



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**OBEZ BİREYLERDE MAYDANOZ VE LİMON SUYUNUN NAFLD VE
OBEZİTEYE ETKİLERİ**

HATİCE KÜBRA BAYER

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. CİHANGİR AKGÜN

İSTANBUL-2020

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının yapılmasında yardımcı ve yol gösterici olan değerli danışman hocam Prof. Dr. Cihangir AKGÜN'ne

Çalışmamızın hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen
Uzm. Dr. Mehmed Levent GÜNŞOY ve Dr.Öğr.Üye. Gürol ZIRHLIOĞLU'na

Yüksek lisansımın her anında beraber yol aldığım ve desteğini daima yanımda
hissettiğim çok değerli meslektaşlarım ve kadim dostlarım
Diyetisyen Fatma Özsel Özcan'a ve Diyetisyen Hicret Aydın'a

Hayatımın her anında olduğu gibi bu çalışma sürecinde de bana hep inanan, güvenen,
maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen varlıklarını her daim yanımda hissettiğim
canım annem Zeynep YAYLA, babam Ahmet YAYLA ve biricğim kardeşim Talha
YAYLA'ya

Hayatım ve tez çalışmam boyunca sabır ve içtenlikle hiçbir zaman desteğini
esirgemeyen sevgili eşim
Yük. Mim. Semih BAYER'e teşekkürlerimi sunarım.

HATİCE KÜBRA BAYER

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU.....	i
BEYAN	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
1. ÖZET.....	1
1. ABSTRACT	2
2. GİRİŞ VE AMAÇ	3
3. GENEL BİLGİLER	6
3.1. Obezite.....	6
3.1.1. Obezitenin Epidemiyolojisi.....	6
3.1.2. Obezitenin Patogenezi.....	7
3.1.3. Obezitenin Sağlık Üzerine Etkileri	8
3.1.4. Obezite Tanısı	9
3.1.5. Obezitenin Tedavisi	11
3.2. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı.....	12
3.2.1. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Epidemiyolojisi	13
3.2.2. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Patogenezi	14
3.2.3. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Risk Faktörleri	16
3.2.4. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanısı	19
3.2.5. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tedavisi.....	22
3.3. İzokalorik Diyet.....	24
3.4. Flavonoidler.....	26
3.4.1. Limon	27
3.4.2. Maydanoz.....	29
4. MATERYAL VE METHOD	31
4.1. Çalışma Zamanı ve Örneklemi.....	31
4.2. Çalışma Tasarımı.....	31
4.3. İstatistiksel Değerlendirme.....	33
5. BULGULAR	34
6. TARTIŞMA	40

7. SONUÇ	47
8. KAYNAKÇA.....	49
5. EKLER.....	61
6. ETİK KURUL ONAYI.....	64
7. ÖZGEÇMİŞ	67



KISALTMALAR

A: Ağırlık

AASLD: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ALT: Alanin aminotransferaz

ALP: Alkalen Fosfataz

AMPK: 5'-adenozin monofosfat kinaz

AST: Aspartat aminotransferaz

B: Boy

BİA: Biyoelektriksel İmpedans Analizi

BKİ: Beden Kütle İndeksi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CHO: Karbonhidrat

CRP: C-reaktif protein

DEX: Deksametazon

FFA: Serbest Yağ Asitleri

GGT: Gama-glutamiltransferaz

HCC: Hepatosellüler Karsinom

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HFCS: Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu

HFD: Yüksek Yağlı Diyet

HL: Hiperlipidemi

HT: Hipertansiyon

HTG: Hipertrigliseridemi

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

L7G: Luteolin-7-glukozit

L-NAME: Nx-nitro-L-arginin metil ester

LT: Karaciğer Transplantasyonu

MD: Akdeniz Diyeti

MetS: Metabolik Sendrom

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NAFLD: Alkolsüz Yağlı Karaciğer Hastalığı
NASH: Alkolsüz Steatohepatit
NCD-RisC: NCD Risk Faktörü Birliği
NHANES: ABD Ulusal Sağlık ve Beslenme Sınavı Araştırması
NIH: Ulusal Sağlık Enstitüsü
PCOS: Polikistik Over Sendromu
PCSK9: Proprotein Convertase Subtilisin / Kexin tip 9
PMF: Polimetoksillenmiş Flavonlar
PT: Protrombin
ROS: Reaktif Oksijen Türleri
RYGB: Roux-en-Y gastrik bypass
SPSS: Stastical Package for Social Sciences
SS: Standart Sapma
SWE: Kayma Dalgası Elastografisi
TBSA: Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması
TNSA: Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması
T2DM: Tip 2 Diyabet
(TNF)-a: Tümör Nekrozis Faktör
TURDEP-I-II: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji
US: Ultrasonografi
VLDL: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
Y: Yaş
WHO: Dünya Sağlık Örgütü
X: Ortalama

TABLO LİSTESİ

Tablo 3.1. Beden Kütle İndeksine Göre Obezitenin Sınıflandırılması.....	9
Tablo 3.2. Yetişkinlerde Bel Çevresi Ölçümünün Değerlendirilmesi.....	10
Tablo 3.3. Yetişkinlerde Vücut Yağ Yüzdesi Değerleri.....	11
Tablo 3.4. Risk Faktörleri.....	16
Tablo 3.5. Karaciğer Yağlanması US Bulguları.....	21
Tablo 3.6. Limon Suyu Bileşimi	28
Tablo 5.1. Katılımcıların Cinsiyetlere Göre Dağılımı.....	34
Tablo 5.2. Çalışma ve Kontrol Grubu Demografik Özellikleri ve Başlangıç Ölçümleri Karşılaştırması	34
Tablo 5.3 Çalışma Grubunun Uygulama Öncesi ve Sonrası Ölçümlerinin Karşılaştırılması	36
Tablo 5.4. Kontrol Grubunun Uygulama Öncesi ve Sonrası Ölçümlerinin Karşılaştırılması	36
Tablo 5.5. Çalışma ve Kontrol Grubu Vücut Bileşimi Değişiminin Karşılaştırılması	37
Tablo 5.6. Çalışma ve Kontrol Grubu Karaciğer Yağlanma Derecesi ve Boyutu Değişiminin Karşılaştırılması	38
Tablo 5.7. Çalışma ve Kontrol Grubu Kan Testleri Değişiminin Karşılaştırılması..	38

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 3.1. NAFLD Patofizyolojisi.....	15
Şekil 3.2 Hepatik steatozun ultrasonografik kanıtı	21



1. ÖZET

OBEZ BİREYLERDE MAYDANOZ VE LİMON SUYUNUN NAFLD VE OBEZİTEYE ETKİLERİ

Çalışmada maydanozlu limon suyunun NAFLD ve obeziteye olan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. İstanbul Çamlıca Medipol Hastanesi Beslenme ve Diyetetik polikliniğine başvuran 18-65 yaş alkolsüz yağlı karaciğer hastalığına (NAFLD) sahip beden kütle indeksleri (BKİ)>30 kg/m² olan 60 hasta çalışma ve kontrol grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Başlangıç ve 15 gün sonraki karaciğer yağlanma derecesi ve boyutu ultrasonografi (US) ve vücut analiz ölçümleri MC 580 TANITA BİA ile yapılmıştır. Tüm hastalara gereksinimlerine göre izokalorik diyet planlanmıştır. Çalışma grubundaki hastalara izokalorik diyet ek olarak her sabah aç karnına 10 adet maydanoz (20 gram), 1 adet sıkılmış limon suyu (60 gram) ve 1 su bardağı ılık su (200 ml) içeren maydanozlu limon suyu kürü verilmiştir. Verilerin istatistiksel analizleri IBM Statistics (SPSS) programı ile %95 güven aralığında yapılmış ve p<0,05 anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda karaciğer yağlanma derecesi fark ortalaması sırasıyla çalışma grubunda 0,40±0,49 grade ve kontrol grubunda 0,03±0,18 grade, karaciğer boyutu 11,43±10,16 mm'dir, Kilo kaybı ortalaması çalışma grubunda 2,49±1,37 kg ve kontrol grubunda 0,87±0,74 kg, vücut yağı kaybı çalışma grubunda 1,69±0,94 kg ve kontrol grubunda 0,78±0,79 kg, bel çevresi farkı ortalaması çalışma grubunda 1,89±1,49 cm ve kontrol grubunda 1,00±1,00 cm'dir. Toplam kolesterol farkı ortalaması sırasıyla çalışma grubunda 10,62±10,00 mg/dl ve kontrol grubunda 0,46±0,88 mg/dl, LDL fark 6,06±4,59 mg/dl ve 0,64±1,33 mg/dl'dir ve farklar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). ALT ve AST fark ortalaması açısından anlamlı fark bulunamamıştır (p>0,05). Sonuçta izokalorik diyet ile birlikte maydanozlu limon suyu kullanımının karaciğer yağlanma derecesi ve boyutu, vücut ağırlığı, kolesterol ve LDL'yi azalttığı ancak ALT ve AST üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: flavonoid; limon; maydanoz; NAFLD; obezite

1. ABSTRACT

THE EFFECTS OF PARSLEY AND LEMON JUICE ON NAFLD AND OBESITY IN OBESE INDIVIDUALS

In our study, we aimed to examine the effects of lemon juice with parsley on NAFLD and obesity. Sixty patients aged 18-65 with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with body mass index (BMI) > 30 kg / m², who applied to the Nutrition and Dietetics outpatient clinic of Istanbul Camlica Medipol Hospital, were divided into study and control groups. Initial and 15 days later, the degree and size of fatty liver were measured by ultrasonography (US) and body analysis by MC 580 TANITA BIA. An isocaloric diet was planned for all patients according to their needs. In addition to the isocaloric diet, 10 parsley (20 grams), 1 squeezed lemon juice (60 grams) and 1 glass of warm water (200 ml) were given to the patients in the study group on an empty stomach every morning. Statistical analysis of the data was made with IBM Statistics (SPSS) program at 95% confidence interval and evaluated at p <0.05 significance level. At the end of the study, the mean difference in the degree of fatty liver was 0.40 ± 0.49 grade in the study group and 0.03 ± 0.18 grade in the control group, the liver size was 11.43 ± 10.16 mm, the mean weight loss was 2.49 ± 1.37 kg and 0.87 ± 0.74 kg in the control group, body fat loss 1.69 ± 0.94 kg in the study group and 0.78 ± 0.79 kg in the control group, the mean waist circumference difference was 1.89 in the study group It is ± 1.49 cm and 1.00 ± 1.00 cm in the control group. The mean total cholesterol difference was 10.62 ± 10.00 mg / dl in the study group and 0.46 ± 0.88 mg / dl in the control group, respectively, the LDL difference was 6.06 ± 4.59 mg / dl and 0.64 ± 1, respectively. It is 33 mg / dl and the differences are statistically significant (p <0.05). There was no significant difference in terms of ALT and AST mean difference (p > 0.05). As a result, it was observed that the use of lemon juice with parsley together with the isocaloric diet decreased the degree and size of liver fat, body weight, cholesterol and LDL, but had no effect on ALT and AST.

Keywords: flavonoids; lemon; NAFLD; parsley; obesity

2. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite günlük besinlerle alınan enerjinin harcanan enerjiden fazla olması sonucu enerji dengesizliğiyle ortaya çıkan bir hastalıktır. Bütün yaş gruplarını kapsayan, prevalansı artan, sosyal ve psikolojik yönleriyle birlikte obezite önemli bir halk sağlığı sorunudur (1).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre; obezite prevalansı 1975-2016 arasında neredeyse üç kat artmıştır. 2016 yılında, 18 yaş ve üstü yetişkin nüfusun 1,9 milyarının fazla kilolu iken; 650 milyondan fazlasının obez olduğu gösterilmiştir (1), Baş ve Sağlam (2).

Küreselleşmeyle birlikte yaşam şekli ve beslenme düzeninin değişmesiyle; enerji yoğunluğu yüksek besinlerin fazla tüketimi, fiziksel aktivitenin azalması, ailesel ve etnik faktörler, endokrin ve metabolik hastalıklar gibi çok sayıda nedenin obeziteyle ilintili olduğu bilinmektedir Baş ve Sağlam (2), Hebebrand et al (3).

Obezite; aşırı yağ dokusu birikimi (ideal ağırlığının %20'den fazla olması) nedeniyle başta tip 2 diyabet (T2DM) olmak üzere kalp-damar hastalıkları, hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL), çeşitli kanserler, obstrüktif uyku-apne sendromu, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), eklem ve safra yolları hastalıkları, polikistik over sendromu (PCOS) ve depresyon gibi daha birçok sağlık problemi için de risk faktörüdür Baysal (4), Satman ve ark (5).

Yetişkinlerde aşırı kilo ve obeziteyi sınıflandırmak için en yaygın olarak kullanılan yöntem Beden Kütle İndeksi (BKİ) olmakla birlikte; bel çevresi, bel kalça oranı, vücut bileşimi ölçümü gibi daha birçok yöntem bulunmaktadır (1), Mahan et al (6).

Obezite tedavisinin temel bileşenleri diyet, egzersiz ve yaşam tarzı değişikliği, farmakoterapi ve cerrahi müdahale olarak gösterilmektedir. Uygulanan tıbbi beslenme tedavisinde temelde negatif enerji dengesi sağlanarak vücut ağırlığının normal seviyeye getirilmesi amaçlanmaktadır. Bu anlamda obez birey klinik açıdan değerlendirilmekte ve bireyin yaş, cinsiyet, obezite derecesine göre beslenme programı oluşturulmaktadır. Uygun beslenme programına ek olarak düzenli fiziksel aktivite de obezite tedavisine katkıda bulunmaktadır Fitch et al (7), Raynor and Champagne (8), (1).

NAFLD; karaciğerde alkol tüketimine bağlı olmaksızın artan yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır. Siroz, hepatosellüler karsinom (HCC) ve karaciğer transplantasyonu (LT) gibi kronik karaciğer hastalıklarının en önemli ve yaygın nedenlerinden biri olan NAFLD küresel bir halk sağlığı sorunudur Estes et al (9).

NAFLD prevalansı; artan obezite ve metabolik sendrom (MetS) prevalansı ile doğrudan ilişkilidir ve bu durum karaciğere bağlı morbidite ve mortalite riskini arttırmaktadır Grgurevic et al (10). Elde edilen verilere göre; dünyada obez nüfusun %40-90'ı, ABD'de %27-34'ü, Avrupada %20-30'u, Batı ülkelerinde %20-40'ı, Orta Doğuda %20-30'u ve Uzak Doğunun %5'i NAFLD'ye sahiptir Labrecque et al (11).

NAFLD'nin ortaya çıkmasında kentleşme ve modernleşmeyle birlikte sağlıksız besin seçimi, aşırı kalori alımı ve azaltılmış fiziksel aktivite gibi obezite nedenleriyle de paralellik gösteren yaşam tarzının etkili olduğu gösterilmektedir. Dolayısıyla ana risk faktörleri; obezite, T2DM, hipertrigliseridemi (HTG) ve insülin direnci olarak MetS'la aynıdır. Ancak hastalığın ilerlemesinde ek olarak; yaş, diyabet, BKİ ≥ 28 kg/m², bel çevresi yağlanması, kan yağlarının artması ve yüksek alkol tüketimi gibi risk faktörleri de etkilidir Bellentani (12).

NAFLD'nin patogenezi; “Çoklu vuruş” hipotezi ile açıklanmaktadır. Karaciğerde yağlama ile birlikte hastalık sürecinde ilk vuruş insülin direncidir. İnflamasyon ve fibrozise neden olan ikinci vuruşta ise; oksidatif stres, mitokondrial fonksiyon bozuklukları, tümör nekrozis faktör (TNF)- α gibi sitokinler ve adiponektin, leptin gibi hormonlar sorumludur Kupčová et al (13).

Günümüzde NAFLD tanısında ve yağlanmanın miktarının belirlenmesinde mevcut altın standart olarak bilinen karaciğer biyopsisinin; alınma açısı, örnek uzunluğu ve sayısının farklılığının dahi değerlendirmeyi etkileyebildiği gözlemlenmiştir. Bu nedenle hastalığın tanı ve takibinde ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi farklı yöntemler ön plana çıkmıştır. İdilman and Karçaaltıncaba (14).

Yaşam tarzında yapılan olumlu değişimlerin, yeterli ve dengeli beslenmenin ve düzenli fiziksel aktivitenin NAFLD ve obezite ile mücadelede önemli yerinin olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur Hallsworth and Adams (15).

Flavonoidler, doğada sıkça bulunan bitkisel kaynaklı polifenolik bileşiklerdir. Günlük beslenmede ve çok sayıda kronik hastalığın tedavisinde sıklıkla karşılaşılan flavonoidler; yeşil çay, soya, maydanoz, papatya, soğan, elma, kereviz, domates, karabuğday, portakal, limon, greyfurt olarak bilinmektedir. Flavonoidler, güçlü antioksidant olmalarının yanı sıra NAFLD'e en önemli patofizyolojik mekanizmalar olan lipid metabolizması, insülin direnci, inflamasyon ve oksidatif stres üzerine olumlu etkileri nedeniyle de NAFLD ve obezitenin besin kaynaklı tedavisi için ön plana çıkmaktadırlar Van De Wier et al (16).

Limon, (*Citrus Limon*) portakal, üzüm gibi diğer tüm turuncgil meyveleriyle benzer şekilde çok sayıda önemli fenolik bileşik içeren bir besindir. Limon içerdiği tüm bu bileşenler nedeniyle özellikle obezite, diyabet, kan lipidinin düşürülmesi, kardiyovasküler hastalıklar ve belirli kanser türleri gibi hastalıkların önlenmesindeki rolü nedeniyle NAFLD'nin da önlenmesi veya tedavisinde beslenme programlarında yer almaktadır Panche et al (17).

Maydanoz (*Petroselinum crispum*); kereviz, papatya ve mercanköşk gibi diğer sebze ve meyvelerin de içeriğinde bulunan fitokimyasalları barındıran bir bitkidir. Esansiyel yağ, kafein, betaphelandren, myren, miristisin, gibi zengin antioksidan içeriği sayesinde obezite, NAFLD ve daha birçok kronik hastalığın tedavisinde alternatif bir yöntem olarak kullanılmaktadır Awe and Banjoko (18).

Günümüzde enerji kısıtlanarak vücut ağırlığının azaltılması ve düzenli fiziksel aktivite gibi yaşam değişiklikleri, obezite ve NAFLD'nin yönetiminin temelini oluşturmaktadır. Ancak enerji kısıtlamasının yanı sıra izokalorik koşullarda karbonhidratlar, lipidler, protein ve diğer besin öğeleri de dahil olmak üzere farklı besinlerin diyetle eklenmesiyle uygulanabilir değişik tedavi alternatifleri üretilebilir. Bu anlamda yapılan bu çalışmayla; izokalorik koşullarda NAFLD'ye sahip obez bireylerde düzenli maydanozlu limon suyu tüketiminin NAFLD ve obeziteye olan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Sadece izokalorik diyet uygulayan bireylerle, izokalorik diyetle ek olarak günlük düzenli maydanozlu limon suyu kullanan hastaların karşılaştırması planlanmıştır.

3. GENEL BİLGİLER

3.1.Obezite

WHO tarafından " Sağlığı bozabilecek anormal veya aşırı yağ birikimi olarak" olarak tanımlanmakta olan obezite; davranış, endokrin ve metabolik değişikliklerle karakterize kompleks ve multifaktöriyel kronik bir hastalıktır. Günümüzde bulaşıcı olmayan önlenebilir ölümlerin sigaradan sonra gelen en önemli ikinci nedeni olarak gösterilmektedir. (19), Baş ve Sağlam (2).

3.1.1. Obezitenin Epidemiyolojisi

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde her geçen gün giderek artan obezite günümüzde en sık görülen ve prevalansı hızla artan global bir sağlık problemidir. NCD Risk Faktörü Birliği (NCD-RisC) tarafından yapılan obezite prevalansına ilişkin tahminlere göre dünya genelinde; 18 yaş ve üzeri yetişkin nüfusta, 1975 yılında erkeklerde %3,2 ve kadınlarda %6,4 iken; 2014 yılında sırasıyla %10,8 ve %14,8'e yükselmiştir. Buna göre yetişkin erkeklerin %2,3'ü ve kadınların %5'inde $BKİ \geq 35$ kg/m^2 olduğu, erkeklerin %0,6'sı ve kadınların %1,6'sının ise morbid obez olduğu belirtilmiştir (20).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (National Health and Nutrition Examination Survey III; NHANES III)'nın 2015-2016 yılı değerlendirmesine göre; ABD'de 20 yaş ve üzerindeki yetişkinlerin %71,6'sı aşırı kilolu ve %39,8'i obezdir (21).

ABD'li yetişkinlerde 2017-2018 yılı obezite prevalansı, 20-39 yaş arası genç yetişkinlerde %40 ve 40-59 yaş arası orta yaşlı yetişkinlerde %44,8 ve 60 yaş ve üstü yaşlı yetişkinlerde %42,8 olarak belirtilmektedir. Yetişkinlerde $BKİ \geq 30$ olan birey sayısının ABD'de %36, Kanada'da %24 ve İngiltere'de %26 olarak göstermektedir Hales al (22), Flegal et al (23).

Obezite prevalansı ile ilgili yapılan daha detaylı çalışmalar; kadınlarda erkeklere, sosyoekonomik durumu yüksek olanlarda düşük olanlara ve yetişkinlerde de çocuklara kıyasla obezitenin daha yüksek bir prevalans ile karakterize olduğunu göstermektedir. Güney Asya ve Sahra altı Afrika'daki birçok ülke bu veriyi

doğrulamaktadır. Birçok Latin Amerika ve Orta Doğu ülkesinde ise; yetişkinler arasındaki prevalansta büyük bir artış, çocuklar arasında daha küçük bir artış söz konusudur. Ayrıca yüksek gelirli Doğu Asya ülkelerinde sosyoekonomik farklılıkların eskiye oranla obezite prevalansı üzerinde etkili olmadığı görülmektedir. Çoğu Avrupa ülkesinde obezite prevalansı, yüksek sosyoekonomik düzeydeki kadınlar ve çocuklar arasında daha yüksektir Jaacks et al (24).

Ülkemizde obezite prevalansı araştırması yapan çalışmalar obezite prevalansındaki hızlı bir artışı açıkça ortaya koymaktadır.

Türk Kardiyoloji Derneği tarafından 2003 yılında 2269 kişi üzerinde yapılan TEKHARF çalışmasında; 30 yaşın üzerindeki erkeklerin %25,2'sinde ve kadınların da %44,2'sinde obezite olduğu görülmüştür Onat (25).

1997-1998 yıllarında 20 yaş ve üstü 24788 kişinin incelendiği Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) Çalışması'nda, obezite prevalansının %22,3 (kadın %30, erkek %13) olduğu saptanmıştır. TURDEP-II Çalışması'nda obezite prevalansı, genel toplumda %31,2 (kadın %44, erkek %27) olarak bulunmuştur Satman ve ark (26).

2010 yılında tamamlanan 'Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA-2010)'nda; 19 yaş üstü yetişkinlerde obezite prevalansı %30,3 (kadın %41, erkek %20,5), morbid obezite prevalansı ise %2,9 (kadın %5,3, erkek %0,7) olarak belirtilmiştir (27).

2013 yılı Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA-2013) sonuçlarına göre; 15-49 yaş arası kadınlarda fazla kiloluluk prevalansı %28,6 ve şişmanlık prevalansı ise %26,5 olarak gösterilmiştir (28).

3.1.2. Obezitenin Patogenezi

Genetik, epigenetik, fizyolojik, davranışsal, sosyokültürel ve çevresel pek çok fizyopatolojik etmen obezite gelişimine neden olabilmektedir. Enerji alımı artışına karşın enerji harcamasının (fiziksel aktivite yetersizliği, sedanter yaşam) azalmasına bağlı enerji dengesi bozulmaktadır. Enerji alımının artmasında besin ulaşılabilirliğinin artması, büyük porsiyonlar, eklenmiş şeker alımı, fiyatların azalması ve pazarlama stratejileri gibi çok sayıda faktör etkili olmaktadır Schwartz et al (29).

Ailesel ve etnik faktörler besin seçimi, beslenme örüntüsü, aktivite düzeyini etkileyerek obezite gelişimine biyolojik bir ortam hazırlamaktadır. Endüstriyel üretim

sonucu hava, toprak ve suyun kimyasallarla kirlenmesiyle ağır metaller insan vücuduna alınabilmektedir. Obezitenin (endokrin bozucu) de bu kimyasallara dahil olmasıyla çevresel faktörler obezite üzerinde önemli rol oynamaktadır. Enerji dengesinin bozulmasında ve yağ depolarının oluşmasında biyolojik ortam ile çevresel faktörler arasındaki etkileşimler ön plana çıkmaktadır. Kültürel, davranışsal ve çevresel etmenler obezite gelişimini hızlandırmaktadır Schwartz et al (29), Akbulut (30).

İntestinal mikrobiyaya ve obezite arasında özellikle son yıllarda sıklıkla ilişki kurulmaktadır. Mikrobiyatanın enerji dengesine olan etkisini inceleyen çeşitli çalışmalarda; farklı bakteri türlerinin besin emilimini değiştirdiği gözlemlenmiştir Tilg and Kaser (31).

3.1.3. Obezitenin Sağlık Üzerine Etkileri

Vücut ağırlığının normalden fazla olması, kronik hastalıklara yakalanma ve mortalite riskini arttırmaktadır. Vücutta kardiyovasküler, nörolojik, solunum, sindirim gibi sistemler ve metabolik-hormonal ve psiko-sosyal durumlar üzerindeki olumsuz etkilerden kaynaklı çok sayıda sağlık sorununa yol açmaktadır. Obezitenin neden olduğu sağlık sorunları şunlardır: (19), Field et al (32).

- Kardiyovasküler Sistem
HT, Koroner arter hastalığı, Kalp Yetmezliği
- Nörolojik Sistem
İnme, Beyin Zarı Kanaması
- Solunum Sistemi
Hipoventilasyon, Uyku apnesi
- Sindirim Sistemi
Reflü, NAFLD, Safra kesesi hastalıkları
- Endokrin-Metabolik Sistem
İnsülin direnci, Hiperinsülinemi, T2DM, MetS, HL, HTG
- Kanser
Meme, endometriyum, yumurtalık, prostat ve kolon kanserleri
- Psiko-sosyal Komplikasyonlar
- Depresyon, yeme davranışı bozuklukları

3.1.4. Obezite Tanısı

Obezitenin tanımlanması ve derecelendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan yöntem olan BKİ sınıflaması; vücut ağırlığı ve boy uzunluğu ile hesaplanmaktadır. Obezite belirleyicisi olarak BKİ dışında; vücut bileşimi ölçümü ile belirlenen vücut yağ dokusu miktarı, bel çevresi ölçümü, bel kalça çevresi oranı gösterilmektedir (19), Baş ve Sağlam (2).

3.1.4.1. Beden Kütle İndeksi (BKİ)

BKİ, vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (m) karesine bölünmesiyle elde edilen bir değerdir ($BKİ = \text{Vücut Ağırlığı (kg)} / \text{Boy (m}^2\text{)}$). BKİ'ye göre obezitenin sınıflandırılması National of Institute of Health (NIH) WHO önerilerine göre Tablo 4.1'de gösterilmiştir Baş ve Sağlam (2).

Tablo 3.1. Beden Kütle İndeksine Göre Obezitenin Sınıflandırılması Baş ve Sağlam (2)

BKİ (kg/m ²)	Sınıflandırma
< 18,5	Zayıf
18,5-24,9	Normal kilolu
25,0-29,9	Kilolu
≥30	Obezite
30,0-34,9	1. basamak obezite
35,0-39,9	2. basamak obezite
≥40	3. basamak obezite

3.1.4.2. Bel Çevresi Ölçümü

Bel çevresi ölçümünden elde edilen değer abdominal obeziteyi (iç organların yağlanması) göstermektedir. Bel çevresi ölçümü, bel/kalça çevresi oranına kıyasla abdominal obezitenin daha doğru ve basit bir ölçümü olarak görülmektedir (33).

Ölçüm alınacak kişi ayakta iken sağ taraftaki en alt kaburga kemiği ve kalçada kalça kemik çıkıntısı (iliyak) işaretlenir. Konulan iki işaretin orta noktası bulunarak mezura ile bel çevresi ölçümü yapılır. Ölçümden elde edilen değer yüksekliği birçok

sağlık riskini de arttır. Yetişkinlerde WHO'ne göre bel çevresi ölçümü değerlendirme kriterleri Tablo 4.2.'de verilmiştir (33), Ahmad et al (34).

Tablo 3.2. Yetişkinlerde Bel Çevresi Ölçümünün Değerlendirilmesi Ahmad et al (34).

Bel Çevresi (cm)	Vücut Ağırlığı İle İlişkili Sağlık Riski
Erkek <94 Kadın <80	Vücut ağırlığı ile ilişkili sağlık riski düşük
Erkek <94-102 Kadın <80-88	Vücut ağırlığı ile ilişkili sağlık riski yüksek
Erkek >102 Kadın >88	Vücut ağırlığı ile ilişkili sağlık riski çok yüksek

3.1.4.3. Vücut Bileşimi

Beslenme durumunun değerlendirilmesinde BKİ, bel çevresi ölçümü, bel-kalça çevresi, bel-boy oranı gibi ölçümler yapılmasına rağmen vücut bölümleri arasında ayırım yapılabilmesi için vücut bileşimleri ölçülmelidir. Günümüzde vücut bileşimlerini ölçmek amacıyla geliştirilen biyoelektriksel impedans prensibine dayalı çeşitli ölçüm aletleri bulunmaktadır Nelms et al (35), Baş ve Sağlam (2).

Biyoelektriksel İmpedans Analizinde (BİA), yağ dokusu ile yağsız vücut dokusu elektriksel geçirgenlik farkına dayalı çok düşük elektriksel akım (500-800 mA; 50 Khz) impedansı ile ölçülmektedir. Farklı impedans değerleri vücut kompozisyonunu çıkarmak için kullanılmaktadır. Farklı BİA araçları ile elden ele, elden ayağa, ayakta ayağa gibi farklı şekillerde ölçümler yapılabilmektedir. Ölçüm sonucunda vücut yağ kütlesi (kg, %), yağsız vücut kütlesi (kg, %), toplam vücut suyu (L) ve ayrıca vücudun değişik bölgelerindeki yağ miktarı (bacaklar, kollar ve gövde) gibi değerler elde edilmektedir Dehghan and Merchant (36), Fang et al (37).

BİA'nin kullanımı kolay, ucuz, hızlı ve pek çok çalışmayla güvenilirliği kanıtlanmıştır. Ancak BİA ölçümleri ırk, etnik köken, cihaz, yaş ve cinsiyet gibi faktörler nedeniyle bireyler arasında değişiklik gösterebilmektedir Dehghan and Merchant (36), Fang et al (37).

Yetişkinlerde cinsiyete göre vücut yağ yüzdesi değerleri Tablo 4.3.'te gösterilmiştir Kayan (38).

Tablo 3.3. Yetişkinlerde Vücut Yağ Yüzdesi Değerleri Kayan (38)

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

3.1.5. Obezitenin Tedavisi

Obezite tedavisinde dikkat çekilmesi gereken en önemli nokta obezitenin önlenmesidir. Çocukluk ve adolesan dönemden itibaren yeterli ve dengeli beslenme ve fiziksel aktivite konusunda aile ve okul bireyleri bilgilendirmeli ve doğru yönlendirmelidir. Obezite etiyolojisinde çok sayıda faktörün yer alması nedeniyle tedavisi uzun, zor ve karmaşık bir hal almaktadır (39).

Obezite tedavisinde; diyet tedavisi, egzersiz, davranış değişikliği, ilaç ve cerrahi tedavi gibi yöntemler kullanılmaktadır. Temel amaç vücut ağırlığı kaybı sağlanarak bireylere doğru beslenme alışkanlıklarının kazandırılması ve bu alışkanlığın sürdürülmesinin sağlanmasıdır. Vücut ağırlığının 6 aylık dönemde %10 azaltılması, obezitenin neden olduğu sağlık sorunlarının önlenmesinde büyük yarar sağlamaktadır. Vücut olması gereken ideal ağırlığa geldiğinde, tekrar vücut ağırlığı artışının önlenmesi ve vücut ağırlığının korunması oldukça büyük önem taşımaktadır Akbulut ve Rakıcıoğlu (40), Baş ve Sağlam (2).

Tıbbi beslenme tedavisinde bireyin yaşı, cinsiyeti, fiziksel aktivite düzeyi göz önünde bulundurularak günlük enerji gereksinimi hesaplanmaktadır. Günlük alınan enerji ile harcanan enerji arasında her hafta için 0,5-1,0 kg vücut ağırlığı kaybı sağlanacak şekilde fark oluşturularak yavaş ve uzun sürede kilo kaybı hedeflenmektedir Baş ve Sağlam (2).

Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER)'ne göre günlük alınması gereken enerjinin %45-60 karbonhidratlardan, %10-20 proteinlerden ve %20-35'i yağlardan

karşılmalıdır. Günlük su tüketimi yetişkin bir birey için günlük 2,0-2,5 litrenin (8-10 su bardağı) altına düşmemelidir. Basit karbonhidrat, toplam ve doymuş yağ içeriği yüksek olan şeker, çikolata, kek, pasta, börek gibi besinlerin tüketiminden kaçınılmalıdır. Yine enerji içeriği yüksek olan içecekler (şeker eklenmiş gazlı/gazsız içecek ve hazır meyve suları, alkollü içecekler, vb.) sınırlı miktarlarda tüketilmelidir. Sebze, meyve, tam tahıl, kurubaklagil tüketimi dolayısıyla posa alımı artırılmalıdır. (41).

Fiziksel aktivite artırılması obezite tedavisinin önemli bileşenlerinden bir tanesi olarak gösterilmektedir. Enerji dengesinin sağlanması, obezitenin yol açtığı sağlık sorunlarının düzeltilmesi, stres, uyku kalitesi gibi daha pek çok farklı konuda obezite ile mücadelede büyük rol oynamaktadır. Ağırlık kaybının sağlanması veya korunmasında farklı düzeylerde fiziksel aktivite türleri tercih edilmelidir Mahan et al (6). Yetişkin bir birey haftalık en az 150 dakika orta şiddette veya haftada 75 dakika şiddetli egzersiz yapmalıdır. Bunun için günde 30 dakika veya haftada 5 gün fiziksel aktivite yapmak (en azından tempolu yürüyüş) yeterli olmaktadır (41).

Vücut ağırlığının kontrolünde davranış değişikliği, ağırlık kazanımına neden olan her anlamdaki olumsuz davranışları olumlu yönde değiştirmeyi veya azaltmayı; olumlu davranışları ise hayat tarzı haline getirmeyi amaçlayarak obezite tedavisinde büyük rol oynamaktadır. Obezitede davranışsal tedavi basamakları; hedefe odaklanma, sosyal destek, problemlerin çözümü, uyaran kontrolü ve bilişsel yapılanma olarak karşımıza çıkmaktadır Fabricatore and Wadden (42).

BKİ>40 olan belirli vakalarda bariatrik cerrahi bir seçenek olarak kullanılmaktadır. Bu anlamda bypass, gastropласти, gastrik bantlama, gastrik balon gibi çok sayıda yöntem bulunmaktadır (39).

3.2. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Karaciğer yağlanması uzun yıllardır bilinen bir hastalık olmasına rağmen net tanım 1980 yılına kadar tam olarak yapılamamıştır. Histopatolojik bulguları alkolik karaciğer hastalığına benzemesine rağmen, alkol kullanmayan kişilerde görülebilen bu tabloya 1980 yılında Ludwig tarafından Non Alkolik Steatohepatit (NASH) tanımlaması yapılmıştır Acay (43). Günümüzde alkole bağlı olmayan karaciğer

yağlanmaları NAFLD olarak tanımlanmakta ve NASH da bu kategoride değerlendirilmektedir Sonsuz (44).

- Karaciğer Yağlanması: Alkol veya alkol dışı herhangi bir nedenden kaynaklı ortaya çıkan karaciğer yağlanmalarının tamamını kapsar.
- Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD): Alkol dışı birçok farklı nedenle ortaya çıkan karaciğer yağlanmasını içine alır.
- Non Alkolik Steatoz: Karaciğerde yağlanma görülmekte ancak herhangi bir komplikasyon bulunmamaktadır.
- Non Alkolik Steatohepatit (NASH): Karaciğerde yağlanmaya ek olarak alkolik karaciğer hastalığının çeşitli komplikasyonları (hepatositlerde balonlaşma, infiltrasyon, fibrozis gibi) da görülmektedir Sonsuz (44).

3.2.1. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Epidemiyolojisi

Dünya çapında diyabet, obezite, insülin direnci gibi önemli risk faktörlerinin sıklığındaki artış, NAFLD prevalansına da eşlik eden bir artış göstermektedir. NAFLD prevalansının yaklaşık %25 olduğu tahmin edilmektedir. Yapılan meta-analizlerle; NAFLD'nin en çok Orta Doğu'da %31,8, ardından Güney Amerika'da % 30,4 ve en az Afrika'da %13.5 görüldüğü saptanmıştır. Karşılaştırmalı olarak, Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika'da NAFLD prevalansı sırasıyla %27,4, %23.7 ve %24,1 olarak gösterilmektedir Younossi et al (45).

Genel popülasyonda yetişkin nüfusun %17-%51'inin NAFLD'ye sahip olduğu bilinmektedir. NHANES III'dan 1988-1994 yılları arasında toplanan karaciğer ultrason verilerinin analizi, yetişkin popülasyonundaki NAFLD prevalansının %19 olduğu ve 2014 yılında yapılan analize göre ise bu oranın artarak %20-%29 arasında olduğu bilinmektedir Lazo et al (46).

NAFLD prevalansı; cinsiyet ve yaş grubuna göre değişmekte olup, en düşük oran <30 yaş için (%0,94) ve en yüksek oran 40-49 yaş grubunda (%1,31) arasında görülmektedir Perumpail et al (47).

Yetişkin nüfusta (≥ 15 yaş) NAFLD prevalansının 2030'da %33,5 olacağı tahmin edilmektedir. Ayrıca 2015-2030 yılları arasında NAFLD prevalansı ortanca yaşının 50'den 55'e çıkacağı düşünülmektedir. 2015 yılında NAFLD'ye sahip birey sayısının

toplamda 83,1 milyon iken, 2030'da 100,9 milyon olması beklenmektedir. 2030'da prevalansın genel popülasyonda %28,4 olacağı tahmin edilmektedir Estes et al (9).

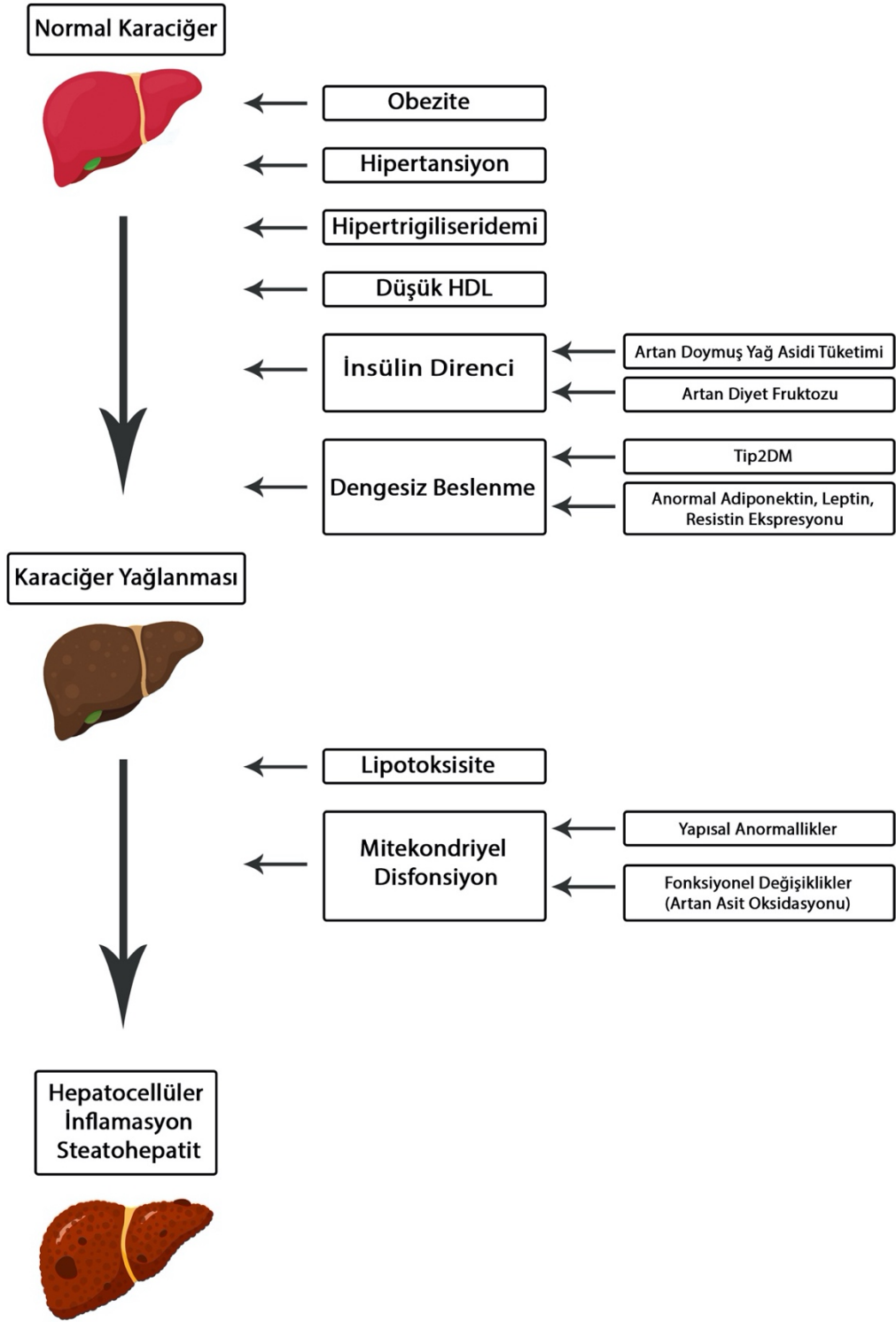
Ülkemizde NAFLD'nin genel popülasyondaki prevalansına ilişkin net ve sağlıklı veri bulunmamaktadır. Ancak yaklaşık olarak en az %20 civarlarında olabileceği tahmin edilmektedir Kaya (48).

3.2.2. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Patogenezi

NAFLD patogenezi çok sayıda farklı faktöre bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Genetik Faktörler, hepatositlerde yağ birikimi ve inflamasyon metabolik ve çevresel faktörlerle birlikte seyredabilmektedir. Karaciğerde üretilen adipokin ve miyokinlere ek olarak oksidatif stresi tetikleyen yağ dokusu, insüline duyarlı organlar ve karaciğerde iltihaplanmayla birlikte NAFLD tablosu ortaya çıkmaktadır. Tüm bu mekanizmalar beyin, özellikle sirkadiyen ritim tarafından kontrol edilmektedir Marchisello et al (49).

NAFLD'nin patofizyolojisinde ortaya konan en temel ve başlıca teorilerden biri “iki vuruşlu” hipotez olarak bilinmektedir (Şekil 4.1). Teoriye göre; ilk vuruş karaciğer yağlanması ve ikinci vuruş steatohepatit ve hepatosellüler inflamasyon olarak gösterilmektedir. Özellikle abdominal obezitede visceral yağ oranının yüksek olmasından kaynaklı veya doymuş yağ asitleri ve yüksek früktoz tüketimi olan bireylerde karaciğerde lipit homeostazisi bozulmakta ve karaciğer yağlanması görülmektedir Rikhia et al (50).

Karaciğerde serbest yağ asitleri ve trigliserit alımının artmasına neden olan bir diğer risk faktörü de insülin direnci olarak görülmektedir. İnsülin normalde trigliserit bakımından zengin olan çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) hepatik üretimini baskılamaktadır. Dolayısıyla bireylerde ortaya çıkan insülin direnci HTG'ye neden olmaktadır. Aynı zamanda kan dolaşımındaki daha yüksek VLDL miktarı yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) azalmasına yol açmaktadır. İnsülin aktivitesini düzenleyen adiponektin, leptin ve resistin gibi hormonlarda meydana gelen düzensiz ve anormal salgılanımı da NAFLD'nin ortaya çıkmasında neden olarak gösterilmektedir Rikhia et al (50).



Şekil 3.1. NAFLD Patofizyolojisi

3.2.3. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Risk Faktörleri

NAFLD için risk faktörleri temelde değiştirilebilir ve değiştirilemez olmak üzere 2 ana gruba ayrılabilir (Tablo 4.4), Iqbal et al (51).

Tablo 3.4. Risk Faktörleri Iqbal et al (51)

Değiştirilebilir Risk Faktörleri	Değiştirilemez Risk Faktörleri
Obezite	Yaş
Metabolik Sendrom	Cinsiyet
Dislipidemi	Etnik Köken
Diyabet ve İnsülin Direnci	Genetik Yatkınlık
Bağırsak Mikrobiyotası ve Oksidatif Stres	

Yaş ve Cinsiyet

NAFLD prevalansının belirlenmesi için yapılan çalışmalarda; prevalansın özellikle erkeklerde 50-60 yaş aralığında artma eğilimi gösterdiği görülmüştür. Amerika Birleşik Devletleri NHANES III verilerine göre NAFLD; 30-40 yaşlarında %16,1, 41-50 yaşlarında %22,3, 51-60 yaşlarında %29,3 ve 60 yaşın üzerinde %27,6 oranlarında görülmektedir Lazo et al (46).

Kadınlar menapoz öncesi erkeklere kıyasla da düşük NAFLD riski altındayken menopoz sonrası kadınlarda; NAFLD prevalansı yaşla birlikte artmıştır. 30-40 yaşlarında %12,5, 41-50 yaşlarında %16,1, 51- 60 yaşlarında % 21,6 ve 60 yaşın üzerinde %25,4 oranları bu durumu açıkça göstermektedir Lazo et al (46).

Etnik Köken ve Genetik Yatkınlık

Etnik köken (ırk), NAFLD prevalansını etkileyen diğer faktörlerden bir tanesidir. Yapılan çalışmalar NAFLD prevalansının; hispanikler ve hemen ardından İspanyol olmayan beyazlar arasında %45-58 ile en yüksek; Afrikalı Amerikalılarda %24-35 ile en düşük olduğu sonucuna varılmıştır Perumpail et al (47).

Genetik yatkınlığın etnik gruplar arasında değişim göstermekle birlikte, NAFLD için fenotipik tezahürü ve genel riski belirlemekte önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Çalışmalarda, 'TM6SF2, PNPLA3, NCAN ve PPP1R3B' genlerinde

varyasyonları olan ailelerde NAFLD'nin var olma olasılığının %27 oranında arttığı gösterilmiştir Perumpail et al (47).

Obezite

Obezite, vücut kütle indeksi (BKİ) > 30 kg / m² ile tanımlanan kronik bir hastalıktır ve WHO tarafından dünya çapında tahmini 500 milyon obez yetişkinin olduğu saptanmıştır Milič et al (52).

Obezite NAFLD ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmektedir. Özellikle abdominal obezite ile NAFLD arasında doğrudan bağlantı bulunmaktadır. Abdominal obezitenin altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamasa da, karaciğer ve beyaz adipoz dokudaki lipid metabolizmasının düzensizliği obezite ile ilişkili komplikasyonlara katkıda bulunan önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir Kwon and Choi (53).

NAFLD prevalansının; obez bireylerde %80 ve metabolik risk faktörleri olmayan normal BKİ'ye sahip bireylerde ise %16 oranında olduğu bildirilmiştir Ayrıca, bariatrik cerrahi geçiren morbid obez hastalarda NAFLD prevalansının %95'e kadar çıktığı gösterilmiştir Milič et al (52), Loria et al (54).

NAFLD ile obezite arasında güçlü bir ilişki olmasına rağmen, NAFLD normal BKİ'sine sahip olan bireylerde de görülebilmektedir. ABD'deki NAFLD hastalarının yaklaşık % 5-10'u normal BKİ'ye sahiptir. Bu tablo genellikle yağsız NAFLD olarak tanımlanmaktadır Iqbal et al (51).

Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom; hipertansiyon, insülin direnci, obezite ve dislipidemi gibi risk faktörlerinin beraber ortaya çıktığı bir tablodur. NAFLD ile metabolik sendromun risk faktörleri arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Hipertansiyon hastaları üzerine yapılan bir meta-analiz sonucunda, hipertansiyonun hepatik fibroz gelişme riskini arttırdığı gözlemlenmiştir Singh et al (55). Aynı zamanda NAFLD'nin de arteriyel hipertansiyon riskini arttırdığı gösterilmiştir. Koreli erkekler üzerinde yapılan prospektif bir kohort çalışması, hipertansiyon prevalansının NAFLD ile artış gösterdiği ve ayrıca NAFLD'nin bağımsız bir hipertansiyon belirleyicisi olduğu sonucuna ulaşılmıştır Sung et al (56).

Dislipidemi

NAFLD'ye sahip bireylerde; kanda trigliserit, serbest yağ asitleri (FFA), safra asitleri, serbest kolesterol, lizofosfatidil kolin ve seramid gibi lipit çeşitleri daha yüksek seviyelerdedir Iqbal et al (51).

HTG NAFLD'nin önemli risk faktörlerinden bir tanesi olarak görülmektedir. Yüksek karaciğer enzimleri ve HTG'nin birlikte görüldüğü klinik bir tabloda NAFLD mutlaka değerlendirilmelidir Iqbal et al (51).

Proprotein Convertase Subtilisin / Kexin tip 9 (PCSK9) hepatositlerden salgılanan ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve diğer lipoproteinlerin alımını inhibe ederek lipoprotein metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayan bir enzim olarak bilinmektedir. Bu nedenle, PCSK9 seviyeleri karaciğerde yağlanmayla birlikte artarak NAFLD gelişimi için önemli bir zemin hazırlamaktadır Ruscica et al (57).

Diyabet ve İnsülin Direnci

İnsülin direnci NAFLD'nin patogeneğinde etkin bir rol oynamaktadır. Yağ dokusunun artmasıyla insülin direnci ile ilişkili pro-enflamatuvar sitokinler serbest kalmakta ve artan lipogenez; mitokondriyal yağ asidi oksidasyonu kanda FFA seviyesini arttırmaktadır. Bu nedenle NAFLD'li bireylerde serum FFA düzeyi yüksekken ve serum adiponektin düzeyi daha düşüktür Khan et al (58).

NAFLD prevalansı T2DM'li hastalarda anlamlı derecede yüksektir ve popülasyon temelli yapılan çeşitli çalışmalar, %30-%70 arasında değişebilen oranlar öngörmektedir Portillo-Sanchez et al (59).

Bağırsak Mikrobiyotası ve Oksidatif Stres

Bağırsak mikrobiyotasının bileşiminin; NAFLD'ye sahip bireylerle, sahip olmayan bireylere göre farklılık gösterdiği bilinmektedir. NAFLD'ye sahip bireylerde ince bağırsakta bakteriyel prevalans daha yüksek ve TNF-a düzeylerinde de artış görülmektedir Boursier et al (60).

Oksidatif stres; reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretilmesine ve lipit peroksidasyonuna neden olarak metabolize edilen yağ asitlerini okside etmekte ve hiperinsülinemi tablosuna yol açmaktadır. Bu durum da karaciğerde yağlanmayı ve NAFLD riskini önemli ölçüde arttırmaktadır Borrelli et al (61).

3.2.4. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanısı

Karaciğerde yağlanmayı, steatohepatiti ve fibrozisi değerlendirecek spesifik ve özgün tek bir test bulunmamaktadır. Tanı için birden fazla noninvaziv ve invaziv yöntem kullanılmaktadır. Ancak en önemli risk faktörleri olan obezite, T2DM, MetS ve insülin direnci ile karşılaşıldığında da bireylerin NAFLD için taramadan geçirilmesi önerilmektedir Kaya (48), Acay (43).

3.2.4.1. Noninvaziv Tanı Yöntemleri

Biyopsi gerekliliği olmayan hastalar fibrozis riskine karşı noninvaziv yöntemlerle belirlenebilmektedir Kaya (48).

Klinik Bulgular ve Fizik Muayene

Karaciğerde yağlanma şüphesi, ultrasonografi veya karaciğer enzim yüksekliği ile ortaya çıkabilmektedir. Ancak böyle bir durumda mutlaka alkol tüketimi, otoimmün karaciğer hastalığı, Wilson, kronik hepatit C varlığı da sorgulanmalıdır. Metabolik sendrom bulgularına ek olarak NAFLD ile ilişkili hipotiroidi, PCOS, hipogonadizm olasılığı incelenmelidir Kaya (48).

NAFLD'ye özgü herhangi bir bulgu bulunmamaktadır. Ancak hastaların büyük bir çoğunluğunda fizik muayenede hepatomegaliye (%25) eşlik eden sağ üst kadranda ağrı gözlemlenebilmektedir. Karaciğer hasarı arttıkça klinik tabloda siroz veya fibrozda görülen bulgulara rastlanmaktadır. Klinik tablo değerlendirilirken dikkat edilmesi gereken en önemli nokta hastanın alkol tüketim miktarı olmalıdır. Hastanın alkol tüketim miktarına bağlı olarak NAFLD kapsamına girip giremeyeceği belirlenmektedir. Bu kapsamda alkol tüketim sınırı 140 g/hafta olarak belirlenmiştir Acay (43).

Biyokimyasal Değerlendirme

Karaciğer için yapılması gereken testler; alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), Alkalen Fosfataz (ALP), Gama-glutamilttransferaz (GGT), Bilirubin, Albumin/Globulin, Protrombin (PT) olarak gösterilmektedir Sonsuz (44).

NAFLD'de en sık karşılaşılan bulgu hepatik transaminazların yüksek seyretmesidir. Hastaların üçte birinde ALT ve AST seviyeleri artmaktadır. NAFLD'de

ALT genellikle 2-5 kat, ALP ve GGT ise 2-3 kat artmaktadır. AST/ALT oranı 1'den küçükken ileri fibrozis veya sirozda bu oran 1'in üzerine çıkabilmektedir. Ancak bu seviyeler tek başına kanıt olarak değerlendirilmemektedir. NAFLD tanısı için transaminazlara ek olarak karaciğer ve risk faktörü olan diğer metabolik bozukluklar ve ayırıcı tanı için gereken incelemeler açlık glikoz-insülin, HDL, LDL, TG, tiroid testleri, hepatit serolojisi ve hemogram olarak gösterilmektedir Sonsuz (44).

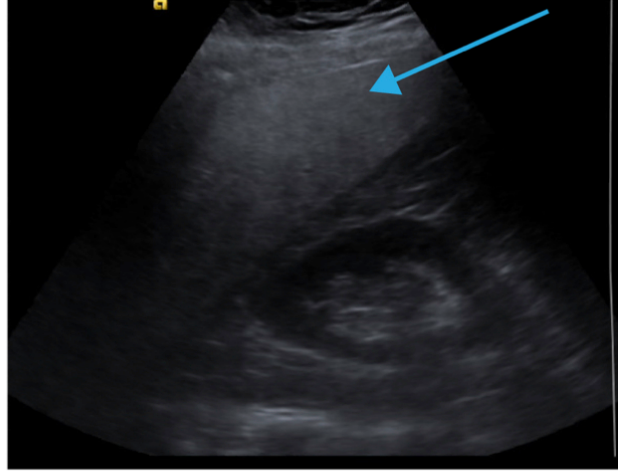
Görüntüleme Yöntemleri

Karaciğer yağlanması tespitinde radyolojik bulguların önemi oldukça fazladır. US, BT, MRG, geçici elastografi, manyetik rezonans elastografisi, kayma dalgası elastografisi (SWE) gibi farklı yöntemler kullanılmaktadır. NAFLD'nin tanısında sınırlı klinik yarar sağlayan BT; Radyasyon tehlikesi, kontrast ile ilişkili riskler taşımakta ve hepatik yağ haritalaması için düşük hassasiyete sahiptir. Manyetik rezonans elastografisi karaciğer yağının miktarının belirlenmesine izin vermekte ancak; tüm tarayıcılarda bulunmamaktadır Iqbal et al (51).

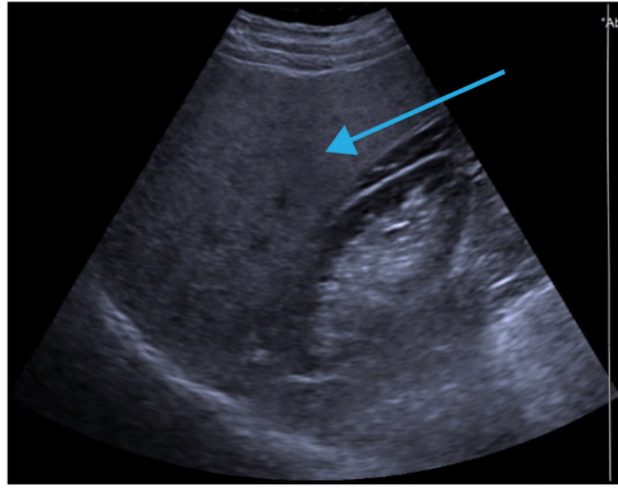
Tüm bu görüntüleme yöntemleri içerisinde US'nin karaciğer yağlanması teşhisinde güvenilirliğini değerlendiren bir metaanalizde; 4720 katılımcının dahil olduğu kırk dokuz çalışma incelenmiştir. Bu değerlendirmelerin sonucu; US'nin sırasıyla %84.8 duyarlılık ve %93.6 özgüllük ile orta ve şiddetli yağlı karaciğeri tespit etmek için doğru ve güvenilir bir araç olduğunu göstermektedir. Metaanalizdeki tüm çalışmalar, diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla US'nin daha düşük maliyet ve radyasyona maruz kalmama gibi avantajlarından dolayı klinik ortamlarda ve popülasyon çalışmalarında karaciğer yağlanması taraması için tercih edilen görüntüleme tekniği olarak kullanımını desteklemektedir Hernaez et al (62).

Karaciğer parankiminin ekojenitesini görüntülemek için kullanılan US'de; yağın karaciğerde birikmesi ekojeniteyi arttırmaktadır. Normalde karaciğer, dalak ve renal korteksin ekojenitesi birbirine benzemektedir. Bu anlamda, karşılaştırma amacıyla dalak ve renal korteks kullanılarak, karaciğerin artmış ekojenitesi ultrason ile değerlendirilebilmektedir (Şekil 4.2) Rikhia et al (50).

A



B



Şekil 3.2 Hepatik steatozun ultrasonografik kanıtı

Mavi ok, karaciğerin artan ekojenitesini vurgulamaktadır.

Karaciğer yağlanması US'de derecelendirilmesinde ortaya çıkan klinik tablo bulguları Tablo 4.5.'te gösterilmektedir Sonsuz (44).

Tablo 3.5. Karaciğer Yağlanması US Bulguları Sonsuz (44)

Grade 1	Hafif difuz ekojenite artışı mevcut olup; diyafram ve intrahepatik damar duvarları normal görünümüne sahiptir.
Grade 2	Orta derecede ekojenite artışı olup; diyafram ve intrahepatik damar duvarları görüntüsünde hafif silinmeler bulunmaktadır.
Grade 3	Belirgin bir ekojenite artışı olup; diyafram ve intrahepatik damar duvarları ve sağ lob posterioru görüntüsünde ileri derecede veya tamamen silinme görülmektedir.

3.2.4.2. İnvaziv Tanı Yöntemleri

Karaciğer Biyopsisi

Karaciğer biyopsisi; NASH için histolojik bir tanı yöntemi ve NAFLD tanısında veya yağlanmanın miktarının belirlenmesinde mevcut altın standart olarak kabul edilmektedir. AASLD'ne (Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği) göre ideal karaciğer biyopsisi en az 20 mm uzunluğunda veya 11 portal alan içerecek şekilde olmalıdır Berger et al (63).

Karaciğer biyopsisi, noninvaziv yöntemlerden farklı olarak özellikle NASH'te karaciğer fibrozunun dinamik bir görünümünü sağlamaktadır. Aynı zamanda biyopsi yumuşak fibrozu, hastalık ilerlemesini büyük ölçüde etkileyebilecek ciddi nekroinflamatuvar aktivite ile ilişkili fibrozdan ayırt edebilmektedir Berger et al (63). Ancak karaciğer biyopsisi özellikle fibrozda altın standart olarak kabul görse de NAFLD'ye sahip her bireyde kullanılmamaktadır. Karaciğer biyopsisinin, tanı veya evrenin söz konusu olduğu veya ölçümün en yüksek doğruluğa sahip olması gereken belirli bir grup hasta için yapılması daha doğru ve uygun görülmektedir. Ayrıca karaciğer biyopsisi prosedürel birçok komplikasyonu da içermekte ancak oranlar kanama veya biyopsi kaynaklı ölüm oranının oldukça düşük olduğu göstermektedir Berger et al (63).

3.2.5. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tedavisi

NAFLD prevalansını etkileyen ana faktörler insülin direnci, MetS olarak gösterilmektedir. Bu duruma kardiyovasküler hastalıklar riski de eşlik ettiğinde NAFLD için tedavi stratejileri büyük önem kazanmaktadır Tedavide temel amaçlar; karaciğer hastalığının ilerleyişini durdurmak veya geriletmek, MetS ve kardiyovasküler hastalık risklerini iyi bir şekilde yönetmektir. NAFLD tedavisi temelde üç ana başlıkta incelenmektedir Younossi (64).

3.2.5.1. Nonfarmakolojik Tedavi (Yaşam Tarzı Değişikliği)

Dengesiz ve düzensiz beslenme, fiziksel aktivite yetersizliği obezitenin yanı sıra NAFLD'ye de yol açabilmektedir. Bu nedenle NAFLD'nin önlenmesi ve tedavisi

için bireylerde; sağlıklı beslenme, kilo kaybı, fiziksel aktivite ve davranış değişikliği gibi yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir Chalasani et al (65).

NAFLD tedavisine özgü spesifik bir diyet hala bilinmemektedir. Ancak NAFLD'ye sahip bireylere uygulanacak diyet bileşiminde karbonhidratlar <%50, toplam yağlar <%30, doymuş yağ <%10 ve toplam proteinler <%20 olacak şekilde düzenlenmektedir. Basit karbonhidratlar ve fruktoz alımı sınırlandırılmakta; kompleks karbonhidrat ve lif içeriği yüksek besinlere sıklıkla yer verilmektedir (66).

Yapılan çalışmalarla; yaşam tarzı değişikliği ile kilo kaybeden NAFLD'ye sahip hastalarda; karaciğerdeki yağlanmanın azaldığı ve hatta fibrozun tersine çevrildiği gösterilmektedir. Toplam vücut ağırlığının %5,0-6,9'unu kaybeden hastaların %50'sinde, %,0-9,9'unu kaybedenlerin %60'ında ve %10'unu kaybedenlerin %97'sinde anlamlı derecede iyileşmeler gözlemlenmiştir Wong et al (67).

Fiziksel aktivite ve egzersiz; metabolizma için önemli kilit düzenleyiciler olarak bilinmekte ve NAFLD'ye sahip bireylerde beslenme programına ek olarak mutlaka önerilmektedir. Fiziksel aktivitenin ve egzersizin NAFLD'de karaciğerde yağlanmayı azalttığı gösterilmekte ve bu nedenle de tüm hastalarda klinik tedavinin bir parçası olarak kabul edilmektedir. Fiziksel aktivite ve egzersiz insülin direnci, kan basıncı, anksiyete, depresyon gibi parametreleri de azaltarak NAFLD ile mücadelede büyük ölçüde yarar sağlamaktadır (68), Van der Windt et al (69).

Besinlerle sükröz (%50 fruktoz-%50 glikoz) veya alkolsüz gazlı içeceklerle yüksek fruktozlu mısır şurubu (HFCS) olarak vücuda alınan fruktozun fazla tüketimi; obezite, metabolik sendrom, kalp damar hastalıkları gibi risk faktörlerinin yanı sıra NAFLD ile de güçlü bir şekilde ilişkilidir Kuyumcu et al (70). Günlük hayatında sürekli şeker içeren içecekler tüketen bireylerde; günlük içecek tüketiminin kalorisinin %10'dan %≤1'e düşürülmesiyle, kilo kaybından bağımsız olarak karaciğerdeki trigliserit içeriğini azalttığı gösterilmiştir Schwimmer et al (71).

Tüm bu yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak tedavide; alkol tüketimi erkeklerde 30 g/gün, kadınlarda 20 g/gün olarak sınırlandırılmalı ve hatta sonlandırılmalıdır. Aynı zamanda sigara metabolik risk faktörlerini ortadan kaldırmak için mutlaka yasaklanmalıdır Kaya (48).

3.2.5.2. Farmakolojik Tedavi

NAFLD veya NASH tedavisi için klinik olarak kanıtlanmış ve uygulanan özel bir ilaç tedavisi henüz bulunmamaktadır. Bu anlamda tedavi sürecine katkıda bulunan ve hala çalışmaları devam eden farklı ilaç grupları mevcuttur. Metformin, Evitamini, Pioglitazon, Ursodeoksikolik asid, Statinler, Fibrat, Ezetimib, Orlistat tedavide farklı süreç ve amaçlarla kullanılan ilaç grupları olarak gösterilmektedir Kaya (48).

3.2.5.3. Bariatrik Cerrahi

Bariatrik cerrahi; BKİ'si >40 olan ve yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakoterapiye yanıt vermeyen NAFLD'ye sahip bireylerde kilo kaybını sağlamak ve metabolik komplikasyonları azaltmak için tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır Cazzo et al (72).

Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB) yapılan 91 kişinin yer aldığı bir çalışmada, RYGB'tan sonra 65 hastada karaciğerde yağlanmanın azaldığı, 18 hastada yağlanmanın ortadan kalktığı, 5 hastada değişiklik olmadığı ve 3 hastada da yağlanmanın arttığı gözlemlenmiştir. Bariatrik cerrahiyi takiben NAFLD'de iyileşmeye yol açan mekanizmalar kesin olarak bilinmemekle birlikte kilo kaybıyla birlikte metabolik sendromun iyileştirilmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir ancak geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır Cazzo et al (72).

3.3. İzokalorik Diyet

NAFLD'de vücut ağırlığı kaybı, tek başına hipokalorik diyetle veya artan fiziksel aktivite ile kombinasyon halinde sağlanabilmektedir. Ancak NAFLD tedavisinde kalori kısıtlamasından bağımsız olarak izokalorik bir diyetin makro ve mikro besin öğelerini değiştirmek farklı besinleri eklemek alternatif bir yöntem olabilmektedir Pepa et al (73). Bu anlamda yüksek miktarda tekli doymamış yağ asitleri (zeytinyağı, fındık), antioksidanlar (sebze-meyveler), kompleks karbonhidratlar (baklagil ve tam taneli tahıl) ve omega-3 (balık) açısından zengin besinler içeren bir beslenme şekli olarak Akdeniz diyeti (MD) uygulanması kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve obezitenin önlenmesi ve tedavisinde yeterli bir terapötik yaklaşım olabilmektedir Zelber-Sagi et al (74), Bunckland et al (75).

T2DM'li, hipertansif, obez ve dislipidemili hastalarla yapılan bir çalışmada; MD uygulayanların karaciğer yağlanması ve insülin direncinin azaldığı belirlenmiştir. Akdeniz diyeti NAFLD ile ters ilişkili bulunmuştur Baratta et al (76).

Akdeniz diyetinin, NAFLD hastalarında kilo kaybı olmasa bile karaciğerdeki yağlanmayı azalttığı ve insülin duyarlılığını iyileştirdiği gösterilmiştir. NAFLD olan hastalarda karaciğer üzerindeki olumlu değişimlerin yanında obezite ve metabolik hastalıklarla olan mücadelede de temel bir önleyici müdahale olması nedeniyle MD ideal bir diyet olarak karşımıza çıkmaktadır Abenavoli et al (77).

Karaciğerdeki yağlanmayı azaltmak; glisemik kontrolü sağlamak ve kardiyovasküler risk faktörlerini ve insülin duyarlılığını iyileştirerek ve morbidite ve mortalite riskini ortadan kaldırmak için uygulanabilecek izokalorik diyet ilkeleri aşağıda gösterilmiştir: Eslamparast et al (78).

Orta ila yüksek Karbonhidrat (CHO) alımı: Önerilen CHO alımı günlük toplam kaloringin %45-65'idir ve fruktoz içeren içecekler ve yiyecekler gibi basit ve rafine edilmemiş şekerler yerine; tam tahıllar ve düşük glisemik indeksli besinler tercih edilmektedir.

Düşük ila orta derecede yağ alımı: Önerilen yağ alımı toplam kaloringin %30-35'inin altındadır ve doymuş ve trans yağ kullanılmaz. Zeytin, zeytinyağı, yağlı tohum ve balık tercih edilerek sağlıklı yağlar vücuda alınır.

Protein alımı: Önerilen protein alımı günlük toplam kaloringin %15-20'sidir. Kırmızı et, özellikle işlenmiş et alımı en aza indirilerek; kümes hayvanları, balık tercih edilir. Az veya yağsız süt ürünlerine ve kurubaklagiller gibi bitkisel protein kaynaklarına sıklıkla yer verilir.

Randomize paralel grup tasarımında, T2DM'li 37 erkek ve 8 kadına 28 haftalık bir izokalorik diyet (yüksek CHO / yüksek lif veya yüksek MUFA) verilmiştir. MUFA açısından zenginleştirilmiş izokalorik diyet, karbonhidrat ve lif bakımından daha yüksek bir diyetle kıyasla, karaciğerdeki yağ oranını azalttığı klinik olarak kanıtlanmıştır Bozzetto et al (79).

Başka bir randomize çapraz çalışma, diyabetik olmayan NAFLD'ye sahip 6 kadın, 6 erkeğe 6 hafta standart bir düşük yağlı yüksek CHO veya izokalorik MD

uygulanmıştır. Her iki grupta da benzer kilo kayıpları olsa da MD düşük yağlı yüksek CHO diyetine kıyasla, karaciğer yağlanmasını azaltmış ve insülin duyarlılığını iyileştirmiştir Ryan et al (80).

Diyetlere ilave ve güçlendirici etki olarak kullanılabilecek çeşitli fenolik bileşikleri içeren fonksiyonel besinlerin eklenmesi obezite ve NAFLD'nin önlenmesi ve tedavisinde oldukça önemli roller oynamaktadır. Günlük hayatta beslenmemizde sıklıkla bulunan maydanoz, kereviz, enginar, papatya, domates kabuğu, turuncgil, greyfurt, limon, portakal, yeşil çay, yeşil yapraklı yeşillikler, brokoli, domates gibi çok sayıda fonksiyonel besin diyabet, MetS, hiperlipidemi, inflamasyon, obezite için alternatif tedavi yöntemi olarak tercih edilmektedir Kumar and Pandey (81).

3.4. Flavonoidler

Flavonoidler, bitki kaynaklı besinlerde yaygın olarak karşılaşılan bir grup biyoaktif bileşik olarak bilinmektedir. Flavonoidler kimyasal yapılarına göre çeşitli alt gruplara ayrılmaktadır: Bunlar; Flavonoller (Quercetin, kaempferol, myricetin), Flavonlar (Luteolin, apigenin, tangeretin), Flavanonlar (Naringenin, hesperetin), Flavanoller (Catechin, epicatechin, epigallocatechin, glausan-3-epikateşin, proantosiyanidinler), Antosiyaninler(Siyanidin, delfinidin, pelargonidin, malvidin), İzoflavonlar (Genistein, daidzein) olarak gösterilmektedir Kozłowska and Szostak-Węgierek (82).

Flavonoidler; antioksidan, antiviral ve antibakteriyel özellikleri nedeniyle obezite, NAFLD, kanser, kardiyovasküler hastalık ve nörodejeneratif bozukluklar da dahil olmak üzere bir dizi kronik hastalığa karşı tedavi amaçlı kullanılmaktadır Kozłowska and Szostak-Węgierek (82).

Flavonoid olarak sınıflandırılan birçok fitokimyasalın her birinin ayrı ayrı sağlık yararları olmasına rağmen; hemen hepsinin yağ asitlerinin oksidasyonunu, sentezini, alımını ve taşınmasını düzenleyerek anti-obezite etki gösterdiği bilinmektedir. Günlük beslenmesinde daha yüksek flavonoid alımı olan bireylerin; BKİ'nin ve inflamasyon belirteçlerinin daha düşük düzeylerde olduğu gözlemlenmiştir Hossain et al (83), Vernarelli and Lambert (84).

Turuncgiller yapılarında bulunan başlıca flavanonlar hesperidin, hesperetin, naringin, naringenin, diosmin, quercetin, rutin, nobiletin, tangeretin gibi birçok

flavonoid bileşik içermektedirler. Bu bileşikler; bergamot, greyfurt, limon, limes, mandalina, portakal ve pomelos gibi birçok turunçgil meyvesinde de bulunmaktadır. Turunçgil flavonoidlerin radikal süpürücü, antioksidan ve antienflamatuar özelliklere sahip olduğu gözlemlenmiştir Sun et al (85).

Maydanoz, kereviz, papatya, zeytin, zeytinyağı ve mercanköşk gibi diğer sebze, meyve ve bitkilerin de içeriğinde bulunan flavonlar sayesinde sağlık üzerinde çok sayıda yararlı etkileri bulunmaktadır. Başlıca flavonlar arasında apigenin, luteolin, tangeretin, eupatilin, jaceosidin, baicalein ve wogonin yer almaktadır Mican and Mohamed (86).

3.4.1. Limon

Limon [*Citrus Limon*]; *Rutaceae* familyasından yaprak dökmeyen yaprakları ve sarı yenilebilir meyveleri olan hesperidin, naringin, eriositrin gibi çok sayıda önemli fenolik bileşenleri, karetenoid, C vitamini gibi antioksidan vitaminleri, mineralleri, diyet lifi, uçucu yağları içeren narenciye cinsi bir ağaçtır Goetz (87).

Zengin kimyasal bileşime sahip limonda; fenolik bileşikler dışında kumarinler, karboksilik asitler, aminoasitler, vitaminler ve uçucu yağın ana bileşikleri monoterpenoidler, özellikle D-limonen bulunmaktadır García-Salas et al (88).

Limon meyvesindeki fenolik bileşik konsantrasyonu; meyvenin çeşidine ve olgunluğuna bağlı olarak değişebilmekte ve eşit olarak dağılmamaktadır. Örneğin; limon tohumlarında bol miktarda eriocitrin ve hesperidin ve çok düşük miktarda naringin bulunmaktadır. Ancak limon kabuğu neoeriositrin, neohesperidin ve naringin bakımından zengin olmakla birlikte az miktarda da narirutin içermektedir Wang et al (89). Limon sularında ise eriositrin başta olmak üzere naringin, hesperidin, rutin ve mirisitin bulunmakta ancak ek olarak iki hesperidin, neohesperidin ve homoeriodisitol 7- O- rutinosid gibi izomerler de tanımlanmaktadır Caristi et al (90).

Limon suyunun içerdiği biyoaktif bileşenler ve vitaminler Tablo 4.6.'da gösterilmektedir Gattuso et al (91).

Tablo 3.6. Limon Suyu Bileşimi Gattuso et al (91)

Bileşik Grubu	Metabolitler
Flavonoidler	flavanonlar: eriositrin, hesperidin, naringin flavonlar: apigenin, chrysoeriol, diosmetin, luteolin flavonoller: izoramnitin, kuersetin, rutosid dihidroksiflavonoller: dihidroksiizoramnitin-7-O-rutinosid
Fenolik Asitler	ferulik asit, sinapik asit
Vitaminler	vitamin C (53 mg / L) A, B ₁ , B ₂ , B ₃

Limon skorbüt, cilt hastalıkları, peptik ülser, göz hastalıkları, gut, solunum hastalıkları, böbrek bozuklukları, diyabet, sindirim sistemi hastalıkları ve daha birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Yemeklerden önce içilen limon suyunun sindirim sistemini uyararak mide ve safra asitlerini arttırdığı ve peristaltik hareketleri kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Ilık su ile birlikte kullanıldığında içerisindeki sitrik asidin yağ yakımına yardımcı olduğu ve bağırsak hareketlerini arttırarak kabızlık şikayetini ortadan kaldırdığı belirtilmiştir Mohanapriya et al (92).

Limonun içerdiği fenolik bileşikler ve C vitamini sayesinde antioksidan etki göstererek karaciğerdeki serbest radikalleri, lipid peroksidasyonunu önlemekte ve süperoksit ve nitrik oksit oluşumunu inhibe etmektedir. Bu anlamda hepatoprotektif aktivitesi nedeniyle karaciğer hastalıkları tedavisinde alternatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilir Bhavsar et al (93).

Hesperedin, naringinin, nobiletin ve tangeretin veya polimetoksillenmiş flavanonlar (PMF) gibi flavanonların çeşitli formlarıyla yapılan çalışmalar; özellikle PMF, flavanonlar için gerekenden daha düşük dozlarda plazma kolesterol ve trigliserid seviyelerini düşürerek NAFLD gelişimini önledikleri yönündedir Morin et al (94).

Limonun içeriğinde bulunan naringinin; güçlü anti-enflamatuar ve antioksidan aktiviteye sahip bir flavanon olarak bilinmektedir. Yapılan araştırmalar, naringinin takviyesinin obezite, diyabet, hipertansiyon ve metabolik sendrom tedavisinde oldukça etkili olduğunu göstermektedir. Naringinin; lipid peroksidasyonu ve protein karbonilasyonunun biyobelirteçlerinin azalması, antioksidan savunmalarının

artırılması, reaktif oksijen türlerinin temizlenmesi ve yağ asidi metabolizmasıyla ilgili sinyal yollarının modülasyonu da dahil olmak üzere çeşitli şekillerde karaciğerde koruma sağlamaktadır. Bu sayede karaciğerde yağ birikimini azalmakta ve yağlanmanın önüne geçilmektedir Alam et al (95), Zobeiri et al (96).

Hesperidin ve naringinin, yağ asidi ve kolesterol metabolizmasını kısmen düzenleyerek ve glikoz düzenleyici enzimlerin gen ekspresyonunu etkileyerek hiperlipidemi ve hiperglisemiye iyileştirmede yararlı olduğunu bildirilmektedir Jung et al (97).

3.4.2. Maydanoz

Maydanoz (*Petroselinum crispum*) Apiaceae familyasına ait, parlak yeşil, iki yıllık bir bitki olup; flavonoid (apiin ve luteolin) ve uçucu yağ (apiol ve miristisin) ve furanokumarinler (psoralen, bergapten, isoimperatorin, oxypeucedanin, xanthoxin, trioxalen ve angelicin) gibi çok sayıda önemli kimyasal bileşenler içermektedir Awe and Banjoko (18), Mimica-Dukić et al (98).

Maydanozun suyunu çıkarma işlemlerinde; maydanoz suyunda özellikle apigenin ve diosmetin içeriğine rastlanmıştır. Aynı zamanda maydanozun suyu çıkarılırken flavon içeriğinin %72 korunduğu da gözlemlenmiştir Hostetler et al (99).

Maydanoz içeriğinde buluna kumarin, askorbik asit, karotenoid, tokoferol, çeşitli terpenoik bileşikler, fenil propanoidler, phthalidler içeriğiyle; antioksidan, antimikrobiyal, antianemik, menorajik, antikoagulan, antihiperlipidemik, antihepatotoksik, antihipertansif, diüretik, hipoglisemik özellikler göstererek çok sayıda kronik hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır Mahmood et al (100).

Maydanoz yapraklarının etonde extre edilmesiyle oluşan özüt kullanılarak karaciğerdeki inflamasyonun ve yüksek dislipidemi bulgularının iyileştiği gösterilmiştir. Aynı zamanda karaciğer yağlanmasının da yine maydanoz özütüyle azaltılabileceği belirtilmiştir Nair et al (101).

NAFLD için önemli risk faktörlerinden biri olan diyabet tedavisinde de maydanoz tedavi edici alternatif bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Maydanoz extresinin pankreastaki β hücrelerinde morfolojik değişikliğe neden olmadan kandaki glikoz seviyesini düşürdüğü gözlemlenmiştir Yanardağ et al (102).

Maydanozda çokça bulunan apigeninin anti-diyabetik özelliğiyle insülin salgılanmasını artırma, hücredeki ROS'yle etkileşime girerek nötralize etmesi ile diyabetik komplikasyonların önlenmesine katkıda bulunduğu gösterilmektedir Salehi et al (103). Apigenin hiperglisemi, tiroid disfonksiyonu ve lipid peroksidasyonunu düzenleyerek ve antioksidan aktivitesi nedeniyle serbest radikalleri yok ederek hepatoprotektif etki gösterdiği belirtilmektedir Panda and Kar (104), Özcan ve ark (105).

Maydanozun zengin luteolin içeriği nedeniyle, enerji metabolizmasında artış sağlayarak yağ kütlesini ve vücut ağırlığını azalttığına dair çalışmalar mevcuttur Zhang et al (106). Aynı zamanda luteolin takviyesi, karaciğer hücrelerinde oksidatif stresi azaltarak karaciğerde yağ birikiminin önüne geçtiği belirtilmektedir Liu et al (107).

4. MATERYAL VE METHOD

4.1.Çalışma Zamanı ve Örneklemi

Çalışma; 12.11.2019 – 11.03.2020 tarihleri arasında, İstanbul Çamlıca Medipol Hastanesi Beslenme ve Diyetetik polikliniğine başvuran NAFLD’li obez hastalarla yürütülmüştür. Araştırmanın belirtilen hastanede yapılması için gerekli izin İstanbul Medipol Üniversitesi SUAM Çamlıca Hastanesi’nden 12.11.2019 tarihli ve 175 karar numaralı izin ile alınmıştır. İzin belgesi EK 1’ dedir. Araştırma’nın etik kurulu izni İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 10.10.2019 tarihli ve 10840098-604.01.01-E.55987 numaralı karar ile onay alınmıştır.

Çalışmaya ultrasonografi ile belirlenmiş karaciğer yağlanmasına (grade 1-2-3) sahip, BKİ $\geq$ 30 kg/m² olan, 18-65 yaş aralığında 100 hasta katılmıştır. Son 12 aydaki alkol alım öyküsü olan, karaciğeri etkileyen hastalıklara, sekonder NAFLD, kontrolsüz hipertansiyon (> 140/90 mmHg), T2DM’ye sahip, gebelik veya emzirme durumu olan, statin, antihipertansif veya farklı herhangi ilaç kullanan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Çalışmaya başlamadan hastalara çalışmanın amacı ve kapsamı hakkında bilgi verilmiş ve hastalar çalışmaya gönüllülük esasına göre dahil edilmiştir.

Çalışmaya katılmayı kabul eden 100 hasta ile çalışma başlamıştır. Ancak maydanoz kürüne sağlık problemleri nedeniyle düzenli devam edemeyen, kürde standart ölçüleri kullanmayan veya çalışma sonrasında eksik verileri olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Tüm kriterlerini yerine getirebilen 60 hasta ile çalışma tamamlanabilmiştir.

4.2.Çalışma Tasarımı

Çalışmaya devam eden hastalar kontrol ve çalışma grubu olarak 30 kişilik iki eşit gruba ayrılmıştır. Çalışma başlangıcında her iki gruptaki tüm hastaların karaciğer yağlanma dereceleri ve karaciğer boyutları uzman radyolog tarafından ultrasonografi

ile belirlenmiştir. Beslenme ve Diyet polikliniğine başvuran NAFLD'ye sahip obez hastalarla MC 580 TANİTA BİA marka dijital tartı ile ayakkabısız ve hafif giysilerle vücut analizleri yapılarak; hastaların vücut ağırlığı, yağ kütlesi, bel çevresi verileri elde edilmiştir. Yapılan kan testleriyle toplam kolesterol, LDL, ALT ve AST değerleri incelenmiştir.

Tüm hastaların yaş, boy, cinsiyet, bazal metabolizma hızı ve fiziksel aktivitelerine göre enerji gereksinimleri hesaplanmıştır. Hesaplamalarda bazal metabolik hızı belirlemek için Harris-Benedict formülü kullanılmıştır Baysal (4).

Harris-Benedict Denklemi (kkal/gün)

BMH (Erkek) = $66,5 + 13.75 A + 5,0 B - 6.77 Y$

BMH (Kadın) = $655,1 + 9.56 A + 1.85 B - 4.67 Y$

A: Ağırlık (kg) B: Boy (cm) Y: Yaş (yıl)

Tüm hastalara enerji gereksinimlerine uygun olarak izokalorik diyet ilkelerine uygun olarak beslenme programı verilmiştir. Hastalardan çalışma süresince günlük aktivite düzeylerini değiştirmemeleri veya zayıflama amacıyla herhangi bir ürün kullanmamaları istenmiştir.

Çalışma grubundaki hastalara izokalorik diyete ek olarak her sabah aç karnına maydanozlu limon suyu kürü verilmiştir. Maydanozlu limon suyu kürü 10 dal maydanozun tamamı (sap ve yapraklar dahil), 60 mililitre sıkılmış limon suyu ve 200 mililitre oda sıcaklığındaki su ile blenderize edilerek elde edilmiştir. Katılımcılardan kürün mutfak tartısıyla ve miktarların belirtilen standardize edilmiş tarife göre hazırlanması istenmiştir. Her sabah taze olarak yapılmasına ve aç karnına posasıyla birlikte tüketilmesine özen gösterilmiştir.

Kontrol grubundaki hastaların sadece izokalorik diyeti uygulamaları istenmiştir. 15 günlük periyodun sonunda hastalara başlangıçta olduğu gibi tekrar aynı uzman radyolog tarafından US, aynı cihazla vücut analizi ve kan testleri yapılarak elde edilen veriler kaydedilmiştir. Başlangıç ve 15 gün sonunda elde edilen veriler karşılaştırılmıştır.

4.3.İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin değerlendirilmesi ‘Statistical Package for the Social Sciences’ (SPSS) paket programı ile yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile ölçülmüştür. İstatistiksel değerlendirilmelerde sürekli değişkenlerin iki grup arasındaki ortalamalarının değerlendirilmesinde bağımsız t testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95’lik güven aralığında, $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.



5. BULGULAR

Tablo 5.1. Katılımcıların Cinsiyetlere Göre Dağılımı

Cinsiyet	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	Toplam
Kadın	15	15	30
Erkek	15	15	30
Toplam	30	30	60

Katılımcıların cinsiyete göre dağılımı Tablo 6.1.'de gösterilmiştir. Araştırmaya katılan bireylerin 30 tanesi kadın ve 30 tanesi erkektir. Çalışma ve kontrol gruplarının her ikisinde de 15 kadın ve 15 erkek katılımcı bulunmaktadır.

Tablo 5.2. Çalışma ve Kontrol Grubu Demografik Özellikleri ve Başlangıç Ölçümleri Karşılaştırması

		Çalışma Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=30)	Ortalama	
Ölçümler		X±SS	X±SS	X±SS	p
Yaş (yıl)		42,10 ±10,11	42,87±10,41	42,48±10,18	0,773
Boy (cm)		165,70±8,84	165,66±9,48	165,68±9,09	0,989
Karaciğer Yağlanma Derecesi		2,33±0,71	2,07±0,74	2,20±0,73	0,160
Karaciğer Boyutu (mm)		178,83±18,33	175,90±16,99	170,92±16,17	0,523
BKİ (kg/m ²)		33,76±3,21	33,07±2,37	33,42±2,82	0,351
Vücut Ağırlığı (kg)		93,00±12,36	90,96±11,30	91,98±11,79	0,00^a
Toplam Vücut Yağı (kg)		32,69±8,66	32,43±5,23	32,56±7,09	0,890
Bel Çevresi (cm)		106,93±12,38	92,00±14,06	99,46±15,14	0,00^a
Toplam Kolesterol (mg/dl)		217,06±32,56	215,93±54,94	216,36±47,21	0,938
LDL (mg/dl)		136,32±26,00	120,93±46,66	127,02±40,17	0,198
AST (U/L)		38,26±25,61	22,76±14,63	28,90±20,91	0,024^a
ALT (U/L)		71,10±51,33	35,73±34,17	49,88±44,93	0,011^a

^ap<0,005 ^bIndependent Samples T Test kullanılmıştır.

Çalışmaya katılan bireylerin çalışma ve kontrol grubuna göre başlangıç karaciğer yağlanma derecesi, karaciğer boyutu, beden kütle indeksi, vücut ağırlığı, toplam vücut

yağı, bel çevresi, toplam kolesterol, LDL, AST ve ALT tablo 6.2’de verilmiştir. Araştırmaya alınan bireylerin vücut analiz ölçümleri BİA metoduyla yapılmıştır. Karaciğer yağlanma derecesi ve karaciğer boyutu ise US ile belirlenmiştir.

Çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalaması $42,48 \pm 10,18$ yıldır. Boy ortalaması $165,68 \pm 9,09$ cm ve vücut ağırlığı ortalaması $91,98 \pm 11,79$ kg dır. Ortalama beden kütle indeksi tüm katılımcılar için $33,42 \pm 2,82$ kg/m², toplam vücut yağı ortalaması $32,56 \pm 7,09$ kg ve bel çevresi $99,46 \pm 15,14$ cm dir. Araştırmaya katılan tüm bireylerin ortalama karaciğer yağlanma derecesi $2,20 \pm 0,73$ ve karaciğer boyutu ise $170,92 \pm 16,17$ mm dir.

Tablo 6.2 ‘de çalışma grubu ve kontrol grubunun başlangıçtaki yaş, boy, karaciğer yağlanma derecesi, karaciğer boyutu, vücut bileşimi ölçümleri ve kan testlerinin karşılaştırması yapılmıştır.

Tablo 6.2’de görüldüğü gibi araştırmaya katılan bireylerin vücut ağırlığı, bel çevresi, ALT ve AST ortalamaları hariç olmak üzere diğer tüm ölçümlerde başlangıç ortalamalarında, çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0,05$).

Çalışma grubunda ve kontrol grubundaki katılımcıların çalışma başlangıcındaki vücut ağırlığı, bel çevresi, AST ve ALT ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$).

Çalışma grubunun vücut ağırlığı ortalaması ($93,00 \pm 12,36$) kg, kontrol grubunun vücut ağırlığı ortalaması ($90,96 \pm 11,30$) kg ile çalışma grubunun vücut ağırlığı ortalaması kontrol grubundan daha yüksektir.

Çalışma grubunun bel çevresi ortalaması ($106,93 \pm 12,38$) cm, kontrol grubunun bel çevresi ortalaması ($92,00 \pm 14,06$) cm ile çalışma grubunun bel çevresi ortalaması değeri daha fazladır.

Çalışma grubunun AST ortalaması ($38,26 \pm 25,61$) U/L kontrol grubunun AST ortalaması ($22,76 \pm 14,63$) U/L ile çalışma grubunun AST ortalaması daha yüksektir.

Çalışma grubunun ALT ortalaması ($71,10 \pm 51,33$) U/L kontrol grubunun ALT ortalaması ($35,73 \pm 34,17$) U/L ile çalışma grubunun ALT ortalaması daha fazladır.

Tablo 5.3 Çalışma Grubunun Uygulama Öncesi ve Sonrası Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	Uygulama Öncesi	Uygulama Sonrası	
Ölçümler	X±S	X±S	p
Karaciğer Yağlanma Derecesi	2,33±0,71	1,93±0,45	0,00
Karaciğer Boyutu (mm)	178,83±18,33	167,40±14,48	0,00
BKİ (kg/m ²)	33,76±3,21	32,90±3,01	0,00
Vücut Ağırlığı (kg)	93,00±12,36	90,51 ±12,01	0,00
Toplam Vücut Yağı (kg)	32,69±8,66	31,00±8,32	0,00
Bel Çevresi (cm)	106,93±12,38	105,03±11,96	0,00
Toplam Kolesterol (mg/dl)	220,50±32,04	209,88±30,37	0,00
LDL (mg/dl)	137,00±25,65	130,94±24,20	0,00
AST (U/L)	39,12±26,69	38,18±25,33	0,07^a
ALT (U/L)	71,71±54,23	62,94±53,06	0,01

^ap<0,05 ^bPaired Samples T Testi kullanılmıştır.

Tablo 6.3'te çalışma grubundaki 30 katılımcının uygulama öncesi ve sonrası karaciğer yağlanma derecesi, karaciğer boyutu, vücut kompozisyonlarında ve kan testlerinde farklılaşma olup olmadığı karşılaştırılmıştır.

Çalışma grubundaki bireylerde 15 günlük izokalorik diyet ve düzenli maydanozlu limon suyu tüketimi sonrası AST ortalaması hariç (p>0,05) karaciğer yağlanma derecesi, karaciğer boyutu, tüm vücut bileşimi değerlerinde ve diğer kan testlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür (p<0,05).

Tablo 5.4. Kontrol Grubunun Uygulama Öncesi ve Sonrası Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	Uygulama Öncesi	Uygulama Sonrası	
Ölçümler	X±S	X±S	p
Karaciğer Yağlanma Derecesi	2,07±0,74	2,03±0,76	0,32^a
Karaciğer Boyutu (mm)	175,90±16,99	174,43±17,23	0,00
BKİ (kg/m ²)	33,07±2,37	32,76±2,27	0,00
Vücut Ağırlığı (kg)	90,96±11,30	90,09±11,47	0,00
Toplam Vücut Yağı (kg)	32,43±5,23	31,65±5,46	0,00
Bel Çevresi (cm)	92,00±14,06	91,00±14,07	0,00
Toplam Kolesterol (mg/dl)	217,64±55,15	217,18±54,94	0,01
LDL (mg/dl)	121,89±47,22	121,25±46,75	0,01
AST (U/L)	22,27^c	22,27^c	2,84
ALT (U/L)	34,73±34,72	30,62±22,22	0,304^a

^ap<0,05 ^bPaired Samples T Testi kullanılmıştır. ^cStandart hata. Korelasyon ve t testi yapılmaz.

Tablo 6.4'te kontrol grubundaki 30 katılımcının uygulama öncesi ve sonrası karaciğer yağlanma derecesi, karaciğer boyutu, vücut kompozisyonlarında ve kan testlerinde farklılaşma olup olmadığı karşılaştırılmıştır.

Kontrol grubundaki bireylerde 15 günlük izokalorik diyet ve düzenli maydanozlu limon suyu tüketimi sonrası karaciğer yağlanma derecesi ve ALT ortalaması hariç ($p>0,05$) karaciğer boyutu, tüm vücut bileşimi değerlerinde ve diğer kan testlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür ($p<0,05$). AST değeri standart hata nedeniyle hesaplanamamıştır.

Tablo 5.5. Çalışma ve Kontrol Grubu Vücut Bileşimi Değişiminin Karşılaştırılması

Ölçümler	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p
	(n=30) X±S	(n=30) X±S	
Toplam Kilo Kaybı (kg)	2,49±1,37	0,87±0,74	0,00
Toplam Vücut Yağı Kaybı (kg)	1,69±0,94	0,78±0,79	0,00
Bel Çevresi Değişimi (cm)	1,89±1,49	1,00±1,00	0,01

^aIndependent Samples T Testi kullanılmıştır.

Tablo 6.5'te çalışma grubu ve kontrol grubu 15 günlük program sonunda vücut kompozisyonlarındaki değişimler bakımından karşılaştırılmıştır.

15 günlük çalışma sonunda, izokalorik diyet ek olarak maydanozlu limon suyu kullanan çalışma grubunda, toplam kilo kaybı ortalaması 2,49±1,37 kg iken, sadece izokalorik diyet uygulayan kontrol grubunda toplam kilo kaybı ortalaması 0,87±0,74 kg'dır ve iki grup arasındaki kilo kaybı ortalaması farkı istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Çalışma grubundaki bireylerin 15 günlük çalışma sonunda toplam kilo kayıpları kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha fazla bulunmuştur ($p<0,05$). Aynı zamanda çalışma grubu vücut ağırlığı fark ortalama yüzdesi %2,4 iken kontrol grubunda bu oran %0,08 olarak elde edilmiştir. İki grup arasındaki bu vücut ağırlığı fark yüzdesi anlamlıdır ($p<0,05$).

Çalışma grubundaki katılımcılar ile kontrol grubundaki katılımcıların toplam yağ kaybı ortalamaları ve bel çevresi değişimi farkı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Çalışma grubundaki bireylerin 15 günlük çalışma sonunda toplam vücut yağı kayıpları ve bel çevresi değişimi kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha fazla bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 5.6. Çalışma ve Kontrol Grubu Karaciğer Yağlanma Derecesi ve Boyutu Değişiminin Karşılaştırılması

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	
	(n=30)	(n=30)	
Ölçümler	X±S	X±S	p
Karaciğer Yağlanma Derecesi	0,40±0,49	0,03±0,18	0,00
Karaciğer Boyutu (mm)	11,43±10,16	1,46±2,78	0,00

^aIndependent Samples T Testi kullanılmıştır.

Tablo 6.6’da çalışma ve kontrol grubu 15 günlük program sonunda karaciğer yağlanma derecesi ve boyutu değişiminin karşılaştırılması yapılmıştır.

15 günlük çalışma sonunda, izokalorik diyetle ek olarak maydanozlu limon suyu kullanan çalışma grubunda, karaciğer yağlanma derecesi ortalaması 0,40±0,49 grade iken, sadece izokalorik diyet uygulayan kontrol grubunda karaciğer yağlanma derecesi ortalaması 0,03±0,18 grade dir ve iki grup arasındaki karaciğer yağlanma derecesi ortalaması farkı istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Çalışma grubundaki katılımcılar ile kontrol grubundaki katılımcıların karaciğer boyutu farkı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır($p<0,05$).

Çalışma grubundaki bireylerin 15 günlük çalışma sonunda karaciğer yağlanma derecesi ve karaciğer boyutu değişimi kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha fazla bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 5.7. Çalışma ve Kontrol Grubu Kan Testleri Değişiminin Karşılaştırılması

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	
	(n=30)	(n=30)	
Ölçümler	X±S	X±S	p
Toplam Kolesterol (mg/dl)	10,62±10,00	0,46±0,88	0,00
LDL (mg/dl)	6,06±4,59	0,64±1,33	0,00
AST (U/L)	0,94±2,04	0,00±0,00	0,07
ALT (U/L)	8,76±12,47	4,11±19,98	0,39

^aIndependent Samples T Testi kullanılmıştır.

Tablo 6.7’de çalışma ve kontrol grubu kan testleri değişiminin karşılaştırılması yapılmıştır.

15 günlük çalışma sonunda, izokalorik diyetle ek olarak maydanozlu limon suyu kullanan çalışma grubunda, toplam kolesterol ve LDL ortalaması sadece izokalorik diyet alan kontrol grubuna kıyasla daha yüksektir ve iki grup arasındaki toplam kolesterol ve LDL ortalaması farkı istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Çalışma grubundaki bireylerin 15 günlük çalışma sonunda toplam kolesterol ve LDL ortalaması değişimi kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha fazla bulunmuştur ($p<0,05$).

5 günlük çalışma sonucunda; sadece izokalorik diyet uygulayan kontrol ve izokalorik diyetle ek olarak maydanozlu limon suyu kullanan çalışma grubunda, ALT VE AST değişiminin ortalamasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).



6. TARTIŞMA

Limonun içeriğindeki eriositrin ve hesperidin üzerine yapılan çalışmalar; sindirilen eriositrin ve hesperidin bağırsak mikrobiyotasından emilmeden önce β -glukozidaz tarafından hidrolize edildiğini ve esas olarak bağırsak dokusu ve karaciğerdeki glukuronid konjugatına metabolize edildiğini göstermektedir. Tüm bunlar karaciğerin diyetle alınan limona duyarlı olduğunu ve karaciğerdeki olumlu değişikliklerin bu sayede olduğu düşünülmektedir. Limonun anti-obezite mekanizması ise, karaciğer ve beyaz adipoz dokulardaki asil-CoA oksidazın mRNA seviyesinin artması yoluyla peroksizomal β -oksidasyonun artan regülasyonudur Ferramosca et al (108).

Maydanoz içeriğindeki apigenin, hepatik glukoneojenik enzim aktivitelerini inhibe ederek açlık kan şekerini düşürmekte ve hepatik glikoz düzenleyici enzimlerdeki değişiklikler, kısmen insülin direncinde de iyileşmelere neden olmaktadır Salehi et al (103).

Maydanoz, fesleğen ve hindiba bitkilerinin sulu ekstresinin hipoglisemik, hipolipidemik ve hepatoprotektif etkilerini araştırmak amacıyla sıçanlar üzerinde yapılan 8 haftalık bir çalışmada; sıçanlar bazal diyetle beslenen kontrol grubu, güçlü immünosüpresan ve antienflamatuar ilaç olan Deksametazon (Dex) grubu, maydanoz, fesleğen ve hindiba özleri alan grup olarak toplamda 5 gruba ayrılmıştır. Dex grubuna 0,1 mg/kg ve bitki özütleri gruplarına ise 400 mg/kg verilmiştir. Maydanoz, fesleğen ve hindiba özütleri, sıçanlarda Dex ile indüklenenlere karşı hepatik bir koruma sağlamıştır. Özütler arasında yapılan karşılaştırmada ise, maydanozun fesleğen ve hindibadan daha güçlü bir hepatoprotektif etkiye sahip olduğu bulunmuştur Soliman et al (109).

Maydanoz içerisinde bulunan luteolinin glikolize formu luteolin-7-glukozit (L7G) ile yapılan bir çalışmada sıçanlar kontrol ve L7G takviyesi alan grup olarak ikiye ayrılmış ve her iki grup da sabit MD ile beslenmiştir. Günlük 2 mg/kg takviye alan grupta kolesterol ve LDL sentezinin azaldığı dolayısıyla karaciğer yağlanması önlendiği görülmüştür. Bu anlamda flavon luteolinin doğal olarak daha bol glikosile edilmiş formu olan L7G'in diyetle birlikte verildiğinde NAFLD tedavisini desteklediği belirtilmiştir Sá et al (110).

Yüksek yağlı diyetle beslenerek (HFD) obez olan ve metabolik sendrom geliştiren farelere luteolinle zenginleştirilmiş enginar yaprağı verilerek yapılan başka bir çalışmada 16 hafta takip yapılmıştır. Çalışma sonucunda karaciğer yağlanmasına katkıda bulunan yağ asidi oksidasyonu, lipogenez, adipozite ve dislipidemi azalmıştır Kwon et al (111). Diyetle indüklenen obeziteye karşı elde edilen bu sonuçlar, enginar yaprağı ile uzun süreli takviyenin, maydanozda görüldüğü gibi adipozite, dislipidemi, hepatik steatoz, insülin direnci gibi metabolik bozuklukları önleyebileceği düşündürmektedir.

Maydanoz ve keçiyoynuzu metanol ekstresinin hipolipidemik ve antioksidan aktivitesini değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışmada; hiperkolesterolemik sıçanlara 8 hafta boyunca %20'lik metanolde çözünen maydanoz veya keçiyoynuzu özütü verilmiştir. Çalışma sonucunda kontrol gruplarına kıyasla maydanoz veya keçiyoynuzu özütü verilen her iki grupta da vücut ağırlığında, ALT ve AST değerlerinde değişiklik olmamıştır. Buna rağmen TG, LDL ve VLDL düşmüş ve serum HDL artmıştır. Hem maydanoz hem de keçiyoynuzu özü takviyelerinin hiperlipidemiye karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu ve kalp ve karaciğer dokularındaki histolojik değişikliği geliştirdiği bulunmuştur. Maydanozun metanol ekstraktının, hiperkolesteroleminin düşürülmesinde keçiyoynuzundan daha etkili olduğu sonucu ayrıca gösterilmiştir El Rabey et al (112).

Maydanozun karaciğer dokusu üzerindeki hem morfolojik hem de biyokimyasal etkilerini araştırmayı amaçlayan bir çalışmada; diyabetik olan ve olmayan sıçanların hepatositleri ışık ve elektron mikroskobu ile incelenmiştir. Diyabetik sıçanların hepatositlerinde gözlenen dejeneratif değişiklikler maydanozla tedavi edilen diyabetik sıçanların hepatositlerinde önemli ölçüde daha az görülmüştür. Diyabetik sıçanlarda kan şekeri, ALT ve ALP seviyelerinin yüksekliği gözlenirken, maydanozla tedavi edilen diyabetik sıçanlarda, tüm bu seviyelerin düştüğü gözlemlenmiştir. Çalışma, maydanozun diyabetik sıçanlarda önemli bir hepatoprotektif etki gösterdiğini göstermektedir Bolkent ve ark (113).

HFD'le obez farelerde apigenin takviyesinin metabolik bozukluklara karşı koruyucu etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; 16 hafta boyunca HDF ile beslenen iki grup fareden yalnızca bir gruba maydanoz tozundan elde edilen apigenin verilmiştir. Çalışma sonunda iki grup karşılaştırıldığında apigenin takviyesi alan grupta almayan

gruba kıyasla, plazma FFA seviyesi, karaciğer ağırlığı ve karaciğerde yağ depolanmasını ve kolesterole dönüşümünü gösteren bir belirteç olan karaciğer yağ damlacıkları birikimi azalmıştır. Ek olarak plazmadaki toplam kolesterol, ALT ve AST seviyeleri de düşmüştür. Apigenin yalnızca kolesterol metabolizmasını düzenlenmekle kalmamış bunun yanı sıra, karaciğerde lipoliz ve lipogenezin azalmasını sağlayarak karaciğer yağlanmasını önlemiştir Jung et al (114).

Eriositrinin lipid düşürücü mekanizmasını araştırmak için, diyet kaynaklı obezleştirilen bir zebra balığı modeline oral eriositrin (28 gün boyunca 32 mg / kg / gün) uygulanmıştır. Uygulama sonucunda obez zebra balığı modelinde orta çıkan dislipideminin iyileştiği ve karaciğerdeki lipid damlacıklarını azaldığı görülmüştür. Aynı zamanda karaciğer yağlanmasına karşı eriositrinin terapötik mekanizmasını ortaya çıkarmak için, eriositrinle beslenen zebra balıklarından karaciğer dokuları üzerinde gen deneyleri yapılmıştır. Deneyler sonucunda karaciğer yağlanmasının tedavisinde etkili olan genlerin eriositrinle beslenmeyle önemli ölçüde arttığı ortaya konulmuştur. Diyetle alınan eriositrinin, mitokondriyal biyogenezin aktivasyonu ile diyet kaynaklı karaciğer yağlanmasını iyileştirdiği kanıtlanmıştır Hiramitsu et al (115).

Naringinin, metabolik sendrom olarak adlandırılan obezite, insülin direnci, hipertansiyon ve yağlı karaciğer üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; yalnızca yüksek CHO ve yağ, yüksek CHO ve yağ + naringin, yalnızca mısır nişastası, mısır nişastası + naringin olmak üzere dört gruba ayrılan sıçanlar 16 hafta incelenmiştir. İnceleme sonucunda yalnızca yağlı diyet alan grupta yalnızca nişasta alan gruba kıyasla besin alımı, vücut ağırlığı, bel çevresi ve abdominal yağ birikimi artmıştır. Naringinin diyetle eklendiği her iki grupta da besin alımı ve vücut ağırlığı değişmemiş ancak bel çevresi ve abdominal yağ birikimi azalmıştır. Yalnızca diyet alan her iki grupta da artan karaciğer yağ damlaları, ALT ve AST naringin alan her iki grupta da azalmıştır. Naringin, metabolik sendromu tersine çevirmek için olası mekanizmalar olarak gösterilen inflamatuvar hücre infiltrasyonunu, plazma lipidlerini azaltmış ve oksidatif stresi iyileştirmiştir Alam et al (116).

HFD ile beslenen T2DM'li sıçanlarda apigenin ve naringinin glikoz ve lipid metabolizmasına olan etkilerinin incelendiği bir çalışmada; T2DM'li sıçanlar epigenin, naringin ve kontrol grubu olarak ayrılarak 6 hafta boyunca incelenmiştir. Günde bir kez apigenin (50 mg/kg) ve naringin (100 mg/kg) verilmiştir. Diyabetik

kontrol grubu ile karşılaştırıldığında apigenin ve naringin; kan şekeri, serum lipid, malonaldehit ve insülin direnç indeks düzeylerini önemli ölçüde düşürmüştür. Süperoksit dismutaz aktivitesini artırmış ve bozulmuş glikoz toleransını iyileştirmiştir. Sonuç olarak çalışma; hem apigenin hem de naringinin en azından kısmen oksidatif stres ve inflamasyonu aşağı regüle ederek, glikoz ve lipid metabolizmasının yanı sıra T2DM’li sıçanlarda endotel disfonksiyonu iyileştirdiği gözlemlenmiştir. Apigenin ve naringin kıyaslamasında ise apigeninin naringinden daha fazla etki gösterdiği gösterilmiştir Ren et al (117).

NAFLD ile ilişkili metabolik sendromda karşımıza çıkan hepatik biyokimyasal ve histolojik değişikliklerin ve insülin direncinin incelendiği bir çalışmada; 4 hafta boyunca sıçanlar Nx-nitro-L-arginin metil ester (L-NAME; 80 mg / L) ve yüksek yağlı bir diyet (HFD%42.2 donuk sığır eti) ile beslenmiştir. Sistolik kan basıncı, açlık kan şekeri, plazma insülini, hepatik marker enzimleri, hepatik lipidler, dolaşım lipid peroksidasyon yan ürünleri ve hepatik faz I enzim aktivitelerinde artma gözlenmiştir. Sonrasında 4 hafta boyunca da L-NAME ve yüksek yağlı diyetle ek olarak D-limonen takviyesi yapılmıştır. 8 haftanın sonunda; D-limonen içeren besin takviyesinin yüksek yağlı diyet ve L-NAME kaynaklı değişiklikleri tersine çevirdiği, karaciğer ve pankreastaki patolojik değişikliği düzenlediği ve insülin duyarlılığını arttırdığı gözlemlenmiştir Santiago et al (118).

Yine D-limonenin dislipidemi ve hiperglisemi hastaları için yararlı olduğunu gösteren bir başka çalışmada; 30 gün boyunca günde 400 mg / kg’lık bir dozda verilen D-limonen, erkek sıçanlarda LDL’nin düşmesini sağlamış ve kan şekeri seviyesini dengede tutmuştur. Aynı zamanda D-limonen takviyesinin, karaciğer ve pankreasın patolojik değişiklikleri düzeltebileceği ve obezitenin önlenmesine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir Millet (119).

D-limonenin yüksek yağlı diyetle bağlı obez farelerde metabolik bozuklukları önleyici ve terapötik etkilerini araştıran bir diğer çalışmada; yüksek yağlı bir diyetle beslenen obez farelerde önleyici D-limonen takviyesi; beyaz ve kahverengi adipositlerin boyutunu azaltmış, serum TG ve açlık kan glikoz seviyelerini düşürmüş ve karaciğer yağlanması önlemiştir. Tedavi edici D-limonen takviyesi; serum TG, LDL ve açlık kan glikoz seviyelerini ve glikoz toleransını düşürmüş ve HDL’ni arttırmıştır. Elde edilen tüm bu sonuçlar, D-limonen alımının dislipidemi ve

hiperglisemili hastalara fayda sağlayabileceğini ve metabolik bozuklukları önlemek ve iyileştirmek için potansiyel bir diyet takviyesi olduğunu göstermektedir Jing et al (120).

Bizim çalışmamızda da düzenli maydanozlu limon suyu içen grubun karaciğer yağlanma derecesi ortalaması $1,93 \pm 0,45$ iken içmeyen grubun $2,03 \pm 0,76$ olmuştur. Yine düzenli maydanozlu limon suyu içen grubun karaciğer boyutu ortalaması $167,40 \pm 14,48$ iken içmeyen grubun $174,43 \pm 17,23$ olarak belirlenmiştir. Yapılan diğer çalışmalara benzer şekilde çalışma sonunda karaciğer yağlanması maydanozlu limon suyu içen grupta azalmıştır.

Yapılan çalışmalara paralel şekilde bizim çalışmamızda da düzenli maydanozlu limon suyu içen grupta toplam kolesterol ve LDL seviyeleri düşmüştür. Toplam kolesterol $209,88 \pm 30,37$ mg/dl iken, içmeyen grupta toplam kolesterol $217,18 \pm 54,94$ dir. Yine LDL kolesterolün değişim ortalaması karşılaştırıldığında; maydanozlu limon suyu içen grupta değişim $6,06 \pm 4,59$ iken içmeyen grupta $0,64 \pm 1,33$ 'tür. Ancak ALT ve AST açısından karşılaştırma yapıldığında benzer çalışmaların aksine maydanozlu limon suyu ALT ve AST seviyelerinde değişiklik olmamıştır.

Apigeninin obezite üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada; standart diyetle ve yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlara 8 hafta boyunca 10 mg/kg/gün apigenin verilmiş ve sonuçlar gözlemlenmiştir. Standart diyete kıyasla yüksek yağlı diyet verilen grupta vücut ağırlığı, yağ kütlesi ve kanda kolesterol, trigiliserit ve glikoz seviyeleri artmıştır. Apigenin takviyesi standart diyetle beslenen grupta hiçbir değişikliğe neden olmazken; yüksek yağlı diyetle beslenen grupta vücut ağırlığı, yağ kütlesi ve kanda kolesterol, trigiliserit ve glikoz seviyeleri azalmıştır Gentile et al (121).

Diyetle alınan apigeninin adipogenez üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışmada; apigenin adipokistik hücrelerde adiposit farklılaşmasının önüne geçmiş ve hücre içi yağ birikimini azaltmıştır. Apigeninin, 5'-adenozin monofosfat (AMPK)'ı aktive ederek adipojenik ve lipolitik genlerin ekspresyonunun azalmasına yol açtığı düşünülmektedir. Bu nedenle diyetle alınan apigenin, AMPK'tın aktivasyonu yoluyla daha düşük vücut yağ içeriğine ve vücut ağırlığı artışına katkıda bulunabileceği gösterilmektedir Ono and Fujimori (122).

Diyetle alınan limonun farelerde yüksek yağlı diyetle indüklenen obezite üzerindeki etkisini araştırmak isteyen bir çalışmada; yüksek yağlı beslenen iki grup fareden yalnızca bir tanesine 12 hafta boyunca ekstrakte edilen limon (%29,5 eriositrin, % 0,9 hesperidin, %0,5 narirutin, %0,3 diosmin ve %32,9 bilinmeyen polifenol) verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre; yüksek yağlı diyetin neden olduğu vücut ağırlığı artışı ve iç organ yağlanması limon içeren diyetle beslenen farelerde azalmıştır. Aynı şekilde limon takviyesi diğer gruba kıyasla serum leptin seviyesini düşürmüştü ancak adiponektin seviyesinde değişiklik olmamıştır. Mevcut sonuçların tamamı, limonun diyetle eklenmesinin oluşan obezitenin azalmasında ve lipid metabolizmasının iyileştirilmesinde faydalı olduğunu göstermiştir Fukuchi et al (123).

Limonun kardiyovasküler hastalıklar risk faktörlerine olan etkisinin incelendiği bir çalışmada; aşırı kilolu premenapozal kadınlar diyet kısıtlaması olmayan normal beslenenler, diyet kısıtlamalı limon suyu (günlük 2 litre su ve 140 gram limon suyu) içen ve diyet kısıtlamalı plesebo içen olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. 11 gün süren çalışma sonucunda; diyet kısıtlamalı her iki grupta da vücut ağırlığı, BKİ, vücut yağ kütlesi, bel-kalça oranı normal beslenen kadınlardan daha düşüktür. Limon suyu içen grupla plesebo içen grup kıyaslandığında ise; serum insülin düzeyi, insülin direnci skorları, leptin ve adiponektin düzeyleri limon suyu içen grupta daha az olarak görülmektedir. Hemoglobin ve hematokrit seviyeleri sadece limon suyu içen grupta sabit kalırken diğer iki grupta azalmıştır. C-reaktif protein (CRP) sadece limon suyu içen grupta azalmıştır Kim et al (124).

İnsülin direnci ve ağırlık kazanımı üzerine yapılan başka bir çalışmada; HDF diyetle beslenen obez sıçanlara farklı oranlarda izokalorik greyfurt suyu verilerek metabolik değişiklikler gözlenmiştir. Greyfurt suyu vermeye başlandığı andan itibaren miktar farketmeksizin açlık insülinini düşürmüştür. %25 ve %50 konsantrasyonda greyfurt suyu tüketenlerde açlık glikoz düşmüş ve %50 tüketenlerde HDF ile beslenmeye devam edilmesine rağmen vücut ağırlığı artışı durmuştur Chudnovskiy et al (125). Limon suyuyla benzer şekilde açlık glikoz ve insülin seviyeleri düşmüştür. Ancak greyfurt suyu limon suyundan farklı olarak HDF beslenilmesine rağmen aynı etkileri göstermeye devam etmiştir.

Bizim çalışmamızda da düzenli maydanozlu limon suyu içen grupta toplam kilo kaybı ortalaması $2,49 \pm 1,37$ kg iken, içmeyen grupta toplam kilo kaybı ortalaması

0,87±0,74 kg dir. Çalışma sonunda düzenli maydanozlu limon suyu içen grup daha fazla kilo kaybetmiştir. Ancak bizim çalışmamızda serum insülin ve glikoz seviyeleri analizi yapılmamıştır.

Çalışma sınırlılıkları olarak ifade edebileceğimiz belirli hususlar bulunmaktadır. Maydanozlu limon suyu küründe kullanılan miktarlar için kanıt değerinde herhangi bir kaynak yoktur. Farklı alım miktarlarında başka etkiler görülebilir. Güvenli alım düzeyine ilişkin net bilgiler bulunmamaktadır. Kesin kanıtlar için çok sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.



7. SONUÇ

Bu çalışmada obez bireylerde maydanozlu limon suyunun NAFLD ve obeziteye olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. İzokalorik diyet ile düzenli maydanozlu limon suyu kullanan çalışma grubu ile sadece izokalorik diyet uygulayan grubun 15 günlük çalışma sonunda karaciğer yağlanma derecesi, karaciğer boyutu, vücut bileşenleri ve kan testlerindeki değişimler karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızın sonucunda, 15 günlük planlanan izokalorik diyet hem çalışma grubunda hem de kontrol grubunda karaciğer üzerinde olumlu sonuçlara neden olmuştur. Her iki grupta da karaciğer yağlanma derecesi ve karaciğer boyutu düşmüştür. Başlangıç ve çalışma sonu ortalama değerlerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$).

Çalışma grubunun karaciğer yağlanma derecesi ve karaciğer boyutundaki azalma, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha fazladır ve iki grup arasındaki fark ortalaması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Çalışmamızın sonucunda, 15 günlük planlanan izokalorik diyet hem çalışma grubunda hem de kontrol grubunda toplam kolesterol ve LDL seviyesi üzerinde olumlu sonuç vermiştir. Her iki grupta da, toplam kolesterol ve LDL seviyesi başlangıç ve çalışma sonu ortalama değerlerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Çalışma grubunda AST ve kontrol grubunda ALT ve AST seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı bir bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çalışma grubunun toplam kolesterol ve LDL seviyesindeki azalma, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha fazladır ve iki grup arasındaki fark ortalaması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Ancak yine ALT ve AST seviyeleri değişimi istatistiksel olarak anlamlı bir bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmamızın sonucunda, 15 günlük planlanan izokalorik diyet hem çalışma grubunda hem de kontrol grubunda olumlu sonuçlar doğurmuştur. Hem çalışma grubunda hem de kontrol grubunda kayda değer bir vücut ağırlığı kaybı görülmüştür. Her iki grupta da toplam vücut yağ miktarı ve bel çevresi ölçümü başlangıç ve çalışma sonu ortalama değerlerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$).

Çalışmamızın sonucunda çalışma grubunun vücut ağırlığı kaybının kontrol grubuna oranla dikkate değer derecede fazla olduğu görülmüştür ve iki grup arasındaki kilo kaybı ortalaması farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Aynı zamanda çalışma grubu vücut ağırlığı fark ortalama yüzdesi %2,4 iken kontrol grubunda bu oran %0,08 olarak elde edilmiştir. İki grup arasındaki bu vücut ağırlığı fark yüzdesi anlamlıdır ($p<0,05$). Çalışma grubunun vücut toplam yağ miktarı ve bel çevresindeki azalma, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında oldukça fazla olmuştur. İki grup arasındaki vücut bileşimleri farkı ortalaması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Çalışmamızın sonucunda maydanozlu limonun suyunun, kilo vermekten bağımsız olarak karaciğer yağlanma derecesi ve karaciğer boyutunda olumlu değişikliklere yol açtığı gözlemlenmiştir. Bu anlamda maydanozlu limonun suyu kullanımı NAFLD tedavisine destek olabilir.

Yine çalışmamız sonucunda elde edilen veriler doğrultusunda, izokalorik diyet uygulanmasına rağmen maydanozlu limon suyunun obezite üzerinde de olumlu değişimler elde edilebileceğini göstermiştir.

8. KAYNAKÇA

1. World Health Organization. WHO fact sheet on overweight and obesity, 2006.
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Baş M, Sağlam D. Yetişkinlerde Ağırlık Yönetimi. s.137-275 İinde: Alphan E, editör. Hastalıklarda Beslenme Tedavisi. Hatiboęlu Basımevi, 2014.
3. Hebebrand J, Holm JC, Woodward E, Baker JL, Blaak E, Schutz DD, et al. A Proposal of the European Association for the Study of Obesity to Improve the ICD-11 Diagnostic Criteria for Obesity Based on the Three Dimensions Etiology, Degree of Adiposity and Health Risk. *Obes Facts*. 10(4);284–307, 2017.
4. Baysal A. Beden Ağırlığının Denetimi. s.39-65, İinde: Baysal A, Aksoy M, Besler HT, Bozkurt N, Keecioęlu S, Mercanlığil SM, et al, editör. Diyet El Kitabı 8. Baskı, Hatipoęlu Yayinevi, 2014.
5. Satman I, Omer B, Tutuncu Y. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 28(2);169-80, 2013.
6. Mahan LK, Stump SE, Raymond JL. Krause’s Food and The Nutrition Care Process. p.462-484, Elsevier, 2012.
7. Fitch A, Everling L, Fox C, Goldberg J, Heim C, Johnson K, et al. Institute for Clinical Systems Improvement. Prevention and Management of Obesity for Adults. <https://www.icsi.org/guidelines/>, 2016.
8. Raynor HA, Champagne CM. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Interventions for the Treatment of Overweight and Obesity in Adults. *J Acad Nutr Diet*. 116(1):129-47, 2016.
9. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the Epidemic of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Demonstrates an Exponential Increase in Burden of Disease. *Hepatology*. 67:123-133, 2018.
10. Grgurevic I, Podrug K, Mikolasevic I, Kukla M, Madir A, Tsochatzis EA. Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Implications for Clinical Practice

- and an Individualized Approach. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2020:9181368, 2020.
11. Labrecque DR, Abbas Z, Anania F, Hamid SS, Penaranda AA, Ferenci P, Han AG, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 48(6);467-73, 2014.
 12. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*. 37(1);81–84, 2017.
 13. Kupčová V, Fedelešová M, Bulas J, Kozmonová P, Turecký L. Overview of the Pathogenesis, Genetic, and Non-Invasive Clinical, Biochemical, and Scoring Methods in the Assessment of NAFLD. *Int J Environ Res Public Health*. 16(19), 2019.
 14. İdilman İS, Karçaaltıncaba M. Karaciğer Yağlanması Tanısında ve Yağlanma Miktarının Belirlenmesinde Radyolojik Tanı Yöntemleri. *Güncel gastroenteroloji* 18(112-118), 2014.
 15. Hallsworth K, Adams LA. Lifestyle modification in NAFLD/NASH: Facts and figures. *JHEP Rep*. 1(6); 468–479, 2019.
 16. Van De Wier B, Koek GH, Bast A, Haenen GR. The potential of flavonoids in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 57(4);834-855, 2017.
 17. Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: an overview. *J Nutr Sci*. 5:e47, 2016.
 18. Awe EO, Banjoko SO. Biochemical and haematological assessment of toxic effects of the leaf ethanol extract of *Petroselinum crispum* (Mill) Nyman ex A.W. Hill (Parsley) in rats. *BMC Complement Altern Med*. 13:75, 2013.
 19. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing The Global Epidemic. Technical Report Series no: 894, WHO, Geneva, 2000.
https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/
 20. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*. 387:1377–96, 2016.

21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Health and Nutrition Examination Survey, <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/obesity-overweight.ht>
22. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017–2018 NCHS Data Brief no. 360, 2020.
23. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 309:71- 82, 2013.
24. Jaacks LM, Vandevijvere S, Pan A, McGowan CJ, Wallace C, Imamura F, et al. The Obesity Transition: Stages of the global epidemic. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 7(3);231–240, 2019.
25. Onat A, Türkiye'de Obezitenin Kardiyovasküler Hastalıklara Etkisi, *Türk Kardiyoloji Dergisi* 31(5);279-289, 2003.
26. Satman I, Yılmaz T, Şengül A, Salman S, Salman F. Population-based study of diabetes and risk characteritics in turkey. *Diabetes Care*. 25(9);1551-1556, 2002.
27. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması TBSA 2010: Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı Yayın No:931, 2014. http://www.sagem.gov.tr/TBSA_Beslenme_Yayini.pdf
28. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması TNSA 2018. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye, 2019.
29. Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM. Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev*. 38:267-96, 2017.
30. Akbulut G (ed). Tıbbi Beslenme Tedavisinde Güncel Uygulamalar-VII Vücut Ağırlığı Denetimi: Obezite ve Yeme Bozukluklarında Tıbbi Beslenme Tedavisi, I.Baskı, Ankara, Nobel Tıp Kitapevleri, 2016.
31. Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J Clin Invest*. 121(6);2126-2132, 2011.
32. Field AE, Barnoya J ve Colditz GA. Epidemiology of Obesity, Its Effects on Health and Economy. *Obezite Tedavi El Kitabı*, p.3-18, Çevirenler: Saçıkara A ve Yılmaz A, 2003.
33. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio. Report of a WHO Exper Consultation. Geneva 8-11 December 2008.

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44583/9789241501491_eng.pdf?sequence=1

34. Ahmad N, Adam SIM, Nawi AM, Hassan MR, Ghazi HF. Abdominal Obesity Indicators: Waist Circumference or Waist-to-hip Ratio in Malaysian Adults Population. *Int J Prev Med.* 7:82, 2016.
35. Nelms M, Sucher KP, Lacey K, Roth SL. Nutrition Therapy & Pathophysiology. p.365-378 In: Williams P. ed. USA, Wadsworth, 2011.
36. Dehghan M, Merchant AT. Is bioelectrical impedance accurate for use in large epidemiological studies. *Nutr J.* 7:26, 2008.
37. Fang WH, Yang JR, Lin CY, Hsiao PJ, Tu MY, Chen CF, et al. Accuracy augmentation of body composition measurement by bioelectrical impedance analyzer in elderly population. *Medicine (Baltimore).* 99(7);e19103, 2020.
38. Kayan T, Astım Ve Koah Hastalarının Besin Tüketimi, Antropometrik Ölçümleri Ve Vücut Bileşimlerinin Karşılaştırılması. İstanbul Bilim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, s.17-20, İstanbul, 2012.
39. T.C Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Türkiye Sağlıklı Beslenme Ve Hareketli Hayat Programı (2014-2017), Ankara 2013.
40. Akbulut G, Rakıcıoğlu N. Şişmanlığın beslenme tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Genel Tıp Derg.* 20(1); 35-42, 2010.
41. Türkiye Beslenme Rehberi TÜBER 2015, T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1031 , Ankara 2016.
42. Fabricatore AN, Wadden TA. Lifestyle Modification in the Treatment of Obesity p. 209-231 In: Goldstein DJ, editor. *The Management of Eating Disorders and Obesity Second Edition.* Humana Press, Totowa, New Jersey, 2005.
43. ACAY A. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Güncel Medikal Tedavi. *Kocatepe Tıp Dergisi.* 16: 67-76, 2015.
44. Sonsuz, A. Nonalkolik Karaciğer Yağlanması. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. no.58, 91-98, 2007.
45. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 64(1);73-84, 2016.

46. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, Bonekamp S, Kamel I, Guallar E. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol.* 178:38-45, 2013.
47. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholaneril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 23(47);8263-8276, 2017.
48. Kaya A. NASH Çalıştayı Sonuç Raporu. Türkiye Diyabet Vakfı, 2018.
49. Marchisello S, Di Pino A, Scicali R, Urbano F, Piro S, Purrello F, et al. Pathophysiological, Molecular and Therapeutic Issues of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Overview. *Int J Mol Sci.* 20(8);1948, 2019.
50. Rikhia R, Singh T, Esfeh JM. Work up of fatty liver by primary care physicians, review. *Annals of Medicine and Surgery.* 50:41–48, 2020.
51. Iqbal U, Perumpail BJ, Akhtar D, Kim D, Ahmed A. The Epidemiology, Risk Profiling and Diagnostic Challenges of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Medicines (Basel).* 6(1);41, 2019.
52. Milić S, Lulić D, Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol.* 20(28)9330-7, 2014.
53. Kwon EY, Choi MS. Eriocitrin Improves Adiposity and Related Metabolic Disorders in High-Fat Diet-Induced Obese Mice. *J Med Food.* 23(3);233-241, 2020.
54. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) study group, dedicated to the memory of Prof. Loria P, Lonardo A, Bellentani S, Argo CK, Ballestrs S, Byrne CD, et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. *Dig. Liver Dis.* 47, 997–1006, 2015.
55. Singh S, Allen A.M, Wang Z, Prokop L.J, Murad M.H, Loomba R, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 13:643–654, 2015.
56. Sung KC, Wild SH, Byrne CD. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hypertension. *J. Hepatol.* 60:1040-1045, 2014.

57. Ruscica M, Ferri N, Macchi C, Meroni M, Lanti C, Ricci C, et al. Liver fat accumulation is associated with circulating PCSK9. *Ann. Med.* 48:384–391, 2016.
58. Khan RS, Bril F, Cusi K, Newsome PN. Modulation of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology.* 70, 2018.
59. Portillo-Sanchez P., Bril F., Maximos M., Lomonaco R., Biernacki D., Orsak B., Subbarayan S., Webb A., Hecht J., Cusi K. High Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Normal Plasma Aminotransferase Levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100:2231–2238, 2015.
60. Boursier J., Mueller O., Barret M., Machado M., Fizanne L., Araujo-Perez F., Guy CD, Tohum PC, Rawls JF, David LA, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology.* 63:764–775, 2016.
61. Borrelli A, Bonelli P, Tuccillo FM, Goldfine ID, Evans JL, Buonaguro FM, et al. Role of gut microbiota and oxidative stress in the progression of non-alcoholic fatty liver disease to hepatocarcinoma: Current and innovative therapeutic approaches. *Redox Biol.* 15:467-479, 2018.
62. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis. *Hepatology.* 54, 2011.
63. Berger D, Desai V, Janardhan S. Con: Liver Biopsy Remains the Gold Standard to Evaluate Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 13(4);114–116, 2019.
64. Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Implications for liver transplantation. *Liver Transpl.* 24(2);166-170, 2018.
65. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. 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.* 55:2005- 2023, 2012.
66. Italian Association for the Study of the Liver (AISF). AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Updates and future directions. *Dig Liver Dis.* 49(5);471-483, 2017.

67. Wong VW, Wong GL, Chan RS, Shu SS, Cheung BH, Li LS, et al. Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 69:1349–1356, 2018.
68. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 64:1388–1402, 2016.
69. Van der Windt DJ, Sud V, Zhang H, Tsung A, Huang H. The Effects of Physical Exercise on Fatty Liver Disease. *Gene Expr.* 18:89–101, 2018.
70. Kuyumcu A, Pürnak T, Yıldız A. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerde fruktoz tüketiminin değerlendirilmesi. *Turk J Clin Lab.* 10:190-196, 2019.
71. Schwimmer JB, Ugalde-Nicalo P, Welsh JA, Angeles JE, Cordero M, Harlow KE, et al. Effect of a Low Free Sugar Diet vs Usual Diet on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adolescent Boys: A Randomized Clinical Trial. 321:256–265, 2019.
72. Cazzo E, Pareja JC, Chaim EA. Nonalcoholic fatty liver disease and bariatric surgery: a comprehensive review. *Sao Paulo Med J.* 135(3);277-295, 2017.
73. Pepa GD, Vetrani C, Lombardi G, Bozzetto L, Annuzzi G, Rivellese AA. Isocaloric Dietary Changes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in High Cardiometabolic Risk Individuals. *Nutrients.* 9(10);1065, 2017.
74. Zelber-Sagi S, Salomone F, Mlynarsky L. The Mediterranean dietary pattern as the diet of choice for non-alcoholic fatty liver disease: Evidence and plausible mechanisms. *Liver Int.* 37:936–949, 2017.
75. Buckland G, Bach A, Serra-Majem L. Obesity and the Mediterranean diet: A systematic review of observational and intervention studies. *Obes. Rev.* 9:582–593, 2008.
76. Baratta F, Pastori D, Polimeni L, Bucci T, Ceci F, Calabrese C, Ernesti I, Pannitteri G, Violi F, Angelico F, et al. Adherence to Mediterranean Diet and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Effect on Insulin Resistance. *Am. J. Gastroenterol.* 112:1832–1839, 2017.

77. Abenavoli L, Di Renzo L, Boccuto L, Alwardat N, Gratteri S, De Lorenzo A, et al. Health benefits of Mediterranean diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 12:873-881, 2018.
78. Eslamparast T, Tandon P, Raman M. Dietary Composition Independent of Weight Loss in the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients.* 9(8);800, 2017.
79. Bozzetto L, Prinster A, Annuzzi G, Costagliola L, Mangione A, Vitelli A, et al. Liver fat is reduced by an isoenergetic MUFA diet in a controlled randomized study in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 35:1429–1435, 2012.
80. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 59:138-143, 2013.
81. Kumar S, Pandey AK. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *ScientificWorldJournal.* 2013:162750, 2013.
82. Kozłowska A, Węgierek DS. Flavonoids - Food Sources and Health Benefits . *Rocz Panstw Zakl Hig.* 65(2);79-85 2014.
83. Hossain MK, Dayem AA, Han J, Yin Y, Kim K, Saha SK, et al. Molecular mechanisms of the anti-obesity and anti-diabetic properties of flavonoids. *Int. J. Mol. Sci.* 17:569, 2016.
84. Vernarelli JA, Lambert JD. Flavonoid intake is inversely associated with obesity and c-reactive protein, a marker for inflammation, in us adults. *Nutr. Diabetes.* 7:e276, 2017.
85. Sun Y, Qiao L, Shen Y, Jiang P, Chen J, Ye X. Phytochemical profile and antioxidant activity of physiological drop of citrus fruits. *Journal of Food Science,* 78:C37–C42, 2013.
86. Miesan KH, Mohamed S. Flavonoid (myricetin, quercetin, kaempferol, luteolin, and apigenin) content of edible tropical plants. *J. Agric. Food Chem.* 49:3106–3112, 2001.
87. Goetz P. *Cimohamtrus limon* (L.) Burm. f. (Rutacées). Citronnier. *Phytotherapie.* 12:116–121, 2014.
88. García-Salas P, Gómez-Caravaca AM, Arráez-Román D, Segura-Carretero A, Guerra-Hernández E, García-Villanova B, et al. A. Influence of technological

- processes on phenolic compounds, organic acids, furanic derivatives, and antioxidant activity of whole-lemon powder. *Food Chem.* 141:869–878, 2013.
89. Wang YC, Chuang YC, Hsu HW. The flavonoid, carotenoid and pectin content in peels of citrus cultivated in Taiwan. *Food Chemistry.* 106:277-284, 2008.
 90. Caristi C, Bellocco E, Panzera V, Toscano G, Vadalà R, Leuzzi U. Flavonoids detection by HPLC-DAD-MS-MS in lemon juices from Sicilian cultivars. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 51(12);3528-3534, 2003.
 91. Gattuso G, Barreca D, Gargiulli C, Leuzzi U, Caristi C. Flavonoid composition of Citrus juices. *Molecules.* 12(8);1641-73, 2007.
 92. Mohanapriya M, Ramaswamy L, Rajendran R. Health and Medicinal Properties of Lemon (*Citrus Limonum*). *International Journal Of Ayurvedic And Herbal Medicine.* 3:1095-1100, 2013.
 93. Bhavsar SK, Joshi P, Shah MB, Santani DD. Investigation into Hepatoprotective Activity of Citrus limon. *Journal Pharmaceutical Biology.* 4:303-311, 2008.
 94. Morin B, Nichols LA, Zalasky KM, Davis JW, Manthey JA, Holland LJ, et al. The Citrus Flavonoids Hesperetin and Nobiletin Differentially Regulate Low Density Lipoprotein Receptor Gene Transcription in HepG2 Liver Cells. *J Nutr.* 138(7); 1274–1281, 2008.
 95. Alam MA, Subhan N, Rahman MM, Uddin SJ, Reza HM, Sarker SD. Effect of Citrus Flavonoids, Naringin and Naringenin, on Metabolic Syndrome and Their Mechanisms of Action. *Adv Nutr.* 5(4);404–417, 2014.
 96. Zobeiri M, Belwal T, Parvizi F, Naseri R, Farzaei MH, Nabavi SF, et al. Naringenin and its nano-formulations for fatty liver: cellular modes of action and clinical perspective. *Current Pharmaceutical Biotechnology.* 19:196–205, 2018.
 97. Jung UJ, Lee MK, Park YB, Kang MA, Choi MS. Effect of citrus flavonoids on lipid metabolism and glucose-regulating enzyme mRNA levels in type-2 diabetic mice. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* 38(7);1134-1145, 2006.
 98. Mimica-Dukić N, Popović M. Apiaceae Species. A promising sources of pharmacologically active compounds and *Petroselinum crispum*, *Apium graveolens* and *Pastinaca sativa* p. 132 133 In: Govil JN, Singh VK,

- editors. Recent Progress in Medicinal Plant Species: phytopharmacology and therapeutic values III, LLC. USA, Houston, TX, 2007.
99. Hostetler GL, Riedl KM, Schwartz SJ. Endogenous Enzymes, Heat, and pH Affect Flavone Profiles in Parsley (*Petroselinum crispum* var. *neapolitanum*) and Celery (*Apium graveolens*) during Juice Processing. *J Agric Food Chem.* 60:202– 208, 2012.
 100. Mahmood S, Hussain S, Malik F. Critique of medicinal conspicuousness of Parsley(*Petroselinum crispum*): a culinary herb of Mediterranean region. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences.* 27:193–202, 2014.
 101. Nair VY, Balakrishanan N, Antony Santiago JV. *Petroselinum crispum* extract attenuates hepatic steatosis in rats fed with fructose enriched diet. *Bratisl Lek Listy.* 116(9);547-53, 2015.
 102. Yanardağ R, Bolkent Ş, Tabakoğlu-Oğuz A, Özsoy-Saçan Ö. Effects of *Petroselinum crispum* Extract on Pancreatic B Cells and Blood Glucose of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Biol Pharm Bull.* 26(8);1206-10, 2003.
 103. Salehi B, Venditti A, Sharifi-Rad M, Kręgiel D, Sharifi-Rad J, Durazzo A, et al. The Therapeutic Potential of Apigenin. *Int J Mol Sci.* 20(6);1305, 2019.
 104. Panda S, Kar A. Apigenin (4',5,7-trihydroxyflavone) regulates hyperglycaemia, thyroid dysfunction and lipid peroxidation in alloxan-induced diabetic mice. *J. Pharm. Pharmacol.* 59:1543–1548, 2007.
 105. Özcan FÖ, Aldemir O, Karabulut B. Flavones (Apigenin, Luteolin, Chrysin) and Their Importance for Health. *Mellifera.* 20(1);16-27, 2020.
 106. Zhang X, Zhang QX, Wang X, Zhang L, Qu W, Bao B, et al. Dietary luteolin activates browning and thermogenesis in mice through an AMPK/PGC1 α pathway-mediated mechanism. *Int. J. Obes.* 40:1841–1849, 2016.
 107. Liu JF, Ma Y, Wang Y, Du ZY, Shen JK, Peng HL. Reduction of lipid accumulation in HepG2 Cells by luteolin is associated with activation of AMPK and Mitigation of oxidative stress. *Phytotherapy Research.* 25(4);588–596, 2011.
 108. Ferramosca A, Giacomo MD, Zara V. Antioxidant dietary approach in treatment of fatty liver: New insights and updates. *World J Gastroenterol.* 23(23);4146–4157, 2017.

109. Soliman HA, El-Desouky MA, Hozayen WG, Ahmed RR, Khaliefa AK . Hepatoprotective effects of parsley, basil, and chicory aqueous extracts against dexamethasone-induced in experimental rats. *J Intercult Ethnopharmacol.* 5(1);65–71, 2016.
110. Sá C, Oliveira AR, Machado C, Azevedo M, Pereira-Wilson C. Effects on Liver Lipid Metabolism of the Naturally Occurring Dietary Flavone Luteolin-7-glucoside. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015:647832, 2015.
111. Kwon EY, Kim SY, Choi MS. Luteolin-Enriched Artichoke Leaf Extract Alleviates the Metabolic Syndrome in Mice with High-Fat Diet-Induced Obesity. *Nutrients.* 10(8);979, 2018.
112. El Rabey HA, Al-Seen MN, Al-Ghamdi HB. Comparison between the Hypolipidemic Activity of Parsley and Carob in Hypercholesterolemic Male Rats. *Biomed Res Int.* 2017:3098745, 2017.
113. Bolkent S, Yanardag R, Ozsoy-Sacan O, Karabulut-Bulan O. Effects of parsley (*Petroselinum crispum*) on the liver of diabetic rats: a morphological and biochemical study .*Phytother Res.* 18(12);996-9, 2004.
114. Jung UJ, Cho YY, Choi MS. Apigenin Ameliorates Dyslipidemia, Hepatic Steatosis and Insulin Resistance by Modulating Metabolic and Transcriptional Profiles in the Liver of High-Fat Diet-Induced Obese Mice. *Nutrients.* 8(5);05, 2016.
115. Hiramitsu M, Shimada Y, Kuroyanagi J, Inoue T, Katagiri T, Zang L, et al. Eriocitrin ameliorates diet-induced hepatic steatosis with activation of mitochondrial biogenesis. *Sci Rep.* 4:3708, 2014.
116. Alam A, Kauter K, Brown L. Naringin Improves Diet-Induced Cardiovascular Dysfunction and Obesity in High Carbohydrate, High Fat Diet-Fed Rats. *Nutrients.* 5(3);637–650, 2013.
117. Ren B, Qin W, Wu F, Wang S, Pan C, Wang L, et al. Apigenin and naringenin regulate glucose and lipid metabolism, and ameliorate vascular dysfunction in type 2 diabetic rats. *Eur. J. Pharm.* 773:13–23, 2016.
118. Santiago JVA, Jayachitra J, Shenbagam M, Nalini N. Dietary d-limonene alleviates insulin resistance and oxidative stress-induced liver injury in high-fat diet and L-NAME-treated rats. *Eur J Nutr.* 51:57–68, 2012.

119. Millet F. Huiles essentielles et essence de citronnier (*Citrus limon* (L.) Burm. f.). *Phytotherapie* 12:89–97, 2014.
120. Jing L, Zhang Y, Fan S, Gu M, Guan Y, Lu X, Huang C, Zhou Z, et al. Preventive and ameliorating effects of citrus D-limonene on dyslipidemia and hyperglycemia in mice with high-fat diet-induced obesity. *Eur J Pharmacol.* 715(1-3);46-55, 2013.
121. Gentile D, Fornai M, Colucci R, Pellegrini C, Tirotta E, Benvenuti L, et al. The flavonoid compound apigenin prevents colonic inflammation and motor dysfunctions associated with high fat diet-induced obesity *PLoS One.* 13(4);e0195502, 2018.
122. Ono M, Fujimori K. Antiadipogenic effect of dietary apigenin through activation of AMPK in 3T3-L1 cells. *J Agric Food Chem.* 59(24);13346-52, 2011.
123. Fukuchi Y, Hiramitsu M, Okada M, Hayashi S, Nabeno Y, Osawa T, et al. Lemon Polyphenols Suppress Diet-induced Obesity by Up-Regulation of mRNA Levels of the Enzymes Involved in β -Oxidation in Mouse White Adipose Tissue. *J Clin Biochem Nutr.* 43(3);201–209, 2008.
124. Kim MJ, Hwang JH, Ko HJ, Na HB Kim JH. Lemon detox diet reduced body fat, insulin resistance, and serum hs-CRP level without hematological changes in overweight Korean women. *Nutr Res.* 35(5);409-20, 2015.
125. Chudnovskiy R, Thompson A, Tharp K, Hellerstein M, Napoli JL, Stahl A. Consumption of Clarified Grapefruit Juice Ameliorates High-Fat Diet Induced Insulin Resistance and Weight Gain in Mice. *PLoS One.* 9(10);e108408, 2014.

5. EKLER

Ek-1

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SUAMÇAMLICA HASTANESİ

Sayı : 175
Konu : Hatice Kübra BAYER

12.11.2019

T.C
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü

Enstitünüz Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı öğrencisi Hatice Kübra BAYER'in, Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından da onaylanmış olan, "**Obez Bireylerde Maydanoz ve Limon Suyunun NAFLD ve Obeziteye Olan Etkileri**" isimli tez çalışması kapsamındaki çalışmalarını, 11.11.2019-11.02.2020 tarihleri arasında kurumumuzda Beslenme ve Diyetetik Kliniğine başvuran hastalar ile gerçekleştirmeleri uygun görülmüştür.

Bilginize arz ederim.

Prof. Dr. Cihangir AKGÜN
Mesul Müdür



BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ (BGOF)

CALIŞMANIN ADI:

Obez bireylerde maydanoz ve limon suyunun NAFLD ve obeziteye olan etkileri

Aşağıda bilgileri yer almakta olan bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini, olası yararları ve risklerini ya da rahatsızlık verebilecek yönlerini anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer çalışmaya katılma kararı verirsiniz, **Çalışmaya Katılma Onayı** Formu'nu imzalayınız. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Çalışmaya katıldığınız için size herhangi bir ödeme yapılmayacak ya da sizden herhangi bir maddi katkı/malzeme katkısı istenmeyecektir.

CALIŞMANIN KONUSU VE AMACI:

Obez bireylerde maydanoz ve limon suyunun NAFLD ve obeziteye olan etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

ARAŞTIRMADA UYGULANACAK TEDAVİ:

Obez bireylere her sabah aç karnına maydanoz ve limon suyu verilecektir.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

GÖNÜLLÜYE UYGULANACAK ALTERNATİF YÖNTEMLER VE BUNLARIN OLASI YARAR VE RİSKLERİ:

Obez bireylere maydanoz ve limon suyu verilerek NAFLD ve obeziteye olan olumlu etkileri gözlemlenecektir. Uygun koşullarda ve dozda kullanımın bilinen herhangi bir riski görünmemektedir.

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAŞVURULACAK KİŞİLER:

ADI :
GÖREVİ :
TELEFON :

GÖNÜLLÜNÜN ARAŞTIRMAYA KATILIMININ SONA ERDİRİLMESİNİ GEREKTİRECEK DURUMLAR VEYA NEDENLER:

Beklenmeyen herhangi bir yan etki görüldüğünde hekime danışılarak katılım sona erdirilebilir.

ARAŞTIRMAYA KATILMASI BEKLENEN TAHMİNİ GÖNÜLLÜ SAYISI:
60 kişi

CALIŞMAYA KATILMA ONAYI

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Makul ölçüde hedeflenen yarar olmadığında durum hakkında ve araştırma konusuyla ilgili araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde zamanında bilgilendirileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllü Adı Soyadı:		Tarih ve İmza:
Vasi (var ise) Adı Soyadı:		Tarih ve İmza:
Görüşme Tanığı Adı Soyadı:		Tarih ve İmza:
Araştırmacı Adı Soyadı:		Tarih ve İmza:

6. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.55987
Konu : Etik Kurulu Kararı

10/10/2019

Sayın Hatice Kübra BAYER

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Obez Bireylerde Maydanoz ve Limon Suyunun NAFLD ve Obeziteye Olan Etkileri” isimli başvurunuz incelenmiş olup etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Ek:
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 10.10.2019 tarihinde e-imzalanmıştır.
Evrağımızı <https://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden 84BDBCFA2 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi

Kavacık Mah. Ekinciler Cad. No.19 Kavacık Kavşağı - Beykoz
34810 İstanbul

Tel: 444 85 44
İnternet: www.medipol.edu.tr
Ayrıntılı Bilgi İçin : bilgi@medipol.edu.tr

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Obez Bireylerde Maydanoz ve Limon Suyunun NAFLD ve Obeziteye Olan Etkileri			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Hatice Kübra BAYER			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Diyetisyen			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU**

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
Karar Bilgileri	Karar No: 742		Tarih: 09/10/2019	
Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.				

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Mete ÜNGÖR	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Hikmet ÜÇİŞİK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Toplantıda Bulunma

7. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Hatice Kübra	Soyadı	BAYER
Doğum Yeri	Van	Doğum Tarihi	06.08.1994
Uyruğu	T.C.	TC Kimlik No	
E-mail	hkbayer@outlook.com	Tel	05412960534

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	İstanbul Medipol Üniversitesi	
Lisans	İstanbul Medipol Üniversitesi	2017
Lise	Erdem Anadolu Lisesi	2012

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)
1. Diyetisyen	İstanbul Çamlıca Medipol Hastanesi	2018-2020

Yabancı Dil

Yabancı Diller	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma	Yökdil Puanı
İngilizce	İyi	Orta	Orta	60

ALES Sınav Sonucu

Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
70	72	75

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
Word	İyi
Excel	İyi
Power-Point	İyi