaldığı bulunmuştur[210]. Bununla birlikte bir çalışmada yağlı tohum tüketiminin ilerlemiş fibroz prevalansı ile ters ilişkili olduğu bulunmuştur [102]. Yağlı tohum tüketimi ile NAYKH gelişme riski arasında gözlenen ters ilişki için bazı mekanizmalar önerilmiştir. Birincisi yağlı tohumlar eşsiz bir besin ögesi bileşimine sahiptir. İçerdikleri yağın %75'inden daha fazlası tekli ve çoklu doymamış yağ asitlerinden oluşur. Çoklu doymamış yağ asitlerinin, membran bileşimindeki değişiklikler, hücre içi kalsiyum seviyeleri ve eikosanoid üretimi dâhil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla lipit metabolizmasının gen ekspresyonunu etkileyebileceği bildirilmiştir. Ayrıca yağlı tohumlarda bulunan α-linolenik asit insülin reseptörünü yukarı yönlü regüle ederek insülin duyarlılığında iyileşme sağlayabilir. İkincisi diyet lifi, E vitamini ve fenolik bileşikler gibi yağlı tohumların diğer bileşenlerinin antioksidan ve antiinflamatuar özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir [93, 211]. Yağlı tohumlarda bulunan doğal bir antioksidan polifenol olan ellagik asitin, oksidatif stres ve inflamasyonu baskılayarak hepatik insülin duyarlılığını ve lipid metabolizmasını iyileştirebileceği bildirilmiştir[210]. Son olarak yağlı tohumlarda bol miktarda bulunan lif ve polifenollerin prebiyotik bir etki göstererek bağırsak mikrobiyota profilini değiştirebileceği, böylece NAYKH ile ilişkili disbiyozu düzeltebileceği düşünülmektedir[93, 211].

Ekmek ve tahıl grubu besinler

Ekmek-tahıl grubu için hem erkek hem de kadınlarda vakaların günlük tükettiği porsiyon miktarı ortalaması kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$), (Çizelge 4.7). Ayrıca her iki cinsiyet için de hem vaka hem de kontrol grubunun tükettiği ekmek-tahıl grubuna ait porsiyon miktarı ortalaması Türk toplumu için önerilen düzeyin üzerindedir (Çizelge 4.8) [160]. Çalışmanın yapıldığı bölgede tahıl üretiminin oldukça yaygın olmasının bu sonuç üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Tahıl tüketiminin tam tahıl ve rafine tahıl şeklinde ayrı ayrı incelenmemesi bu çalışmadaki eksikliklerden biridir. Tam tahıllar sağlıklı bir diyetin ayrılmaz bir parçası olarak görülmektedir. Pek çok ülkede, tüm tahıl porsiyonlarının en az yarısının tam tahıl olarak tüketilmesi veya kantitatif olarak her 2000 kcal enerji alımı için en az 75 gr olması önerilmektedir[212].

Yapılan bir çalışmada ekmek tüketimi ile NAYKH arasında anlamlı bir ilişki gözlenemezken kadınlarda pirinç tüketiminin en yüksek çeyrekliğinde en düşük çeyrekliğine kıyasla NAYKH riski 1,87 kat daha fazla bulunmuştur[213]. Bir başka çalışmada ise artmış tam tahıl tüketimi daha düşük abdominal yağ seviyeleri ve insülin direnci varlığı ile ilişkilendirilirken rafine tahılların artmış tüketimi NAYKH gelişme riski ile pozitif ilişkili bulunmuştur[214]. Tam tahıl tüketiminin NAYKH hastalarında hepatik steatoz ve karaciğer enzimleri üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan açık etiketli randomize klinik bir çalışmada hastalar 12 hafta boyunca tahıl porsiyonlarının en az yarısını tam tahıllı besinlerden veya normal tahıllardan almak üzere 2 gruba atanmıştır. Çalışma sonunda NAYKH derecesi müdahale grubunda anlamlı bir azalma göstermiştir. Yine serum ALT, AST, GGT seviyeleri ile sistolik ve diastolik kan basıncında müdahale grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir. Tam tahıl tüketiminin serum AKŞ ve insülin konsantrasyonlarını etkilemediği bildirilmiştir[215].

Rafine tahıllara göre tam tahıllar daha az enerji yoğunluğuna sahiptir. Ayrıca tam tahıllarda rafine tahıllara kıyasla biraz daha düşük (yaklaşık %5) olan karbonhidrat miktarı, postprandiyal glikoz akışını kontrol etmek için gereken insülin miktarını azaltabilir[212]. Beyaz ekmek ve pirinç gibi yüksek glisemik indeksli besinlerin tüketimi ise hiperinsülinemi yoluyla insülin direncini kötüleştirebilir[213]. Tam tahıllar açısından zengin diyetin, bağırsak mikrobiyota bileşimini tutarlı bir şekilde değiştirebileceği bildirilmiştir. Tam tahıllar aynı zamanda insanlarda NAYKH şiddetini azalttığı bildirilen metil verici betain

yönünden zengindir[212]. Ayrıca, fenolik asitler ve alkilresorsinoller gibi tam tahıllı gıdalardaki biyoaktif bileşiklerin, antioksidan ve antiinflamatuar etkilere katkıda bulunduğu bildirilmiştir[215].

Sebze ve meyveler

Bu çalışmada vaka grubunda yer alan erkeklerin günlük tükettiği ortalama sebze porsiyon miktarı kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Kadınlarda ise tüketilen sebze porsiyonu miktarları açısından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.7). Bununla birlikte hem vaka hem de kontrol grubunun günlük tükettiği ortalama sebze porsiyon sayısı Türk toplumu için önerilen düzeyin altında kalmıştır (Çizelge 4.8) [160]. Çalışma popülasyonunun et, tavuk ve tahıl ağırlıklı beslenmesinin bu sonuç üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir.

Yapılan kesitsel bir çalışma sonucunda haftada en az 7 kez yeşil yapraklı sebze tüketenlerde, neredeyse hiç tüketmeyenlere kıyasla NAYKH riski anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Yeşil yapraklı sebze tüketim sıklığı ile ilerlemiş fibroz varlığı arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmamıştır [216]. Prospektif bir kohort çalışmasında da benzer şekilde daha yüksek sebze ve meyve tüketimi daha düşük NAYKH insidansı ile ilişkili bulunmuştur[110]. Bununla birlikte toplam sebze alımı ile NAYKH gelişme riski arasında ilişki olmadığını gösteren çalışma bulguları da mevcuttur[217]. Kronik hastalıklarla mücadelede günlük en az 400 gr sebze ve meyve tüketilmesine dair küresel bir kampanya yürütülmektedir[217]. Sebze tüketiminin NAYKH'ndaki potansiyel yararlı etkisine dair bazı olası mekanizmalar önerilmiştir[110]. Sebze yönünden zengin diyetler tokluk hissini arttırarak enerji içeriği yoğun besinlerin alımını ve NAYKH için temel risk faktörü olan obezite riskini azaltabilir. Sebzeler diyet lifi, vitaminler, mineraller ve antioksidanlar yönünden zengindir[216]. Sebze ve meyvelerde bulunan bir antioksidan olan antosiyaninlerin SREBP-1c seviyelerini azaltarak lipogenezi inhibe ettiği, PPAR-α aktivitesini indükleyerek de lipolizi teşvik ettiği böylece NAYKH ile ilişkili karaciğer hasarının ilerlemesini önleyebileceği bildirilmiştir[110]. Çeşitli sebzelerdeki farklı bileşenler ve biyoaktif fitokimyasallar nedeniyle, tüm sebzeler kronik hastalık risklerini azaltmada eşit derecede etkili olmayabilir. Diğer sebzelerle karşılaştırıldığında yeşil yapraklı sebzeler daha yüksek seviyede ß-karoten, α- linolenik asit ve diyet lifi içerir. Diyet lifi insülin duyarlılığını arttırıcı etkisiyle bilinir. Yeşil yapraklı sebzeler aynı zamanda iyi bir diyet nitrat

kaynağıdır. Diyet nitratının, AMPK sinyalinin aktivasyonu ve NOX kaynaklı oksidatif stresin azaltılması yoluyla karaciğer yağlanması gelişimini azaltabilen bir nitrat-nitrit-nitrik oksit yolağını beslediği bildirilmiştir[216]. Yapılan bu çalışmada yeşil yapraklı sebze tüketimi ayrı olarak sorgulanmamıştır.

Vaka grubunda yer alan erkeklerin günlük tükettiği ortalama meyve porsiyon miktarı kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Kadınlarda ise günlük meyve tüketimine ait ortalama porsiyon miktarı açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Çizelge 4.7) [160]. Kanada Toplum Sağlığı Araştırmasından 93 719 katılımcının verileri analiz edilerek gerçekleştirilen bir çalışmada eğitim düzeyi azaldıkça sebze ve meyve tüketim sıklığının da azaldığı bulunmuştur. 30-59 yaş arası katılımcılarda sebze ve meyve tüketiminin 18-29 yaş arası katılımcılara kıyasla anlamlı şekilde düşük olduğu, 40-49 yaş arası katılımcıların ise en düşük sebze ve meyve tüketimine sahip olduğu bildirilmiştir [218]. Yapılan bu çalışmada vaka grubunun çoğunluğunu (%42,3) 45-54 yaş arası katılımcılar oluştururken, kontrol grubunun çoğunluğunu (%57,7) 25-34 yaş arası katılımcılar oluşturmaktadır. Vaka grubunun eğitim düzeyinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde düşük olduğu bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.1). Yaş grupları ve eğitim düzeyindeki farklılıkların meyve tüketimi üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir.

Meyve tüketiminin azalmış NAYKH riski ile ilişkili olduğu önceki çalışmalarda bildirilmiştir[106, 134]. Yapılan bir çalışmada meyve tüketimi ile NAYKH varlığı arasında gözlenen ters ilişki BKİ için düzeltme yapıldıktan sonra anlamlılığını yitirmiştir[217]. Bununla birlikte fruktoz içeriğinden dolayı artmış meyve tüketiminin NAYKH'na yol açabileceği yönünde bir görüş mevcuttur[217, 219]. Bu hipotez insanlarda kafa karışıklığına yol açabilir. Portakal tüketiminin NAYKH ile ilişkisini incelemek amacıyla geniş bir örneklem kitlesi üzerinde yapılan bir çalışmada haftada en az 7 kez portakal tüketimi haftada 1 kereden az portakal tüketimine göre NAYKH varlığı açısından koruyucu bulunmuştur. Bununla birlikte yüksek sıklıkta portakal tüketen katılımcıların düşük sıklıkta portakal tüketenlerle kıyaslandığında daha düşük bel çevresi, trigliserit, LDL kolesterol, AKŞ, ALT ve daha yüksek HDL kolesterol seviyelerine sahip olduğu bildirilmiştir[219].

Özellikle sükroz veya HFCS gibi kaynaklarla diyete eklenen fruktozun de novo lipogenezin artırılması yoluyla oksidatif strese yol açabileceği, buna karşılık meyve ve sebzelerde doğal olarak bulunan fruktozun NAYKH üzerinde hiçbir olumsuz etkisinin olmadığı

bildirilmiştir[110]. Meyveler ayrıca bir meşrubat ile karşılaştırıldığında daha düşük fruktoz içeriğine sahip olup bu fruktozu kompanse edebilecek bileşenler (flavonoidler, epikateşin, askorbik asit ve diğer antioksidanlar) içerdiği için NAYKH'nı indükleme olasılıkları daha düşüktür[62]. Bazı meyveler (üzüm, kiraz ve dut gibi) ve bunların biyoaktif bileşiklerinin (resveratrol ve antosiyanin gibi), lipid metabolizması, oksidatif stres, inflamasyon ve bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesi üzerindeki etkileri nedeniyle NAYKH'na karşı umut verici olabileceği bildirilmiştir. Antosiyaninler suda çözünen bir flavonoid grubudur. İnsülin direncini, karaciğer hasarını ve NAYKH'nın klinik seyrini iyileştirmede biyolojik etkileri vardır. Tatlı kirazdan ekstrakte edilen antosiyaninin AMPK fosforilasyonunu yukarı yönlü, rapamisin (mTOR) ve protein kinaz B'nin fosforilasyonunu ise aşağı yönlü regüle ederek otofajiyi indüklediği, böylece HepG2 hücrelerinde ve LO2 karaciğer hücrelerinde NAYKH'nı hafifletebileceği bildirilmiştir[220].

5.3.3. Katılımcıların meşrubat tüketimine ilişkin bilgiler

Bu çalışmada kontrol grubunda yer alan kadınlar arasında maden suyu tüketenlerin oranı vaka grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Tüm katılımcılar arasında ise gazlı içecek içenlerin oranı vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$), (Çizelge 4.9).

Meşrubat tüketiminin NAYKH riski ile pozitif ilişkili olduğu önceki çalışmalarda bildirilmiştir[62, 106, 193, 194]. Fruktoz içeriği yüksek alkolsüz içeceklerin artmış tüketimi hepatik de novo lipogenezi arttırarak, yağ asitlerinin ß oksidasyonunu azaltarak ve insülin direncine katkıda bulunarak NAYKH gelişimini destekleyebilir[34]. Alkolsüz içecekler ayrıca aspartam ve karamel renklendirici içerir. Aspartam sükrozdan 160 kat daha tatlı olan bir peptit esterdir. Aspartam içeriği yüksek işlenmiş gıda alımının vücut ağırlığında artışa neden olduğu ve tip 2 diyabet gelişme riskini arttırdığı bildirilmiştir. Karamel renklendirici ise proinflamatuar özellikler sergileyen AGE'nin önemli bir kaynağıdır[51]. AGE insülin direncini, karaciğer hasarını, steatohepatiti ve karaciğer fibrozunu şiddetlendirebilir[36].
Yapılan bir çalışmada potansiyel karıştırıcı değişkenler için ayarlama yapıldıktan sonra, haftada en az 1 bardak meşrubat tüketenlerde neredeyse hiç meşrubat tüketmeyenlere kıyasla NAYKH görülme riski 1,26 kat daha fazla bulunmuştur[221].

Bu çalışmada günlük tüketilen gazlı içecek miktarı (ml) açısından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p>0,05), (Çizelge 4.9). Eksik besin bildirimi bu durumun bir nedeni olabilir. Obez bireylerin besin tüketimlerini eksik bildirme eğiliminde oldukları bildirilmiştir [196]. Bu çalışmadaki katılımcıların %50,9'unu obez bireyler oluşturmaktadır(Çizelge 4.12). Bir diğer olası neden ise çalışma popülasyonunun yaş ortalaması ile ilgilidir. Alkolsüz içeceklerin en sık gençler tarafından tüketildiği ve 40 yaşından itibaren çok daha az önemli hale geldiği bildirilmiştir[222].

Alkolsüz içecek tüketiminin hepatosteatoz gelişiminde oynadığı rolü daha iyi değerlendirmek için meşrubat türü, tüketim miktarı ve sıklığını tam olarak ölçen geniş örneklem hacimli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır[222]. Bununla birlikte mevcut sonuçlar, alkolsüz içecek tüketimini azaltmanın NAYKH'nın önlenmesinde faydalı bir strateji olduğunu göstermektedir[221].

5.4. Katılımcıların Fiziksel Aktivite Düzeylerine İlişkin Bilgiler

Bu çalışmada her iki cinsiyet için de fiziksel aktivite düzeyinin vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde düşük olduğu bulunmuştur (p<0,05), (Çizelge 4.10). Ayrıca lojistik regresyon analizi sonucunda sedanterlere göre şiddetli düzeyde aktif bireylerde NAYKH riskinin anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır (p<0,05), (Çizelge 4.11). Randomize kontrollü çalışmaların bir meta analizinde NAYKH hastalarında fiziksel aktivite seviyesi, hepatik enzim ve lipid parametrelerinde küçük düşüşlerle ilişkili bulunurken intrahepatik lipid içeriğinde önemli iyileşmeler sağladığı bildirilmiştir. Alt grup analizi, hem aerobik egzersizin hem de direnç egzersizinin tek başına karaciğer fonksiyonlarının çoğunu iyileştirebileceğini ve daha uzun süreli egzersizin genellikle daha güçlü bir olumlu etkiye sahip olduğunu göstermiştir[33]. Egzersizin NAYKH üzerindeki etkilerini değerlendiren sistematik bir derlemede de benzer şekilde fiziksel aktivitenin IHTG içeriğinde % 2-48 azalma sağladığı, en küçük yüzde değişikliğinin 4 haftalık en kısa süreli müdahalede, en büyük değişikliğin ise 4 aydan daha uzun süreli müdahalede gözlendiği bildirilmiştir[223]. Vücut ağırlık kaybının olmadığı durumlarda bile egzersizin NAYKH hastalarında intrahepatik lipit içeriğini azaltabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte vücut ağırlık kaybı olmadan egzersizin NASH ve fibrozisin histolojik özelliklerini iyileştirip iyileştiremeyeceği bilinmemektedir[194]. Vücut ağırlık kaybı olmaksızın NAYKH'nda gözlenen iyileşmeler vücut kompozisyonundaki değişimlerden kaynaklanabilir. Yine egzersizin antiinflamatuar

etkileri nedeniyle inflamatuar bir süreç olan NAYKH'nda faydalı etkilere aracılık ettiği düşünülmektedir[223].

Yapılan bu çalışmada vaka grubunun büyük çoğunluğunu (%73) obez bireyler oluşturmaktadır (Çizelge 4.12). Bu nedenle NAYK hastalarının fiziksel aktivite düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunması beklenen bir durumdur.

5.5. Katılımcıların Antropometrik Ölçüm, Vücut Bileşimi ve Antropometrik-Biyokimyasal İndeks Değerlerine İlişkin Bilgiler

5.5.1. Katılımcıların antropometrik ölçümlerine ilişkin bilgiler

Bu çalışmada vaka grubunun kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek BKİ, bel çevresi ve bel/boy oranına sahip olduğu bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.12). Ayrıca vaka grubunda yer alan kadınların bel/kalça oranı ortalaması kontrol grubundaki kadınlara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Erkeklerde ise bel/kalça oranı ortalamaları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.12). Lojistik regresyon analizi sonucunda hem erkek hem de kadınlarda sürekli değişken olarak BKİ'nin NAYKH görülme riski ile anlamlı bir pozitif ilişkiye sahip olduğu bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.14). Yapılan bir çalışmada NAYKH gelişme riski, BKİ 20–22,5 kg/m^2 olan katılımcılara kıyasla BKİ 30-32,5 kg/m^2 arasında olanlarda 5-9 kat; BKİ 37,5-40 kg/m^2 arasında olan katılımcılarda ise 10-14 kat daha fazla bulunmuştur [224].

Santral obezite, insülin direnci ve hepatoselüler yağ birikimini hızlandıran kronik düşük dereceli inflamasyonla ilişkilidir. Bel çevresi santral obezite ve NAYKH varlığı için olası gösterge olarak kullanılacak basit bir klinik araç olabilir. Bel çevresi aynı zamanda metabolik sendrom için Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından önerilen tanı kriterlerinden biridir. 12-19 yaş arası obez bireylerle gerçekleştirilen kesitsel bir analizde bel çevresinin 3 ve 4. çeyrekliğinde yer alan katılımcılar 1. çeyreklikteki lere kıyasla daha yüksek NAYKH prevalansına sahip bulunmuştur [225]. Bel/boy oranı son yıllarda NAYKH'nı değerlendirmek için güçlü bir gösterge olarak kabul edilmiştir. Bel/boy oranının NAYKH oluşumuna yol açabilecek kronik inflamasyon ve insülin direnci ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada karıştırıcı faktörler için ayarlama yaptıktan sonra,

bel/boy oranındaki 1 standart sapmalık artışın NAYKH riskini %66 oranında arttırdığı gözlemlenmiştir[226].

5.5.2. Katılımcıların vücut bileşimine ilişkin bilgiler

Bu çalışmada her iki cinsiyet için de vaka grubunun kontrol grubuna kıyasla vücut yağ yüzdesinin anlamlı şekilde yüksek olduğu, yağsız vücut kütlesi yüzdesinin ise anlamlı şekilde düşük olduğu bulunmuştur ($p<0,05$), (Çizelge 4.13). Yüksek BKİ değerleri veya obezite varlığı bazen NAYKH vakalarını öngörmede yetersiz kalabilir. Başka bir deyişle NAYKH zayıf bireylerde de gelişebilir. Hindistan ve Japonya gibi obezite prevalansının %5'ten az olduğu ülkelerde bile NAYKH prevalansının %30'u aşmış olması bu durumun iyi bir örneğidir. Obez olmayan bireylerde NAYKH gelişimi, BKİ'den ziyade vücut kompozisyonunun hastalık varlığının daha doğru öngörücüsü olabileceğini düşündürmektedir. BİA ile elde edilen vücut kompozisyonu ölçümlerinin rutin verilere dâhil edilmesi, klinik uygulamada NAYKH varlığını tahmin etmek için anlamlı bir katkı sağlayabilir[227].

Yüksek vücut yağ kütlesi ve düşük iskelet kası kütlesinin, karaciğer yağlanması ve fibrozis ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [228]. DEXA ile belirlenen vücut kompozisyonu ile yağlı karaciğer arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla gerçekleştirilen kesitsel bir analizde yağsız vücut kütlesinin NAYKH riski ile ters ilişkili olduğu ve vücut yağ kütlesinin NAYKH riski ile pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur. Toplam vücut yağ yüzdesinin kadınlarda %32, erkeklerde ise %26'yı aşmasının NAYKH gelişme riskini arttırdığı bildirilmiştir[229]. Yapılan bir başka çalışmada ise çocuklarda iskelet kası kütlesi biyopsi ile doğrulanmış hepatik steatoz şiddeti ile negatif ilişkili bulunurken vücut yağ yüzdesi hepatik steatoz şiddeti ile ilişkili bulunmamıştır[227]. Uzunlamasına bir çalışmada da düşük iskelet kası kütlesi indeksinin NAYKH gelişimi ile abdominal obeziteden bağımsız olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir[230]. Bir başka çalışmada ise 1 yıllık periyotta yağ kütlesi/kas kütlesi oranındaki azalma NAYKH hastalarında karaciğer sertliğinde iyileşme ile ilişkili bulunurken BKİ'deki azalma karaciğer sertliğinde iyileşme ile ilişkili bulunmamıştır[228].
NAYKH ile vücut bileşimi arasındaki ilişki için bazı mekanizmalar önerilmiştir. Yağ dokusu kan dolaşımına artmış FFA salınımına yol açar. Hepatositlere ulaşan yüksek miktarda FFA, karaciğerde hücre içi inflamasyon, insülin direnci ve hepatosteatoza neden olabilir. Ayrıca viseral adipoz doku NAYKH patogenezinde önemli rol oynayan ve adipokin adı verilen yağ

dokusundan salgılanan birçok sitokinin kaynağıdır[229]. Yağ dokusu tarafından salgılanan leptin, kronik inflamasyon yoluyla karaciğer fibrozunu etkileyebilir[228]. Sarkopeninin NAYKH için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir[230]. Düşük iskelet kası kütlesi insülin direnci ve karaciğere artan glikoz girişi ile ilişkilendirilmiştir[228]. İskelet kası, insüline bağımlı taşıyıcı GLUT-4'ün ekspresyonu yoluyla glikoz homeostazının yanı sıra yağ oksidasyonu için de önemli bir bölgedir. Sarkopeni, periferik insülin direncini ilerletir ve normalde iskelet kasında meydana gelebilen yağ birikimini sınırlar. Buna karşılık, karaciğere kas ve yağ dokusundan geri dönen yağ miktarını arttırır ve steatoz prognozunu kötüleştirir[227]. Kas kütlesindeki azalmaya paralel olarak azalan miyokin sekresyonları da NAYKH patogenezini etkileyebilir. Enerji harcamasını destekleyen bir miyokin olan irisinin, hücresel enerji homeostazında rol oynayan AMPK' yı aktive ederek ve hepatositlerde SREBP-2' nin transkripsiyonunu inhibe ederek hepatik steatozu iyileştirebileceği bildirilmiştir[230].

5.5.3. Katılımcıların antropometrik ve biyokimyasal indeks değerlerine ilişkin bilgiler

Bu çalışmada her iki cinsiyet için de FMİ, BMIfat, HSİ, FLD, VAİ, FSİ, LAP, BAİ ve FyM indeksinin vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,05$), (Çizelge 4.13). Bununla birlikte erkeklerde HSİ, kadınlarda ise LAP en yüksek doğruluk oranına sahip bulunmuştur(Çizelge 4.15 ve 4.16). HSİ ve LAP gibi algoritmalar büyük epidemiyolojik çalışmalarda hepatik steatoz varlığını tanımlamak için kullanılmış ve başarılı bir teşhis performansı sergilemişlerdir[21]. Yaşlılarda antropometrik ve biyokimyasal indekslerin NAYKH varlığını öngörücü performansını değerlendirmek amacıyla yapılan kesitsel bir çalışmada LAP'ın NAYKH taramasında pratik ve çok uygun bir araç olduğu bildirilmiştir[231]. NAYKH'nın bir belirteci olarak VAİ'yi değerlendirip tanısal performansını LAP ve HSİ ile karşılaştırmak amacıyla yapılan kesitsel bir çalışmada ise AUC değerleri VAİ, LAP ve HSİ için sırasıyla 0,77; 0,84 ve 0,83 olarak bulunmuştur. Veriler VAİ'nin NAYKH'nı tespit etmek için yararlı olduğunu gösterse de VAİ bu kohortta LAP ve HSİ'den daha düşük tanısal performansa sahip bulunmuştur[23].

5.6. Katılımcıların Biyokimyasal Bulgularına İlişkin Bilgiler

Genel çalışma popülasyonu incelendiğinde (n=104) açlık plazma glukozu (mg/dL), açlık insülin (µU/mL), HOMA-IR, total kolesterol (mg/dL), trigliserit (mg/dL), ALT (U/L), AST (U/L) ve ferritin (ng/mL) değerleri vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). HDL kolesterol (mg/dL) ve AST/ALT oranı ise vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,05$), (Çizelge 4.17). Bu çalışmada vaka grubunda gözlenen yüksek serum kolesterol ve trigliserit seviyelerinin artmış et, tavuk, tereyağı ve margarin tüketiminin yanı sıra kızartma ve kavurma gibi pişirme yöntemlerinin yaygın olarak kullanılmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Yapılan bir çalışmada vakalarda kontrollere kıyasla AKŞ, açlık insülin, HOMA indeksi, toplam kolesterol, LDL kolesterol, ALT, AST ve ferritin anlamlı şekilde yüksek, HDL kolesterol ve AST/ALT oranı ise anlamlı şekilde düşük bulunmuştur[44].

Bu çalışmada glukoz metabolizmasına ilişkin incelenen 3 değer (açlık plazma glukozu, açlık insülin ve HOMA-IR) vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Erkeklerde ise AKŞ ve HOMA değeri açısından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$), (Çizelge 4.17). Yüksek AKŞ değerine sahip olup oral antidiyabetik ilaç kullanımı nedeniyle çalışmadan çıkarılan katılımcıların olmasının bu sonuç üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan prospektif bir çalışmada diyabetli hastalarda NAYKH gelişme riskinin diyabeti olmayanlara göre 2 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir[224].

Özellikle, düşük konsantrasyonda HDL kolesterol ile birlikte yüksek konsantrasyonlarda trigliserit ve toplam kolesterol gibi serum lipid anormallikleri, kardiyovasküler hastalığın geleneksel belirleyicileri olarak bilinir ve karaciğerde yağ birikimi ile yakından ilişkilidir[40]. Yapılan bir çalışmada trigliserit/HDL kolesterol oranının NAYKH riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir[197]. Bir başka çalışmada ise trigliserit/HDL kolesterol oranındaki her bir ünitelik artışın metabolik sendrom gelişme riskini 2 kat arttırdığı bulunmuştur[232].

ALT ve AST NAYKH'nın öngörücüleri olarak en sık kullanılan biyobelirteçlerdir. Bununla birlikte, ALT karaciğer hastalıklarının teşhisi için daha spesifik kabul edilir[34]. NAYKH hastalarında aminotransferaz seviyeleri artış gösterebilir. Ancak normal aminotransferaz seviyeleri, NAYKH varlığını dışlamaz. Çünkü çoğu hasta normal aminotransferaz konsantrasyonlarına sahiptir. Steatozun ilk aşamalarında, AST/ALT oranı genellikle 1'in altındadır. Bu oranın tersine çevrilmesi, fibrozise ilerlemeyi düşündürebilir. Bununla birlikte, aminotransferazların yükselme derecesinin, fibroz derecesi veya karaciğer inflamasyonu ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir[114].

NAYKH hastalarında sık görülen diğer bir bulgu, artan serum ferritin konsantrasyonlarıdır. Bununla birlikte hepatik demir birikiminde eşzamanlı bir artış olduğuna dair henüz bir kanıt sağlanamamıştır[114]. Bununla birlikte yüksek serum ferritin seviyelerinin, NAYKH hastalarında uzun vadede artan mortalite riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir[103].

5.7. Katılımcıların Enerji ve Besin Ögesi Alımına İlişkin Bilgiler

5.7.1. Katılımcıların enerji ve makro besin ögesi alımına ilişkin bilgiler

Bu çalışmada vaka grubundaki kadınların günlük enerji alımı (kcal) kontrol grubundakilere kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunurken ($p<0,05$), artmış enerji tüketimi de NAYKH riski ile anlamlı düzeyde pozitif ilişkili bulunmuştur ($p<0,05$). Erkeklerde ise günlük alınan enerji (kcal) miktarı ile NAYKH riski arasında anlamlı düzeyde bir ilişki gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Çizelge 4.18 ve 4.19). Önceki çalışmalarda da bu çalışmanın bulgularına benzer şekilde aşırı enerji alımının karaciğer yağ içeriğini arttırmada önemli bir indükleyici faktör olduğu bildirilmiştir[196, 233].

Erkeklerde karbonhidratların enerji alımındaki payı (%), kadınlarda ise hem karbonhidratların enerji alımındaki payı (%) hem de karbonhidrat tüketimi (gr/gün) NAYKH riski ile anlamlı düzeyde pozitif ilişkili bulunmuştur ($p<0,05$), (Çizelge 4.19). Fruktoz tüketimi her iki cinsiyet için de vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$), (Çizelge 4.18). Meşrubat tüketim miktarları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamasının bu sonuç üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (Çizelge 4.9). Vaka grubunda yer alan kadınlarda sakkaroz tüketimi

kontrol grubundakilere kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$), (Çizelge 4.18). Vaka grubunda yer alan kadınlar arasında çayla birlikte tüketilen günlük şeker miktarının kontrol grubundan yüksek olmasının bu sonuç üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (Çizelge 4.5). Bir çalışmada günlük enerji alımının %60'ından fazlasına katkıda bulunan yüksek karbonhidrat alımı veya aşırı basit şeker alımının NAYKH'nı alevlendirdiği bildirilmiştir[195]. Artmış karbonhidrat tüketiminin DNL yoluyla karaciğerde yağ birikimini teşvik ettiği ve bu etkinin karbonhidrat türüne göre değişiklik gösterebileceği bildirilmiştir. Karbonhidrat ile aşırı beslenme sonrası palmitatının hepatik üretiminde bir artış olduğu, DNL'deki artışın metabolik bir yansıması olarak da trigliserit ve VLDL kolesterol seviyelerinin yükseldiği rapor edilmiştir[2, 233].

Önceki çalışmalarda yüksek fruktoz tüketimi NAYKH riski ile ilişkili bulunurken[34, 62, 233] bu çalışmada böyle bir ilişki gözlemlenmemiştir. Bu durumun olası bir nedeni çalışma popülasyonumuz arasında, önemli bir HFCS kaynağı olan şeker tatlandırıcılı içecek tüketiminin oldukça düşük olmasıdır. Bir diğer olası neden ise katılımcıların fruktoz alımının çoğunu, önceki çalışmalarda NAYKH gelişimi için risk teşkil etmediği bildirilen[110] meyvelerden sağlamış olabileceğidir. Yine bazı çalışmalarda artmış fruktoz tüketimi ile NAYKH arasında var olduğu bildirilen ilişkinin aslında enerji alımındaki artışın bir sonucu olabileceği rapor edilmiştir[2, 4, 234]. Yapılan bir çalışmada vakaların kontrollere kıyasla günlük enerji alımının anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir. Buna karşın 1000 kcal enerji alımı başına tüketilen karbonhidrat, yağ ve fruktoz açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Vakalar her 1000 kcal başına kontrollerden daha düşük posa alımına sahip olduğu bulunmuştur[234].

Bu çalışmada günlük ortalama posa tüketimi açısından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p>0,05$), (Çizelge 4.18). Diyetteki önemli bir posa kaynağı olan sebzelerin tüketimi açısından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamış olması bu sonuç üzerinde etkili olabilir (Çizelge 4.7). 1000 kcal başına tüketilen posa miktarının vaka grubunda yer alan kadınlarda kontrol grubundakilerden anlamlı şekilde düşük olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Vaka grubunda yer alan kadınların günlük enerji alımının kontrol grubundaki kadınlara kıyasla anlamlı şekilde yüksek ($p<0,05$) olmasının bu sonuç üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (Çizelge 4.18). Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler de diyet posası alımının NAYKH riski ile negatif ilişkili olduğunu

göstermiştir[233]. Ayrıca düşük posa alımının NAYKH hastalarında artan kolon neoplazma riskine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir[234].

Bu çalışmada günlük tüketilen protein miktarı (gr) açısından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanamazken ($p>0,05$) proteinin enerji alımındaki payı (%) kontrol grubundaki katılımcılarda vaka grubundakilerden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.18).

Ortaya çıkan kanıtlar NAYKH patogenezinde diyetle protein alımının ve spesifik amino asitlerin etkili olduğunu göstermektedir[233]. Karbonhidrat ve yağların aşırı tüketiminin NAYKH'na neden olduğu iyi bilinirken protein alımının rolü belirsizdir. Biyopsi ile doğrulanmış NAYKH hastalarında yapılan bir çalışmada 14 günlük besin tüketim kayıtlarına göre yüksek protein alımı (enerjinin ≥%17,3'ü) olan hastalarda daha düşük protein alımı olan hastalara göre NASH riski 5 kat fazla bulunmuştur. Bu ilişki öncelikle majör kaynakları hayvansal gıdalar olan serin, glisin, arginin, prolin, fenilalanin ve metionin aminoasitleri tarafından yönlendirilmiştir[235]. Yapılan bir başka çalışmada da benzer şekilde toplam protein alımının artışı fazla kilolu bireylerde NAYKH varlığı ile ilişkilendirilmiş ve bu ilişki hayvansal proteinler tarafından yönetilmiştir. Bitkisel protein alımı ise NAYKH riski ile ilişkili bulunmamıştır[99]. Bu sonuçların aksine bazı çalışmalarda ise yüksek protein alımının NAYKH riski ile negatif ilişkili olduğu[9] veya vakaların kontrollerden anlamlı şekilde daha düşük protein alımına sahip olduğu bildirilmiştir[236]. Bu çalışmada proteinlerin enerji alımındaki payının (%) NAYKH görülme riski ile ters ilişkili bulunması (Çizelge 4.19) bazı mekanizmalar ile açıklanabilir. Birincisi proteinler kas sentezi ve işlevi için önemli makro besin ögeleri olup NAYKH için bilinen bir risk faktörü olan sarkopeniyi önleyebilirler[203]. İkincisi proteinlerin besinlere termik yanıt yoluyla enerji harcamasını arttırıp tokluk hissini uyararak vücut ağırlığının azaltılmasına yardımcı olabileceği bildirilmiştir[204, 209]. Diyette yetersiz protein alımı ise aşırı triaçilgliserol depolanması ve NAYKH ile ilişkilendirilmiştir[66]. Tüm bu sonuçlarla birlikte protein ve spesifik amino asitlerinin NAYKH'ndaki potansiyel rolünü tanımlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır[235].

Bu çalışmada günlük tüketilen yağ miktarı açısından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunamazken ($p>0,05$), yağların günlük enerji alımındaki payı (%) vaka grubunda yer alan kadınlarda kontrol grubundakilere kıyasla anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,05$), (Çizelge 4.20). Karbonhidratların enerji alımındaki payının (%) vaka

grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olmasının bu durumda etkili olduğu düşünülmektedir.

Aşırı enerji alımının NAYKH patogenezindeki belirgin etkilerine rağmen makro besin ögelerinin tek başına etkilerini ayrıştırmak oldukça güçtür. Farklı makro besin ögelerinin karaciğer yağ içeriği üzerindeki etkilerine dair fikir sağlamak adına izokalorik ve hiperkalorik diyet müdahale çalışmaları uygulanmıştır. Ortaya çıkan kanıtlar diyetler izokalorik olduğunda bile, farklı yağ türlerinin karaciğer yağ birikimini farklı şekilde etkilediğini göstermektedir[233].

Bu çalışmada doymuş yağ asitlerinin enerji alımındaki payı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Her iki grup için de doymuş yağların enerji alımındaki payının ortalaması %10 sınırının[160] üzerinde bulunmuştur (Çizelge 4.18). Hem vaka hem de kontrol grubunun et, tavuk tüketiminin TÜBER önerilerinin üzerinde olmasının bu sonuç üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (Çizelge 4.8). Doymuş yağ asitlerinin toplam enerji alımındaki payının %10'u aşması durumunda insülin direnci gelişme riskinin artacağı bildirilmiştir[51]. Bu çalışmada hem vaka hem de kontrol grubu arasında insülin direnci prevalansının yüksek oluşu bu bilgiyi desteklemektedir (Çizelge 4.2). Doymuş yağın, izokalorik bir diyet ortamında bile karaciğer yağ içeriğinin ve seramid sentezinin artmasına neden olabileceği düşünülmektedir[233]. Bu çalışmada TDYA ve ÇDYA'nin enerji alımındaki payının (%) vaka grubunda yer alan kadınlarda kontrol grubundakilere kıyasla anlamlı şekilde düşük olduğu bulunmuştur ($p<0,05$), (Çizelge 4.18). Kontrol grubunda yer alan kadınlar arasında yemek hazırlamada en sık tercih edilen yağ kaynaklarının zeytinyağı (%59,3) ve ayçiçek yağı (%33,3) olmasının bu sonuç üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (Çizelge 4.5). Bu sonuçlar TDYA ve ÇDYA'nin hastalık patogenezindeki olumlu rolünü bildiren önceki çalışma bulgularıyla uyumludur[49, 99, 233].

Bu çalışmada diyetle kolesterol alımı açısından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$), (Çizelge 4.18). Her iki cinsiyet için de diyetteki önemli kolesterol kaynağı olan et, tavuk ve yumurta tüketimi açısından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamasının ($p>0,05$) bu sonuç üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir (Çizelge 4.7). Epidemiyolojik çalışma verileri her ne kadar kolesterol alımı

ile NAYKH arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösterse de[233] diyet kolesterolünün NAYKH riski ve ilerlemesi üzerindeki rolü halen belirsizliğini korumaktadır[208].

Bu çalışmada omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin toplam enerji alımı içerisindeki payı vaka grubunda yer alan kadınlarda kontrol grubundakilere kıyasla anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.18). Kontrol grubundaki kadınların balık ve yağlı tohum tüketimine ait porsiyon miktarlarının vaka grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek ($p<0,05$) olmasının bu sonuç üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (Çizelge 4.7). ABD Ulusal Bilimler Akademisi, Tıp Enstitüsü diyetle günlük omega-6 alımının toplam enerjinin %5-10'u arasında olmasını önermektedir[237]. Her iki cinsiyet için de vaka grubunun ortalaması önerilen bu değerin altında kalmıştır (Çizelge 4.18). Omega-3 yağ asitlerinin ise toplam enerji alımının % 0, 6- 1, 2'sini oluşturması önerilip [237] vaka grubundaki erkeklerin medyan değerinin önerilen bu düzeyin altında kaldığı görülmektedir(Çizelge 4.18). Yine tüm katılımcılar arasında (n=104) diyetle alınan omega-6/omega-3 yağ asidi oranının vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,05$), (Çizelge 4.18). Bu orandaki omega-6 lehine dengesizliğin NAYKH gelişimi ile ilişkili inflamasyonda artışa neden olabileceği bildirilmiştir[29]. Bu çalışmada EPA ve DHA tüketimi açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$), (Çizelge 4.18). Mevcut literatür EPA ve DHA'nın NAYKH'nda olumlu rolünü desteklemektedir[36, 57]. Bununla birlikte yapılan bir çalışmada NAYKH hastalarının sağlıklı kontrollerden anlamlı şekilde daha yüksek EPA ve DHA alımına sahip olduğu bildirilmiştir[106].

5.7.2. Katılımcıların mikro besin ögesi alımına ilişkin bilgiler

Bu çalışmada vaka grubunun A vitamini, karoten, riboflavin, C vitamini, potasyum ve kalsiyum alımının kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde düşük olduğu bulunmuştur ($p<0,05$), (Çizelge 4.18).

A vitamini veya retinoik asit, ß-karoten gibi karotenoidlerden veya retinil esterlerden elde edilen yağda çözünen esansiyel bir vitamindir[73]. Yetersiz A vitamini alımı, retinol stoklarının tükenmesine yol açar. NAYKH'nda önemli bir antioksidan etkiye sahip olduğu bildirilen retinolün eksikliği karaciğer hastalığının ilerlemesine katkıda bulunabilir[109]. Kesitsel bir çalışmada diyetle A vitamini ve α-tokoferol alımı plazma süperoksit dismutaz seviyeleri ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Ayrıca süperoksit dismutaz seviyeleri, diyetle A

vitamini ve α-tokoferol alımı NAYKH ile anlamlı bir şekilde ters ilişkiye sahip bulunmuştur. Çalışma neticesinde diyetle alınan A vitamini ve α-tokoferolün NAYKH'na karşı koruyucu olabileceği, ancak A vitamini ile NAYKH arasındaki ilişkinin çok küçük bir kısmına (%3) süperoksit dismutazın aracılık ettiği bildirilmiştir. Bu sonuç A vitamininin NAYKH'ndaki koruyucu etkisinin altında yatan diğer mekanizmaların daha fazla araştırılması gerektiğini göstermektedir[238].

Bu çalışmada vaka grubunda yer alan erkeklerin karotenoidlerin en çok bulunduğu besinler olan sebze ve meyveleri [239] kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde düşük ($p<0,05$) tüketiyor olmasının vaka grubunun karoten alımının da düşük olması üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (Çizelge 4.7). Karotenoidler, çeşitli meyve ve sebzelerde bulunan, doğal olarak oluşan pigmentlerdir. Diyetle artmış karotenoid alımının, bir kişinin hastalıkla negatif ilişkisi olduğu bildirilen meyve ve sebzeleri yeterli miktarda tükettiğinin dolaylı bir göstergesi olabileceği bildirilmiştir[240]. NAYKH hastaları ile yapılan bir çalışmada katılımcıların %20'sinde retinol eksikliği olduğu ve bu hastalar arasında ilerlemiş karaciğer fibrozu görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir. Diyetle vitamin alımları incelendiğinde ise katılımcıların neredeyse tamamının A vitamini alımının yetersiz olduğu, yarıdan fazlasının da ß-karoten alımının yetersiz olduğu bulunmuştur[109]. Yapılan bir başka çalışmada ise ß -karoten alımı arttıkça NAYKH riskinin anlamlı şekilde azaldığı bildirilmiştir. Toplam karotenoid alımı ise hepatosteatoz varlığı ile ilişkili bulunmamıştır[240].

C vitamini (askorbik asit), insan sağlığı için güçlü bir antioksidandır[73]. Müdahale çalışmalarında C vitamini bir başka antioksidan vitamin olan E vitaminiyle birlikte çalışıldığı için faydalı etkinin tek bir vitaminden mi yoksa birleşik etkiden mi kaynaklandığını belirlemek zordur[82]. Diyetle C vitamini alımını NAYKH ile ilişkilendiren çalışmaların çoğu C vitamininin NAYKH gelişimine karşı koruyucu olabileceğini göstermiştir[92, 241]. ESPEN rehberine göre NAYKH hastalarının, epidemiyolojik çalışmalarda RDA'nın altında bir C vitamini alımına sahip olduğu gösterilmiştir[14]. Yapılan bir çalışmada 1000 kcal başına C vitamini alımının en yüksek tertili, en düşük tertiline kıyasla daha düşük NAYKH (%32) ve NASH (%43) riski ile ilişkili bulunmuştur [150]. Bununla birlikte C vitamininin NAYKH tedavisindeki etkisinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha büyük insan popülasyonları ile yürütülen ve C vitamininin tekli etkisine yönelen müdahale çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır[75]. Bu çalışmada meyve tüketimi açısından vaka grubunun TÜBER önerilerini karşılama miktarı kontrol grubuna

kıyasla anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,05$), (Çizelge 4.8). Her iki cinsiyet için de vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla diyetle C vitamini alımının anlamlı şekilde düşük bulunmasında bu durumun etkili olduğu düşünülmektedir ($p<0,05$), (Çizelge 4.18).

Riboflavini NAYKH patogenezi ile ilişkilendiren çalışmalar oldukça sınırlıdır[242]. Çeşitli çalışmalarda NAYKH ve NASH hastalarının diyetle riboflavin alımının sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı şekilde düşük olduğu bulunmuştur[92, 242]. Riboflavinin hem bağışıklık sistemi hem de bağırsak mikrobiyota modülasyonundaki rolleri nedeniyle NAYKH'nda faydalı bir etkiye sahip olabileceği bildirilmiştir[242]. Bu çalışmada vakalar arasında riboflavin alımının kontrollere kıyasla anlamlı şekilde düşük bulunmasının bir nedeni bu vitaminin besin kaynakları ile ilgili olabilir. Önceki çalışmalarda riboflavinin önemli kaynakları olan süt ve yoğurt gibi besinlerin NAYKH üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu gösterilmiştir[106, 203].

Yapılan bu çalışmada vaka grubunun süt ve süt ürünleri tüketiminin kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde düşük ($p<0,05$) olduğu göz önüne alındığında (Çizelge 4.7) vaka grubunun diyetle kalsiyum alımının kontrol grubundan düşük bulunması beklenen bir sonuçtur (Çizelge 4.18). Yapılan bir çalışmada NAYKH hastalarının yaklaşık %95'inde kalsiyum alımının önerilen düzeyin altında kaldığı saptanmıştır [100]. Bir başka çalışmada ise NASH'li kadınlarda kontrollere kıyasla kalsiyum alımının anlamlı şekilde düşük olduğu bildirilmiştir[242]. Bir fare deneyinde de kalsiyum takviyesinin yüksek yağlı diyet indüklü NAYKH gelişen farelerde antropometrik parametreleri önemli ölçüde iyileştirdiği, serum kolesterol, trigliserit ve hepatik enzim seviyelerini düşürdüğü bulunmuştur. Kalsiyum takviyesi aynı zamanda hepatik PPARγ aracılı FAS aktivitesini, hepatik lipid birikimini, oksidatif stresi önemli ölçüde azaltmıştır[243]. Bir başka hayvan çalışmasında ise ratlarda yüksek kalsiyum ve vitamin D_3 uygulamasının düşük veya normal seviyede vitamin-mineral takviyesine kıyasla daha düşük adipozite, serum karaciğer enzim seviyeleri ve hepatik lipid birikimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir[244].

Bununla birlikte diyette artmış kalsiyum/magnezyum oranın NAYKH için bir risk teşkil ettiği ve serum ALT seviyeleri ile korele olduğu bildirilmiştir[245]. Diyette yüksek kalsiyum alımının magnezyum emilimini azaltarak bu sonuca yol açabileceği bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada diyetle magnezyum alımının en yüksek çeyrekliğinde en düşük çeyrekliğine kıyasla NAYKH riski yaklaşık %30 daha az bulunmuştur. Bu ilişki yalnızca kalsiyum alımı

günde 1200 mg'dan az olan katılımcılarda anlamlı kalmıştır. Ayrıca kalsiyum/ magnezyum oranı ≥2,6 olan katılımcılarda prediyabet prevalansının arttığı saptanmıştır[246]. Bu çalışmada ise diyetle alınan kalsiyum/magnezyum oranı vaka grubunda yer alan erkeklerde kontrol grubundakilere kıyasla anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,05$), (Çizelge 4.18).

5.7.3. Katılımcıların beslenme kalite indeksi skorlarına ilişkin bilgiler

Bu çalışmada A, E, K, B_1, B_2, B_3, B_5, B_6 vitamini, toplam folat, B_{12}, C vitamini, potasyum, kalsiyum, magnezyum, fosfor ve çinko için hesaplanan INQ skoru vaka grubunda kontrol grubundakilere kıyasla anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,05$), (Çizelge 4.20). Vitamin ve mineraller için hesaplanan INQ değerinin 1'den küçük olması yetersiz; 1 ve üzerinde olması yeterli kabul edilerek INQ değerleri kategorize edilmiştir. Buna göre erkeklerde A vitamini, folat, C vitamini ve kalsiyumun INQ değerinin yetersiz olmasının NAYKH riskini anlamlı ölçüde arttırdığı bulunmuştur ($p<0,05$). Kadınlarda ise E vitamini, B_1, B_6 vitaminleri, folat, kalsiyum ve magnezyumun INQ değerinin yetersiz olmasının NAYKH riskini anlamlı ölçüde arttırdığı bulunmuştur ($p<0,05$), (Çizelge 4.21). Daha düşük vitamin ve mineral alımının sağlıksız beslenme alışkanlıklarına paralel olarak NAYKH ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir[195].

Bu çalışmada diyetle alınan E vitamini için hesaplanan INQ skorunun kontrol grubunda vaka grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek olmasının ($p<0,05$) bu vitaminin besin kaynakları ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (Çizelge 4.20). Bitkisel yağ ve yağlı tohumlar diyetteki önemli E vitamini kaynaklarıdır [239]. Kontrol grubunda yer alan katılımcılar arasında bitkisel yağ tüketim oranı (erkeklerde %84; kadınlarda %92,6) vaka grubundaki katılımcılardan (erkeklerde %42,3; kadınlarda %30,7) daha yüksek bulunmuştur (Çizelge 4.5 ve 4.6). Her iki cinsiyet için de vaka grubunun yağlı tohum tüketimi kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,05$), (Çizelge 4.7). E vitamini antiinflamatuar ve antioksidan özelliklere sahip bir vitamin olup ROS üretimini baskılama yeteneği nedeniyle NAYKH ve özellikle NASH tedavisinde töropatik bir ajan olarak araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada karıştırıcı faktörler için ayarlama yapıldıktan sonra 1000 kcal enerji alımı başına E vitamini alımının en yüksek tertilinde en düşük tertiline kıyasla NASH riski %52 daha düşük bulunmuştur[150]. Bir başka çalışmada ise NAYKH hastalarının tamamında E vitamini alımının önerilen düzeyin altında olduğu bildirilmiştir[109]. Diyetle vitamin

alımına ek olarak plazma ve hepatik E vitamini seviyelerinin de NAYKH hastalarında kontrollere kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir[64]. 24 haftalık bir müdahale çalışmasında α-tokoferol tedavisinin hastaların intrahepatik trigliserit içeriğinde ortalama %27'lik bir azalma sağladığı ve bu iyileşmeyi de novo lipogenezi azaltarak gerçekleştirdiği bulunmuştur[247].

Tiaminin metformin taşınımına dâhil olan Organik Katyon Taşıyıcı-1'i (OCT-1) uyardığı bildirilmiştir[242]. İnsan karaciğerinde bol miktarda eksprese edilen OCT-1, metformin başta olmak üzere birçok ilacın hepatik alımına etki eder. OCT-1 aynı zamanda tiamin için de temel hepatik taşıyıcıdır. Farelerde Oct-1 eksikliğinin hepatik tiamin ve onun aktif metaboliti olan tiamin pirofosfat (TPP) düzeylerinin azalmasına neden olduğu bildirilmiştir. OCT-1 tarafından tiamin alımının rekabetçi inhibisyonu yoluyla, biguanidlerin TPP seviyelerini azaltabileceği, bunun da daha düşük bir enerji durumu ve AMPK aktivasyonu ile sonuçlanabileceği rapor edilmiştir. Bir fare deneyinde, tiaminin diyet kısıtlamasının AMPK ve asetil CoA karboksilaz fosforilasyonunu arttırırken hepatik steatozu azalttığı gösterilmiştir[248]. Bu sonuçların aksine yapılan hayvan deneyinde tiamin tedavisinin hiperglisemiyi azaltıp karbonhidrat ve yağ asitlerinin hepatik oksidasyonu için katalitik kapasiteyi arttırdığı bulunmuştur[249]. Kesitsel bir çalışmada ise NAYKH hastalarının tiamin alımının yetersiz olduğu bildirilmiştir[250]. Bu çelişkili sonuçlarla birlikte tiaminin NAYKH patogenezindeki rolünün tam olarak anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Prospektif bir çalışmada NAYKH hastaları yaşam tarzı değişikliği ile birlikte 9 aylık bir takibe alınmıştır. Hastaların çalışma başlangıcında hesaplanan diyetle niasin alımı arttıkça çalışma sonunda gözlenen karaciğer yağındaki düşüşün de anlamlı şekilde arttığı bulunmuştur. Bu veriler, diyetle artmış niasin alımının, yaşam tarzı müdahalesinin NAYKH tedavisi üzerindeki etkisini kolaylaştırabileceğini göstermiştir[84].

B_6 vitamininin homosisteinin vücuttan uzaklaştırılması ve ÇDYA metabolizmasındaki rolü nedeniyle NAYKH'nda faydalı bir etkiye sahip olabileceği bildirilmiştir[242]. Çeşitli çalışmalarda NAYKH hastalarının diyetle B_6 vitamini alımının yetersiz veya sağlıklı kontrollere kıyasla düşük olduğu gösterilmiştir[100, 242]. Tek kör plasebo kontrollü bir çalışmada ise 12 hafta boyunca 90 mg/gün dozunda B_6 vitamini uygulamasının ALT seviyeleri ve BKİ'de değişme olmaksızın hepatik yağ birikimini anlamlı şekilde azalttığı bulunmuştur[90]. Bu umut verici sonuçlarla birlikte yapılan bir çalışmada B_6 vitamini alımı

arttıkça hepatik steatoz prevalansı ve karaciğer sertliğinin de anlamlı şekilde arttığı, bu sonucun ise muhtemelen artmış et tüketimine bağlı olduğu bildirilmiştir[251].

Bu çalışmada diyetteki önemli folik asit kaynakları olan süt, yoğurt, peynir, kurubaklagil, yağlı tohum ve meyve tüketiminin [239] vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde düşük olduğu bulunmuştur ($p<0,05$), (Çizelge 4.7). Vaka grubunun folik asit alımı için hesaplanan INQ ortalamasının kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük çıkmasında bu durumun etkili olduğu düşünülmektedir ($p<0,05$), (Çizelge 4.20). Diyetle yetersiz folat alımının lipid biyosentetik genlerin artmış ekspresyonu ve karaciğerde lipid metabolizmasının düzensizliği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir[73]. Çeşitli çalışmalarda serum folik asit seviyelerinin NAYKH hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı şekilde düşük olduğu[252], düşük folik asit seviyelerinin ise fibroz derecesi ile korele olduğu gösterilmiştir[253]. Yapılan bir çalışmada da NAYKH hastalarının kontrollere kıyasla diyette anlamlı şekilde daha düşük folat aldığı saptanmıştır [254]. Bu sonuçların aksine bir çalışmada ise NASH hastalarının folat tüketiminin kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir[189].

B_{12} vitamininin insanlarda hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinom ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [73]. NAYKH'nın ise B_{12} vitamini emilimini etkileyebileceği rapor edilmiştir [255]. Bazı çalışmalarda NAYKH hastalarında kontrol deneklerine kıyasla serum B_{12} seviyelerinin azaldığı [95, 254] düşük B_{12} seviyelerinin ise daha yüksek bir fibrozis derecesi ve NASH aktivitesi ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur [253]. Bununla birlikte kapsamlı araştırmaların olmayışı ve çelişkili sonuçlar nedeniyle B_{12} vitamininin NAYKH' ndaki koruyucu rolü tartışmalıdır[73, 78]. Bir meta-analiz ve sistematik derleme çalışmasında B_{12} vitamini seviyelerinin NAYKH ile ilişkili olmadığı, ancak vakalarda homosistein seviyelerinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bildirilmiştir[255]. Bu çelişkili sonuçlara rağmen NAYKH'nın daha iyi yönetimi için hastaların B_{12} vitamin seviyelerinin takip edilmesi önerilmektedir[95].

Bu çalışmada potasyum için hesaplanan INQ değeri ortalaması vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,05$), (Çizelge 4.20). Bu sonucun potasyumun besin kaynakları ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Sebze, meyve, kurubaklagil, ceviz, süt ve yoğurt gibi besinler diyetteki önemli potasyum kaynaklarıdır[77]. Çeşitli çalışmalarda bu besinlerin NAYKH' nın önlenmesinde faydalı etkilere sahip

olabileceği bildirilmiştir [110, 203, 204, 211]. Yapılan bir çalışmada vakaların kontrollere kıyasla anlamlı şekilde daha düşük potasyum alımına sahip olduğu bulunmuştur [101]. Bir başka çalışmada ise yüksek serum potasyum seviyelerine kıyasla düşük serum potasyum seviyelerine sahip katılımcılarda NAYKH, insülin direnci ve santral obezite riskinin arttığı bulunmuştur [256]. Bununla birlikte geniş bir örneklem kitlesi üzerinde yapılan bir çalışmada enerji ayarlı potasyum alımının NAYKH ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir [257].

Bu çalışmada magnezyuma ait INQ skoru ile ALT seviyeleri arasında orta düzeyde anlamlı bir negatif korelasyon gözlenmiştir ($p<0,05$), (Çizelge 4.23). Magnezyum vücudumuzda 300'den fazla metabolik reaksiyon için bir kofaktördür. Magnezyum eksikliğinin inflamatuar yanıtın tetiklenmesi, mitokondriyal disfonksiyon, artmış profibrojenik yanıt, antioksidan sistem aktivitesinin azalması ve insülin direnci ile ilişkili olduğu bildirilmiştir[258]. NAYKH hastalarının magnezyum eksikliği açısından risk altında olduğu rapor edilmiştir. NHANES-III kohortundan 13 500 katılımcının verileri analiz edilerek gerçekleştirilen bir çalışmada toplam magnezyum alımındaki her 100 mg artışın karaciğer hastalığına bağlı mortalite riskinde %49 azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir[259]. 18-30 yaş arası erişkinlerle yapılan bir çalışmada da sosyodemografik faktörler, diyet kalitesi ve klinik ölçümler için ayarlama yapıldıktan sonra toplam magnezyum alımının (diyetle alım ve supleman olarak) en düşük çeyrekliğine kıyasla en yüksek çeyrekliğindeki katılımcılarda NAYKH riski %54 daha az bulunmuştur. Diyette temel magnezyum kaynağı olan tam tahılların tüketimi ile NAYKH arasında da tutarlı bir ters ilişki gözlemlenmiştir[260]. Yapılan bir çalışmada ise toplam magnezyum alımı arttıkça fibrozis riskinin anlamlı şekilde azaldığı bildirilmiştir[261]. Bu olumlu sonuçlarla birlikte çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada normal magnezyum seviyelerine sahip NAYKH hastalarında 90 gün boyunca 350 mg/gün dozunda magnezyum takviyesinin karaciğer enzim seviyeleri, lipid profili ve glisemik kontrolü etkilemediği bildirilmiştir[258].

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

NAYKH'nın öngörücüsü olarak antropometrik ve biyokimyasal indekslerin teşhis performansını değerlendirmek, antropometrik ölçümler ve biyokimyasal bulguları kullanarak bir regresyon denklemi geliştirmek, NAYKH gelişimi için koruyucu olabilecek ve risk teşkil edebilecek besin ögelerini tanımlamak amacıyla gerçekleştirilen çalışmanın sonuçları aşağıdaki gibi özetlenmiştir.

- Kadınlarda diyetle enerji alımı, karbonhidrat alımı ve karbonhidratların enerji alımındaki payı NAYKH görülme riski ile anlamlı şekilde pozitif ilişkili bulunmuştur ($p<0,05$). Proteinlerin ve yağların enerji alımındaki payı arttıkça NAYKH görülme riskinin anlamlı şekilde azaldığı bulunmuştur ($p<0,05$).
- Kadınlarda diyetle alınan E vitamini, B_1, B_6, toplam folat, kalsiyum ve magnezyum için hesaplanan INQ skorunun yetersiz olmasının NAYKH görülme riskini anlamlı şekilde arttırdığı bulunmuştur ($p<0,05$).
- Erkeklerde diyetle alınan karbonhidratların enerji alımındaki payı arttıkça NAYKH görülme riskinin anlamlı şekilde arttığı bulunmuştur ($p<0,05$). Proteinlerin enerji alımındaki payı ile NAYKH görülme riski arasında anlamlı bir negatif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).
- Erkeklerde diyetle alınan A vitamini, toplam folat, C vitamini ve kalsiyum için hesaplanan INQ skorunun yetersiz olmasının NAYKH görülme riskini anlamlı şekilde arttırdığı bulunmuştur ($p<0,05$).
- Kadınlarda vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, vücut yağ kütlesi, vücut yağ yüzdesi, yağsız vücut kütlesi, kemik kütlesi, FMİ, BMIfat, HSİ, FLD, VAİ, FSİ, LAP, FyM indeksi ve BAİ ile NAYKH görülme riski arasında anlamlı bir pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).
- Erkeklerde vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, vücut yağ kütlesi, vücut yağ yüzdesi, yağsız vücut kütlesi, FMİ, BMIfat, HSİ, FLD, FyM indeksi ve BAİ ile NAYKH görülme riski arasında anlamlı bir pozitif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).
- Her iki cinsiyet için de yağsız vücut kütlesi oranı (%) ve vücut su oranı (%) ile NAYKH görülme riski arasında anlamlı bir negatif ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).
- Beslenme kalite indeksi skorlarına göre vaka grubunda yer alan erkeklerin kontrol grubundaki erkeklere kıyasla A, K vitamini, riboflavin, pantotenik asit, B_6 vitamini,

folat, B_{12}, C vitamini, potasyum, kalsiyum, magnezyum ve fosfor alımları anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

- Beslenme kalite indeksi skorlarına göre vaka grubunda yer alan kadınların kontrol grubundaki kadınlara kıyasla A, E vitamini, tiamin, riboflavin, niasin, pantotenik asit, B_6 vitamini, folat, B_{12}, C vitamini, potasyum, kalsiyum, magnezyum, fosfor, demir ve çinko alımları anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$).
- Çalışma popülasyonunda (n=104) A, K, C vitaminleri ve magnezyuma ait INQ skoru ile serum ALT seviyeleri arasında orta düzeyde anlamlı bir negatif korelasyon olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).
- Çalışma popülasyonunda (n=104) fosfor ve demire ait INQ skoru ile vücut yağ kütlesi arasında orta düzeyde anlamlı bir negatif korelasyon olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).
- Kadınlarda LAP, erkeklerde ise HSİ' nin ultrasonografik NAYKH tanısının öngörücüsü olarak en yüksek doğruluk oranına sahip olduğu bulunmuştur. Kadınlarda LAP' ın etkili eşik değeri 50,04 ve erkeklerde HSİ'nin etkili eşik değeri 41,07 olarak bulunmuştur.
- Kadınlarda BKİ, ALT, HDL kolesterol ve hipertansiyon varlığı değişkenleri kullanılarak oluşturulan modelin ultrasonografik NAYKH tanısı için %92,3 duyarlılık ve %92,6 seçiciliğe sahip olduğu bulunmuştur.
- Erkeklerde AKŞ, AST/ALT, trigliserit ve bel çevresi değişkenleri kullanılarak oluşturulan modelin ultrasonografik NAYKH tanısı için %92,3 duyarlılık ve %84 seçiciliğe sahip olduğu bulunmuştur.

Bu çalışmanın sonuçları göz önünde bulundurularak aşağıdaki öneriler geliştirilmiştir.

- NAYKH hastalarının diyetle günlük enerji alımı vücut ağırlık kaybı hedefine ve bireysel gereksinmelere göre ayarlanmalıdır. Fazla kilolu veya obez hastalarda vücut ağırlık kaybı sağlamak için toplam enerji harcamasının 500-750 kcal/gün altında enerji alımı önerilebilir.
- NAYKH hastalarının diyetle karbonhidrat alımını sınırlandırıp karbonhidrat kaynağı olarak diyette basit şekerler yerine kompleks karbonhidratları tercih etmeleri önerilmelidir. Hastaların diyetle posa alımını arttırmak için sebze, meyve, kurubaklagil ve tam tahıllı besinlerin tüketimi teşvik edilmelidir.
- NAYKH' nda sarkopeni önemli bir sorundur. Bu nedenle fazla kilolu veya obez NAYKH hastalarında vücut ağırlık kaybından ziyade vücut yağının azaltılması ve kas

kütlesinin korunmasının daha önemli olduğu vurgulanmalıdır. Vücut ağırlık kaybı müdahaleleri sırasında sarkopeni gelişme riski nedeniyle kas kütlesini korumak için hastalar diyette yeterli protein almalıdır.

- NAYKH hastalarında diyetteki yağın önemli bir kısmının doymamış yağ asidi kaynaklarından sağlanması önerilir.
- Obezitenin NAYKH üzerindeki olumsuz rolü nedeniyle hastalar ideal vücut ağırlığına ulaşma veya bunu sürdürme konusunda teşvik edilmelidir.
- NAYKH' ndan şüphelenilen, ileri tetkik ve tedaviye ihtiyaç duyan hastaların basit ve hızlı bir şekilde tespiti için LAP ve HSİ gibi indekslerin kullanımı faydalı olabilir.
- NAYKH hastalarının besin tüketim kaydı ile yetersiz tükettiği vitamin ve minerallerin belirlenip bu besin ögeleri yönünden diyetin zenginleştirilmesi veya güçlendirilmesi faydalı olacaktır.
- Hastalar biyoaktif bileşik, vitamin ve mineraller yönünden zengin, besin çeşitliliği sağlanan bir beslenme modelini benimsemelidir. Akdeniz diyeti gibi geleneksel beslenme kalıpları hastalara tavsiye edilebilir.
- Bazı besin ögesi ve besin gruplarının NAYKH üzerindeki etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için geniş örneklemler üzerinde yapılacak daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.
- Bu çalışmada katılımcıların son 1 aylık süre boyunca besin gruplarına ait tükettiği porsiyon miktarları sorgulanmıştır. Ancak besin grupları (tam yağlı süt, yarım yağlı süt, kırmızı et, kanatlı eti, işlenmiş et ürünleri, tam tahıllar, yeşil yapraklı sebzeler gibi) ayrıntılı bir şekilde incelenmemiştir. Bu nedenle ileride yapılacak çalışmalarda besin tüketim sıklığı anketi kullanılarak katılımcıların besin tüketim durumunun daha ayrıntılı bir şekilde sorgulanması besin grupları ile NAYKH arasındaki ilişkinin aydınlatılmasında faydalı olacaktır.
- NAYKH tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Tedavi ekibinde yer alan diyetisyen tarafından hastaların beslenme durumu değerlendirilmeli, bireysel gereksinmeleri ve vücut ağırlık kaybı hedefi dikkate alınarak en uygun beslenme programı düzenlenmeli, hastaların diyete uyumu ve antropometrik ölçümlerinin takibi düzenli aralıklarla yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ullah, R., Rauf, N., Nabi, G., Ullah, H., Shen, Y., Zhou, Y. D., and Fu, J. (2019). Role of Nutrition in the Pathogenesis and Prevention of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Recent Updates. *International Journal of Biological Sciences*, 15(2), 265-276.

2. Yki- Järvinen, H., Luukkonen P.K., Hodson, L., and Moore, J. B. (2021). Dietary carbohydrates and fats in nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 18, 770-786.

3. Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Diehl, A. M., Brunth, E. M., Cusi, K., Charlton, M., and Sanyal, A. J. (2012). The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*, 55(6), 2005-2023.

4. Jin, R., and Vos, M. (2015). Fructose and liver function - is this behind nonalcoholic liver disease? *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 18(5), 490-495.

5. Ohashi, T., Kato, M., Yamasaki, A., Kuwano, A., Suzuki, H., Kohjima, M., and Ogawa, Y. (2018). Effects of high fructose intake on liver injury progression in high fat diet induced fatty liver disease in ovariectomized female mice. *Food and Chemical Toxicology*, 118, 190-197.

6. Portela, C., Sampaio, H., Melo, M., Ferreira Carioca, A. A., Pinto, F., and Machado Arruda, S. (2015). Nutritional status, diet and non-alcoholic fatty liver disease in elders. *Nutricion Hospitalaria*, 32(5), 2038-2045.

7. Oliveira, C. P., de Lima Sanches, P., de Abreu-Silva, E. O., and Marcadenti, A. (2016). Nutrition and Physical Activity in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Diabetes Research*, 2016, 4597246.

8. De Chiara, F., Ureta Checcllo, C., and Ramón Azcón, J. (2019). High Protein Diet and Metabolic Plasticity in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Myths and Truths. *Nutrients*, 11, 2985.

9. Kalafati, I. P., Borsa, D., Dimitriou, M., Revenas, K., Kokkinos, A., and Dedoussis, G. (2018). Dietary patterns and non-alcoholic fatty liver disease in a Greek case-control study. *Nutrition*, 61, 105-110.

10. Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J., Charlton, M., Cusi, K., Rinella, M., Harrison, S., Brunt, E., and Sanyal, A. (2017). The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 67(1), 328-357.

11. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), and European Association for the Study of Obesity (EASO). (2016). EASL-EASD-EASO Practice Guidelinesfor the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 64(6), 1388-1402.

12. Wong, V. W. –S., Chan, W. –K., Chitturi, S., Chawla, Y., Dan, Y. Y., Duseja, A., Fan, J., Goh, K. –L., Hamaguchi, M., Hashimoto, E., Kim, S. U., Lesmana, L. A., Lin, Y. –C., Liu, C. –J., Ni, Y. –H., Sollano, J., Wong, S. K. –H., Wong, G. L. –H., Chan, H. L. –Y., and Farrell, G. (2018). Asia–Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017-Part 1: Definition, risk factors and assessment. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 33(1), 70-85.

13. Miele, L., Liguori, A., Marrone, G., Biolato, M., Araneo, C., Vaccaro, F. G., Gasbarrini, A., and Grieco, A. (2017). Fatty liver and drugs: the two sides of the same coin. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 21(1), 86-94.

14. Plauth, M., Bernal, W., Dasarathy, S., Merli, M., Plank, L. D., Schütz, T., and Bischoff, S. C. (2019). ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clinical Nutrition*, 38(2), 485-521.

15. Wang, X., Zhang, S., Zhang, Q., Liu, L., Meng, G., Wu, H., Bao, X., Gu, Y., Sun, S., Wang, X., Zhou, M., Jia, Q., Song, K., Wu, Q., Niu, K., and Zhao, Y. (2019). Daily tea drinking is not associated with newly diagnosed non-alcoholic fatty liver disease in Chinese adults: the Tianjin chronic low-grade systemic inflammation and health cohort study. *Nutrition Journal*, 18(1), 71.

16. Chakravarty, M. V., Waddell, T., Banerjee, R., and Guess, N. (2020). Nutrition and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, 49(1), 63-94.

17. Riazi, K., Raman, M., Taylor, L., Swain, M. G., and Shaheen A. A. (2019). Dietary Patterns and Components in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): What Key Messages Can Health Care Providers Offer? *Nutrients*, 11(12), 2878.

18. Lonardo, A., Nascimbeni, F., Targher, G., Bernardi, M., Bonino, F., Bugianesi, E., Casini, A., Gastaldelli, A., Marchesini, G., Marra, F., Miele, L., Morisco, F., Petta, S., Piscaglia, F., Svegliati-Baroni, G., Valenti, L., and Bellentani, S. (2017). AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Updates and future directions. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 49(5), 471-483.

19. National Guideline Centre (UK). (2016). *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Assessment and Management*. National Institute for Health and Care Excellence (UK), 48-292.

20. Türkiye Karaciğer Araştırmaları Derneği. (2021). *Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD) Klinik Rehberi*. Ankara. s. 11-51.

21. Zhu, J., He, M., Zhang, Y., Li, T., Liu, Y., Xu, Z., and Chen, W. (2018). Validation of simple indexes for nonalcoholic fatty liver disease in western China: A retrospective cross-sectional study. *Endocrine Journal*, 65(3), 373-381.

22. Motamed, N., Nikkhah, M., Karbalaie Niya, M. H., Khoonsari, M., Perumal, D., Ashrafi, G. H., Faraji, A. H., Maadi, M., Ajdarkosh, H., Safarnezhad Tameshkel, F., Moradi-Lakeh, M., Miri, S. M., Arsang-Jang, S., and Zamani, F. (2021). The ability of the Framingham Steatosis Index (FSI) to predict non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD):

A cohort study. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 45(6), 101567.

23. Vassilatou, E., Lafoyianni, S., Vassiliadi, D. A., Ioannidis, D., Parschou, S. A., Mizamtsidi, M., Panagou, M., and Vryonidou, A. (2018). Visceral adiposity index for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in premenopausal women with and without polycystic ovary syndrome. *Maturitas*, 116, 1-7.

24. Bedogni, G., Bellentani, S., Miglioli, L., Masutti, F., Passalacqua, M., Castiglione, A., and Tribelli, C. (2006). The Fatty Liver Index: A simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterology*, 6, 33.

25. Bedogni, G., Kahn, H., Bellentani, S., and Tiribelli, C. (2010). A simple index of lipid overaccumulation is a good marker of liver steatosis. *BMC Gastroenterology*, 10, 98.

26. Lee, J. –H., Kim, D., Kim, H., Lee, C. –H., Yang, J., Kim, W., Kim, Y., Yoon, J. –H., Cho, S. –H., Sung, M. –W., and Lee, H. –S. (2009). Hepatic steatosis index: A simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive and Liver Disease : Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 42, 503-508.

27. Kashiwagi, K., Takayama, M., Fukuhara, K., Shimizu-Hirota, R., Chu, P. S., Nakamoto, N., Inoue, N., Iwao, Y., and Kanai, T. (2020). A significant association of non-obese non-alcoholic fatty liver disease with sarcopenic obesity. *Clinical Nutrition ESPEN*, 38, 86-93.

28. Mardinoglu, A., Wu, H., Bjornson, E., Zhang, C., Hakkarainen, A., Räsänen, S. M., Lee, S., Mancina, R. M., Bergentall, M., Pietiläinen, K. H., Söderlund, S., Matikainen, N., Ståhlman, M., Bergh, P. O., Adiels, M., Piening, B. D., Granér, M., Lundbom, N., Williams, K. J., and Borén, J. (2018). An Integrated Understanding of the Rapid Metabolic Benefits of a Carbohydrate-Restricted Diet on Hepatic Steatosis in Humans. *Cell Metabolism*, 27(3), 559–571.e5.

29. López-Bautista, F., Barbero-Becerra, V. J., Ríos, M. Y., Ramírez-Cisneros, M. A., Sánchez-Pérez, C. A., Ramos-Ostos, M. H., Uribe, M., Chávez-Tapia, N. C., and Juárez-Hernández, H. (2020). Dietary consumption and serum pattern of bioactive fatty acids in NAFLD patients. *Annals of Hepatology*, 19(5), 482-488.

30. Pappachan, J. M., Babu, S., Krishnan, B., and Ravindran, N. C. (2017). Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Update. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 5(4), 384-393.

31. Kaya, E. ve Yılmaz, Y. (2019). Türkiye'de ve Dünyada Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Epidemiyolojisi. A. Sonsuz. (Editör). *Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı*. Birinci Baskı. Ankara. Türkiye Klinikleri, s. 1-7.

32. Carr, R. M., Oranu, A., and Khungar, V. (2016). Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, 45(4), 639-652.

33. Wang, S.-t., Zheng, J., Peng, H.-w., Cai, X.-l., Pan, X.-t., Li, H.-q., Hong, Q.-z., and Peng, X.-E. (2020). Physical activity intervention for non-diabetic patients with non-

alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterology*, 20, 66-78.

34. Chhimwal, J., Patial, V., and Padwad, Y. (2021). Beverages and Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): Think before you drink. *Clinical Nutrition*, 40(5), 2508-2519.

35. Yao, M., Qv, L., Lu, Y., Wang, B., Berglund, B., and Li, L. (2020). An Update on the Efficacy and Functionality of Probiotics for the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Engineering*, 7(5), 679-686.

36. Romero-Gómez, M., Zelber-Sagi, S., and Trenell, M. (2017). Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *Journal of Hepatology*, 67(4), 829-846.

37. Satapathy, S. K., Kuwajima, V., Nadelson, J., Atiq, O., and Sanyal, A., J. (2015). Drug-induced fatty liver disease: An overview of pathogenesis and management. *Annals of Hepatology*, 14(6), 789-806.

38. Kim, Y.-S., Lee, S.-H., Park, S. G., Won, B. Y., Chun, H., Cho, D.-Y., Kim, M.-J., Lee, J. E., Haam, J.-H., and Han, K. (2020). Low levels of total and high-molecular-weight adiponectin may predict non-alcoholic fatty liver in Korean adults. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 154026.

39. Petta, S., Gastaldelli, A., Rebelos, E., Bugianesi, E., Messa, P., Miele, L., Svegliati-Baroni, G., Valenti, L., and Bonino, F. (2016). Pathophysiology of Non Alcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(12), 2082.

40. Higurashi, S., Ogawa, A., Nara, T. Y., Kato, K., and Kadooka, Y. (2016). Cheese consumption prevents fat accumulation in the liver and improves serum lipid parameters in rats fed a high-fat diet. *Dairy Science & Technology*, 96(4), 539-549.

41. Nourian, M., Askari, G., Golshiri, P., Miraghajani, M., Shokri, S., and Arab, A. (2020). Effect of lifestyle modification education based on health belief model in overweight/obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: A parallel randomized controlled clinical trial. *Clinical Nutrition ESPEN*, 38, 236-241.

42. Wang, X., Chen, X., Zhang, H., Pang, J., Lin, J., Xu, X., Yang, L., Ma, J., Ling, W., and Chen, Y. (2020). Circulating retinol-binding protein 4 is associated with the development and regression of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes & Metabolism*, 46(2), 119-128.

43. Vos, M. B., and Lavine, J. (2013). Dietary fructose in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 57(6), 2525-2531.

44. Kalafati, I. P., Dimitriou, M., Borsa, D., Vlachogiannakos , J., Revenas, K., Kokkinos, A., Ladas, S. D., and Dedoussis, G. V. (2019). Fish intake interacts with TM6SF2 gene variant to affect NAFLD risk: results of a case-control study. *European Journal of Nutrition*, 58(4), 1463-1473.

45. Berná, G., and Romero-Gomez, M. (2020). The role of nutrition in non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and management. *Liver International*, 40(1), 102-108.

46. Tseng, C.H., and Wu, C. Y. (2019). The gut microbiome in obesity. *Journal of the Formosan Medical Association*, 118 (1), 3-9.

47. Sun, L., Ma, L., Ma, Y., Zhang, F., Zhao, C., and Nie, Y. (2018). Insights into the role of gut microbiota in obesity: pathogenesis, mechanisms, and therapeutic perspectives. *Protein & Cell*, 9(5), 397-403.

48. Nomura, K., and Yamanouchi, T. (2011). The role of fructose-enriched diets in mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 23, 203-208.

49. George, E. S., Forsyth, A., Itsiopoulos, C., Nicoll, A. J., Ryan, M., Sood, S., Roberts, S. K., and Tierney, A. C. (2018). Practical Dietary Recommendations for the Prevention and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adults. *Advances in Nutrition*, 9(1), 30-40.

50. Jian, C., Luukkonen, P., Sädevirta, S., Yki-Järvinen, H., and Salonen, A. (2021). Impact of short-term overfeeding of saturated or unsaturated fat or sugars on the gut microbiota in relation to liver fat in obese and overweight adults. *Clinical Nutrition*, 40 (1), 207-216.

51. Kargulewicz, A., Stankowiak-Kulpa, H., and Grzymisławski, M. Dietary recommendations for patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology Review*, 1, 18-23.

52. Govers, E., Slof, E., Verkoelen, H., Ten Hoor-Aukema N. M., and KDOO. (2015). Guideline for the Management of Insulin Resistance. *International Journal of Endocrinology and Metabolic Disorders*, 1(4), 1-10.

53. Mirmiran, P., Amirhamidi, Z., Ejtahed, H.-S., Bahadoran, Z., and Azizi, F. (2017). Relationship between Diet and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Review Article. *Iranian Journal of Public Health*, 46(8), 1007-1017.

54. Nishi, T., Babazono, A., Maeda, T., Imatoh, T., and Une, H. (2015). Effects of Eating Fast and Eating Before Bedtime on the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Population Health Management*, 19(4), 279-283.

55. Koopman, K., Caan, M., Nederveen, A., Pels, A., Ackermans, M., Fliers, E., la Fleur, S., and Serlie, M. (2014). Hypercaloric Diets With Increased Meal Frequency, but Not Meal Size, Increase Intrahepatic Triglycerides: A Randomized Controlled Trial. *Hepatology*, 60(2), 545-553.

56. Lordazeh, E., Akhondi-Meybodi, M., Mozaffari-Khosravi, H., Mirzaei, M., and Salehi-Abargouei, A. (2021). Association between empirically derived dietary patterns and liver function tests in adults: Shahedieh cohort study. *Nutrition*, 81, 110897.

57. Freidoony, L., and Kong, I. D. (2014). Practical approaches to the nutritional management of nonalcoholic fatty liver disease. *Integrative Medicine Research*, 3(4), 192-197.

58. Barazzoni, R., Deutz, N., Biolo, G., Bischoff, S., Boirie, Y., Cederholm, T., Cuerda, C., Delzenne, N., Leon Sanz, M., Ljungqvist, O., Muscaritoli, M., Pichard, C., Preiser,

J. C., Sbraccia, P., Singer, P., Tappy, L., Thorens, B., Van Gossum, A., Vettor, R., and Calder, P. C. (2017). Carbohydrates and insulin resistance in clinical nutrition: Recommendations from the ESPEN expert group. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 36(2), 355–363.

59. Morrison Healthcare. (2013). *Manual of Clinical Nutrition Management*. Compass Group, Inc. 116-319.

60. He, K., Li, Y., Guo, X., Zhong, L., and Tang, S. (2020). Food groups and the likelihood of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Nutrition*, 124, 1-40.

61. Koletzko, B., Bhatia, J., Bhutta, Z. A., Cooper, P., Makrides, M., Uauy, R., and Wang, W. (2015). *Pediatric Nutrition in Practice* (Second Edition). Basel: Karger, 1, 350.

62. Jensen, T., Abdelmalek, M. F., Sullivan, S., Nadeau, K. J., Green, M., Roncal, C., Nakagawa, T., Kuwabara, M., Sato, Y., Kang, D. H., Tolan, D. R., Sanchez-Lozada, L. G., Rosen, H. R., Lanaspa, M. A., Diehl, A. M., and Johnson, R. J. (2018). Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 68(5), 1063–1075.

63. Mosca, A., Nobili, V., De Vito, R., Crudele, A., Scorletti, E., Villani, A., Alisi, A., and Byrne, C. (2017). Serum uric acid concentrations and fructose consumption are independently associated with NASH in children and adolescents. *Journal of Hepatology*, 66(5), 1031-1036.

64. Pickett-Blakely, O., Young, K., and Carr, R. (2018). Micronutrients in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Pathogenesis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 6(4), 451-462.

65. Chung, M., Ma, J., Patel, K., Berger, S., Lau, J., and Lichtenstein, A. (2014). Fructose, high-fructose corn syrup, sucrose, and nonalcoholic fatty liver disease or indexes of liver health: A systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical nutrition*, 100(3), 833-849.

66. Ampong, I., Watkins, A., Gutierrez-Merino, J., Ikwuobe, J., and Griffiths, H. R. (2020). Dietary protein insufficiency: an important consideration in fatty liver disease? *British Journal of Nutrition*, 123(6), 601-609.

67. Moosavian, S. P., Arab, A., and Paknahad, Z. (2020). The effect of a Mediterranean diet on metabolic parameters in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition ESPEN*, 35, 40-46.

68. Huang, X., Lindholm, B., Stenvinkel, P., and Carrero, J. (2013). Dietary fat modification in patients with chronic kidney disease: N-3 fatty acids and beyond. *Journal of Nephrology*, 26(6), 960-974.

69. Asif, M. (2015). The impact of dietary fat and polyunsaturated fatty acids on chronic renal diseases. *Current Science Perspectives*, 1(2), 51-61.

70. Gaggini, M., Carli, F., Rosso, C., Buzzigoli, E., Marietti, M., Della Latta, V., Ciociaro, D., Abate, M., Gambino, R., Cassader, M., Bugianesi, E., and Gastaldelli, A. (2018). Altered amino acid concentrations in NAFLD: Impact of obesity and insulin resistance: GSG-index: a new marker of severe liver disease. *Hepatology*, 67(1), 145-158.

71. Markova, M., Pivovarova, O., Hornemann, S., Sucher, S., Frahnow, T., Wegner, K., Machann, J., Petzke, K. J., Hierholzer, J., Lichtinghagen, R., Herder, C., Carstensen-Kirberg, M., Roden, M., Rudovich, N., Klaus, S., Thomann, R., Schneeweiss, R., Rohn, S., and Pfeiffer, A. F. (2017). Isocaloric Diets High in Animal or Plant Protein Reduce Liver Fat and Inflammation in Individuals With Type 2 Diabetes. *Gastroenterology*, 152(3), 571–585.e8.

72. Vahid, F., Rahmani, D., and Hekmatdoost, A. (2021). The association between dietary antioxidant index (DAI) and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) onset; new findings from an incident case-control study. *Clinical Nutrition ESPEN*, 41, 360-364.

73. Raza, S., Tewari, A., Rajak, S., and Sinha, R. A. (2021). Vitamins and non-alcoholic fatty liver disease: A molecular insight. *Liver Research*, 5(2), 62-71.

74. Shiota, G., and Kanki, K. (2013). Retinoids and their target genes in liver functions and diseases. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 28 (1), 33-37.

75. Abe R. A. M., Masroor, A., Khorochkov, A., Prieto, J., Singh, K. B., Nnadozie, M. C., Abdal, M., Shrestha, N., and Mohammed, L. (2021). The Role of Vitamins in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *Cureus*, 13(8), e16855-e16855.

76. Liu, Y., Chen, H., Wang, J., Zhou, W., Sun, R., and Xia, M. (2015). Association of serum retinoic acid with hepatic steatosis and liver injury in nonalcoholic fatty liver disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 102(1), 130-137.

77. Gropper, S. A. S., and Smith, J. L. (2013). *Advanced nutrition and human metabolism* (Sixth edition). Belmont, CA: Wadsworth/Cengage Learning. 129-368.

78. Li, J., Cordero, P., Nguyen, V., and Oben, J. A. (2016). The Role of Vitamins in the Pathogenesis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Integrative Medicine Insights*, 11, 19-25.

79. Barchetta, I., Del Ben, M., Angelico, F., Di Martino, M., Fraioli, A., La Torre, G., Saulle, R., Perri, L., Morini, S., Tiberti, C., Bertoccini, L., Cimini, F. A., Panimolle, F., Catalano, C., Baroni, M. G., and Cavallo, M. G. (2016). No effects of oral vitamin D supplementation on non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Medicine*, 14, 92.

80. Wei, Y., Wang, S., Meng, Y., Yu, Q., Wang, Q., Xu, H., Yuan, H., Li, X., and Chen, L. (2020). Effects of vitamin D supplementation in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Endocrinology&Metabolism*, 18(3), p. e97205.

81. Borges-Canha, M., Neves, J. S., Mendonça, F., Silva, M. M., Costa, C., Cabral, P. M., Guerreiro, V., Lourenço, R., Meira, P., Salazar, D., Ferreira, M. J., Pedro, J., Leite, A. R., von-Hafe, M., Vale, C., Viana, S., Sande, A., Belo, S., Lau, E., Freitas, P., and

Carvalho, D. (2021). The Impact of Vitamin D in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-Sectional Study in Patients with Morbid Obesity. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity : Targets and Therapy*, 14, 487–495.

82. Perumpail, B. J., Li, A. A., John, N., Sallam, S., Shah, N. D., Kwong, W., Cholankeril, G., Kim, D., and Ahmed, A. (2018). The role of vitamin E in the treatment of NAFLD. *Diseases (Basel, Switzerland)*, 6(4), 86.

83. Heemskerk, M. M., van den Berg, S. A. A., Pronk, A. C. M., van Klinken, J. –B., Boon, M. R., Havekes, L. M., Rensen, P. C. N., van Dijk, K. W., and van Harmelen, V. (2014). Long-term niacin treatment induces insulin resistance and adrenergic responsiveness in adipocytes by adaptive downregulation of phosphodiesterase 3B. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 306(7), E808-E813.

84. Linder, K., Willmann, C., Kantartzis, K., Machann, J., Schick, F., Graf, M., Kümmerle, S., Häring, H. U., Fritsche, A., Stefan, N., and Wagner, L. (2019). Dietary niacin intake predicts the decrease of liver fat content during a lifestyle intervention. *Scientific Reports*, 9(1), 1303.

85. Ganji, S. H., Kashyap, M. L., and Kamanna, V. S. (2015). Niacin inhibits fat accumulation, oxidative stress, and inflammatory cytokine IL-8 in cultured hepatocytes: Impact on non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism*, 64(9), 982-990.

86. Mazidi, M., Katsiki, N., Mikhailidis, D., and Banach, M. (2019). Adiposity may moderate the link between choline intake and non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of the American College of Nutrition*, 38(7), 633-639.

87. Guerrerio, A. L., Colvin, R. M., Schwartz, A. K., Molleston, J. P., Murray, K. F., Diehl, A., Mohan, P., Schwimmer, J. B., Lavine, J. E., Torbenson, M. S., and Scheimann, A. O. (2012). Choline intake in a large cohort of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 95(4), 892-900.

88. Radziejewska, A., Muzsik, A., Milagro, F. I., Martinez, J. A., and Chmurzynska, A. (2020). One-carbon metabolism and nonalcoholic fatty liver disease: The crosstalk between nutrients, microbiota, and genetics. *Lifestyle Genom*, 13(2), 53-63.

89. Kessoku, T., Kobayashi, T., Tanaka, K., Yamamoto, A., Takahashi, K., Iwaki, M., Ozaki, A., Kasai, Y., Nogami, A., Honda, Y., Ogawa, Y., Kato, S., Imajo, K., Higurashi, T., Hosono, K., Yoneda, M., Usuda, H., Wada, K., Saito, S., and Nakajima, A. (2021). The role of leaky gut in nonalcoholic fatty liver disease: A novel therapeutic target. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15), 8161.

90. Kobayashi, T., Kessoku, T., Ozaki, A., Iwaki, M., Honda, Y., Ogawa, Y., Imajo, K., Yoneda, M., Saito, S., and Nakajima, A. (2021). Vitamin B6 efficacy in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: an open-label, single-arm, single-center trial. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 68(2), 181-186.

91. Riverón-Negrete, L., Sicilia-Argumedo, G., Álvarez-Delgado, C., Coballase-Urrutia, E., Alcántar-Fernández, J., and Fernandez-Mejia, C. (2016). Dietary Biotin Supplementation Modifies Hepatic Morphology without Changes in Liver Toxicity Markers. *BioMed Research International*, 2016, 7276463-7276463.

92. Vahid, F., Hekmatdoost, A., Mirmajidi, S., Doaei, S., Rahmani, D., and Faghfoori, Z. (2019). Association Between Index of Nutritional Quality and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Role of Vitamin D and B Group. *The American Journal of the Medical Sciences*, 358(3), 212–218.

93. Kim, M.-Y., and Choi, S.-W. (2021). Can walnut serve as a magic bullet for the management of non-alcoholic fatty liver disease? *Applied Sciences*, 11, 218.

94. Xin, F. Z., Zhao, Z. H., Zhang, R. N., Pan, Q., Gong, Z. Z., Sun, C., and Fan, J. G. (2020). Folic acid attenuates high-fat diet-induced steatohepatitis via deacetylase SIRT1-dependent restoration of PPARα. *World Journal of Gastroenterology*, 26(18), 2203-2220.

95. Sharma, C., and Badyal, A. (2021). Association between vitamin B12 and non-alcoholic fatty liver disease: a case control study in Katra Jammu. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 10(6), 726.

96. Polyzos, S. A., Kountouras, J., Patsiaouro, K., Katsiki, E., Zafeiriadou, E., Deretzi, G., Zavos, C., Gavalas, E., Katsinelos, P., Mane, V., and Slavakis, A. (2012). Serum homocysteine levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Annals of Hepatology*, 11(1), 68-76.

97. Longo, M., Meroni, M., Paolini, E., Macchi, C., and Dongiovanni, P. (2021). Mitochondrial dynamics and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): new perspectives for a fairy-tale ending? *Metabolism*, 117, 154708.

98. He, Z., Li, X., Yang, H., Wu, P., Wang, S., Cao, D., Guo, X., Xu, Z., Gao, J., Zhang, W., and Luo, X. (2021). Effects of oral vitamin C supplementation on liver health and associated parameters in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial. *Frontiers in Nutrition*, 8, 745609.

99. Alferink, L. J., Kiefte de Jong, J. C., Erler, N. S., Veldt, B. J., Schoufour, J. D., de Knegt, R. J., Ikram, M. A., Metselaar, H. J., Janssen, H., Franco, O. H., and Darwish Murad, S. (2019). Association of dietary macronutrient composition and non-alcoholic fatty liver disease in an ageing population: the Rotterdam Study. *Gut*, 68(6),1088-1098.

100. Ferolla, S. M., Ferrari, T. C. A., Lima, M. L. P., Reis, T. O., Tavares, W. C., Couto, O. F. M., Vidigal, P. V. T., Fausto, M. A., and Couto, C. A. (2013). Dietary patterns in Brazilian patients with nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 68(1),11-17.

101. Zolfaghari, H., Askari, G., Siassi, F., Feizi, A., and Sotoudeh, G. (2016). Intake of Nutrients, Fiber, and Sugar in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Comparison to Healthy Individuals. *International Journal of Preventive Medicine*, 7, 98.

102. Semmler, G., Bachmayer, S., Wernly, S., Wernly, B., Niederseer, D., Huber-Schönauer, U., Stickel, F., Aigner, E., and Datz, C. (2021). Nut consumption and the prevalence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS ONE, 15(12)*, e0244514.

103. Nasr, P., Ignatova, S., Lundberg, P., Kechaigas, S., and Ekstedt, M. (2021). Low hepatic manganese concentrations in patients with hepatic steatosis – A cohort study of copper, iron and manganese in liver biopsies. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 67, 126772.

104. Song, M., Vos, M. B., and McClain, C. J. (2018). Copper-Fructose Interactions: A Novel Mechanism in the Pathogenesis of NAFLD. *Nutrients*, 10(11),1815.

105. Lan, Y., Wu, S., Wang, Y., Chen, S., Liao, W., Zhang, X., Pan, L., Jiang, X., Zhang, Y., and Wang, L. (2021). Association between blood copper and nonalcoholic fatty liver disease according to sex. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 40(4), 2045–2052.

106. Zhang, S., Fu, J., Zhang, Q., Liu, L., Lu, M., Meng, G., Yao, Z., Wu, H., Xia, Y., Bao, X., Gu, Y., Sun, S., Wang, X., Zhou, M., Jia, Q., Song, K., Wu, Y., Xiang, H., and Niu, K. (2020). Association between habitual yogurt consumption and newly diagnosed non-alcoholic fatty liver disease. *European Journal of Clinical Nutrition*, 74(3), 491-499.

107. Ali, E. S. and Petrovsky, N. (2019). Calcium Signaling As a Therapeutic Target for Liver Steatosis. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 30(4), 270-281.

108. Castro Burbano, J., Fajardo Vanegas, P., Robles Rodriguez, J., and Pazmiño Estévez, K. (2016). Relationship between dietary calcium intake and adiposity in female adolescents. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*, 63(2), 58-63.

109. Coelho, J. M., Cansanção, K., Perez, R. M., Leite, N. C., Padilha, P., Ramalho, A., and Peres, W. (2020). Association between serum and dietary antioxidant micronutrients and advanced liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: an observational study. *PeerJ*, 8(2), e9838.

110. Kim, S. -A. and Shin, S. (2020). Fruit and vegetable consumption and non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults: a prospective cohort study. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 74(12), 1035.

111. Vahid, F., Hatami, M., Sadeghi, M., Ameri, F., Faghfoori, Z., and Davoodi, S. H. (2018). The association between the Index of Nutritional Quality (INQ) and breast cancer and the evaluation of nutrient intake of breast cancer patients: A case-control study. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 45, 11–16.

112. Sorenson, A. W., Wyse, B. W., Wittwer, A. J., and Hansen, R. G. (1976). An Index of Nutritional Quality for a balanced diet. New help for an old problem. *Journal of the American Dietetic Association*, 68(3), 236–242.

113. Leoni, S., Tovoli, F., Napoli, L., Serio, I., Ferri, S., and Bolondi, L. (2018). Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 24(30), 3361-3373.

114. Guerra-Ruiz, A. R., Casals, G., Iruzubieta, P., Lalana, M., Leis, A., López, R. M., Crespo, J., and Morales-Ruiz, M. (2021). Biochemical assessment of metabolic

associated fatty liver disease. *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio*, 2(2), 199-208.

115. Singh, A., Parida, S., Narayan, J., Nath, P., Padhi, P. K., Pati, G. K., Parida, P. K., Meher, C., Agrawal, O., and Singh, S. P. (2017). Simple Anthropometric Indices are Useful for Predicting Non-alcoholic Fatty Liver Disease [NAFLD] in Asian Indians. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 7(4), 310-315.

116. Nematy, M., Dehnavi, Z., Ghandehari, M., Razmpour, F., Miryan, M., Soleimani, D., Parizadeh, S. M., Jafarzadeh Esfehani, R., Sedaghat, M., and Esmaily, H. (2020). The Associations of Anthropometric Parameters and Hepatic Steatosis. *Journal of Nutrition Fasting and Health*, 8(1), 23-27.

117. Motamed, N., Faraji, A. H., Khonsari, M. R., Maadi, M., Tameshkel, F. S., Keyvani, H., Ajdarkosh, H., Karbalaie Niya, M. H., Rezaie, N., and Zamani, F. (2020). Fatty liver index (FLI) and prediction of new cases of non-alcoholic fatty liver disease: A population-based study of northern Iran. *Clinical Nutrition*, 39(2), 468-474.

118. Long, M., Pedley, A., Colantonio, L., Massaro, J., Hoffmann, U., Muntner, P., and Fox, C. (2016). Development and Validation of the Framingham Steatosis Index to Identify Persons With Hepatic Steatosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 14(8), 1172-1180.e2.

119. Fuyan, S., Jing, L., Wenjun, C., Zhijun, T., Weijing, M., Wang, S., and Yongyong, X. (2013). Fatty Liver Disease Index: A Simple Screening Tool to Facilitate Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the Chinese Population. *Digestive Diseases and Sciences*, 58(11), 3326-3334.

120. Ichino, N., Osakabe, K., Sugimoto, K., Suzuki, K., Yamada, H., Takai, H., Sugiyama, H., Yukitake, J., Inoue, T., Ohashi, K., Hata, T., Hamajima, N., Nishikawa, T., Hashimoto, S., Kawabe, N., and Yoshioka, K. (2015). The NAFLD Index: A Simple and Accurate Screening Tool for the Prediction of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Rinsho byori. The Japanese Journal of Clinical Pathology*, 63(1), 32-43.

121. Kotronen, A., Peltonen, M., Hakkarainen, A., Sevastianova, K., Bergholm, R., Johansson, L. M., Lundbom, N., Rissanen, A., Ridderstråle, M., Groop, L., Orho-Melander, M., and Yki-Järvinen, H. (2009). Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology*, 137(3), 865–872.

122. Wang, J., Xu, C., Xun, Y., Lu, Z., Shi, J., Yu, C., and Li, Y. (2015). A novel model for predicting nonalcoholic fatty liver disease in a Chinese population. *Scientific Reports*, 5, 16494.

123. Park, Y., Lim, J., Kwon, E., Kim, H., Jung, M., Seol, K., Noh, W., and Kim, N. (2011). Development and validation of a simple index system to predict nonalcoholic fatty liver disease. *The Korean Journal of Hepatology*, 17, 19-26.

124. Angulo, P., Hui, J. M., Marchesini, G., Bugianesi, E., George, J., Farrell, G. C., Enders, F., Saksena, S., Burt, A. D., Bida, J. P., Lindor, K., Sanderson, S. O., Lenzi, M., Adams, L. A., Kench, J., Therneau, T. M., and Day, C. P. (2007). The NAFLD fibrosis

score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 45(4), 846–854.

125. Sterling, R. K., Lissen, E., Clumeck, N., Sola, R., Correa, M. C., Montaner, J., S Sulkowski, M., Torriani, F. J., Dieterich, D. T., Thomas, D. L., Messinger, D., and Nelson, M. (2006). Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 43(6), 1317–1325.

126. Kurinami, N., Sugiyama, S., Morita, A., Yoshida, A., Hieshima, K., Miyamoto, F., Kajiwara, K., Jinnouch, K., Jinnouchi, T., and Jinnouchi, H. (2018). Ratio of muscle mass to fat mass assessed by bioelectrical impedance analysis is significantly correlated with liver fat accumulation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 139, 122–130.

127. Balakrishnan, M., El-Serag, H. B., Nguyen, T., Hilal, J., Kanwal, F., and Thrift, A. P. (2017). Obesity and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Comparison of Bioelectrical Impedance Analysis and Conventionally-Derived Anthropometric Measures. *Clinical Gastroenterology and Hepatology : The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 15(12), 1965–1967.

128. Okamura, T., Hashimoto, Y., Hamaguchi, M., Obora, A., Kojima, T., and Fukui, M. (2020). The visceral adiposity index is a predictor of incident nonalcoholic fatty liver disease: A population-based longitudinal study. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 44(3), 375–383.

129. Hu, Y., Chen, J., Yang, L., Chen, P., Li, J., Chen, L., Chen, J., Huang, X., Zhang, Y., Bu, S., and Huang, Q. (2014). The value of neck circumference (NC) as a predictor of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*, 1(4), 133–139.

130. Fahim, S. M., Chowdhury, M., and Alam, S. (2020). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) among underweight adults. *Clinical Nutrition ESPEN*, 38, 80-85.

131. Lu, F. B., Zheng, K. I., Rios, R. S., Targher, G., Byrne, C. D., and Zheng, M. H. (2020). Global epidemiology of lean non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 35(12), 2041–2050.

132. Lazo, M., Hernaez, R., Eberhardt, M. S., Bonekamp, S., Kamel, I., Guallar, E., Koteish, A., Brancati, F. L., and Clark, J. M. (2013). Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *American Journal of Epidemiology*, 178(1), 38-45.

133. Gan, D., Wang, L., Jia, M., Ru, Y., Ma, Y., Zheng, W., Zhao, X., Yang, F., Wang, T., Mu, Y., and Zhu, S. (2020). Low muscle mass and low muscle strength associate with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 39(4), 1124–1130.

134. Cao, X., Gu, Y., Bian, S., Zhang, Q., Meng, G., Liu, L., Wu, H., Zhang, S., Wang, Y., Zhang, T., Wang, X., Sun, S., Wang, X., Jia, Q., Song, K., and Niu, K. (2020). Association between eating speed and newly diagnosed nonalcoholic fatty liver disease among the general population. *Nutrition Research (New York, N.Y.)*, 80, 78–88.

135. Vilar-Gomez, E., Martinez-Perez, Y., Calzadilla-Bertot, L., Torres-Gonzalez, A., Gra-Oramas, B., Gonzalez-Fabian, L., Friedman, S. L., Diago, M., and Romero-Gomez, M. (2015). Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*, 149(2), 367–e15.

136. Vilar-Gomez, E., Yasells-Garcia, A., Martinez-Perez, Y., Calzadilla-Bertot, L., Torres-Gonzalez, A., Gra-Oramas, B., Gonzalez-Fabian, L., Villa-Jimenez, O., Friedman, S. L., Diago, M., and Romero-Gomez, M. (2016). Development and validation of a noninvasive prediction model for nonalcoholic steatohepatitis resolution after lifestyle intervention. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 63(6), 1875–1887.

137. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. (2018). *Obezite Tanı ve Tedavi Klavuzu*. Ankara: Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti, 77-87.

138. Abhari, K., Saadati, S., Yari, Z., Hosseini, H., Hedayati, M., Abhari, S., Alavian, S. M., and Hekmatdoost, A. (2020). The effects of Bacillus coagulans supplementation in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized, placebo-controlled, clinical trial. *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*, 39, 53–60.

139. Duarte, S., Stefano, J. T., Vanni, D. S., Carrilho, F. J., and Oliveira, C. (2019). Impact Of Current Diet At The Risk Of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Arquivos de Gastroenterologia*, 56(4), 431–439.

140. European Association for the Study of the Liver (2019). EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *Journal of Hepatology*, 70(1), 172–193.

141. Watzinger, C., Nonnenmacher, T., Grafetstätter, M., Sowah, S. A., Ulrich, C. M., Kauczor, H. U., Kaaks, R., Schübel, R., Nattenmüller, J., and Kühn, T. (2020). Dietary Factors in Relation to Liver Fat Content: A Cross-sectional Study. *Nutrients*, 12(3), 825.

142. Asbaghi, O., Choghakhori, R., Ashtary-Larky, D., and Abbasnezhad, A. (2020). Effects of the Mediterranean diet on cardiovascular risk factors in non-alcoholic fatty liver disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition ESPEN*, 37, 148–156.

143. Valvano, M., Longo, S., Stefanelli, G., Frieri, G., Viscido, A., and Latella, G. (2020). Celiac Disease, Gluten-Free Diet, and Metabolic and Liver Disorders. *Nutrients*, 12(4), 940.

144. Holmer, M., Lindqvist, C., Petersson, S., Moshtaghi-Svensson, J., Tillander, V., Brismar, T. B., Hagström, H., and Stål, P. (2021). Treatment of NAFLD with intermittent calorie restriction or low-carb high-fat diet - a randomised controlled trial. *JHEP Reports : Innovation in Hepatology*, 3(3), 100256.

145. Yin, C., Li, Z., Xiang, Y., Peng, H., Yang, P., Yuan, S., Zhang, X., Wu, Y., Huang, M., and Li, J. (2021). Effect of Intermittent Fasting on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Nutrition*, 8, 709683.

146. Cook, L. T., O'Reilly, G. A., Goran, M. I., Weigensberg, M. J., Spruijt-Metz, D., and Davis, J. N. (2014). Vegetable consumption is linked to decreased visceral and liver fat and improved insulin resistance in overweight Latino youth. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 114(11), 1776–1783.

147. Jalali, M., Rahimlou, M., Mahmoodi, M., Moosavian, S. P., Symonds, M. E., Jalali, R., Zare, M., Imanieh, M. H., and Stasi, C. (2020). The effects of metformin administration on liver enzymes and body composition in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis: An up-to date systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacological Research*, 159, 104799.

148. Styne, D. M., Arslanian, S. A., Connor, E. L., Farooqi, I. S., Murad, M. H., Silverstein, J. H., and Yanovski, J. A. (2017). Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 102(3), 709–757.

149. Lotfi, A., Saneei, P., Hekmatdost, A., Salehisahlabadi, A., Shiranian, A., and Ghiasvand, R. (2019). The relationship between dietary antioxidant intake and physical activity rate with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A case - Control study. *Clinical Nutrition ESPEN*, 34, 45–49.

150. Ivancovsky-Wajcman, D., Fliss-Isakov, N., Salomone, F., Webb, M., Shibolet, O., Kariv, R., and Zelber-Sagi, S. (2019). Dietary vitamin E and C intake is inversely associated with the severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive and Liver Disease : Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 51(12), 1698–1705.

151. Neuschwander-Tetri, B. A., Loomba, R., Sanyal, A. J., Lavine, J. E., Van Natta, M. L., Abdelmalek, M. F., Chalasani, N., Dasarathy, S., Diehl, A. M., Hameed, B., Kowdley, K. V., McCullough, A., Terrault, N., Clark, J. M., Tonascia, J., Brunt, E. M., Kleiner, D. E., Doo, E., and NASH Clinical Research Network (2015). Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*, 385(9972), 956–965.

152. Perumpail, B. J., Li, A. A., Iqbal, U., Sallam, S., Shah, N. D., Kwong, W., Cholankeril, G., Kim, D., and Ahmed, A. (2018). Potential Therapeutic Benefits of Herbs and Supplements in Patients with NAFLD. *Diseases (Basel, Switzerland)*, 6(3), 80.

153. Parsi, A., Torkashvand M., Hajiani, E., Rahimlou, M., and Sadeghi, N. (2020). The effects of crocus sativus extract on serum lipid profile and liver enzymes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized placebo-controlled study. *Obesity Medicine*, 17, 100165.

154. Wah Kheong, C., Nik Mustapha, N. R. and Mahadeva, S. (2017). A Randomized Trial of Silymarin for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 15(12), 1940-1949.e8.

155. Jalali, M., Mahmoodi, M., Mosallanezhad, Z., Jalali, R., Imanieh, M. H., and Moosavian, S. P. (2020). The effects of curcumin supplementation on liver function,

metabolic profile and body composition in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complementary Therapies in Medicine*, 48, 102283.

156. Hosseinabadi, S., Rafraf, M., Asghari, S., Asghari-Jafarabadi, M., and Vojouhi, S. (2020). Effect of green coffee extract supplementation on serum adiponectin concentration and lipid profile in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized, controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine*, 49, 102290.

157. Saadeh, S., Younossi, Z. M., Remer, E. M., Gramlich, T., Ong, J. P., Hurley, M., Mullen, K. D., Cooper, J. N., and Sheridan, M. J. (2002). The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 123(3), 745–750.

158. Rakıcıoğlu, N., Tek, N., Ayaz, A., ve Pekcan, G. (2009). *Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu: Ölçü ve Miktarlar*. (İkinci baskı). Ankara: Ata Ofset Matbaacılık, 7-131.

159. Kutluay, T. (2011). *Toplu Beslenme Yapılan Kurumlar İçin Standart Yemek Tarifeleri*. (Dördüncü baskı). Ankara: Hatiboğlu Yayınevi. s. 31-183.

160. Türkiye Beslenme Rehberi TÜBER 2015, T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1031, Ankara 2016. s. 178-187.

161. Lohman T.G., Roche, A. F., and Martorell, R. (1988). *Anthropometric standardization reference manual*. Champaign, IL: Human Kinetics Books.

162. Pekcan, G., Yıldız, E. ve Küçükerdönmez, Ö. (2006). *Klinikte ve Sahada Beslenme Durumunun Saptanması El Kitabı*. (Ikinci baskı). Ankara: Abbott. s. 41-53.

163. Internet: World Health Organization. BMI classification. Web: http://www.assessmentpsychology.com/icbmi.htm, adresinden 11.05.2020 tarihinde alınmıştır.

164. World Health Organization. (2011). *Waist Circumference and Waist-Hip Ratio.* Report of a WHO Expert Consultation, Geneva, 8-11 December 2008, p. 1-39.

165. Ashwell, M., and Hsieh, S. D. (2005). Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 56(5), 303–307.

166. Gamboa-Gómez, C. I., Simental-Mendía, L. E., Rodríguez-Morán, M., and Guerrero-Romero, F. (2019). The fat-to-lean mass ratio, a novel anthropometric index, is associated to glucose metabolic disorders. *European Journal of Internal Medicine*, 63, 74–78.

167. Bergman, R. N., Stefanovski, D., Buchanan, T. A., Sumner, A. E., Reynolds, J. C., Sebring, N. G., Xiang, A. H., and Watanabe, R. M. (2011). A better index of body adiposity. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 19(5), 1083–1089.

168. Vanitallie, T. B., Yang, M. U., Heymsfield, S. B., Funk, R. C., and Boileau, R. A. (1990). Height-normalized indices of the body's fat-free mass and fat mass: potentially

useful indicators of nutritional status. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 52(6), 953–959.

169. Mialich, M.S., Martinez, E., Diez-Garcia, R., and Jordao, A. (2011). New body mass index adjusted for fat mass (BMIfat) by the use of electrical impedance. *International Journal of Body Composition Research*, 9, 65-72.

170. Harris, J. A., and Benedict, F. G. (1918). A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 4(12), 370–373.

171. Food and Agriculture Organization. (2001). *Food and Nutrition Technical Report Series. Human Energy Requirements. "Energy Requirements Of Adults". Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation Rome, 17–24 October 2001*, 36-38.

172. Erbil, K. (2007). *Laboratuvar Testleri ve Klinik Kullanımı*. Ankara Yayın No:2007-10: GATA Komutanlığı Basımevi Müdürlüğü. 14-567.

173. Ehrampoush, E., Nazari, N., Homayounfar, R., Ghaemi, A., Osati, S., Tahamtan, S., Hashempur, M. H., and Bahmanyar, M. (2020). Association between dietary patterns with insulin resistance in an Iranian population. *Clinical Nutrition ESPEN*, 36, 45–52.

174. Amato, M. C., Giordano, C., Galia, M., Criscimanna, A., Vitabile, S., Midiri, M., and Galluzzo, A. (2010). Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*, 33(4), 920–922.

175. Köklü, N., Büyüköztürk, Ş., ve Coklu, Ö. (2006). *Sosyal Bilimler İçin İstatistik*. Ankara: PegemA Yayınları. s. 86-89.

176. Aktürk, Z. ve Acemoğlu, H. (2010). *Sağlık Çalışanları için Araştırma ve Pratik İstatistik*. İstanbul: Anadolu Matbaası. 133-273.

177. Deurenberg P. (1996). Limitations of the bioelectrical impedance method for the assessment of body fat in severe obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 64(3), 449S–452S.

178. Coppini, L. Z., Waitzberg, D. L., and Campos, A. C. (2005). Limitations and validation of bioelectrical impedance analysis in morbidly obese patients. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 8(3), 329–332.

179. Shim, J. S., Oh, K., and Kim, H. C. (2014). Dietary assessment methods in epidemiologic studies. *Epidemiology and Health*, 36, e2014009.

180. Bredin, C., Naimimohasses, S., Norris, S., Wright, C., Hancock, N., Hart, K., and Moore, J. B. (2020). Development and relative validation of a short food frequency questionnaire for assessing dietary intakes of non-alcoholic fatty liver disease patients. *European Journal of Nutrition*, 59(2), 571–580.

181. Cho, J., Lee, I., Park, D. H., Kwak, H. B., and Min, K. (2021). Relationships between Socioeconomic Status, Handgrip Strength, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Middle-Aged Adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(4), 1892.

182. Motamed, N., Khoonsari, M., Panahi, M., Rezaie, N., Maadi, M., Safarnezhad Tameshkel, F., Keyvani, H., Karbalaie Niya, M. H., Ajdarkosh, H., Miri, S. M., and Zamani, F. (2020). The Incidence and Risk Factors of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Cohort Study from Iran. *Hepatitis Monthly*, 20(2), e98531.

183. Bertolotti, M., Lonardo, A., Mussi, C., Baldelli, E., Pellegrini, E., Ballestri, S., Romagnoli, D., and Loria, P. (2014). Nonalcoholic fatty liver disease and aging: epidemiology to management. *World Journal of Gastroenterology*, 20(39), 14185–14204.

184. Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., and Wymer, M. (2016). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 64(1), 73–84.

185. Yang, S., Kwak, S., Lee, J. H., Kang, S., and Lee, S. P. (2019). Nonalcoholic fatty liver disease is an early predictor of metabolic diseases in a metabolically healthy population. *PloS ONE*, 14(11), e0224626.

186. Grander, C., Grabherr, F., Moschen, A. R., and Tilg, H. (2016). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Cause or Effect of Metabolic Syndrome. *Visceral Medicine*, 32(5), 329–334.

187. Shen, X., Jin, C., Wu, Y., Zhang, Y., Wang, X., Huang, W., Li, J., Wu, S., and Gao, X. (2019). Prospective study of perceived dietary salt intake and the risk of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Human Nutrition and Dietetics : The Official Journal of the British Dietetic Association*, 32(6), 802–809.

188. Kempiński, R., Łukawska, A., Krzyżanowski, F., Ślósarz, D., and Poniewierka, E. (2019). Clinical outcomes of non-alcoholic fatty liver disease: Polish-case control study. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 28(12), 1615–1620.

189. Sarkar, S., Lipworth, L., Kabagambe, E. K., Bian, A., Stewart, T. G., Blot, W. J., Ikizler, T. A., and Hung, A. M. (2020). A Description of Risk Factors for Non-alcoholic Fatty Liver Disease in the Southern Community Cohort Study: A Nested Case-Control Study. *Frontiers in Nutrition*, 7, 71.

190. DiStefano J. K. (2020). NAFLD and NASH in Postmenopausal Women: Implications for Diagnosis and Treatment. *Endocrinology*, 161(10), bqaa134.

191. Ryu, S., Suh, B. S., Chang, Y., Kwon, M. J., Yun, K. E., Jung, H. S., Kim, C. W., Kim, B. K., Kim, Y. J., Choi, Y., Ahn, J., Cho, Y. K., Kim, K. H., Ahn, Y., Park, H. Y., Chung, E. C., Shin, H., and Cho, J. (2015). Menopausal stages and non-alcoholic fatty liver disease in middle-aged women. *European Journal of Obstetrics& Gynecology, and Reproductive Biology*, 190, 65–70.

192. Akhavan Rezayat, A., Dadgar Moghadam, M., Ghasemi Nour, M., Shirazinia, M., Ghodsi, H., Rouhbakhsh Zahmatkesh, M. R., Tavakolizadeh Noghabi, M., Hoseini, B., and Akhavan Rezayat, K. (2018). Association between smoking and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Medicine*, 6, 2050312117745223.

193. Yasutake, K., Kohjima, M., Kotoh, K., Nakashima, M., Nakamuta, M., and Enjoji, M. (2014). Dietary habits and behaviors associated with nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 20(7), 1756–1767.

194. Carneros, D., López-Lluch, G., and Bustos, M. (2020). Physiopathology of Lifestyle Interventions in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Nutrients*, 12(11), 3472.

195. Han A. L. (2020). Association between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Dietary Habits, Stress, and Health-Related Quality of Life in Korean Adults. *Nutrients*, 12(6), 1555.

196. Takahashi, F., Hashimoto, Y., Kawano, R., Kaji, A., Sakai, R., Kawate, Y., Okamura, T., Ushigome, E., Kitagawa, N., Majima, S., Sennmaru, T., Okada, H., Nakanishi, N., Hamaguchi, M., Asano, M., Yamazaki, M., and Fukui, M. (2020). Eating Fast Is Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Men But Not in Women with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study. *Nutrients*, 12(8), 2174.

197. Peng, H., Xie, X., Pan, X., Zheng, J., Zeng, Y., Cai, X., Hu, Z., and Peng, X. –E. (2021). Association of meat consumption with NAFLD risk and liver-related biochemical indexes in older Chinese: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterology*, 21(1), 221.

198. van den Berg, E. H., Gruppen, E. G., Blokzijl, H., Bakker, S., and Dullaart, R. (2019). Higher Sodium Intake Assessed by 24 Hour Urinary Sodium Excretion Is Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: The PREVEND Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine*, 8(12), 2157.

199. Petta, S., and Marchesini, G. (2017). Coffee and tea breaks for liver health. *Journal of Hepatology*, 67(2), 221–223.

200. Shen, H., Rodriguez, A. C., Shiani, A., Lipka, S., Shahzad, G., Kumar, A., and Mustacchia, P. (2016). Association between caffeine consumption and nonalcoholic fatty liver disease: a systemic review and meta-analysis. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 9(1), 113–120.

201. Hayat, U., Siddiqui, A. A., Okut, H., Afroz, S., Tasleem, S., and Haris, A. (2021). The effect of coffee consumption on the non-alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis: A meta-analysis of 11 epidemiological studies. *Annals of Hepatology*, 20, 100254.

202. İnternet: Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması TBSA 2017, T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1132, Ankara 2019. Web: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Yayinlar/kitaplar/TBSA_RAPOR_KITAP_20.08.pdf, adresinden 13.09.2021 tarihinde alınmıştır.

203. Lee, J. H., Lee, H. S., Ahn, S. B., and Kwon, Y. J. (2021). Dairy protein intake is inversely related to development of non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 40(10), 5252–5260.

204. Mirizzi, A., Franco, I., Leone, C. M., Bonfiglio, C., Cozzolongo, R., Notarnicola, M., Giannuzzi, V., Tutino, V., De Nunzio, V., Bruno, I., Buongiorno, C., Campanella, A., Deflorio, V., Pascale, A., Procino, F., Sorino, P., and Osella, A. R. (2019). Effects of

Some Food Components on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Severity: Results from a Cross-Sectional Study. *Nutrients*, 11(11), 2744.

205. Hashemian, M., Merat, S., Poustchi, H., Jafari, E., Radmard, A. R., Kamangar, F., Freedman, N., Hekmatdoost, A., Sheikh, M., Boffetta, P., Sinha, R., Dawsey, S. M., Abnet, C. C., Malekzadeh, R., and Etemadi, A. (2021). Red Meat Consumption and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a Population With Low Meat Consumption: The Golestan Cohort Study. *The American Journal of Gastroenterology*, 116(8), 1667–1675.

206. Zelber-Sagi, S., Ivancovsky-Wajcman, D., Fliss Isakov, N., Webb, M., Orenstein, D., Shibolet, O., and Kariv, R. (2018). High red and processed meat consumption is associated with non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Journal of Hepatology*, 68(6), 1239–1246.

207. Mokhtari, Z., Poustchi, H., Eslamparast, T., and Hekmatdoost, A. (2017). Egg consumption and risk of non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Hepatology*, 9(10), 503–509.

208. Mazidi, M., Mikhailidis, D. P. and Banach, M. (2020). Adverse impact of egg consumption on fatty liver is partially explained by cardiometabolic risk factors: A population-based study. *Clinical Nutrition*, 39(12), 3730-3735.

209. Bahrami, A., Teymoori, F., Eslamparast, T., Sohrab, G., Hejazi, E., Poustchi, H., and Hekmatdoost, A. (2019). Legume intake and risk of nonalcoholic fatty liver disease. *Indian Journal of Gastroenterology*, 38(1), 55–60.

210. Chen, B.b., Han, Y., Pan, X., Yan, J., Liu, W., Li, Y., Lin, X., Xu, S., and Peng, X. – E. (2019). Association between nut intake and non-alcoholic fatty liver disease risk: a retrospective case-control study in a sample of Chinese Han adults. *BMJ Open*, 9(9), e028961.

211. Zhang, S., Fu, J., Zhang, Q., Liu, L., Meng, G., Yao, Z., Wu, H., Bao, X., Gu, Y., Lu, M., Sun, S., Wang, X., Zhou, M., Jia, Q., Song, K., Xiang, H., Wu, Y., and Niu, K. (2019). Association between nut consumption and non-alcoholic fatty liver disease in adults. *Liver International*, 39(9), 1732-1741.

212. Ross, A. B., Godin, J. P., Minehira, K., and Kirwan, J. P. (2013). Increasing whole grain intake as part of prevention and treatment of nonalcoholic Fatty liver disease. *International Journal of Endocrinology*, 2013, 585876.

213. Tajima, R., Kimura, T., Enomoto, A., Yanoshita, K., Saito, A., Kobayashi, S., Masuda, K., and Iida, K. (2017). Association between rice, bread, and noodle intake and the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in Japanese middle-aged men and women. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 36(6), 1601–1608.

214. Georgoulis, M., Kontogianni, M. D., Tileli, N., Margariti, A., Fragopoulou, E., Tiniakos, D., Zafiropoulou, R., and Papatheodoridis, G. (2014). The impact of cereal grain consumption on the development and severity of non-alcoholic fatty liver disease. *European Journal of Nutrition*, 53(8), 1727–1735.

215. Dorosti, M., Jafary Heidarloo, A., Bakhshimoghaddam, F., and Alizadeh, M. (2020). Whole-grain consumption and its effects on hepatic steatosis and liver enzymes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised controlled clinical trial. *The British Journal of Nutrition*, 123(3), 328–336.

216. Li, H., Wang, X., Ye, M., Zhang, S., Zhang, Q., Meng, G., Liu, L., Wu, H., Gu, Y., Wang, Y., Zhang, T., Sun, S., Wang, X., Zhou, M., Jia, Q., Song, K., Wang, Y., and Niu, K. (2021). Does a high intake of green leafy vegetables protect from NAFLD? Evidence from a large population study. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases : NMCD*, 31(6), 1691–1701.

217. Tajima, R., Kimura, T., Enomoto, A., Saito, A., Kobayashi, S., Masuda, K., and Iida, K. (2019). No association between fruits or vegetables and non-alcoholic fatty liver disease in middle-aged men and women. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 61, 119–124.

218. Azagba, S., Sharaf, M. F. (2011). Disparities in the frequency of fruit and vegetable consumption by socio-demographic and lifestyle characteristics in Canada. *Nutrition Journal*. 10, 118.

219. Xia, Y., Lu, Z., Lu, M., Liu, M., Liu, L., Meng, G., Yu, B., Wu, H., Bao, X., Gu, Y., Shi, H., Wang, H., Sun, S., Wang, X., Zhou, M., Jia, Q., Xiang, H., Sun, Z., and Niu, K. (2019). Raw orange intake is associated with higher prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in an adult population. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 60, 252–260.

220. Li, H. Y., Gan, R. Y., Shang, A., Mao, Q. Q., Sun, Q. C., Wu, D. T., Geng, F., He, X. Q., and Li, H. B. (2021). Plant-Based Foods and Their Bioactive Compounds on Fatty Liver Disease: Effects, Mechanisms, and Clinical Application. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 6621644.

221. Meng, G., Zhang, B., Yu, F., Li, C., Zhang, Q., Liu, L., Wu, H., Xia, Y., Bao, X., Shi, H., Su, Q., Gu, Y., Fang, L., Yang, H., Yu, B., Sun, S., Wang, X., Zhou, M., Jia, Q., Jiao, H., Wang, B., Guo, Q., Carvalhoa, L. A., Sun, Z., Song, K., Yu, M., and Niu, K. (2018). Soft drinks consumption is associated with nonalcoholic fatty liver disease independent of metabolic syndrome in Chinese population. *European Journal of Nutrition*, 57(6), 2113–2121.

222. Hofmeister, C., Haenle, M. M., Akinli, A. S., Oeztuerk, S., Boehm, B. O., Mason, R. A., and Kratzer, W. (2013). Are soft drink consumption and fatty liver in any way connected. *Ernaehrungs Umschau International*, 6, 82-88.

223. Kenneally, S., Sier, J. H., and Moore, J. B. (2017). Efficacy of dietary and physical activity intervention in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *BMJ Open Gastroenterology*, 4(1), e000139.

224. Loomis, A. K., Kabadi, S., Preiss, D., Hyde, C., Bonato, V., St Louis, M., Desai, J., Gill, J. M., Welsh, P., Waterworth, D., and Sattar, N. (2016). Body Mass Index and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Two Electronic Health Record Prospective Studies. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 101(3), 945–952.

225. Clemente, A. P., Netto, B. D., de Carvalho-Ferreira, J. P., da Silveira Campos, R. M., de Piano Ganen, A., Tock, L., de Mello, M. T., and Dâmaso, A. R. (2016). Circunferência da cintura como marcador para triagem de doença hepática gordurosa não alcoólica em adolescentes obesos [Waist circumference as a marker for screening nonalcoholic fatty liver disease in obese adolescents]. *Revista Paulista de Pediatria*, 34(1), 47–55.

226. Sheng, G., Xie, Q., Wang, R., Hu, C., Zhong, M., and Zou, Y. (2021). Waist-to-height ratio and non-alcoholic fatty liver disease in adults. *BMC Gastroenterology*, 21(1), 239.

227. Yodoshi, T., Orkin, S., Romantic, E., Hitchcock, K., Clachar, A. A., Bramlage, K., Sun, Q., Fei, L., Trout, A. T., Xanthakos, S. A., and Mouzaki, M. (2021). Impedance-based measures of muscle mass can be used to predict severity of hepatic steatosis in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 91-92, 111447.

228. Osaka, T., Hashimoto, Y., Okamura, T., Fukuda, T., Yamazaki, M., Hamaguchi, M., and Fukui, M. (2019). Reduction of Fat to Muscle Mass Ratio Is Associated with Improvement of Liver Stiffness in Diabetic Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Clinical Medicine*, 8(12), 2175.

229. Ariya, M., Koohpayeh, F., Ghaemi, A., Osati, S., Davoodi, S. H., Razzaz, J. M., Javedan, G., Ehrampoush, E., and Homayounfar, R. (2021). Assessment of the association between body composition and risk of non-alcoholic fatty liver. *PloS ONE*, 16(4), e0249223.

230. Lee, J. H., Lee, H. S., Lee, B. K., Kwon, Y. J., and Lee, J. W. (2021). Relationship between Muscle Mass and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Biology*, 10(2), 122.

231. Zhang, Y., Li, B., Liu, N., Wang, P., and He, J. (2021). Evaluation of Different Anthropometric Indicators for Screening for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Elderly Individuals. *International Journal of Endocrinology*, 2021, 6678755.

232. Abbasian, M., Delvarianzadeh, M., Ebrahimi, H., and Khosravi, F. (2017). Lipid ratio as a suitable tool to identify individuals with MetS risk: A case- control study. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 11, S15-S19.

233. Hydes, T., Alam, U, and Cuthbertson, D. J. (2021).The Impact of Macronutrient Intake on Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Too Much Fat, Too Much Carbohydrate, or Just Too Many Calories? *Frontiers in Nutrition*, 8(42), 640557.

234. Wehmeyer, M. H., Zyriax, B. C., Jagemann, B., Roth, E., Windler, E., Schulze Zur Wiesch, J., Lohse, A. W., and Kluwe, J. (2016). Nonalcoholic fatty liver disease is associated with excessive calorie intake rather than a distinctive dietary pattern. *Medicine (Baltimore)*, 95(23), e3887.

235. Lang, S., Martin, A., Farowski, F., Wisplinghoff, H., Vehreschild, M., Liu, J., Krawczyk, M., Nowag, A., Kretzschmar, A., Herweg, J., Schnabl, B., Tu, X. M., Lammert, F., Goeser, T., Tacke, F., Heinzer, K., Kasper, P., Steffen, H. –M., and Demir, M. (2020). High Protein Intake Is Associated With Histological Disease Activity in Patients With NAFLD. *Hepatology Communications*, 4(5), 681-695.

236. Duarte, S., Faintuch, J., Stefano, J. T., Oliveira, M., Mazo, D., Rabelo, F., Vanni, D., Nogueira, M., Carrilho, F., and Oliveira, C. (2014). Hypocaloric high-protein diet improves clinical and biochemical markers in patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Nutricion Hospitalaria*, 29, 94-101.

237. Malhotra, R., Cavanaugh, K., Blot, W., Ikizler, T., Lipworth, L., and Kabagambe, E. (2016). Dietary polyunsaturated fatty acids and incidence of end-stage renal disease in the Southern Community Cohort Study. *BMC Nephrology*, 17(1), 152.

238. Ma, C., Liu, Y., He, S., Zeng, J., Li, P., Ma, C., Ping, F., Zhang, H., Xu, L., Li, W., and Li, Y. (2020). Negative association between antioxidant vitamin intake and non-alcoholic fatty liver disease in Chinese non-diabetic adults: mediation models involving superoxide dismutase. *Free Radical Research*, 54(8-9), 670-677.

239. Baysal, A. (2011). *Beslenme*. Ankara: Hatiboğlu Yayınevi. s. 164-222.

240. Chai, W., Eaton, S., Rasmussen, H. E., and Tao, M. H. (2021). Associations of Dietary Lipid-Soluble Micronutrients with Hepatic Steatosis among Adults in the United States. *Biomedicines*, 9(9), 1093.

241. Wei, J., Lei, G. H., Fu, L., Zeng, C., Yang, T., and Peng, S. F. (2016). Association between dietary vitamin C intake and non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study among middle-aged and older adults. *PLoS ONE*, 11(1), e0147985.

242. Federico, A., Dallio, M., Caprio, G. G., Gravina, A. G., Picascia, D., Masarone, M., Persico, M., and Loguercio, C. (2017). Qualitative and Quantitative Evaluation of Dietary Intake in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Nutrients*, 9(10), 1074.

243. Das, S., and Choudhuri, D. (2020). Calcium supplementation shows a hepatoprotective effect against high-fat diet by regulating oxidative-induced inflammatory response and lipogenesis activity in male rats. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 10(5), 511-519.

244. Shojaei Zarghani, S., Soraya, H., and Alizadeh, M. (2018). Calcium and vitamin D3 combinations improve fatty liver disease through AMPK-independent mechanisms. *European Journal of Nutrition*, 57(2), 731-740.

245. Emamat, H., Ghalandari, H., Totmaj, A. S., Tangestani, H., and Hekmatdoost, A. (2021). Calcium to magnesium intake ratio and non-alcoholic fatty liver disease development: a case-control study. *BMC Endocrine Disorders*, 21(1), 51.

246. Li, W., Zhu, X., Song, Y., Fan, L., Wu, L., Kabagambe, E. K., Hou, L., Shrubsole, M. J., Liu, J., and Dai, Q. (2018). Intakes of magnesium, calcium and risk of fatty liver disease and prediabetes. *Public Health Nutrition*, 21(11), 2088–2095.

247. Podszun, M. C., Alawad, A. S., Lingala, S., Morris, N., Huang, W. A., Yang, S., Schoenfeld, M., Rolt, A., Ouwerkerk, R., Valdez, K., Umarova, R., Ma, Y., Fatima, S. Z., Lin, D. D., Mahajan, L. S., Samala, N., Violet, P. C., Levine, M., Shamburek, R., Gharib, A. M., Kleiner, D. E., Garraffo, H. M., Cai, H., Walter, P. J., and Rotman, Y. (2020). Vitamin E treatment in NAFLD patients demonstrates that oxidative stress drives steatosis through upregulation of de-novo lipogenesis. *Redox Biology*, 37, 101710.

248. Chen, L., Shu, Y., Liang, X., Chen, E. C., Yee, S. W., Zur, A. A., Li, S., Xu, L., Keshari, K. R., Lin, M. J., Chien, H. C., Zhang, Y., Morrissey, K. M., Liu, J., Ostrem, J., Younger, N. S., Kurhanewicz, J., Shokat, K. M., Ashrafi, K., and Giacomini, K. M. (2014). OCT1 is a high-capacity thiamine transporter that regulates hepatic steatosis and is a target of metformin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(27), 9983–9988.

249. Kalyesubula, M., Mopuri, R., Asiku, J., Rosov, A., Yosefi, S., Edery, N., Bocobza, S., Moallem, U., and Dvir, H. (2021). High-dose vitamin B1 therapy prevents the development of experimental fatty liver driven by overnutrition. *Disease Models &Mechanisms*, 14(3), dmm048355.

250. Vranešić Bender, D., Nutrizio, M., Jošić, M., Ljubas Kelečić, D., Karas, I., Premužić, M., Domislović, V., Rotim, C., and Krznarić, Ž. (2017). Nutritional Status and Nutrition Quality in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Acta Clinica Croatica*, 56(4), 625–634.

251. Ferro, Y., Carè, I., Mazza, E., Provenzano, F., Colica, C., Torti, C., Romeo, S., Pujia, A., and Montalcini, T. (2017). Protein and vitamin B6 intake are associated with liver steatosis assessed by transient elastography, especially in obese individuals. *Clinical and Molecular Hepatology*, 23(3), 249–259.

252. Vahedi, H., Bavafaetousi, N., Zolfaghari, P., Yarmohammadi, M., and Sohrabi, M. B. (2020). Association between serum folate levels and fatty liver disease. *Clinical Nutrition Experimental*, 29, 30-35.

253. Mahamid, M., Mahroum, N., Bragazzi, N. L., Shalaata, K., Yavne, Y., Adawi, M., Amital, H., and Watad, A. (2018). Folate and B12 Levels Correlate with Histological Severity in NASH Patients. *Nutrients*, 10(4), 440.

254. Moretti, R., Caruso, P., and Gazzin, S. (2019). Non-alcoholic fatty liver disease and neurological defects. *Annals of Hepatology*, 18(4), 563-570.

255. Costa, D. S., Guahnon, M. P., Seganfredo, F. B., Pinto, L. P., Tovo, C. V., and Fernandes, S. A. (2021). Vitamin B12 and homocysteine levels in patients with NAFLD: A systematic review and metanalysis. *Arquivos de Gastroenterologia*, 58(2), 234–239.

256. Sun, K., Lu, J., Jiang, Y., Xu, M., Xu, Y., Zhang, J., Xu, B., Sun, J., Sun, W., Ren, C., Liu, J., Wang, W., Bi, Y., and Ning, G. (2014). Low serum potassium level is associated with nonalcoholic fatty liver disease and its related metabolic disorders. *Clinical Endocrinology*, 80(3), 348–355.

257. Choi, Y., Lee, J. E., Chang, Y., Kim, M. K., Sung, E., Shin, H., and Ryu, S. (2016). Dietary sodium and potassium intake in relation to non-alcoholic fatty liver disease. *The British Journal of Nutrition*, 116(8), 1447–1456.

258. Karandish, M., Tamimi, M., Shayesteh, A. A., Haghighizadeh, M. H., and Jalali, M. T. (2013). The effect of magnesium supplementation and weight loss on liver enzymes in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Research in Medical Sciences*, 18(7), 573–579.

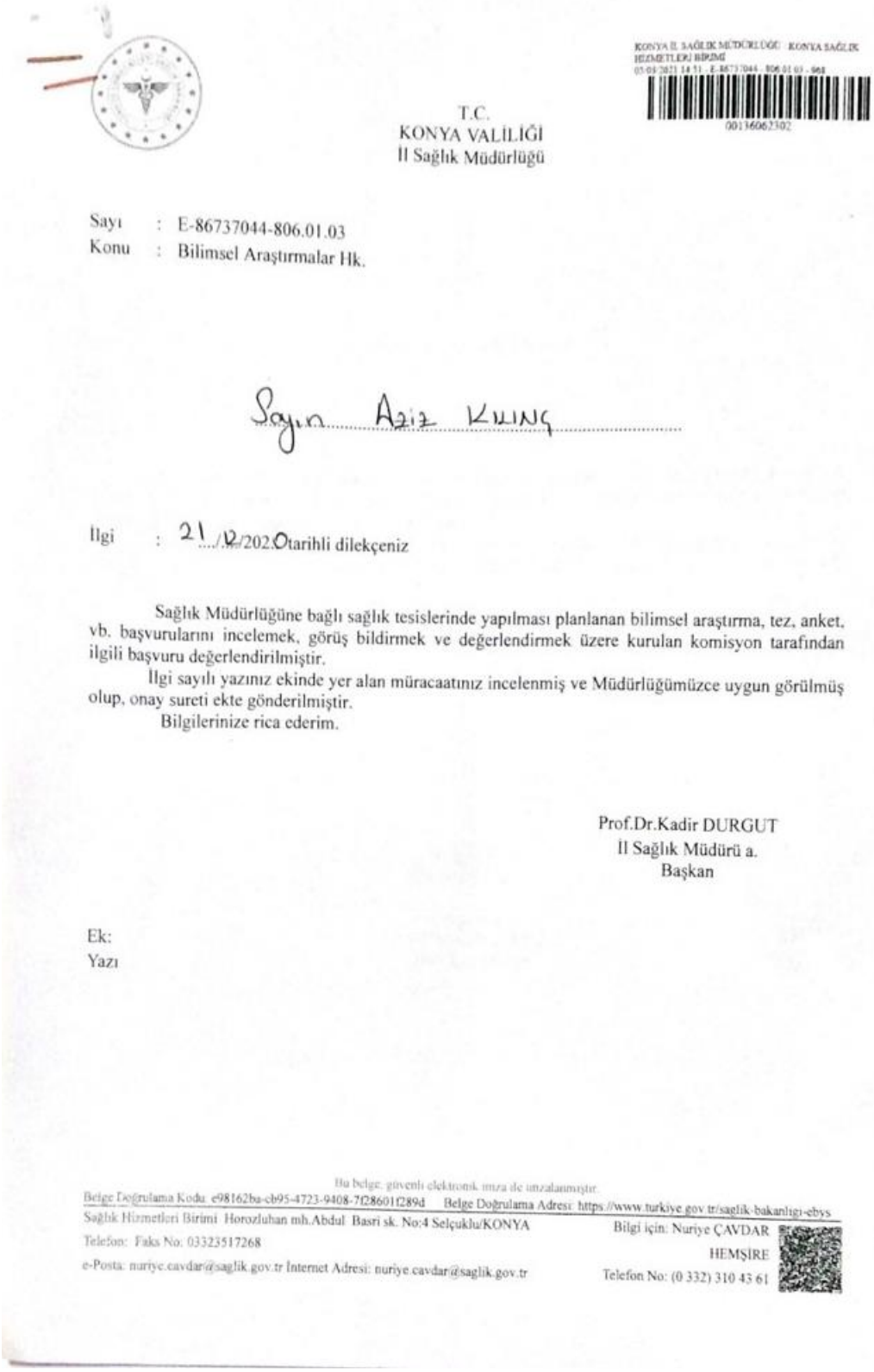
259. Wu, L., Zhu, X., Fan, L., Kabagambe, E. K., Song, Y., Tao, M., Zhong, X., Hou, L., Shrubsole, M. J., Liu, J., and Dai, Q. (2017). Magnesium intake and mortality due to liver diseases: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey Cohort. *Scientific Reports*, 7(1), 17913.

260. Lu, L., Chen, C., Li, Y., Vanwagner, L., Guo, W., Zhang, S., Shikany, J., and He, K. (2020). Magnesium Intake Is Inversely Associated with the Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Among American Young adults. *Current Developments in Nutrition*, 4(2), 1446-1446.

261. Tao, M. H., and Fulda, K. G. (2021). Association of Magnesium Intake with Liver Fibrosis among Adults in the United States. *Nutrients*, 13(1), 142.

EKLER

EK-1. Etik Komisyon Onayı



T.C.
KONYA VALİLİĞİ
İl Sağlık Müdürlüğü

KONYA İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ - KONYA SAĞLIK HİZMETLERİ BİRİMİ
00136062302

Sayı : E-86737044-806.01.03
Konu : Bilimsel Araştırmalar Hk.

Sayın Aziz KILINÇ

İlgi : 21/12/2020 tarihli dilekçeniz

Sağlık Müdürlüğüne bağlı sağlık tesislerinde yapılması planlanan bilimsel araştırma, tez, anket, vb. başvurularını incelemek, görüş bildirmek ve değerlendirmek üzere kurulan komisyon tarafından ilgili başvuru değerlendirilmiştir.

İlgi sayılı yazınız ekinde yer alan müracaatınız incelenmiş ve Müdürlüğümüzce uygun görülmüş olup, onay sureti ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof.Dr.Kadir DURGUT
İl Sağlık Müdürü a.
Başkan

Ek:
Yazı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: e98162ba-cb95-4723-9408-7f286011289d Belge Doğrulama Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

Sağlık Hizmetleri Birimi Horozluhan mh.Abdul Basri sk. No:4 Selçuklu/KONYA
Telefon: Faks No: 03323517268
e-Posta: nuriye.cavdar@saglik.gov.tr İnternet Adresi: nuriye.cavdar@saglik.gov.tr

Bilgi için: Nuriye ÇAVDAR
HEMŞİRE
Telefon No: (0 332) 310 43 61

BİLİMSEL,ARAŞTIRMA,TEZ,ANKET KOMİSYON KARAR LİSTESİ 18.02.2021

NO	İSİM	ARAŞTIRMANIN ADI	YAPILACAĞI YER
1	Uzm.Dr Esma EROĞLU	Türkiye'de ki Üniversite ve Eğitim Araştırma Hastanelerinde Pozitif Anti HCV Sonucu Olan Hastaların Tedaviye Başlama Oranlarına İlişkin Retrospektif Çalışma,Lost-C	Meram Devlet Hastanesi
2	Dyt.Aziz KILINÇ	Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığının Beslenme Kalite İndeksi ve Antropometrik Ölçümlerle İlişkisi	Cihanbeyli Devlet Hastanesi
3	Ayşe Nur ATAŞ	Gebelikte Tutarlılık Duygusunun Prenatal Bağlanma ve Perinatal Anksiyete İle İlişkisinin Değerlendirilmesi	Konya Şehir Hastanesi
4	Ayşe Nur ATAŞ	Roy Adaptasyon Modeline Göre Postpartum Dönem:Yorgunluk,Benlik Sayısı,Fonksiyonel Durum ve Çift Uyumunun Değerlendirilmesi	Konya İline bağlı Aile Sağlık Merkezi,Konya Şehir Hastanesi,Dr.Ali Kemal Belviranlı Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi
5	Dr Okan AĞCA	Diyabetik Hastalarda Kuru Hastalarda Kuru Göz Prevalansı	Konya Şehir Hastanesi,Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastanesi
6	Dr.Emrah HARMAN	Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Kesin veya Olası COVID-19 Tanılı Hastaların Klinik Özelliklerinin ve Uzun Dönem Fonksiyonel Durumlarının İncelenmesi	Meram Devlet Hastanesi
7	Uzm.Dr.Esma KELEŞ ALP	Hipernatremik Dehidratasyon Tanısı ile Takip Edilen Yenidoğan Olgularımızın Değerlendirilmesi	Dr.Ali Kemal Belviranlı Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi
8	Halil Altın KARATAŞ	Sağlık Çalışanların Örgütsel Vatandaşlık Davranışı ile İşe Bağlılık Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	Konya Şehir Hastanesi,Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastanesi,Konya Numune Hastanesi,Meram Devlet Hastanesi
9	Uzm.Dr.Cemre ALAN	Kronik Hipertansiyon,Pre-Eklampsi,Eklampsi Tanılı Gebelerin Yenidoğan İşitme Tarama Sonuçlarına Etkisi	Meram Devlet Hastanesi
10	Hatice ÇETİN	COVID-19 Nedeni İle Hastanede Yatan Çocukların Annelerinin Sosyal Destek ve Anksiyete Düzeylerinin İncelenmesi	Dr.Ali Kemal Belviranlı Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi
11	Hatice SUNA	Sağlık Çalışanların COVID-19 dan Etkilenme Düzeyleri ve Kişisel Koruyucu Ekipman Kullanım Alışkanlıkları	Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastanesi
12	Dr.Halil Altın KARATAŞ	Tonsillektomi Yapılan Hastalarda Tonsillektomi Komplikasyonlarının Ameliyat Tekniği,Hematolojik ve Biyokimyasal Test Sonuçları ve Histopatoloji ile İlişkisinin Değerlendirilmesi	Konya Numune Hastanesi
13	Serpil ERGÜLÜ EŞMEN	Kuru Ağız ve Kuru Göz Yakınması İle Romatoloji Polikliniğine Başvuran Hastaların Tükrük Bezi Biyopsisi	Meram Devlet Hastanesi

Belge Doğrulama Kodu c98162ba-cb95-4723-9408-7f28601f289d Belge Doğrulama Adresi https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys
Bu belge gov.tr elektronik imza ile imzalanmıştır

EK-2. Anket Formu

Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığının Beslenme Kalite İndeksi ve Antropometrik Ölçümlerle İlişkisi

Değerli katılımcı, sizi Gazi Üniversitesi Etik Komisyonu'ndan 11.12.2020 tarih ve E.133134 sayısı ile izin alınan ve Dyt. Aziz Kılınç tarafından yürütülen "Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığının Beslenme Kalite İndeksi ve Antropometrik Ölçümlerle İlişkisi" başlıklı tez çalışmasına davet ediyoruz. Bu çalışmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir aşamada çalışmadan çıkma hakkına sahipsiniz. Çalışmadan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak olup kişisel bilgileriniz gizli tutulacaktır.

A. DEMOGRAFİK VE GENEL ÖZELLİKLER

1	Yaşınız:……	5	Medeni durumunuz 1. Evli 2. Bekar 3. Dul/boşanmış
2	Cinsiyetiniz; 1. Erkek 2. Kadın	6	Ekonomik durum 1. Gelir giderden az 2. Gelir gidere denk 3. Gelir giderden fazla
3	Eğitim durumunuz; 1. Okuryazar değil 2. Okur yazar 3. İlkokul 4. Ortaokul 5. Lise 6. Üniversite	7	Mesleğiniz; 1. Memur(kamu çalışanı) 2. Özel sektör 3. Tarım/ziraat 4. Hizmet sektörü 5. Ev hanımı 6. Serbest meslek 7. İşçi 8. Emekli 9. Çalışmıyor/işsiz
4	Yaşanılan yer 1. İl merkezi 2. İlçe merkezi 3. Kırsal		

B. SAĞLIK DURUMUNA İLİŞKİN BİLGİLER

8	Doktor tarafından tanısı konmuş herhangi bir hastalığınız var mı?	1. Yok 2. Gut 3. Tip 2 diyabet 4. Hiperlipidemi 5. Hipotroidi(Guatr) 6. Kronik kalp hastalığı	7. Hipertansiyon 8. İnsülin direnci 9. Polikistik over sendromu 10. Astım, KOAH 11. Diğer(belirtiniz) ……..
9	Ailenizde (1. derece yakınlarınızda) alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı olan var mı? Cevabınız evet ise kim olduğunu belirtiniz. 1. Evet (…….) 2. Hayır		
10	Sigara içiyor musunuz?	1. Evet 2. Hayır 3. Bıraktım(….. yıl/…ay önce)	
11	Cevabınız evet ise; Günde kaç adet sigara içersiniz?.....adet/gün Sigarayı ne kadar süre kullandınız?.....yıl		
12	Alkol tüketir misiniz?	1. Evet 2. Hayır 3. Bıraktım	

13	Cevabınız evet ise ne miktarda, ne sıklıkla ve hangi tür alkolü tüketiyorsunuz?	Alkol türü	Tüketim sıklığı(gün/haftada)	Tüketim miktarı(ml)
14	**Kadınlar için;** Menopoz döneminde misiniz? 1. Evet 2. Hayır			

EK-2. (devam) Anket Formu

15. Varsa kullandığınız ilaçların isimlerini ve kullanım şekillerini belirtiniz.

İlaç isimleri	Kullanım şekilleri

16. Varsa kullandığınız bitkisel destek ürünü, vitamin-mineral, probiyotik, prebiyotik veya diğer takviye ürünlerin isimlerini, ne kadar süredir kullandığınızı, ne sıklıkla ve ne miktarda kullandığınızı belirtiniz.

İsimleri	Ne kadar süredir kullanıyorsunuz?	Ne sıklıkla kullanıyorsunuz? (gün/hafta)

C. BESLENME ALIŞKANLIKLARI VE BESİN TÜKETİM DURUMUNA İLİŞKİN BİLGİLER

17. Daha önce herhangi bir diyet uyguladınız mı?
1. Evet 2. Hayır(Soru 19'a geçiniz)

18. Cevabınız evet ise bu diyeti kim önerdi? Hangi tür diyetler ve ne kadar süre ile uyguladınız?

Kim önerdi: 1. Diyetisyen 2. Doktor 3. Diğer sağlık personeli 4. Arkadaş-Komşu
5. Medya (gazete, dergi, televizyon) 6. Kendim geliştirdim 7. Diğer ……

Uygulanan diyet türü: (……..) **Kullanma süresi:** (……)

19. Diyet ürünü/tatlandırıcı kullanıyor musunuz?

1. Evet(…….adet/gün) (Tür:……) 2. Hayır

20. Günde kaç öğün yemek yersiniz? **1.** Ana öğün sayısı: …… 2. Ara öğün sayısı: ……

21. Ana öğün değerlendirmesi:

Öğünler	**Yapma alışkanlığı**
1. Kahvaltı	1. ☐Her zaman 2. ☐Bazen 3. ☐Hiç
2. Öğle	1. ☐Her zaman 2. ☐Bazen 3. ☐Hiç
3. Akşam	1. ☐Her zaman 2. ☐Bazen 3. ☐Hiç

22. Ana öğünlerdeki yemek yeme hızınızı genel olarak nasıl değerlendirirsiniz?

1. Yavaş 2. Orta 3. Hızlı

EK-2. (devam) Anket Formu

23. Öğün aralarında genelde hangi tür yiyecekleri tercih edersiniz?

1. Süt, yoğurt, ayran 2. Taze sebze, meyve 3. Simit, poğaça, tost
4. Diyet ürünler 5. Bisküvi, kek, kraker 6. Fındık, fıstık, ceviz, kuruyemiş
7. Taze sıkılmış meyve suyu 8. Gazlı içecekler, hazır meyve suyu(kola vb)
9. Şeker, çikolata, gofret vb. 10. Çay, kahve 11. Hazır çorba
12. Diğer (.....) 13.Öğün aralarında bir şey yemem

24. Gece uykudan uyanıp bir şeyler yer misiniz?

1. Evet 2. Hayır (Soru 26'ya geçiniz.)

25. Bir önceki soruya cevabınız evet ise bunu ne sıklıkla yaparsınız?

☐1. her zaman ☐2. haftada 3-4 defa ☐3. Haftada 1-2 defa ☐4. ayda 1-2 kez ☐5. Nadiren

26. Genelde ne sıklıkla dışarıda (lokanta, büfe ve benzeri) yemek yersiniz?

☐1. Hergün 2. ☐Haftada 3-4 defa ☐3. Haftada 1-2 defa ☐4. Ayda 1-2 defa ☐5. Hiç

27. Ev dışında yemek yediğinizde en sık tercih ettiğiniz yemek türü hangisidir?

1. Poğaça, simit vb. 2. Gözleme, tost, sandviç 3. Hamburger, Pizza vb.

4.Tabldot sulu yemek, ev yemekleri 5. Izgara çeşitleri, Döner, kebap 6. Diğer (……)

28. Hangi yemek pişirme tekniğini ve yağ türünü daha çok tercih edersiniz?

Pişirme tekniği	Yağ türü
1. ☐Buğulama	1. ☐Sızma Zeytinyağı
2. ☐Izgara	2. ☐Rafine Zeytinyağı
3. ☐Fırında pişirme	3. ☐Tereyağı
4. ☐Kızartma	4. ☐Ayçiçek yağı
5. ☐ Kavurma	5. ☐Margarin
6. ☐Haşlama	6. ☐Mısırözü
7. ☐Hafif ateşte pişirme	7. ☐Kuyruk yağı
8. ☐Diğer:_____(belirtiniz)	8. ☐İç yağı
	9. ☐Diğer:_____(belirtiniz)

29. Yemeklerinizdeki tuz miktarını nasıl tercih edersiniz?

1. ☐Tuzsuz 2. ☐Az tuzlu 3. ☐Normal 4. ☐Çok tuzlu

30. Günde ortalama kaç çay bardağı çay içersiniz? Çaya şeker atıyorsanız 1 çay bardağına attığınız miktarı belirtiniz.

Günde ortalama …çay bardağı çay içerim. 1 çay bardağına …çay kaşığı şeker atarım.

31. Kahve tüketir misiniz? 1. Evet 2. Hayır(Soru 33'e geçiniz)

EK-2. (devam) Anket Formu

32. Önceki soruya cevabınız evet ise tükettiğiniz kahve türünü, tüketim sıklığınızı ve bir tüketişte ne miktarda tükettiğinizi yazınız.

Kahve türü	**Tüketim sıklığı (gün/haftada)**	**Tüketim miktarı**
1. Filtre kahvesi (sade)		
2. Filtre kahvesi(sütlü)		
3. Filtre kahvesi(sütlü ve şekerli)		
4. Türk kahvesi(sade)		
5. Türk kahvesi(orta şekerli)		
6. Türk kahvesi(şekerli)		
7. İnstant kahve(Neskafe tipi içecek 2'si 1 arada)		
8. İnstant kahve (Neskafe tipi içecek 3'ü 1 arada)		
9. Diğer(……..)		

33. Geçtiğimiz bir ayı düşünerek aşağıdaki besin gruplarından bir günde ortalama kaç porsiyon tükettiğinizi yazınız.

Besin grubu	**Ortalama porsiyon miktarı**	
Süt-yoğurt-peynir grubu		Porsiyon/gün
Et-tavuk		Porsiyon/gün
Yumurta		Porsiyon/hafta
Balık		Porsiyon/hafta
Kurubaklagiller		Porsiyon/hafta
Yağlı tohumlar		Porsiyon/gün
Ekmek-tahıl grubu		Porsiyon/gün
Sebze		Porsiyon/gün
Meyve		Porsiyon/gün

34. Geçtiğimiz bir ayı düşünerek aşağıdaki tabloyu doldurunuz.

İçecek adı	**Ne sıklıkla içersiniz?**		**En sık tükettiğiniz tür hangisidir?**	**Eğer içiyorsanız bir seferde ne kadar tüketirsiniz?**
Kola	1.☐Hiç	2.☐Günde … kez	1.☐Normal 2.☐Diyet	..... ml
	3.☐Haftada … kez	4.☐Ayda … kez		
Diğer gazlı içecekler ( )	1.☐Hiç	2.☐Günde … kez	1.☐Normal 2.☐Diyet	…… ml
	3.☐Haftada … kez	4.☐Ayda … kez		
Gazsız meyve suları	1.☐Hiç	2.☐Günde … kez	1.☐%100 meyve suyu 2.☐ Taze sıkılmış 3.☐ Nektar 4.☐ Toz içecekler	…… ml
	3.☐Haftada … kez	4.☐Ayda … kez		
Enerji içeceği	1.☐Hiç	2.☐Günde … kez		…… ml
	3.☐Haftada … kez	4.☐Ayda … kez		
Doğal maden suyu	1.☐Hiç	2.☐Günde … kez	1.☐Sade 2.☐Meyve aromalı	…… ml
	3.☐Haftada … kez	4.☐Ayda … kez		
Soğuk çay	1.☐Hiç	2.☐Günde … kez		……ml
	3.☐Haftada … kez	4.☐Ayda … kez		

EK-2. (devam) Anket Formu

D. ÜÇ GÜNLÜK BESİN TÜKETİM KAYDI

Yemek adlarını açık olarak yazınız. Yazılan besinlerin karşılarına ölçülerini yazınız. Ölçü olarak; ince bir dilim (İD), su bardağı (SB), çay bardağı(küçük/büyük)(ÇB), yemek kaşığı (YK), tatlı kaşığı (TK), çay kaşığı (ÇK), kase, kibrit kutusu kadar(KK), adet gibi birimleri kullanabilirsiniz. Meyve ve sebzeler için ölçü olarak; küçük boy, orta boy ve büyük boy gibi birimleri kullanabilirsiniz.

2 tanesi hafta içi 1 tanesi hafta sonu olacak şekilde toplam 3 formu eksiksiz şekilde doldurunuz.

24 Saatlik Besin Tüketim Kaydı (1. Gün) (Hafta içi) **Tarih……/……/……**

Öğün(Saat)	**Yemek/Besin Adı**	**İçindekiler**	**Net Miktar(gram)**
Sabah(……)			
Kuşluk(……)			
Öğle(……)			
İkindi(……)			
Akşam(……)			
Gece(……)			

Su……. su bardağı(gün)

EK-2. (devam) Anket Formu

24 Saatlik Besin Tüketim Kaydı (2. Gün)(Hafta içi)
Tarih……/……/……

Öğün(Saat)	**Yemek/Besin Adı**	**İçindekiler**	**Net Miktar(gram)**
Sabah(……)			
Kuşluk(……)			
Öğle(……)			
İkindi(……)			
Akşam(……)			
Gece(……)			

Su……. su bardağı(gün)

EK-2. (devam) Anket Formu

24 Saatlik Besin Tüketim Kaydı (3. Gün)(Hafta sonu) **Tarih……/……/……**

Öğün(Saat)	**Yemek/Besin Adı**	**İçindekiler**	**Net Miktar(gram)**
Sabah(……)			
Kuşluk(……)			
Öğle(……)			
İkindi(……)			
Akşam(……)			
Gece(……)			

Su……. su bardağı(gün)

EK-2. (devam) Anket Formu

E. Fiziksel Aktivite Kayıt Formu(1. Gün/ Hafta içi) **Tarih:…./……/……**

FAALİYET	KOD	Saat	Dakika	Faaliyet	Saat	Dakika	Faaliyet
Uyku	**1**	**00**	00-14		**12**	00-14	
			15-29			15-29	
			30-44			30-44	
			45-59			45-59	
Uzanarak yapılan işler (dinlenme, TV izleme, kitap-gazete okuma, müzik, dinleme)	**2**	**01**	00-14		**13**	00-14	
			15-29			15-29	
			30-44			30-44	
			45-59			45-59	
Oturarak yapılan işler TV İzleme, Ofis işleri (daktilo, bilgisayar, masa başı işleri), Ev işleri (sebze ayıklama, örgü örme, dikiş dikme, ütü) Diğer (araba-traktör sürme, resim yapma, müzik aleti çalma, kağıt oynama, halı dokuma, ayakkabı boyama, balık tutma vb.)	**3**	**02**	00-14		**14**	00-14	
			15-29			15-29	
			30-44			30-44	
			45-59			45-59	
Ayakta yapılan <u>HAFİF</u> aktiviteler Yavaş yürüme Ev temizleme, çocuk bakımı, yemek pişirme, çamaşır yıkama, bulaşık yıkama vb. marangoz işeleri, fırıncı, çöpçü, terzi vb	**4**	**03**	00-14		**15**	00-14	
			15-29			15-29	
			30-44			30-44	
			45-59			45-59	
Ayakta yapılan <u>ORTA</u> aktiviteler Yürüme orta hızda (yüklü-yüksüz), bahçe bostan işleri, mekanize tarla işleri, hayvan bakımı-besleme-tımar, süt sağma, kuyudan su çekme, boya işleri vb.	**5**	**04**	00-14		**16**	00-14	
			15-29			15-29	
			30-44			30-44	
			45-59			45-59	
Ayakta yapılan <u>AĞIR</u> aktiviteler Tarla işleri (hasat, gübreleme, harman, kazma vb.) Ağaç, odun kesme, yük taşıma, hamallık, inşaat işleri	**6**	**05**	00-14		**17**	00-14	
			15-29			15-29	
			30-44			30-44	
			45-59			45-59	
<u>HAFİF</u> egzersiz/spor faaliyetleri Aerobik, hızlı yürüme	**7**	**06**	00-14		**18**	00-14	
			15-29			15-29	
			30-44			30-44	
			45-59			45-59	
<u>ORTA</u> egzersiz/spor faaliyetleri Voleybol, tenis, dans, bilardo	**8**	**07**	00-14		**19**	00-14	
			15-29			15-29	
			30-44			30-44	
			45-59			45-59	
<u>AĞIR</u> egzersiz/spor faaliyetleri Basketbol, futbol, kürek, yüzme, squash (duvar tenisi), uzun mesafe koşu, uzak doğu sporları, vücut geliştirme	**9**	**08**	00-14		**20**	00-14	
			15-29			15-29	
			30-44			30-44	
			45-59			45-59	
		09	00-14		**21**	00-14	
			15-29			15-29	
			30-44			30-44	
DİKKAT : FAALİYET BÖLÜMÜNDEKİ BUTUN KUTULAR UYGUN OLAN			45-59			45-59	
		10	00-14		**22**	00-14	
FAALİYET KODLARI İLE DOLDURULMALIDIR!			15-29			15-29	
			30-44			30-44	
BOŞ SATIR KALMAMALIDIR.			45-59			45-59	
		11	00-14		**23**	00-14	
			15-29			15-29	
			30-44			30-44	
			45-59			45-59	

EK-2. (devam) Anket Formu

Fiziksel Aktivite Kayıt Formu(2. Gün/ Hafta sonu) **Tarih:…./……/……**

FAALİYET	KOD	Saat	Dakika	Faaliyet	Saat	Dakika	Faaliyet
Uyku	**1**	**00**	00-14		**12**	00-14	
			15-29			15-29	
			30-44			30-44	
			45-59			45-59	
Uzanarak yapılan işler (dinlenme, TV izleme, kitap-gazete okuma, müzik, dinleme)	**2**	**01**	00-14		**13**	00-14	
			15-29			15-29	
			30-44			30-44	
			45-59			45-59	
Oturarak yapılan işler TV İzleme, Ofis işleri (daktilo, bilgisayar, masa başı işleri), Ev işleri (sebze ayıklama, örgü örme, dikiş dikme, ütü) Diğer (araba-traktör sürme, resim yapma, müzik aleti çalma, kağıt oynama, halı dokuma, ayakkabı boyama, balık tutma vb.)	**3**	**02**	00-14		**14**	00-14	
			15-29			15-29	
			30-44			30-44	
			45-59			45-59	
Ayakta yapılan <u>HAFİF</u> aktiviteler Yavaş yürüme Ev temizleme, çocuk bakımı, yemek pişirme, çamaşır yıkama, bulaşık yıkama vb. marangoz işeleri, fırıncı, çöpçü, terzi vb	**4**	**03**	00-14		**15**	00-14	
			15-29			15-29	
			30-44			30-44	
			45-59			45-59	
Ayakta yapılan <u>ORTA</u> aktiviteler Yürüme orta hızda (yüklü-yüksüz), bahçe bostan işleri, mekanize tarla işleri, hayvan bakımı-besleme-tımar, süt sağma, kuyudan su çekme, boya işleri vb.	**5**	**04**	00-14		**16**	00-14	
			15-29			15-29	
			30-44			30-44	
			45-59			45-59	
Ayakta yapılan <u>AĞIR</u> aktiviteler Tarla işleri (hasat, gübreleme, harman, kazma vb.) Ağaç, odun kesme, yük taşıma, hamallık, inşaat işleri	**6**	**05**	00-14		**17**	00-14	
			15-29			15-29	
			30-44			30-44	
			45-59			45-59	
<u>HAFİF</u> egzersiz/spor faaliyetleri Aerobik, hızlı yürüme	**7**	**06**	00-14		**18**	00-14	
			15-29			15-29	
			30-44			30-44	
			45-59			45-59	
<u>ORTA</u> egzersiz/spor faaliyetleri Voleybol, tenis, dans, bilardo	**8**	**07**	00-14		**19**	00-14	
			15-29			15-29	
			30-44			30-44	
			45-59			45-59	
<u>AĞIR</u> egzersiz/spor faaliyetleri Basketbol, futbol, kürek, yüzme, squash (duvar tenisi), uzun mesafe koşu, uzak doğu sporları, vücut geliştirme	**9**	**08**	00-14		**20**	00-14	
			15-29			15-29	
			30-44			30-44	
			45-59			45-59	
		09	00-14		**21**	00-14	
			15-29			15-29	
			30-44			30-44	
			45-59			45-59	
		10	00-14		**22**	00-14	
			15-29			15-29	
			30-44			30-44	
			45-59			45-59	
		11	00-14		**23**	00-14	
			15-29			15-29	
			30-44			30-44	
			45-59			45-59	

DİKKAT : FAALİYET BÖLÜMÜNDEKİ BUTUN KUTULAR UYGUN OLAN FAALİYET KODLARI İLE DOLDURULMALIDIR!

BOŞ SATIR KALMAMALIDIR.

EK-2. (devam) Anket Formu

F. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜM VE İNDEKSLER

Bu kısım araştırmacı tarafından doldurulacaktır. Lütfen boş bırakınız.

Boy uzunluğu(m)		Vücut yağ yüzdesi(%)		Yağ kütle indeksi(FMİ)	
Vücut ağırlığı(kg)		Yağsız vücut kütlesi(kg)		BMIfat	
Beden kütle indeksi(BKİ), (kg/m^2)		Yağsız vücut kütle oranı (%)		Vücut adipozite indeksi(BAİ)	
Bel çevresi(cm)		Kemik kütlesi(kg)		Viseral adipozite indeksi(VAİ)	
Kalça çevresi(cm)		Toplam vücut su oranı(%)		Lipid birikim ürünü(LAP)	
Bel/kalça oranı		İç yağlanma derecesi		Hepatik steatoz indeksi(HSİ)	
Bel/boy oranı		Beden yoğunluğu		Yağlı karaciğer hastalığı(FLD) indeksi	
Vücut yağ kütlesi(kg)		FyM indeksi		Framingham steatoz indeksi(FSİ)	

G. BİYOKİMYASAL BULGULAR SONUÇ FORMU VE REFERANS ARALIKLARI

(Bu kısım araştırmacı tarafından doldurulacaktır. Boş bırakınız.)

Biyokimyasal Test	**Sonuç**	**Referans Aralığı**
Açlık plazma glukozu (mg/dL)		70-115 mg/dL
Açlık insülin (µU/mL)		2,6 - 24,9 µU/mL
HOMA-IR		<2,5
Total kolesterol (mg/dL)		<200 mg/dL
Kolesterol-HDL (mg/dL)		Erkek: 45-70 mg/dL Kadın: 50-90 mg/dL
Trigliserit (mg/dL)		40-163 mg/dL
Alanin Aminotransaminaz (ALT) (U/L)		Erkek: 10-40 U/L Kadın: 10-35 U/L
Aspartat Aminotransaminaz(AST) (U/L)		Erkek: 10-40 U/L Kadın: 10-35 U/L
AST/ALT oranı		
Ferritin(ng/mL)		Erkek: 12 – 300 ng/mL Kadın: 13 – 150 ng/mL

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı varlığı

1. NAYKH yok
2. Grade-1 hepatosteatoz
3. Grade-2 hepatosteatoz
4. Grade-3 hepatosteatoz

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler



Soyadı, Adı	: KILINÇ, Aziz
Uyruğu	: T.C.
Doğum tarihi ve yeri	:
Medeni hali	: Evli
Telefon	:
e-posta	:

Eğitim Derecesi	Eğitim Birimi	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik ABD	Devam Ediyor
Lisans	Selçuk Üniversitesi Akşehir Kadir Yallagöz Sağlık Yüksekokulu Beslenme ve Diyetetik Bölümü	2016
Lisans (Farabi)	Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü	2014-2015
Lise	Ezine Anadolu Lisesi	2012

İş Deneyimi, Yıl	Çalıştığı Yer	Görev
2017-devam ediyor	Konya Cihanbeyli Devlet Hastanesi	Diyetisyen
2018-2019	Ankara Merkez Orduevi	Sağlık Asteğmen

Yabancı Dil

İngilizce



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR…

