

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HEPATOSTEATOZLU OBEZ HASTALARDA ENERJİ VE
İLERİ GLUKASYON SON ÜRÜN İÇERİĞİ AZALTILMIŞ
DİYETLERİN İNFLAMASYON VE BİYOKİMYASAL
BULGULAR ÜZERİNE ETKİSİ**

Uzm. Dyt. Nur Bengü ERDEM

**Beslenme ve Diyetetik Programı
DOKTORA TEZİ**

**ANKARA
2024**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HEPATOSTEATOZLU OBEZ HASTALARDA ENERJİ VE
İLERİ GLUKASYON SON ÜRÜN İÇERİĞİ AZALTILMIŞ
DİYETLERİN İNFLAMASYON VE BİYOKİMYASAL
BULGULAR ÜZERİNE ETKİSİ**

Uzm. Dyt. Nur Bengü ERDEM

**Beslenme ve Diyetetik Programı
DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mehmet FİSUNOĞLU**

**ANKARA
2024**

ONAY SAYFASI

HEPATOSTEATOZLU OBEZ HASTALARDA ENERJİ VE İLERİ GLİKASYON SON ÜRÜN İÇERİĞİ AZALTILMIŞ DİYETLERİN İNFLAMASYON VE BİYOKİMYASAL BULGULAR ÜZERİNE ETKİSİ

Öğrencinin Adı ve Soyadı: Nur Bengü ERDEM

Danışman: Doç. Dr. Mehmet FİSUNOĞLU

Bu tez çalışması 9 Ağustos 2024 tarihinde jürimiz tarafından "Beslenme ve Diyetetik Programı" nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: *Prof. Dr. Seyit MERCANLIGİL*
Uluslararası Kıbrıs Üniversitesi

Üye: *Prof. Dr. Makbule GEZMEN KARADAĞ*
Gazi Üniversitesi

Üye: *Prof. Dr. Mevlüde KIZIL*
Hacettepe Üniversitesi

Üye: *Doç. Dr. Zeynep GÖKTAŞ*
Hacettepe Üniversitesi

Üye: *Dr. Öğr. Üyesi Fatma ILGAZ*
Hacettepe Üniversitesi

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

04 Eylül 2024

Prof. Dr. Müge YEMİŞÇİ ÖZKAN
Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan *“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”* kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

04 /09/2024

Nur Bengü ERDEM

¹*“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”*

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.

Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

* Tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.**

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Doç. Dr. Mehmet FİSUNOĞLU danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Uzm. Dyt. Nur Bengü ERDEM

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince tez çalışmamın planlanmasında, yürütülmesinde yol gösteren ve tamamlanmasına kadar olan süreçte her aşamada bilgi, tecrübeleri ve hoşgörüsüyle bana destek olan danışmanım Sayın Doç. Dr. Mehmet Fisunoğlu'na,

Tez izleme komitesinde yer alan ve tez çalışmama katkı sağlayan Sayın Doç. Dr. Zeynep Göktaş'a ve Sayın Prof. Dr. Alev Keser'e,

Çalışmamın planlamasında ve veri toplama aşamasında yardımlarını esirgemeyen Hacettepe Üniversitesi Gastroenteroloji Anabilim Dalından Sayın Prof. Dr. Hatice Yasemin Balaban'a, İç Hastalıkları Anabilim Dalından Sayın Prof. Dr. Gülay Sain Güven'e ve Radyoloji Anabilim Dalından Sayın Prof. Dr. İlkay İdilman'a,

Veri toplama aşamasında yardımcı olan ve çalışma sırasında desteklerini esirgemeyen Sayın Uzm. Dr. Tevhide Şahin'e,

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan her daim bana güç veren ve desteklerini esirgemeyen kardeşim Ali Kerem Erdem, annem Gülümser Erdem ve babam Muharrem Erdem'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Erdem N.B., Hepatosteatozlu Obez Hastalarda Enerji ve İleri Glukasyon Son Ürün İçeriği Azaltılmış Diyetlerin İnflamasyon ve Biyokimyasal Bulgular Üzerine Etkisi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Programı Doktora Tezi, Ankara, 2024. Bu çalışmanın amacı hepatosteatozlu obez bireylerde enerjisi azaltılmış az yağlı ve az kolesterollü diyetin ve ek olarak kuru ısıda pişirme yöntemleri yerine, nemli ısıda pişirme yöntemlerinin kullanımı tavsiye edilerek enerji ve AGE içeriği azaltılmış az yağlı ve az kolesterollü diyetin serum AGE düzeylerine, antropometrik ölçümler ile inflamasyon ve kan biyokimyasal bulgular üzerine etkilerini incelemektir. Çalışmada hepatosteatozlu bireyler iki gruba ayrılarak enerjisi azaltılmış az yağlı az kolesterollü diyet tedavisi (standart diyet-grup SD:12) ile enerjisi ve AGE içeriği azaltılmış az yağlı ve az kolesterollü diyet tedavisi (düşük AGE içerikli standart diyet- grup DASD:12) 12 hafta süresince uygulanmıştır. Bireylerin ayda bir sıklıkla kan basıncı, vücut ağırlığı, vücut kompozisyonları ölçülmüş ve antropometrik ölçümleri alınmıştır. Çalışma sonunda her iki grupta da BKİ, vücut yağ kütlesi, bel çevresi gibi antropometrik ölçüm değerlerlerinde anlamlı düzeyde azalma görülmüştür ($p<0,05$). Hepatosteatozlu bireylerin çalışma sonunda karaciğer yağlanma dereceleri hekim tarafından ultrason ile değerlendirildiğinde, çalışma başına kıyasla grup SD'de 4 kişi grup DASD'da ise 3 kişide yağlanmanın olmadığı belirlenmiştir. Çalışma sonunda grup DASD'da CML düzeylerindeki azalma yüzdelerinin grup SD'ye göre daha fazla olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Grupların çalışma sonunda CML ve sRAGE düzeylerinde farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). TNF- α düzeylerinin grup DASD'da çalışma sonunda azaldığı ($p=0,02$) ve bu sonucun grup SD'ye kıyasla daha düşük olduğu belirlenmiştir ($p=0,033$). Hepatosteatozlu bireylerde pişirme yöntemlerinde yapılacak değişiklik ile AGE içeriği azaltılmış diyet tedavisinin hastalık üzerinde olumlu etkilerin gözlenebilmesi için daha fazla çalışma gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Hepatosteatoz, diyet, AGE, sRAGE, inflamasyon.

ABSTRACT

Erdem N.B., The Effects of Energy and Advanced Glycation End-Product Reduced Diets on Inflammation and Biochemical Markers in Obese Patients with Hepatosteatosi, Hacettepe University Graduate School Health Sciences Department of Nutrition and Dietetics, Doctor of Philosophy Thesis, Ankara, 2024. Aim of this study is to investigate the effects of low-fat, low-cholesterol diet with energy reduced and a low-fat, low-cholesterol diet with energy and AGE reduced diet by recommending moist-heat cooking methods instead of dry-heat cooking methods on serum AGE levels, anthropometric measurements, inflammation and blood biochemical markers in obese individuals with hepatosteatosi. Individuals with diagnosed hepatosteatosi were divided into two groups; group LFSA (low-fat standard AGE diet; n=12) and group LFLA (low fat and low AGE diet; n=12) receiving treatments including energy and fat reduced low cholesterol diet and energy, AGE and fat reduced low cholesterol diet for 12 weeks in this study. Individuals' blood pressure, body weight, and body composition were measured once a month and anthropometric measurements were taken. Significant reduction was observed in anthropometric measurements such as body fat mass, waist circumference and BMI in both groups at the end of the study ($p<0,05$). When the degree of liver steatosi participants were evaluated with ultrasound by physician, hepatic remission observed in 4 individuals in group LFSA and 3 individuals in group LFLA at the end of the study. The percentage decrease in CML levels were found to be significantly higher in group LFLA than in group LFSA at the end of study ($p<0,05$). It was determined that there was no difference in CML and sRAGE levels of the groups at the end of study ($p>0,05$). TNF- α levels reduced in group LFLA ($p=0,02$) at the end of study and this value was statistically lower than group LFSA ($p=0,033$). Further studies are required to observe the positive effects of dietary treatment with reduced AGE content on the disease by changing the cooking methods in individuals with hepatosteatosi.

Key words: Hepatosteatosi, diet, AGE, sRAGE, inflammation.

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|------|
| ONAY SAYFASI | iii |
| YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI | iv |
| ETİK BEYAN | v |
| TEŞEKKÜR | vi |
| ÖZET | vii |
| ABSTRACT | viii |
| İÇİNDEKİLER | ix |
| SİMGELER VE KISALTMALAR | xii |
| ŞEKİLLER | xiv |
| TABLolar | xv |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 1.1. Kuramsal Yaklaşımlar | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 4 |
| 2.1. Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı | 4 |
| 2.2. Tanı ve Değerlendirme Yöntemleri | 5 |
| 2.2.1. Laboratuvar Testleri | 6 |
| 2.2.2. Noninvaziv Skorlama Testleri | 6 |
| 2.2.3. Görüntüleme Yöntemleri | 7 |
| 2.2.4. Biyopsi | 8 |
| 2.3. Hepatosteatoz | 8 |
| 2.3.1. Obezite ve Adipoz Doku | 10 |
| 2.3.2. İnsülin Direnci | 12 |
| 2.3.3. Bağırsak Mikrobiyotası | 14 |
| 2.3.4. Beslenme Alışkanlıkları | 15 |
| 2.4. İleri Glukasyon Son Ürünleri (AGE) | 20 |
| 2.4.1. Kromotografik Yöntemler | 21 |
| 2.4.2. Elisa Yöntemi | 21 |
| 2.4.3. Diyet İleri Glukasyon Son Ürünleri | 22 |
| 2.5. İleri Glukasyon Son Ürünleri ve Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı | 26 |
| 2.6. Hepatosteatozun Tedavisi | 28 |

| | |
|--|-----|
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 31 |
| 3.1. Çalışma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi | 31 |
| 3.2. Araştırma Genel Planı | 32 |
| 3.2.1. Antropometrik Ölçümler | 35 |
| 3.2.2. Bazal Metabolik Hız ve Fiziksel Aktivite Düzeylerinin Hesaplanması | 36 |
| 3.2.3. Bireylere Uygulanan Diyet Tedavisinin İçeriği | 37 |
| 3.2.4. Biyokimyasal Parametreler | 38 |
| 3.2.5. Serum AGE ve İnflamatuar Parametre Analizi | 39 |
| 3.3. İstatistiksel Analizler | 40 |
| 4. BULGULAR | 41 |
| 4.1. Bireylerin Genel Özellikleri | 41 |
| 4.2. Bireylerin Beslenme ve Fiziksel Aktivite Alışkanlıkları | 42 |
| 4.3. Bireylerin Enerji, AGE ve Besin Ögesi Alımları | 45 |
| 4.4. Bireylerin Antropometrik Ölçümleri | 53 |
| 4.5. Bireylerin Çalışma Süresince Karaciğerlerindeki Yağlanma Derecesi Durumları | 57 |
| 4.6. Bireylerin Biyokimyasal Bulguları | 57 |
| 5. TARTIŞMA | 69 |
| 5.1. Bireylerin Sosyodemografik Özellikleri | 69 |
| 5.2. Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları | 70 |
| 5.3. Diyet Tedavisinin Bireylerde Antropometrik Ölçümler ve Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi | 71 |
| 5.4. Bireylerin Karaciğerlerindeki Yağlanma Derecesi Durumları | 86 |
| 5.5. Bireylerin Enerji, AGE ve Besin Ögesi Alımları | 87 |
| 6. SONUÇ ve ÖNERİLER | 90 |
| 6.1. Sonuçlar | 90 |
| 6.2. Öneriler | 91 |
| 7. KAYNAKLAR | 93 |
| 8. EKLER | 110 |
| EK-1: Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul İzni | |
| EK-2: Aydınlatılmış Onam Formu | |
| EK-3: Anket Formu | |

EK-4: Enerjisi azaltılmış az yağlı ve az kolesterollü standart AGE içerikli diyet

EK-5: Enerjisi ve AGE İçeriği Azaltılmış Az Yağlı ve Az Kolesterollü Diyet

EK-6: Çalışma Defteri Sayfası

EK-7: Kit Protokolleri

EK-8: Tez Çalışması Orijinallik Raporu

EK-9: Dijital Makbuz

9. ÖZGEÇMİŞ

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|----------------|--|
| AASLD | Amerikan Karaciğer Derneği (American Association For The Study of Liver Diseases) |
| AGA | Amerikan Gastroenteroloji Derneği (American Gastroenterological Association) |
| AGE | İleri Glukasyon Son Ürünleri (Advanced Glycation End Products) |
| AGER1 | İleri Glikasyon Son Ürünleri reseptör 1 (Advanced Glycated End-Product Receptor 1) |
| ALP | Alkale Fosfataz |
| ALT | Alanin Aminotransferaz |
| AST | Aspartat Aminotransferaz |
| BİA | Bioelektrik İmpedans Analizi |
| BKİ | Beden Kütle İndeksi |
| BMH | Bazal Metabolizma Hızı |
| BT | Bilgisayarlı tomografi |
| CEL | N-Karboksietil Lizin |
| CML | N-Karboksimetil Lizin |
| ÇDYA | Çoklu Doymamış Yağ Asitleri |
| EASL | Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği |
| ESPEN | Avrupa Klinik Nutrisyon ve Metabolizma Derneği |
| FIB-4 | Fibroz 4 skoru |
| GGT | Gamma Glutamil Transferaz |
| HDL | Yüksek Dansiteli Lipoprotein |
| HOMA-IR | Homeostatik Değerlendirme Modeli-İnsülin Direnci |
| HPLC | Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi |
| IL-6 | İnterlökin-6 |
| INR | Uluslararası normalizasyon oranı |
| Ku | Kilo ünite |
| LC-MS | Sıvı Kromatografisi Kütle Spektrofotometresi |
| LDL | Düşük Dansiteli Lipoprotein |
| MASH | Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatit |
| MASLD | Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı |

| | |
|----------------------------------|---|
| MR | Manyetik Rezonans |
| NF-κB | Nükleer Faktör- Kappa B |
| PAL | Fiziksel Aktivite Düzeyi |
| PAR | Fiziksel Aktivite Kat Sayıları |
| PPAR- α | Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptörü- alfa |
| PPAR- γ | Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptörü- gama |
| RAGE | İleri glikasyon Son ürünleri Reseptörleri (Receptor for Advanced Glycation End Products) |
| ROS | Reaktif Oksijen Türleri (Reactive Oxygen Species) |
| sRAGE | Çözünabilir İleri Glikasyon Son Ürünleri Reseptörü (Soluble Receptor for Advanced Glycation End-Products) |
| SREBP-1c | Sterol Düzenleyici Eleman Bağlayıcı Protein-1c (Sterol regulatory element binding protein-1c) |
| TDYA | Tekli Doymamış Yağ Asitleri |
| TNF-α | Tümör Nekroz Faktörü - α |
| VLDL | Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein |
| WHO | Dünya Sağlık Örgütü |

ŞEKİLLER

| Şekil | | Sayfa |
|-------|---|-------|
| 3.1. | Çalışma akış planı | 33 |
| 4.1. | Grupların çalışma süresince diyet AGE alım miktarlarındaki yüzde değişim. | 50 |
| 4.2. | Grupların çalışma süresince vücut ağırlığındaki yüzde değişim. | 55 |
| 4.3. | Grupların CML düzeylerindeki yüzde değişim. | 60 |
| 4.4. | Grupların sRAGE düzeylerindeki yüzde değişim. | 60 |
| 4.5. | Grupların TNF- α düzeylerindeki yüzde değişim. | 61 |

TABLOLAR

| Tablo | Sayfa |
|---|--------------|
| 2.1. MASLD tanısı için kardiyometabolik risk faktörleri | 5 |
| 2.2. Sekonder hepatosteatozun nedenleri | 9 |
| 2.3. Besinlerin AGE içeriklerine göre sınıflandırılması | 23 |
| 2.4. Uluslararası rehberlerin hepatosteatoz tedavisinde beslenme ve fiziksel aktivite önerileri | 29 |
| 3.1. Bireylerin BKİ değerlerinin sınıflandırılması | 35 |
| 3.2. FAO/WHO/UNU/UNU-2001 formülüne göre BMH hesaplanması | 36 |
| 3.3. PAL değerlerine göre fiziksel aktivitenin sınıflandırılması | 37 |
| 4.1. Bireylerin gruplara göre genel özelliklerinin dağılımı | 41 |
| 4.2. Çalışma öncesi grupların beslenme alışkanlıkları | 42 |
| 4.3. Bireylerin gruplara göre kullandıkları pişirme yöntemlerinin değerlendirilmesi. | 43 |
| 4.4. Grupların fiziksel aktivite kayıtlarına göre PAL değerleri ve fiziksel aktivite türleri için geçirdikleri süre | 44 |
| 4.5. Grupların diyetle enerji, AGE ve makro besin ögesi alımlarının medyan değerleri | 46 |
| 4.6. Grupların diyetle mikro besin ögeleri alımının medyan değerleri | 48 |
| 4.7. Grupların çalışma süresince enerji ve makrobesin ögesi alım miktarlarındaki değişimleri (%) | 51 |
| 4.8. Grupların çalışma süresince diyet tedavisine uyumları | 52 |
| 4.9. Grupların çalışma süresince BKİ sınıflandırılmasına göre dağılımları | 53 |
| 4.10. Grupların çalışma başı ve sonundaki BKİ, kan basıncı, BMH ve antropometrik ölçüm değerleri | 54 |
| 4.11. Grupların çalışma süresince antropometrik ölçümlerinin değişimi (%) | 56 |
| 4.12. Grupların çalışma süresince karaciğerlerindeki yağlanma durumları. | 57 |
| 4.13. Grupların çalışma başı ve sonundaki biyokimyasal bulguları | 59 |
| 4.14. Grupların CML düzeyleri ile antropometrik ölçümler ve biyokimyasal bulgular arasındaki ilişki. | 62 |
| 4.15. Grupların CML düzeyleri ile enerji, AGE ve besin ögeleri alımındaki ilişki. | 63 |
| 4.16. Grupların sRAGE düzeyleri antropometrik ölçümler, kan basıncı ve biyokimyasal bulgular arasındaki ilişki. | 64 |
| 4.17. Grupların sRAGE düzeyleri ile enerji, AGE ve besin ögeleri alımındaki ilişki | 65 |

- 4.18.** Grupların CML/sRAGE oranı ile biyokimyasal bulgular arasındaki ilişki 66
- 4.19.** Grupların TNF- α düzeyleri ile antropometrik ölçümler ve biyokimyasal bulgular arasındaki ilişki 67
- 4.20.** Grupların TNF- α düzeyleri ile enerji, AGE ve besin öğeleri alımındaki ilişki 68

1. GİRİŞ

1.1. Kuramsal Yaklaşımlar

Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD) dünya genelinde kronik karaciğer hastalıklarının önde gelen nedenlerinden biridir (1, 2). Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemi gibi mortalite ve morbidite riski yüksek çok sayıda hastalıkla ilişkili olması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olarak gösterilmektedir (3).

Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığının prevalansı ve insidansı dünya genelinde hızla artmaktadır (4). Hastalığın dünya genelinde bir milyar kişiyi etkilediği tahmin edilmekte ve 2030 yılına kadar karaciğer transplantasyonunun en yaygın nedenlerinden biri olması beklenmektedir (5, 6). Mevcut verilere göre, 2030 yılına kadar dünyada MASLD insidansının 101 milyon olacağı tahmin edilmektedir (7). Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı prevalansında coğrafi bölgelere göre farklılık görülmektedir. Ortadoğuda %31,8, Güney Amerika'da %30,4, Afrika'da %13, Güney Asya'da ise %42 olduğu ve genel popülasyonda global prevalansın yaklaşık %25 olduğu tahmin edilmektedir (8). Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatit prevalansının ise dünya genelinde %3-4 olduğu tahmin edilmektedir (6). Ülkemizde ise 2007-2016 yılları arasında 8 şehirde hastaneye başvuran 8210 hasta değerlendirilerek MASLD prevalansı incelenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre 2007-2010 yılları arasında MASLD prevalansının %43,5, 2014-2016 yılları arasında ise %53,1 olduğu belirlenmiştir (9). Son 30 yıl içerisinde MASLD prevalansında ciddi bir artış olduğu gözlemlenmiş ve sağlık sistemi üzerindeki yükü artmıştır (10). Bu durum MASLD'ı sosyoekonomik yüke neden olan global bir halk sağlığı problemi haline getirmiştir (6, 10).

Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı; dislipidemi, santral obezite, hipertansiyon ve insülin direncini içeren metabolik sendromun hepatik yansıması olarak görülmektedir. Hastalığın oluşumunda yaşam tarzı ve genetik etmenler rol oynamaktadır (11). Batı tipi diyetler sedanter yaşam ve obezite hastalığın oluşum nedenleri arasında yer almaktadır (2). Diyetle enerji ve yağ alımındaki artış MASLD oluşumuyla ilgili beslenme kaynaklı majör risk

faktörlerindedir (12). Hastalığın tedavisinde kanıtlanmış bir ilaç tedavisi bulunmamaktadır. Diyet ve egzersizle birlikte ağırlık kaybını içeren yaşam tarzı müdahaleleri hastalığın tedavisinde önerilmektedir (4, 13). Enerji alımının kısıtlanması ve makro besin ögesinde yapılan değişiklikler MASLD'ın beslenme tedavisinde yer alan temel bileşenlerdir, ancak pişirme yöntemlerinde yapılacak değişimin hepatosteatoz tedavisine etkisi bilinmemektedir (14).

İleri glukasyon son ürünleri (AGE) prooksidan ve patojenik bileşiklerdir, vücutta endojen olarak fizyolojik süreçler sonucunda üretilebildiği gibi aynı zamanda besinler ve besinlere uygulanan pişirme yöntemleri sonucunda egzojen olarak diyetle alınmaktadır (15). Besinlere uygulanan pişirme yöntemleri AGE oluşum miktarını ve hızını etkilemektedir. Kuru ısıda pişirme yöntemleri, nemli ısıda pişirme yöntemlerine kıyasla besinlerde daha fazla AGE oluşumuna neden olmaktadır (16).

Diyetle alınan egzojen AGE, endojen AGE ile birlikte vücutta oksidan ve inflamatuvar öncüsü olarak görev almaktadır (17). İleri glukasyon son ürünleri vücuttaki etkinliklerini çok sayıda reseptör aracılığıyla gerçekleştirmektedir. İleri glukasyon son ürünleri reseptörü (RAGE), AGE'nin etkileşime girdiği reseptörlerden biridir. İleri glukasyon son ürünleri reseptörünün aktivasyonu çok sayıda sinyalizasyon yolağını uyararak reaktif oksijen türleri (ROS) üretimine, RAGE ekspresyonuna, nükleer faktör- kappa B (NF-κB) yolağının uyarılmasına ve tümör nekroz faktörü (TNF)-α gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimine neden olmaktadır (18).

Diyetle yüksek AGE alımının hepatositlerdeki AGE seviyelerini ve karaciğer hasarını arttırdığı, AGE/RAGE aktivasyonu aracılığıyla TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini ve seviyesini yükselttiği sonrasında oksidatif stresin artışına neden olduğu belirtilmiştir (19, 20). Diyetle AGE alımının serum AGE seviyelerini etkilediği belirtilmektedir (21). Hepatosteatozlu bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla AGE seviyelerinin yükseldiği bulunmuştur (22). Pişirme yöntemlerinde yapılacak değişiklik ile diyetin AGE içeriği düşürülerek, AGE içeriği yüksek diyetlerin vücutta neden olabileceği zararın azaltılabileceği belirtilmektedir. Diyabetli ve obez bireylerde AGE içeriği azaltılmış diyetlerin serum AGE düzeylerinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (23, 24). Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı olan bireylerde diyetle yüksek AGE alımının hastalığın oluşum riskini arttırdığı bildirilmiştir (25). Literatürde hepatosteatozlu bireylerde AGE düzeyleri incelenmiş

ancak, diyet müdahalesi ile birlikte pişirme yöntemlerinde değişiklik yapılarak, enerji ve AGE içeriği azaltılmış diyetlerin serum AGE düzeyleri, inflamasyon ile biyokimyasal bulgular üzerine etkisi incelenmemiştir (19, 22, 26).

Amaç ve Varsayım

Bu çalışmanın amacı hepatosteatozlu obez bireylerde enerjisi azaltılmış az yağlı ve az kolesterollü diyetin ve ek olarak kuru ısıda pişirme yöntemleri yerine; nemli ısıda pişirme yöntemlerinin kullanımını tavsiye edilerek enerji ve AGE içeriği azaltılmış az yağlı ve az kolesterollü diyetin serum AGE düzeylerine, antropometrik ölçümler ile, inflamasyon ve kan biyokimyasal bulgular üzerine etkilerini saptamaktır.

Varsayımlar

1) Enerjisi ve AGE içeriği azaltılmış az yağlı ve az kolesterollü diyet tedavisi alan bireylerde sRAGE düzeylerindeki artış sadece enerjisi azaltılmış az yağlı ve az kolesterollü diyet tedavisi alan bireylere kıyasla daha fazladır.

2) Enerjisi ve AGE içeriği azaltılmış az yağlı ve az kolesterollü diyet tedavisi alan bireylerde serum CML düzeyleri sadece enerjisi azaltılmış az yağlı ve az kolesterollü diyet tedavisi alan bireylere kıyasla daha çok azalır.

3) Enerjisi azaltılmış az yağlı ve az kolesterollü diyet ile enerjisi ve AGE içeriği azaltılmış az yağlı ve az kolesterollü diyet tedavisi alan her iki gruptaki bireylerin serum CML düzeyleri azalır.

4) Enerjisi azaltılmış az yağlı ve az kolesterollü diyet ile enerjisi ve AGE içeriği azaltılmış az yağlı ve az kolesterollü diyet tedavisi alan her iki gruptaki bireylerin sRAGE düzeyleri artar.

5) Diyet tedavisi alan her iki gruptaki bireylerde vücut ağırlığı, bel çevresi gibi antropometrik ölçüm değerleri azalır.

6) Diyet tedavisi her iki gruptaki bireylerde alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gamma glutamil transferaz (GGT) gibi karaciğer enzimlerinde azalmaya neden olur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı

Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı hepatositlerin %5'inden fazlasında ikincil nedenlere bağlı veya devam eden ya da yakın döneme kadar yüksek miktarda alkol tüketimi olmayan bireylerde yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır (27). Uluslararası rehberler tarafından günlük alkol tüketimi MASLD tanısının konulması açısından kadınlar için 20g, erkekler için ise 30g olarak ifade edilmektedir. Bu miktarların üstünde alkol tüketen bireylerde hastalık dışlanmaktadır (4,5). Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı basit yağlanma olan steatozdan, Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatit (MASH)'e, fibroz, siroz ve hepatoselüler kansere kadar uzanan yağlı karaciğer hastalığını kapsamaktadır (2, 27). Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatit hepatosteatoza göre hastalığın daha şiddetli bir formu olup, siroz ve hepatoselüler kansere ilerleme riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (28). Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı olan bireylerin %20-25'inde hastalığın MASH'e ilerlediği bildirilmektedir (6).

Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı dünya genelinde kronik karaciğer hastalıklarının en yaygın nedenlerinden biri haline gelmiştir. Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığının karaciğer nakli bekleyen hepatoselüler kanserlerin oluşumunda etki gösteren nedenlerden biri olduğu bildirilmiştir (29). Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatit olan hastalarda 10 yıl içerisinde siroz oluşum riski gözlenebileceği siroz oluşan MASH'li hastaların ise %8,6'sında hepatoselüler kanser görüldüğü bildirilmiştir (10) Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı; ayrıca kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabet olmak üzere birçok metabolik hastalık için de risk faktörüdür (30).

Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı obezite, insülin direnci, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi metabolik sendromun patolojilerini içerdiğinden metabolik sendromun hepatik yansıması olduğu düşünülmektedir (31). İkincil bir nedene bağlı olmayan hepatosteatoz varlığında kardiyometabolik risk faktörlerinden birinin bulunması yetişkinlerde ve çocuklarda MASLD tanısını doğrulamaktadır (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. MASLD tanısı için kardiyometabolik risk faktörleri (1).

| Yetişkin kriterleri | Pediyatrik kriterler |
|--|---|
| 5 kriterden en az 1'i | 5 kriterden en az 1'i |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ BKİ $\geq 25 \text{kg/m}^2$ [23 Asya veya Bel çevresi için erkeklerde ≥ 94 kadınlarda ise $\geq 80 \text{cm}$ ▪ Açlık kan glukozu için 5.6mmol/L [100mg/dL] veya yükleme sonrası 2. Saatte kan glikoz seviyelerinin $\geq 7.8 \text{mmol/L}$ [$\geq 140 \text{mg/dL}$] veya HbA1C için $\geq 5.7 \text{mmol/L}$ [39mmol/L] veya tip 2 diyabetli olmak veya tip2 diyabet tedavisi alıyor olmak ▪ Kan basıncı için $\geq 130/85 \text{mmHg}$ veya antihipertansif ilaç tedavisi alıyor olmak ▪ Plazma trigliserid seviyesi için $\geq 1.70 \text{mmol/L}$ [150mg veya lipid düşürücü tedavi alıyor olmak ▪ Plazma HDL-kolesterol seviyesi için erkeklerde $\leq 1 \text{mmol/L}$ [40mg/dL] ve kadınlarda $\leq 1.3 \text{mmol/L}$ [50mg/dL] veya lipid düşürücü tedavi alıyor olmak | <ul style="list-style-type: none"> ▪ BKİ yaşa göre cinsiyet için ≥ 85 persentil [BKİ z skoru $\geq +1$] veya bel çevresi için > 95 persentil veya etnik kökene göre düzeltilmiş eşdeğer ▪ Açlık kan glukozu için 5.6mmol/L [100mg/dL] veya serum glikozu için 11.1mmol/L [$\geq 200 \text{mg/dL}$] veya yükleme sonrası 2. Saatte kan glikoz seviyelerinin $\geq 7.8 \text{mmol/L}$ [$\geq 140 \text{mg/dL}$] veya HbA1C için $\geq 5.7 \text{mmol/L}$ [39mmol/L] veya tip2 diyabet tanısı alan/edilmiş veya tip2 diyabet tedavisi alıyor olmak ▪ Kan basıncı < 13 yaş için, Kan basıncı ≥ 95 persentil veya $\geq 130/80 \text{mm Hg}$ veya spesifik antihipertansif ilaç tedavisi alıyor olmak ▪ Plazma trigliserid seviyesi < 10 yaş için $\geq 1.15 \text{mmol/L}$ (100mg/dL); ≥ 10 yaş için $\geq 1.7 \text{mmol/L}$ [150mg/dL] veya lipid düşürücü tedavi alıyor olmak ▪ Plazma HDL-kolesterol seviyesi için $\leq 1 \text{mmol/L}$ [$\leq 40 \text{mg/dL}$] veya lipid düşürücü tedavi alıyor olmak |

BKİ: Beden kütle indeksi, HDL: Düşük dansiteli lipoprotein.

2.2. Tanı ve Değerlendirme Yöntemleri

Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığının belirlenmesinde invaziv ve noninvaziv tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Kullanılan tanı yöntemleri hastalık açısından riskli bireylerin belirlenmesi, hastalığın prognozunun izlenmesi ve hepatosteatozlu bireylerde tedavinin etkinliğinin takip edilmesi açısından önem taşımaktadır (32). Laboratuvar testleri, noninvaziv skorlama testleri, görüntüleme yöntemleri, noninvaziv tanı yöntemleri arasında yer alırken, karaciğer biyopsisi ise hastalığın tanısında kullanılan invaziv yöntemdir (4).

2.2.1. Laboratuvar Testleri

Hepatosteatozlu bireylerde laboratuvar testleri yapıldığı zaman ALT, AST, GGT gibi karaciğer aminotransferaz enzimlerinde hafif ve orta düzeyde yükselme görülmektedir. Ancak aminotransferaz seviyeleri MASLD'lı hastalarda her zaman belirgin bir yüksek seviyede görülmemekle birlikte normal aralıkta olabileceği de belirtilmektedir (33). Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı olan bireylerde ALT seviyesindeki yükselme AST'ye kıyasla daha yaygın görülmektedir. ALT seviyeleri MASH'li bireylerde hepatosteatozlu bireylere kıyasla daha yüksek olma eğilimindedir. MASH'li bireylerin yaklaşık %80'i yüksek ALT ve AST seviyeleri aracılığıyla tanı almaktadır. (34). Görüntüleme yöntemlerine kıyasla daha düşük duyarlılığa sahip olmalarına rağmen, aminotransferaz enzimler karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde yaygın bir şekilde kullanılan yöntemlerden biridir. Yüksek serum ferritin seviyeleri, ALP, pıhtılaşma faktörleri, albümin ve bilirubin de hastalığın tanısında yararlanılan laboratuvar bulgularındandır (35). Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı olan bireylerde ALP seviyelerinin normal sınırların üstünde ve üst sınır değerlerinin 2-3 kat yüksek düzeylere ulaşabildiği bildirilmiştir. Kronik karaciğer hastalığı olan kişilerde de albümin ve bilirubin seviyelerinde yükselmeler olduğu saptanmıştır (36).

2.2.2. Noninvaziv Skorlama Testleri

Laboratuvar testlerinin yanı sıra çok sayıda noninvaziv skorlama testi de hepatosteatoz tanısı, derecelendirilmesi, MASH'in ve fibrozun varlığının tespit edilmesinde kullanılmaktadır. AST/ALT oranı, Fibroz 4 skoru, AST platelet oran indeksi kullanılan noninvaziv skorlama testlerinden bazılarıdır (37). Bu testler hastalık durumuna karar vermek için yaygın olarak değerlendirilen klinik değişkenleri, laboratuvar testlerini, inflamatuvar ve oksidatif stres belirteçleri gibi biyobelirteçler ile entegre tahmin edici modeller olarak bilinmektedir. Ancak bu yöntemler biyopsiyle elde edilen histolojik değerlendirmeye kıyasla daha az kesinlik göstermektedir (38). Noninvaziv skorlama testlerinden yararlanılarak steatozun varlığını tahmin edilmekte, şiddeti ise belirlenmemektedir (32).

2.2.3. Görüntüleme Yöntemleri

Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı ve MASH gibi karaciğer hastalıklarının tanısında çeşitli görüntüleme araçları kullanılmaktadır. Bilgisayarlı tomografi, ultrason, manyetik rezonans (MR) kullanılan görüntüleme yöntemlerindedir. Kullanılan bu yöntemler hepatosetatozlu hastalarda görüntüleme ile ultrasonda ekojenitenin artması ve MR'da yağ sinyalinin artması gibi hastalığa dair bulguları göstermektedir (39).

Ultrason

Ultrason klinikte en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biridir. Artan fibroz ve steatoz durumlarını belirlemede ultrasonun duyarlılığı ve özgüllüğü %89 ve %93'dür. Ultrason ile steatoz şiddetinin değerlendirilmesinde yarı nicel bir değerlendirme elde edilmektedir (40). Ultrasonografik yöntemler içerisinde B-mod ultrasonografi, kullanım kolaylığı ve düşük maliyeti nedeniyle hepatik steatozun tespitinde ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (41).

Manyetik Rezonansa Dayalı Teknikler

Proton manyetik rezonans spektroskopisi (H-MRS) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme Proton Yoğunluk Yağ Fraksiyonu (MRI-PDFF) dahil olmak üzere manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri steatozun belirlenmesinde güvenilir ölçüm tekniklerinden biridir. (42). MR ile karaciğerdeki yağ miktarı saptanmaktadır. Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığının şiddetinin, tanısının belirlenmesinde ve düşük steatoz derecelerinin saptanmasında duyarlı bir yöntemdir. H-MRS yöntemi, trigliseritlerle ilişkili protonlardan gelen sinyalleri rezonans frekanslarına göre tanımlar. Manyetik rezonansa dayalı tekniklerin yüksek maliyetli olması, çekim süreleri, bu yöntemin dezavantajları arasında yer almakta ve klinikte kullanımını sınırlandırmaktadır (43).

Bilgisayarlı Tomografi

Farklı dokuların radyo yoğunluğu bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirilmektedir. BT'nin karaciğerdeki %30'un altında yağ miktarını belirlemede duyarlılığı düşüktür. Dolayısıyla hafif derece hepatosteatozun tanısında düşük duyarlılığa sahiptir. Radyasyona maruziyet bu yöntemin kısıtlılıklarından biridir (39).

2.2.4. Biyopsi

Karaciğer biyopsisi MASLD olan bireylerde hastalığın tanısı, diğer hastalıkların belirlenmesi ve hepatik hasarın belirlenmesinde endikedir. Karaciğer biyopsisi aracılığıyla yapılan histolojik değerlendirme hepatosteatoz, MASH tanısında ve bu hastalıkların ayırt edilmesinde altın standart olarak düşünülmektedir (4). Biyopsi, hastalığın tanısında altın standart olmasına rağmen önemli sınırlılıkları bulunmaktadır. Biyopsi invaziv bir yöntem olması nedeniyle komplikasyonların oluşumuyla ilişkilidir. İnvaziv bir yöntem olması, maliyet ve kaynak kullanımı bu sınırlılıklardan bazılarıdır. Bu yüzden hastalığı derecelendirilmesi ve sınıflandırılmasında klinik uygulamada çok fazla tercih edilmemekte, ancak; klinik açıdan ihtiyaç duyulan bazı spesifik durumlarda kullanılmaktadır (44).

2.3. Hepatosteatoz

Hepatosetatoz karaciğer ağırlığının %5'i ve fazlasında yağ birikimi ile karakterizedir (34). Hepatositlerdeki yağ birikimi zamanla karaciğer hasarına, inflamasyonun oluşumuna, son olarak da fibroz ve sirozun görülmesine neden olmaktadır (45). Hepatosteatozda sadece steatoz görülebildiği gibi, steatoza ilave olarak hafif derecede inflamasyon gözlemlenirken, hücresel hasar olmadan portal inflamasyon ya da lobular inflamasyon eşlik etmekte veya steatozla beraber inflamasyon olmaksızın hücresel hasarın da görüldüğü çeşitli histolojik özellikler görülmektedir (32). Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığında hepatosteatozun görüldüğü ikincil nedenler Tablo 2.2'de verilmiştir.

Tablo 2.2. Sekonder hepatosteatozun nedenleri (46).

| Makrovesiküler steatoz |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Yüksek alkol tüketimi • Hepatit C (genotip 3) • Wilson Hastalığı • Lipodistrofi • Açlık • Parenteral beslenme • Abetalipoproteinemi |
| Mikrovesiküler steatoz |
| <ul style="list-style-type: none"> • Reye sendromu • İlaçlar (Valproate, antiretroviral ilaçlar) • Hamilelikte akut karaciğer yağlanması • HELLP sendromu • Doğumsal metabolizma hastalıkları |

Karaciğer yağlanması derecelendirilmesi Brunt ve ark. (47) geliştirdiği ölçeğe göre 0-3 aralığında değerlendirilmektedir. Bu ölçeğe göre %5'den az yağ 0'a %5-33 arası 1.derece, 33-66 arası 2.derece ve %66'dan fazla yağ ise 3. dereceden yağlanmayı göstermektedir Karaciğerdeki yağ birikimi birçok mekanizma aracılığıyla gerçekleşmektedir. Karaciğerdeki trigliserid oluşumu için başlıca substrat kaynakları; artan lipoliz nedeniyle adipoz dokudan gelen serbest yağ asitleri, de novo lipogenez ve diyetle alınan yağ asitleridir (48). Buna göre karaciğerdeki trigliserid oluşumunun %59'unun serbest yağ asitlerinden; %15'inin diyet yağı ve %26'sının ise denovo lipogenez kaynaklı olduğu belirtilmektedir (48). MASLD patofizyolojisinin açıklanmasında çok sayıda teori açıklanmıştır. Bunlardan ilk olarak iki vuruş hipotezi öne sürülmüştür. İki vuruş hipotezine göre; karaciğerde yağ birikimi yani steatoz ilk vuruş olarak tanımlanmaktadır. Steatozun oluşumunda bu teoriye göre obezite, insülin direnci, diyet sedanter yaşam tarzı gibi çok sayıda faktör rol almaktadır. İlk vuruş olarak bilinen steatoz karaciğerin ikinci vuruş olarak adlandırılan etmenlere hassasiyetini arttırmaktadır. Bu etmenler arasında; oksidatif stres, lipid peroksidasyonu, adipokinler yer almaktadır (49).

Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığının patofizyolojisi ve ilerlemesiyle ilgili sonraki yıllarda çoklu vuruş hipotezi öne sürülmüştür. Bu bağlamda çok sayıda çevresel ve genetik faktör etkileşime girerek hastalığın oluşumunda rol oynamaktadır. Birbiriyle etkileşime giren bu faktörler, hepatositlerde

lipid birikimine neden olarak hepatosteatoz oluşumunu uyarmaktadır (50). Karaciğerdeki yağ birikimi ilk vuruş olarak düşünülmektedir. Diğer faktörler arasında ise oksidatif stres ve inflamasyon yer almaktadır. Çoklu vuruş hipotezinde AGE'nin MASLD patogenezinde kritik rol oynadığı belirtilmektedir. Hipoteze göre hepatosteatoz oluşumunda obezite ve adipoz doku, insülin direnci, bağırsak mikrobiyotası, beslenme alışkanlıkları gibi faktörlerin etkili olduğu bildirilmektedir (51, 52).

2.3.1. Obezite ve Adipoz Doku

Yetişkinlerde 25,0-29,9 kg/m² BKİ hafif kilolu, >30 kg/m² ise obezite olarak tanımlanmaktadır. (53). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre dünya genelinde yetişkinlerde 2,5 milyar kişinin hafif şişman olduğunu, 890 milyon kişinin ise obez olduğu bildirilmektedir. Beş- on dokuz yaş arası 390 milyon hafif şişman 160 milyon çocuk ve adolesanın ise obez olduğu belirtilmektedir. Yetişkinlerde 1990'lı yıllardan itibaren obezite prevalansının iki katına, adolesanlarda ise dört katına çıktığı bildirilmiştir (54). Türkiye'de ise Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (2010) verilerine göre 19 yaş üstü bireylerde obezite sıklığı %30,3 hafif şişmanlık prevalansı ise %34,6'dır. 2017 yılında yapılan Türkiye Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Prevalansı Hanehalkı Sağlık Araştırması sonuçlarına göre, 15 yaş ve üzeri bireylerde obezite prevalansı %28,8, hafif şişmanlık prevalansı ise %36,6 olarak bulunmuştur (55).

Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı prevalansı küresel olarak obezitedeki artışa paralel olarak artış göstermektedir (56). Hafif şişmanlık ve obezite MASLD için değiştirilebilir risk faktörlerinden biridir (57). Obezite ayrıca çocuklarda ve adolesanlarda da MASLD gelişim riskini arttırmaktadır (58). Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı obez bireylerin yaklaşık %60-80'ini etkilemektedir (59). Bu oran morbid obezlerde daha yüksek olup %90'a kadar artış göstermektedir (43). Obezite hepatosteatoz oluşumu ve sonrasında MASH'e ilerlemede önemli bir faktördür. (60).

Obezite adipoz dokunun büyüklüğünün artmasına neden olmaktadır (34, 61). Adipoz doku kompleks ve aktif bir endokrin organdır, salgıladığı hormon benzeri adipokin ve sitokinler ile endokrin özellik göstermektedir. Adipoz dokunun; subkutan

adipoz doku ve visseral adipoz doku bileşenleri MASLD oluşumuna neden olmaktadır. (62).

Subkutan adipoz dokunun enerji depolama kapasitesi azaldığında visseral adipoz dokudaki yağ miktarı artmaktadır. Visseral adipoz dokunun yüksek lipoliz oranları nedeniyle karaciğere gelen yağ asidi miktarında artışa ve bunun sonucunda hepatik steatozun, insülin direncinin ve dislipideminin oluşumuna neden olmaktadır (10).

Visseral adipoz doku proinflamatuvar aktivite ile karakterize olup; periferel dokularda özellikle kas dokuda insülin direncine neden olmaktadır (61). Ayrıca proinflamatuvar sitokinleri salgılaması nedeniyle subkutan adipoz dokuya kıyasla karaciğer üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır (63). Visseral adipoz dokudaki artış özellikle sistemik inflamasyonla ilişkilidir (60). Visseral yağ doku artışı sonucu makrofajların infiltrasyonu gerçekleşmekte bunun sonucunda adipoz dokuda M1 tip makrofaj sayısı artmaktadır. M1 tip makrofajlar inflamasyonu uyarır ve bunun sonucunda proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına neden olur. Visseral adipoz doku artışı interlökin 6, TNF- α ve C-reaktif protein dahil olmak üzere birçok proinflamatuvar sitokinin üretimindeki artış ve adiponektin gibi koruyucu adipokinlerde azalma ile ilişkilidir (64). Adipoz dokuda görülen inflamasyona benzer süreçler karaciğerde de gerçekleşmektedir. Bu süreçte Kupffer ve dentritik hücreleri aktivite olmakta ve karaciğere nötrofil, monosit, T lenfosit ve makrofajlar gibi bağışıklık hücreleri infiltre olmaktadır. Daha sonrasında karaciğerde immün hücreler tarafından salgılanan sitokinler inflamatuvar süreci şiddetlendirmektedir. İnflamatuvar sürecin uzaması fibroz oluşumunu tetiklemektedir (65).

Adipoz dokudan salgılanan adipokin ve sitokinler steatoz oluşumuna etki etmektedir. Normal BKİ aralığına sahip sağlıklı bireylerde proinflamatuvar ve antiinflamatuvar adipokin ve sitokinlerin salınımı arasında süregelen dinamik denge hali vardır. Ancak; adipoz doku genişledikçe salgılanan adipokin ve sitokinler inflamasyon ve steatoz oluşumunu uyarmaktadır (50). Adipoz dokuda, inflamatuvar ve immün hücrelerin birikimi bu hücrelerin aktivasyonundaki değişiklik obezite esnasında kronik düşük kademeli inflamasyona neden olmaktadır. Bu durum inflamatuvar yolların uyarılmasına MASLD oluşumu ve ilerlemesinde önemli rol oynamaktadırlar (66).

Tümör Nekroz Faktörü- α

Tümör nekroz faktörü- α , özellikle Kupffer hücreleri, adipozitler ve hepatositler tarafından olmak üzere çok sayıda hücrede üretilen proinflamatuvar bir sitokindir. Tümör nekroz faktörü - α adipoz doku lipolizini uyararak ve insülin reseptör substratının tirozin fosforilasyonunu engelleyerek insülin direnci oluşumuna neden olmaktadır. Tümör nekroz faktörü- α seviyelerindeki yükselme, insülin direnci ve inflamasyonu uyararak hepatosteatoz oluşumunda kilit rol oynamaktadır (28). TNF- α düzeylerindeki artışın lipogenezi tetikleyen sterol düzenleyici eleman bağlayıcı protein -1c (SREBP-1C) 'nin ekspresyonunu arttırdığı düşünülmektedir. Obez ve insülin direnci olan bireylerde TNF- α seviyeleri yükselmekte ve insülin direnci ile arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır (67). Adipoz doku kütleindeki artış sonucu makrofajların infiltre olmasına ve TNF- α seviyelerinin artışına neden olmaktadır. Artan TNF- α seviyeleri, fibroz oluşumu ve hepatositlerin apoptozunu uyarmaktadır. Tümör nekroz faktörü- α 'nın hepatosteatozdan MASH ve siroza ilerleyişi kolaylaştırdığı bildirilmektedir (64).

2.3.2. İnsülin Direnci

İnsülin kan glikoz seviyelerini düzenlemek için pankreasın beta hücrelerinden salgılanan hormondur. İnsülin, esas olarak karaciğer, kas ve yağ doku olmak üzere çeşitli dokularda etki göstermektedir. (68). İnsülin direnci MASLD'da karaciğer hasarının oluşumunda önemli bir tetikleyici olarak değerlendirilmektedir. Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı, obezite ve insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (61). Tip 2 diyabetli bireylerde MASLD prevalansının %70-95 arasında olduğu bildirilmektedir. Bu oran morbid obezlerde daha yüksek olup, %98'e kadar yükselmektedir (43).

İnsülin etkilerini insülin reseptörüne bağlanması sonrasında tirozin fosforilasyonu, fosfotidil inositol 3 kinaz (PI3K) ve protein kinaz B aktivasyonları sonucunda gerçekleştirmektedir. İnsülin direnci, insülin seviyeleri yükselmiş ya da normal aralıktayken, esas olarak hücreye insülin aracılı glikoz alımına, insülinin biyolojik yanıtın azalmasıdır. (69). Bu durum, genetik ya da çevresel etkenler ya da ikisinin etkisi sonucu gerçekleşmiş olabilir. İnsülin direnci ya da insülin direnci ile birlikte obezitenin MASLD'ın oluşumunda etkili mekanizmalardan biri olduğu

tanımlamaktadır (11). İnsülin adipozitede yağ asitlerinin esterifikasyonu aracılığıyla lipogenezi uyarmakta ve lipolizi engellemektedir. Normal koşullar altında plazmada açlıkta serbest yağ asitleri konsantrasyonu vücuttaki dokulara substrat sağlamak için yükselmektedir. Tokluk döneminde ise insülin aracılı lipolizin baskılanmasına bağlı olarak plazmada serbest yağ asitleri düzeyi azalmaktadır (70).

Adipoz doku insülin direncinde lipoliz inhibisyonunda engellenememesi lipolizin artışına ve serbest yağ asitlerinin serumda artışına neden olmaktadır. Dolaşımdaki serbest yağ asitleri düzeyinin artması sonucunda yağ asitlerinin karaciğer tarafından alınmasına neden olmaktadır. İnsülin direnci olduğunda sınırsız lipoliz dolaşımdaki serbest yağ asitleri ve karaciğerdeki yağ deposunu arttırmakta bu durum adipozite insülin direncinin MASLD oluşumundaki majör bileşen olduğunun altını çizmektedir (71). Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı olan bireylerde yapılan klinik çalışmalar, adipoz doku kaynaklı serbest yağ asitlerinin karaciğer tarafından alınıp trigliseridlere dönüştürülebileceğini ileri sürerek, insülin direnci ve yüksek hepatik trigliserid seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğunu ortaya çıkarmaktadır (11).

Karaciğere gelen yağ asitleri ve biyosentez sonucu yağ asidinin beta oksidasyon ya da çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ile taşınmasından daha fazla olması sonucunda yağ asitleri trigliserid olarak birikmektedir. Bu trigliseridler adipoz dokuya gönderilmek üzere kan dolaşımına VLDL formunda taşınmaktadır. Hepatositler trigliseritlerin tamamını VLDL şeklinde salgılayamadığında trigliseridler hepatositlerde sitozolik lipid damlacıkları şeklinde depolanmaktadır (72).

Hepatositlerdeki serbest yağ asitleri ve lipid metabolitlerinin birikimi çok sayıda serin/treonin kinazları aktive ederek insülin reseptörü ya da insülin reseptör substratının fosforilasyonuna ve dolayısıyla onların tirozin fosforilasyonuna müdahale etmektedir. Bu durum insülin sinyalizasyonunda bozulmaya ve hepatik insülin direnci gelişimine neden olmaktadır (73). İnsülin glikozun karaciğer tarafından alınarak glikojen şeklinde depolanmasını teşvik etmektedir. İlave olarak hepatik glikoz yapımını da baskılamaktadır. Hepatik insülin direnci glikojenezde azalma ve glikoneogenezde artmaya neden olarak hiperglisemiye ve sonuç olarak hiperinsülinemiye neden olmaktadır (68). Hepatik insülin direncinde insülin aracılı glikojen sentezinde bozulma ve hepatik lipojenezde artış MASLD oluşumunu

uyarmaktadır. Hepatosteatoz oluşumundan önce intramiyaselüler lipid içeriğindeki artış da iskelet kasında insülin direncine neden olmaktadır. İskelet kası insülin direnci SREBP-1C'yi uyarması ve de novo lipogenezi düzenleyen kilit hepatik enzimlerin ekspresyonlarını arttırarak steatoz ve MASLD oluşumuna neden olmaktadır (74).

2.3.3. Bağırsak Mikrobiyotası

Bağırsak mikrobiyotası bağırsakta kolonize olan bakteri, mantar, virüs gibi çok sayıda çeşitli mikroorganizma topluluğu olarak adlandırılmaktadır. Bağırsak mikrobiyotası enerji dengesi, beslenme metabolizması bağışıklığın düzenlenmesi, safra asidi metabolizması gibi konakçı üzerinde çok sayıda etki göstermektedir (75). Bağırsak mikrobiyotasının fonksiyonları bağırsak duvarı bütünlüğü, bağırsak inflamasyonunun baskılanması ve tight junction yapısını onarılmasına etki etmektedir (76). İnsan vücudu *Firmucutes* ve *Bacteriodes* olarak adlandırılan iki suşa ev sahipliği yaparken bu türler, bağırsak mikrobiyotasının %90'ını oluşturmaktadır. Bu mikroorganizmalar homeostazı sürdürmek için farklı metabolik süreçleri kontrol etmektedir (75).

Çevresel faktörlerin farklılaşması, diyet ve ilaçlar nedeniyle mikrobiyotada yer alan suşların çeşitliliği ve miktarında değişiklik görülmektedir. Bu durum patojen mikroorganizmaların artışı sonucu bağırsak mikrobiyotasında bozulmaya neden olarak disbiyozis olarak adlandırılmaktadır (77). Disbiyozis de yararlı mikroorganizmaların sayısı azalırken, zararlı mikroorganizmaların sayısı artmakta ve metabolik anormalliklerin oluşumuna neden olmaktadır. Bu anormallikler; obezite, metabolik sendrom, karaciğer hastalıkları gibi çeşitli hastalıkların oluşumuna neden olmaktadır (76). Disbiyozis değişimler sonunda endotoksemi ve kronik inflamasyon gözlenmektedir. İntestinal geçirgenliğin artması sonucunda lipopolisakkaridler gibi gram negatif bakterilerin zararlı bileşenleri portal dolaşım ile karaciğere giderek metabolik yolların bozulmasına neden olmaktadır. (78). Ayrıca disbiyozun inflamasyon ve insülin direncini tetikleyerek karaciğer fonksiyonunu etkileyebileceği bildirilmektedir (76). Hepatosteatoz, yararlı bakteri türlerinde azalma ve patojenik bakterilerin artması gibi bağırsakta bulunan bakteri türlerinde değişim ve çeşitlilikte azalma ile karakterizedir (79). Bağırsak mikrobiyotasındaki olumlu değişimlerin ise hepatik steatozda iyileşme ile korelasyon göstermiştir. Metabolik disfonksiyon ilişkili

steatotik karaciğer hastalığı olan bireylerde disbiyoz ve steatoz ile hastalık şiddeti arasında ilişki gösterilmiştir (78).

2.3.4. Beslenme Alışkanlıkları

Beslenme ve diyet modelleri MASLD patogenezi ile önlenmesindeki önemli faktörler arasında yer almaktadır Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı olan bireylerin beslenme alışkanlıklarının kontrol gruplarına göre önemli ölçüde farklılık gösterdiği bildirilmektedir (80). Altmış gözlemsel çalışmayı içeren bir metaanaliz çalışmasına göre MASLD olan bireylerde kontrol grubuna kıyasla toplam kalori alımının anlamlı ölçüde daha fazla olduğu bulunmuştur (81). Yanlış beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak günlük diyetle alınması gereken besin gruplarının yeterli ve dengeli bir şekilde tüketilmemesi MASLD ile ilişkili bulunmuştur (82). Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı olan bireylerde yapılan bir sistematik derleme ve meta analiz çalışmasında besin grupları ile MASLD arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre meşrubat ve meyve suyu tüketimi ile MASLD arasında pozitif; tahıllar ile süt ve süt ürünleri arasında ilişki saptanmazken, sebze, meyve tüketimi ile negatif ilişki olduğu tespit edilmiştir (83).

Yapılan bir başka metaanaliz çalışmasında Batı tipi diyet modellerinin MASLD riskini %56 arttırması; diyet modelinin MASLD riskiyle ilişkili olduğunu göstermektedir (84). Batı tipi diyetler genellikle hiperkalorik, doymuş yağ içeriği yüksek hayvansal besinlerin yüksek miktarda alınması, rafine şekerler, şeker içeren meyve suları ve meşrubatlar, yağ içeriği yüksek, posa ve fitokimyasal içeriği düşük ultra işlenmiş besinlerin alımı ile karakterizedir (83). Ultra işlenmiş besinler endüstriyel işlem görmüş, uzun raf ömrüne sahip, içerdiği bileşenlerin açısından düşük maliyetli olan, yüksek enerji ve besin ögesi içeriği zayıf besinlerdir. Ultra işlenmiş besinlerin tüketimin kronik hastalıklarla ilgili olduğu bildirilmektedir. Ultra işlenmiş besinlerin tüketilmesi alınan kaloriyi arttırması ve bununla beraber ağırlık kazanımına neden olacağı için hepatosteatoz gelişimi ve MASLD riskiyle ilişkili bulunmuştur. (85, 86).

Günlük diyetle alınan enerji alımındaki artış obezite ve obeziteyle ilişkili MASLD oluşumunda önemli rol oynamaktadır (87). Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı yüksek kalori içerikli diyetlerin alımına bağlı olarak uzun

süre boyunca pozitif enerji dengesi sonucu gelişmektedir. Fazla enerji alımı tek başına adipoz doku ve karaciğerdeki lipid depolarının artışına neden olmaktadır (88). Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığının önlenmesine yönelik beslenme önerileri arasında; kalori alımının azaltılması, kahvaltılık gevrekler, kraker, cips, bisküvi, meyve suyu ve meşrubat gibi besin ögesi içeriği yetersiz, yüksek enerji yoğunluğuna sahip, doymuş yağ, tuz içeriği yüksek işlenmiş ve ultra işlenmiş besinlerin, yüksek früktoz ve şeker içeriğine sahip besinlerin çıkarılması ve yerine kurubaklagil, tahıllar, yağlı tohumlar, sebze ve meyve, az yağlı etler ile süt ürünleri gibi taze ve daha sağlıklı besinlerin diyetle eklenmesi yer almaktadır (80). Sebze ve meyveler total enerji alımını azaltıp bağırsak mikrobiyotasını değiştirip MASLD'ı önleyen posa, karoten ve polifenollerini içermektedir. (30,31).

Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı gelişimi ve diyet arasındaki ilişki kompleks olup, sadece günlük enerji alımının değil besin ögesi alımının da önemli bir faktör olduğu belirtilmektedir (89). Diyet bileşiminin MASLD oluşumunda önemli bir etkisi olup farklı diyet makrobesin ögesi bileşimi steatozla ilişkili yolakları ve ağırlık kazanımının büyüklüğüne bağlı olarak intrahepatik trigliserid içeriğini etkilemektedir (61).

Diyet Yağ Asitleri

Diyetle fazla yağ tüketimi hepatik lipid birikimini uyaran başlıca diyet bileşenlerinden biridir. Diyetle alınan toplam yağ miktarı fazla enerji alımı ve vücutta yağ birikimine neden olmaktadır. Bu durum aynı zamanda hepatik yağ miktarını da etkilemektedir. (90). Günlük diyetle alınan toplam yağ miktarı kadar yağ asit türünün de karaciğerdeki trigliserid miktarını etkilediği bildirilmektedir. Diyet yağı sadece hastalığın patogenezi etkilememekte aynı zamanda yağ asitlerinin hastalık üzerine faydalı ya da zararlı etkileri de bulunmaktadır. Yüksek yağlı diyetlerin hepatosteatozu uyardığı ve diyet yağ asitlerinin hastalığın patogenezinde önemli rol oynadığı belirtilmektedir (91). Diyetle alınan toplam yağ, doymuş, tekli doymamış yağ asitleri (TDYA) ve çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA), kolesterol ve trans yağ asitlerinin hepatosteatoz oluşumunda etkilidir (83). Düşük yağlı diyetler toplam yağ miktarını enerjinin %30'unun altında olmasını sınırlandırırken, doymuş yağ ve kolesterol alımını da sınırlandırmaktadır (72).

Doymuş Yağ Asitleri

Doymuş yağ asitleri ağırlıklı olarak hayvansal besinlerde ve palm, Hindistan cevizi yağı gibi bitkisel kaynaklı besinlerde bulunmaktadır (92). Doymuş yağ asidi tüketimi serum kolesterolünde özellikle de düşük dansiteli lipoprotein (LDL)-kolesterol seviyesinde artışa, endoplazmik retikulum stresine ve hepatosit hasara neden olmaktadır (92, 93). Doymuş yağ asidi içeriği yüksek diyet adipoz doku hipertrofisi, disfonksiyonu ve sistemik inflamasyona neden olarak karaciğer hasarı ve ilerlemesine sebep olmaktadır (94). Doymuş yağ asidi alımındaki artış MASLD başlangıcı ile ilerlemesinde en önemli risk faktörlerinden biridir (95).

Yedi günlük besin tüketim kaydının alındığı bir çalışmada MASLD olan bireylerin sağlıklı bireylere kıyasla doymuş yağ asidi alımının daha fazla olduğu saptanmıştır (96). Diyetle alınan doymuş yağ asidi miktarının %10'dan fazla olması insülin direnci oluşumunu uyarmaktadır (93). Yüz altmış iki sağlıklı bireyde yapılan bir çalışmada yüksek doymuş yağ içeriğine sahip diyetlerin (%17) insülin duyarlılığını ve LDL-kolesterolü olumsuz etkilediği bulunmuştur (95). Diyetle yüksek doymuş yağ içeriği tüketen bireylere kıyasla yüksek miktarda TDYA tüketen bireylerin LDL-kolesterol ve insülin duyarlılığında iyileşme olduğu gösterilmiştir (95). Doymuş yağların hepatik lipid birikimi üzerine olumsuz etkisi bulunmakta ve MASLD ile ilgili risk faktörü olduğu düşünülmektedir (88). Diyetle doymuş yağ alımı yerine TDYA ve ÇDYA alımının teşvik edilmesinin kardiyovasküler sağlık üzerine olumlu etkiler göstermesi MASLD'lı bireylerde doymuş yağ alımının azaltılması gerektiğine işaret etmektedir (97).

Tekli Doymamış Yağ Asitleri

Tekli doymamış yağ asitleri çoğunlukla; zeytin, zeytinyağı, fındık ve avokado gibi besinlerde yüksek miktarda bulunmaktadır (92). Tekli doymamış yağ asit içeriği yüksek olan zeytinyağı, yapısında bulundurduğu otuzdan fazla fenolik bileşikle antioksidan özelliğe sahiptir. Bu durum hepatosteatozla ilişkili oksidatif stresin azaltılmasında önemli bir özellik göstermektedir (98). Oleik asit alımındaki artış çeşitli antioksidan enzimlerin sentezini etkiler, oksidatif stres kaynaklı karaciğer hasarını azaltmaktadır (91).

Tekli doymamış yağ asitlerinin steatozun azalmasıyla ilgili olduğu bildirilmektedir (91). Hepatosteatozu olan tip 2 diyabetli bireylerde yapılan bir çalışmada diyetle alınan enerjinin %29'unu oluşturan yüksek miktarda TDYA'nın MASLD olan bireylerde peroksizom proliferatör aktivite reseptörü (PPAR)- α aktivasyonu aracılığıyla yağ asidi oksidasyonunu arttırdığı, lipogenezi azalttığı gösterilmiştir (99). Tekli doymamış yağ asitlerinin ve LDL-kolesterol seviyelerini azaltırken Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)-kolesterol seviyelerinin korunumuna yardım etmektedir (91). Diyetle alınan TDYA'nın total kolesterol ve trigliserid seviyesini azalttığı bildirilmektedir (93). Tekli doymamış yağ asitleri karaciğerdeki yağ miktarını ve proinflamatuvar durumu azaltıp, lipogenezele ilgili genlerin hepatik ekspresyonunu baskılayarak; MASLD'a karşı koruyucu özellik göstermektedir (100).

Çoklu Doymamış Yağ Asitleri

Çoklu Doymamış yağ asitleri omega-3 (n-3) ve omega-6 (n-6) yağ asitlerini içeren yağ asidi sınıfı olarak tanımlanmaktadır. Bu yağ asitleri sadece diyetle dışarıdan alınabildikleri için elzem yağ asitleri olarak adlandırılmaktadır. n-6:n-3 oranı ÇDYA'nın vücuttaki biyolojik etkisini belirlemek açısından oldukça önemlidir. (101). Eski dönemlerde yaşayan bireylerin diyetlerinde n-6:n-3 oranının 1:1'e yakın olduğu bildirilirken bu oran Batı tipi diyetlerde 15:1'den daha yüksek olduğu bildirilmiştir. (102).

Omega-6 yağ asitleri; mısır, ayçiçek gibi bitkisel yağlarda bulunurken n-3 yağ asitleri ise ağırlıklı olarak balık yağı, keten tohumu, kolza yağı gibi tohumlarda, cevizde ve balık başta olmak üzere deniz ürünlerinde bulunmaktadır. Çoklu doymamış yağ asitlerinin LDL-kolesterol ve insülin duyarlılığını iyileştirdiği gösterilmiştir (98). Diyetle yüksek miktarda n-6 yağ asitlerinin alımı hücrede inflamasyon, tromboz, vasokonstriksiyon gibi patolojik durumların oluşumuna neden olmaktadır (92).

Omega-3 yağ asidi olan alfa linolenik asit daha uzun zincirli formda olan dokozahekzanoik aside (DHA,20:5) ve eikosa pentanoik aside (EPA, 22:6) metabolize edilmektedir. Dokozahekzanoik asit ve EPA'nın daha fazla antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğu düşünülmektedir. Alfa linolenik asit yaygın olarak ceviz, keten tohumu gibi bitkisel besinlerde bulunurken, DHA ve EPA ise başta balıklar olmak üzere deniz ürünlerinden elde edilmektedir (101). Omega-3 yağ asitleri beta oksidasyonu arttırıp

hepatik inflamasyonu azaltarak MASLD'ı önlemektedir. Bu özelliğiyle n-3 yağ asitleri steatoza karşı koruyucu özellik göstermektedir. Omega-3 yağ asitlerinin antioksidan özellikleri ise inflamasyonu önlemesi ya da iyileştirmesinden kaynaklanmaktadır (88).

Omega-3 yağ asidi özelliği gösteren EPA ve DHA'nın hepatik steatoz üzerine etkileri 4 biyolojik mekanizma ile açıklanmaktadır İlk mekanizmada n-3 yağ asitleri PPAR- α 'yı aktive ederek karaciğerdeki yağ asidi oksidasyonunu desteklemektedir. İkinci mekanizmada, hiperinsülinemi durumunda de-novo lipogenezle ilgili transkripsiyon faktörleri olan SREBP-1C ve ChREBP'in ekspresyonlarını baskılayarak, üçüncü mekanizmada safra asitlerinin salınımını destekleyerek karaciğerdeki yağ ile kolesterolün salınımını gerçekleştirerek ve son mekanizmada ise n-3 yağ asitleri adiponektin üretimi ile gerçekleştirmektedir (103).

Kolesterol

Kolesterol metabolizmasındaki bozukluklar MASLD patofizyolojisine neden olmaktadır. Kolesterol sentezindeki artış ve atımında azalma, serbest kolesterolün karaciğerde birikmesine neden olmaktadır (104). Bağırsaktaki kolesterol Emilimi, kolesterol homeostazının başlıca bileşenlerinden biridir (105). Bağırsak lümenindeki kolesterol miktarı diyet, lümene dökülen epitel hücreleri ve safra kolesterolü olmak üzere çeşitli kaynaklardan elde edilmektedir. Kolesterol Emilimi bireyler arası farklılıklara bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (106). Karaciğerde kolesterol birikimi inflamasyonu ve karaciğer hasarını başlatmaktadır. Hüresel kolesterol seviyesindeki artış MASLD oluşumuna ve ilerlemesine neden olmaktadır (104).

Diyet kolesterolünün plazma lipoproteinlerinin miktarını ve kompozisyonunu etkileyerek hepatik inflamasyonun risk faktörü olabileceği bildirilmektedir (107). Dokuz bin iki yüz yirmi bir MASLD olan bireyde 13 yıl boyunca beslenme alışkanlıklarının takip edildiği anketlerle edilen veriler sonucunda karaciğer kanseri ve sirozdan ölümler ile yüksek kolesterol alımı arasında bir ilişki bulunmuştur (108). Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı olan bireylerde beslenme alışkanlıklarının değerlendirildiği bir çalışmada ise, sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunun diyetle aldıkları kolesterol miktarının MASLD olan bireylerden daha az olduğu saptanmıştır. Çalışmada ayrıca obez olmayan MASLD olan bireylerin diyetle aldıkları kolesterol miktarının obez MASLD olan bireylerden daha fazla olması,

kolesterol alımının obeziteden bağımsız bir şekilde MASLD başlangıcında ve ilerlemesinde önemli bir faktör olduğuna işaret etmektedir. (109). Kolesterolün diyetle fazla alımı MASLD oluşumunda önemli bir faktör olarak değerlendirilmektedir (106).

2.4. İleri Glukasyon Son Ürünleri (AGE)

İleri glukasyon son ürünleri indirgenmiş şekerlerin, aminoasitlerdeki serbest amino gruplar arasındaki enzimatik olmayan reaksiyon sonucu oluşan heterojen grup bileşikleridir. Bu durum Maillard reaksiyonu olarak adlandırılmaktadır (110). İleri glukasyon son ürünleri maillard reaksiyonu sonucu oluşabilirken, aynı zamanda şeker, okside lipid ve amino asitlerin etkileşimi sonucu da üretilmektedir (111).

Maillard reaksiyonu başlangıç, orta ve final aşamaları şeklinde üç ana aşamaya ayrılan bir dizi sıralı ve benzer basamaktan oluşmaktadır (112). Başlangıç aşaması termodinamik açıdan stabil olmayan ve sonrasında Amadori ürünlerine dönüşen Schiff bazının oluşumuyla karakterizedir. Orta aşamada ise pH gibi çevresel koşullara bağlı Amadori ürünleri oluşur (113). Amadori ürünlerinin küçük bir bölümü daha ileri geriye dönüşsüz kimyasal reaksiyonlarla AGE yapımına neden olmaktadır (114). Reaksiyon ilerledikçe, final aşamasında maillard reaksiyonu ara ürünleri oksidasyon, kondansiyon, parçalanma gibi kompleks reaksiyonların sonucunda melanoidin olarak bilinen kahverengi pigmentlerin üretimi gerçekleşmektedir (113).

İleri glukasyon son ürünleri yapımı uzun bir zaman aralığında gerçekleşmektedir. Hızlı AGE üretimi reaktif dikarbonil bileşikler ile oluşmaktadır. Bu reaktif bileşikler metilgligoksal (MGO), glikosol, 3 deoksiglikozondur (115). Günümüzde kırkdan fazla AGE çeşidi tanımlanmıştır (116). N-karboksimetil lizin (CML), N-karboksietil lizin (CEL) ve pentozidin tanımlanan başlıca AGE'ler arasında yer almaktadır. N-karboksimetil lizin, CEL, Pentozidin, gibi farklı AGE türleri serum ve besinlerde saptanmaktadır. N-karboksimetil lizin, ağırlıklı olarak oksidatif amadori ürünlerinin bölünmesi ve diğer olası yollar ile üretilen ve ilk tespit edilen AGE'dir. CML besinlerde çalışılan en yaygın AGE türü olup; vücuttaki AGE miktarını belirlemede iyi bir belirteç olabileceği düşünülmektedir (15).

Besinlerdeki AGE miktarını ölçmek için çeşitli analitik teknikler kullanılmaktadır. Bu analitik yöntemler Enzyme linked immünosorbent assay

(Elisa)'yı içeren immünokimyasal metodlar ve kromatografik yöntemler şeklinde iki gruba ayrılmaktadır (117).

2.4.1. Kromatografik Yöntemler

Diyet AGE değerlendirmesinde kullanımı önerilen spesifik metodlardan biridir. Bu yöntem ile tek seferde birden fazla AGE'yi analiz etmek mümkündür. Besinlerde sıvı kromatografisi- kütle spektrofotometresi (LC-MS) sonucu elde edilen AGE miktarları mg/kg şeklinde ifade edilmektedir. Yöntemin avantajlı kısmı CML içerikleri hakkında kesin doğru veri sağlamasıdır. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi HPLC, LC-MS bu kromatografik yöntemler arasında yer almaktadır (15). Kromatografik yöntemler CML'nin besin matriksinden ayrıştırılmasına gereksinim duymaktadır. Bu yüzden örnek hazırlama, indirgenme, hidroliz, protein izolasyonu gibi birçok basamaktan oluşmaktadır. Besinin kimyasal olarak kompleks bir matrikse sahip olması ve içerdiği protein, yağ gibi besin öğelerinin de farklı yollarla AGE üretebildiği için bu yöntemdeki analitik prosedürün tam anlamıyla standardize edilmesi gerekmektedir (117). Kromatografik yöntemlerin örnek hazırlama, hidroliz besin matriksinden CML'nin izole edilmesi gibi birçok aşamayı içermesi ve pahalı ekipmanlara gereksinim duyulması bu yöntemlerin dezavantajlı kısımlarındandır. Ayrıca, pirlin, hidroimidazon gibi aside duyarlı AGE'lere zarar veren asit hidroliz basamağı da kromatografik yöntemlerle ilgili dezavantajlı durum olarak gösterilmektedir (15).

2.4.2. Elisa Yöntemi

Diyetle alınan AGE miktarının hesaplanması için besinlerdeki AGE'nin belirlenmesinde sıklıkla kullanılan yöntemlerden biridir. Elisa yönteminin hızlı olması, CML için yüksek duyarlılık göstermesi, özel laboratuvar koşulları gerektirmemesi ve besin matriksinden CML'nin ayrıştırılmasına ihtiyaç duyulmaması avantajlı yönlerindedir. Kullanılan ticari kite bağlı olarak antikor duyarlılığının yetersizliği ve maliyeti bu yöntemin dezavantajlarındandır (118).

AGE veri tabanlarında besinlerdeki CML miktarları Elisa tekniğine dayalı olarak gösterilmiştir. Uribarri ve ark. (16) farklı koşullarda ve pişirme teknikleri ile hazırlanan 549 besinde CML miktarlarını belirlemişlerdir. Goldberg ve ark. (117),

ise 250 besinin AGE miktarını Elisa yöntemi ile incelemişler ve besinlerin CML benzeri AGE miktarlarını saptamışlardır. Besinlerdeki AGE miktarı Elisa yöntemi ile kiloünite (ku) cinsinden verilmektedir.

2.4.3. Diyet İleri Glukasyon Son Ürünleri

İleri glukasyon son ürünleri vücutta metabolik olaylar sonucu endojen olarak üretilebildiği gibi egzogen olarak besinler aracılığıyla diyetle de alınmaktadır. Diyetle alınan egzogen AGE besinlerle ve besinlere uygulanan ısıl işlem süreçleriyle ilişkilidir. Besinler işlem gördüğünde ve pişirildiğinde besinin yapısında AGE oluşmaktadır (16).

Pişirme süresi, sıcaklık, pH, nem besinlerdeki AGE oluşum hızını etkilemektedir. Yüksek pişirme sıcaklığı ile uzun süreli pişirme AGE oluşumunu hızlandırmakta ve attırmaktadır. Besinlere 160°C'nin üzerindeki yüksek sıcaklıklarda, alkali pH'da, kuru ısıda pişirme yöntemleri uygulanması sonucunda AGE oluşumunun arttığı belirtilirken (119), düşük pH ve nemli ortamda pişirildiğinde AGE oluşumu azalmaktadır. Limon, sirke gibi asidik besinlerle yapılan marinasyon besinin pH'ını azaltarak AGE oluşumunu ve miktarını azaltıcı özelliğe sahiptir. Buharda ve kendi suyunda pişirme yöntemleri besinin yapısındaki suyu muhafaza ettiği için besinlerde daha az AGE oluşumuna neden olmaktadır (110).

Protein ve yağ içeriği yüksek besinler diyet AGE miktarı en yüksek besinler olarak bildirilmektedir (120). Çoğunlukla hayvansal kaynaklı protein ve yağ içeriği yüksek besinler kavurma, ızgara, kızartma ve fırın gibi kuru ısıda pişirme yöntemleri ile uzun süre kuru ısıya maruz kaldıklarında diyet AGE alımının zengin kaynaklarından biri haline gelmektedir (120). Bu yüzden kuru ısı yöntemlerinin kullanıldığı, kavurma, ızgara, kızartma gibi pişirme yöntemleri en yüksek AGE içeriğine sebep olurken; haşlama, kendi suyunda pişirme, buharda pişirme sonucu oluşan AGE miktarı daha azdır. (117). Tablo 2.3'de besinlerin içerdikleri AGE miktarına göre sınıflandırılması bulunmaktadır.

Tablo 2.3. Besinlerin AGE içeriklerine göre sınıflandırılması (120).

| AGE miktarı yüksek besinler | AGE miktarı düşük besinler |
|---|-------------------------------------|
| Protein içeriği yüksek besinler | Az yağlı besinler |
| Yağ içeriği yüksek besinler | Sebze ve meyveler |
| Fırında ve ızgarada hazırlanan besinler | Kurubaklagiller |
| Kızartılmış besinler | Çiğ besinler |
| Hayvansal besinler | Düşük sıcaklıkta pişirilen besinler |

AGE: İleri glukasyon son ürünleri

Günlük diyetle besinlerle ve sıvılarla 75 mg'a kadar AGE ve 1200 mg'a kadar da Amaduri ürünlerinin tüketildiği tahmin edilmektedir (110). Amerika'da sağlıklı bireylerde yapılan çalışmada besinlerin CML içeriklerinin yer aldığı veri tabanı aracılığıyla ortalama günlük diyetle AGE alımının 14.700+/- 680 ku olduğu bulunmuştur (121). Literatürde belirtilen rakamlara göre diyetle alınan günlük AGE alımının 15.000 ku altında veya üzerinde olması düşük ve yüksek AGE içerikli diyetleri tanımlamaktadır (110). Diyetle AGE alımı, endojen AGE ile sinerjik olarak hareket etmekte ve sistemik AGE yükünü arttırmaktadır. Diyetle yüksek miktarda alınan AGE alımına uzun süreli maruziyet vücuttaki AGE yükünü arttırmakta ve dokulardaki katabolizmasını azaltmaktadır. Diyetle alınan AGE'nin yapısında bulunduğu besine bağlı olarak, sindirim, emilim ve atılımı gerçekleşmektedir (116).

Diyet İleri Glukasyon Son Ürünlerinin Sindirimi, Emilimi ve Metabolizması

Diyetle alınan AGE'lerin çoğunluğu besinlerde proteine bağlı şekilde, az bir kısmı ise serbest halde bulunmaktadır. Besinde aminoasit ve protein yapıya bağlı AGE'ler emilim için gastrik ve bağırsak peptidazlar ile peptid ve serbest amino asitlere sindirilmesine gereksinim duymaktadır (116). İleri glukasyon son ürünlerinin bağlı olduğu protein yapısı ve sahip olduğu kimyasal özellikler sindirim ve emilimini etkilemektedir (111). Çapraz bağ yapısındaki AGE'nin sindirilebilirliği sindirim enzimlerine olan dayanıklılığı nedeniyle daha az iken, çapraz bağ yapısında olmayan AGE'nin ise sindirilebilirliğinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (122). Diyetle alınan AGE gastrointestinal sindirimden sonra çoğunlukla serbest halde ve peptide

bağlı şekilde dolaşıma emilmektedir. AGE emilimi sırasında peptide bağlı olması durumunda di ve tri peptid taşıyıcıları gibi peptid taşıyıcılarına gereksinim duymaktadır (116).

İleri glukasyon son ürünlerinin emilimi protein hidrolizi ürünlerinin moleküler ağırlığına, gastrointestinal sistemde bulunan taşıyıcılara ve AGE'nin türüne bağlıdır. Yüksek molekül ağırlıklı AGE düşük molekül ağırlıklı AGE'ye kıyasla daha yavaş emilmekte ve daha az etkinlik göstermektedir. (123). Bazı serbest aminoasitler ve bağlı halde bulunan AGE türleri basit difüzyon ile emilirken; peptidlere bağlı AGE ise di-tri peptid taşıyıcıları gibi PEPT1 peptid taşıyıcı ile apikal membrandan geçerek bağırsak hücrelerine alınmaktadır (122).

İnce bağırsakta emilemeyen AGE kolona ilerler. Kolonda mikroorganizmalar tarafından substrat olarak kullanılmakta bakteriler tarafından sindirilmekte ya da bakteriler ile etkileşime girerek yeni bileşenlerin açığa çıkmasına neden olmaktadır. Kolonda bulunan AGE'lerin bir bölümü de RAGE ile birleşmekte ya da mukozadan emilimi gerçekleşmektedir (124). İleri glukasyon son ürünlerinin bir kısmının kolonda RAGE ile birleşmesi inflamatuvar yolları uyarmakta ve inflamatuvar araçların dolaşıma salınmasına neden olarak bağırsak mikrobiyom profilini değiştirmektedir. Emilemeyen AGE ise dışkı ile vücuttan atılmaktadır (125).

İleri glukasyon son ürünlerinin ve AGE öncüsü bileşiklerin vücuttaki yıkımı enzimatik sindirim ve reseptörler aracılığıyla gerçekleşmekte ve böbreklerden atımı ile tamamlanmaktadır. Sağlıklı bireylerde diyetle alınan AGE'nin %10-30'unun emilip yaklaşık %30'unun 48 saat içerisinde idrarla böbreklerden atıldığı tahmin edilmektedir (126). Başlıca sindirim enzimleri glikoksalaz I ve glikoksalaz II sistemleridir. Glikoksalaz sistem glioksal ve metilglioksal gibi reaktif karbonil bileşiklerini detoksifiye etmektedir. Ayrıca AGE reseptör I (AGER1), AGE'lere bağlanarak sonrasında yıkımını gerçekleştirmektedir (127).

İleri glukasyon son ürünlerinin metabolizmasında reseptörleri ile detoksifikasyon gerçekleşmektedir. AGE-reseptör 1 (AGE-R1) vücuttan AGE atımını arttırmaktadır. Ayrıca AGE'lerin AGE-R1'e bağlanması reseptör endositozunu uyularak düşük molekül ağırlıklı AGE'lerin atımını ve detoksifikasyonunu sağlamaktadır (121).

İleri Glukasyon Son Ürünlerinin Metabolizmadaki Etkileri

Diyetle alınan AGE bağırsaklardan emilerek dolaşıma geçtiğinde, proteinlere çapraz bağlanma ya da bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların da öncüsü olan inflamasyon ve oksidatif strese artışa neden olarak farklı hücre ve dokularda etki gösterebilmektedir (111). Dokularda AGE üretimi metabolik süreçler sonucu gerçekleşirken, diyetle alımdaki artışa bağlı olarak üretimin artması ve yıkımın azalması ve vücutta patolojik sonuçlara neden olmaktadır (120).

İleri glukasyon son ürünlerinin sağlık üzerine vücutta zararlı etkilerini göstermesi ve patolojik koşulların oluşumuna neden olması üç mekanizma aracılığıyla açıklanmaktadır (128). İlk mekanizma; proteinlerin glikasyonu sonucunda protein fonksiyonunda değişiklik gerçekleşerek ve bozulmuş hücre fonksiyonuna neden olmasıdır. İleri glukasyon son ürünleri vücut proteinlerine çapraz bağlanarak, yapısını ve fonksiyonlarını değiştirmektedir. İleri glukasyon son ürünleri lizozom, laktoferrin gibi serbest proteinlere bağlanarak vücudun savunma sistemini etkilemektedir (129).

İkinci mekanizma AGE ile ekstrasellüler matriks proteinlerindeki modifikasyon sonucu proteinler ve hücreler arasındaki anormal etkileşimin gerçekleşmesidir (130). Matriks proteinlerde AGE birikimi damarlarda sertliğin artmasına ve elastikiyetin azalmasına neden olmaktadır. Glikasyon sonucu protein yapılarındaki değişiklik, bu yapıların sindirime dirençli olmasına, hücre ve organlarda okside, hasarlı çapraz bağlı protein birikimiyle sonuçlanmaktadır (120). İleri glukasyon son ürünlerinin lipid sentezi, inflamasyon, antioksidan sistem, metabolizma gibi birçok hücresel fonksiyonu etkilediği gösterilmiştir. Ayrıca diyetle alınan AGE'nin farklı sinyalizasyon yollarındaki bu etkisi karaciğerde, iskelet ve kalp kasında organ hasarı oluşumuna neden olarak metabolik kontrolü etkilemektedir (131).

Son mekanizmada ise AGE'nin AGE reseptörlerine farklı hücre tiplerinde bağlanarak intraselüler sinyalizasyon yolağını aktive ederek proinflamatuvar ve prooksidan durumu arttırarak gerçekleştirmektedir. İleri glukasyon son ürünleri multiligand hücre yüzey reseptörüne bağlanırlar (114). İleri glukasyon son ürünlerinin RAGE ile etkileşimi Nükleer Faktör- Kappa B (NF-κB)'yi aktive ederek oksidatif stres, vasküler inflamasyonu başlatmaktadır. İleri glukasyon son ürünleri RAGE etkileşimi atardamarlarda makrofaj, trombosit aktivasyonu ile tromboza neden olarak ateroskleroz oluşumunda da görev almaktadır (121).

RAGE'den enzimatik kopma ile elde edilen çözünebilir AGE reseptörü (sRAGE) plazmada, kan ve sinovyal sıvı beyin omurilik sıvıları gibi vücudun diğer sıvılarında bulunmaktadır. Çözünebilir AGE reseptörü immünooglobulin ailesine ait trans membran glikoprotein olarak bilinmektedir ve RAGE'nin çözünebilir formu olarak tanımlanmaktadır (129). Çözünebilir AGE reseptörü; AGE/RAGE sinyalizasyonunun engellenmesi aracılığıyla oksidatif strese karşı koruyucu özellikler göstermektedir, reseptörün koruyucu etkilerine yönelik yaygın görüş; AGE'yi süpürücü özelliklerinden dolayı RAGE ile bağlanacak ligandlar için rekabetçi inhibitör olmasından kaynaklanmaktadır. Çözünebilir AGE reseptörü RAGE için proinflamatuvar ligandların etkisini nötralize ederek böylece inflamasyonla ilişkili hastalıklara karşı koruyucu etki göstermektedir (132).

2.5. İleri Glukasyon Son Ürünleri ve Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı

İleri glukasyon son ürünleri vücutta gerçekleşen fizyolojik süreçler sonucunda da üretilmekte, ancak dokularda ve dolaşımında yüksek seviyelerde olması, birikimi ve diyetle alımındaki artış sağlık üzerine olumsuz etkilere neden olmaktadır (133). Vücutta AGE seviyelerinin artışı oksidatif stresin artmasına obezite, diyabet ve MASLD gibi hastalıkların oluşumuna öncülük etmektedir (120).

Karaciğer yağlanması olan obez bireylerde CML birikiminde artış olduğu belirtilmiş ve CML birikimi aşamalı olarak steatoz derecesine paralel şekilde artış göstermiştir (19). Bariyatrik cerrahi geçiren obez bireylerde yapılan çalışmada karaciğer biyopsisinden elde edilen verilere göre CML seviyelerinin karaciğerde yükseldiği bildirilmiştir (18). İleri glukasyon son ürünleri yapımının hepatosit fonksiyonunun kaybına neden olabileceği, hücre içi AGE birikiminin hücre ölümüne neden olduğu gösterilmektedir (134). Altmış yedi MASLD olan ve kontrol grubunda 40 sağlıklı bireyin bulunduğu çalışmada hepatosteatozlu ve MASH'li bireylerde serum AGE düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. İleri glukasyon son ürünlerinin minimal ve orta dereceli steatozu olan bireylerde, steatoz derecesini ayırt etmede bir belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (22). İleri glukasyon son ürünlerinin steatozun ilerleyişinde kritik faktör olarak görev

alabileceğine vurgu yapılmaktadır. Hepatositlerde yağ asitleri artışı CML birikimini uyarılmaktadır (135).

İleri glukasyon son ürünleri vücuttaki etkinliklerini çok sayıda reseptör aracılığıyla gerçekleştirmekte olup RAGE en yaygın reseptörlerden biridir. İleri glukasyon son ürünleri reseptörlerinin aktivasyonu NF- κ B gibi çok sayıda sinyalizasyon yolağını uyararak MCP-1, TNF- α gibi sitokinlerin üretimine, ROS üretimi ile RAGE ekspresyonunun artışına neden olmaktadır (18). İleri glukasyon son ürünleri reseptörlerinin aktivasyonu ayrıca, ROS üretimine neden olarak tekrar AGE üretimi, oksidatif stres ve RAGE aktivasyonuna ve sonuçta AGE yapımında kısır bir döngüye girilmesine neden olmaktadır (121). İleri glukasyon son ürünlerinin adipoz dokudaki makrofajları aktive ederek inflamatuvar aracılardan yapımına neden olduğu tanımlanmıştır (121). İleri glukasyon son ürünleri reseptörlerinin AGE'ye bağlanarak aktive olması inflamasyon ve oksidatif stresin artmasına, insülin direnci ile karaciğer hasarı ve fibroz oluşumuna neden olduğu gösterilmektedir. İleri glukasyon son ürünleri RAGE etkileşimi insülin sinyalizasyonunu engelleyerek hepatosteatoz ile ilişkili insülin direncine neden olduğu belirtilmektedir (114).

Diyetle alınan egzojen AGE ve endojen olarak üretilen AGE bağırsak ve karaciğerdeki RAGE'ye bağlanır. Bağırsakta RAGE kaynaklı tight junction proteinlerin disfonksiyonu bağırsak bariyerinde sızmaya neden olarak endotoksinlerin portal dolaşıma girmesine neden olur (111). Endotoksinlerin Kupffer hücrelerinde bulunan reseptörlere bağlanması ROS üretiminin artışına, inflamasyona ve fibroza kadar ilerleyen süreçlerin oluşumuna neden olmaktadır (119). Bu yüzden yüksek miktarda AGE alımına uzun süreli maruziyetin MASLD oluşumu için altta yatan kronik inflamasyon oluşumuna neden olabileceği ileri sürülmektedir (25).

Hem endojen olarak üretilen AGE hem de egzojen AGE'nin Kupffer ve hepatik stellat hücrelerinde bulunan RAGE'yi aktive ederek MASLD gelişimine ve ilerlemesine neden olmaktadır (119). Diyetle yüksek AGE alımının karaciğerdeki AGE seviyelerini hasarını arttırdığı, AGE/RAGE aktivasyonu ile proinflamatuvar sitokinlerin seviyesini yükselttiği sonrasında oksidatif stresin artışına neden olduğu belirtilmiştir (19). Hayvanlarda yapılan çalışmalarda yüksek AGE içeriğine sahip diyetlerin karaciğer hasarı, inflamasyon ve fibrozu etkilediği bildirilmiştir (136, 137). Farelerde yapılan bir çalışmada yüksek miktarda CML alımının lipid

metabolizmasıyla ilgili SREBP-1c ve PPAR- γ gibi transkripsiyon faktörlerinin artışına neden olduğu gösterilmiştir. Bu transkripsiyon faktörleri de novo lipojenezle ilgili gen ekspresyonlarını uyararak MASLD’da hepatik steatozu uyarmaktadır. Çalışmada diyet CML alımının karaciğer ve vücut ağırlığını arttırarak, da MASLD ile ilgili semptomları şiddetlendirdiği gösterilmiştir (137).

2.6. Hepatosteatozun Tedavisi

Hepatosteatozun tedavisinde kanıtlanmış bir ilaç tedavisi bulunmamaktadır. Hastalığın başlıca tedavisi ağırlık kaybını hedefleyen diyet ve egzersizi içeren yaşam tarzı değişiklikleridir (4, 138). Hepatosteatozun ve tedavisinde ve hastalığın ilerlemesinin durdurulması için sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivitenin arttırıldığı yaşam tarzı müdahaleleri önerilmektedir (29). Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığının dünya genelindeki prevalansının yıllar içerisinde artış göstermesi hepatosteatozun tedavisinde kullanılan yaşam tarzı ve diyet tedavisine dikkat çekmektedir (29, 138). Günümüzde uluslararası rehberlerin hastalığın tedavisi ve yönetiminde yapılması gereken beslenme ve fiziksel aktivite önerileri Tablo 2.4’de yer almaktadır.

Tablo 2.4. Uluslararası rehberlerin hepatosteatoz tedavisinde beslenme ve fiziksel aktivite önerileri (27, 32, 139-141)

| | EASL (2016) | Asia Pacific (2020) | AASLD (2023) | ESPEN (2019) | AGA (2023) |
|--------------------------|---|--|--|---|--|
| Enerji alımı | Diyet enerjisini 500-1000 kkal/gün azaltma. | Diyet enerjisini 500-1000 kkal/gün azaltma. | Diyet enerjisini 500-1000 kkal /gün azaltma | Hipokalorik diyet uygulanmalı | Diyet enerjisini 500-1000 kkal/gün azaltma. |
| Diyet Bileşimi | Düşük-orta düzeyde yağ alımı Orta-yüksek düzeyde karbonhidrat alımı Düşük karbonhidratlı ketojenik diyetler ya da Yüksek proteinli Akdeniz diyeti | Çok düşük kalorili diyetler dışındaki tüm diyetler önerilmektedir. | Doymuş yağ ve karbonhidrat alımı azaltılmalı, posa ve doymamış yağ tüketimi artırılmalı. | Akdeniz diyeti | Doymuş yağ ve früktoz alımı azaltılmalı. Akdeniz diyetine yakın Bir diyet modeli takip edilmeli |
| Fiziksel aktivite | Aerobik ve direnç egzersizi (Haftada 3-5 kere 150-200dk) | Aerobik ve direnç egzersizi | Aerobik ve direnç egzersizi (>150dk/hafta) | Egzersiz süresi artırılmalı ve egzersiz teşvik edilmeli | - |

AASLD: Amerikan Karaciğer Derneği, AGA: Amerikan Gastroenteroloji Derneği EASL: Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği ESPEN: Avrupa Klinik Nutrisyon ve Metabolizma Derneği.

Diyet ve yaşam tarzı müdahalelerinin hedefi steatoz derecesini ve fibrozun gerilemesini sağlayarak morbidite, mortalite riskini azaltmak ve kardiyometabolik profili düzeltmektir (138). Diyet modeli MASLD'ın tedavisinde ve önlenmesinde değiştirilebilir risk faktörü olarak düşünülmektedir. Kalori kısıtlaması ile diyetle enerji alımının azaltılması MASLD tedavi stratejisinde en yaygın uygulanan diyet müdahalelerinden biridir (142). Hipokalorik diyet MASLD'ın tedavisinde ve hastalığın şiddetinin azaltılmasında yararlanılan tedavi yöntemlerinden biridir (143). Genel olarak uluslararası rehberler enerji alımının 500-1000kcal azaltıldığı hipokalorik diyet tedavisini önermektedir. Normal BKİ aralığına sahip MASLD olan bireylerin artışı hastalığın oluşumunda ve ilerlemesinde diyet makrobesin öğelerine ve beslenme alışkanlıklarına dikkat çekmektedir. Diyette yapılan makrobesin ögesi değişiklikleri MASLD tedavisini enerji kısıtlaması kadar etkilemektedir (144). Kalori kısıtlaması ve makro besin ögesi bileşimi negatif enerji dengesi oluşturarak MASLD'ın iyileşmesi ve hepatik yağın azalması ile ilişkilidir. Karaciğer yağ miktarının azalmasının doğrudan ağırlık kaybı ve vücut yağ depolarındaki değişimle ilgili olduğu belirtilmektedir (145). Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı olan bireylerde yapılan yaşam tarzı müdahalelerde 3 ile 12 aylık diyet tedavisinin karaciğer histolojisi üzerine olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir (146-148).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Çalışma 2022 Haziran ve 2023 Ağustos ayları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Dahiliye Bilim Dalı veya Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniklerine başvuran, yeni hepatosteoiz tanısı almış 24 hasta ile gerçekleşmiştir. Prospektif, randomize olmayan kontrollü çalışma olarak planlanan araştırmanın örneklem büyüklüğü PASS11 programı kullanılarak, AGE içeriği düşürülmüş diyetin etkinliğini %80 güç ve %95 güven aralığında ortaya çıkarabilecek şekilde belirlenmiştir. Çalışmanın yapılması için gerekli etik izin Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulundan alınmıştır (EK-1, 2020/12 tarihli toplantı ve GO 20/280 no'lu karar).

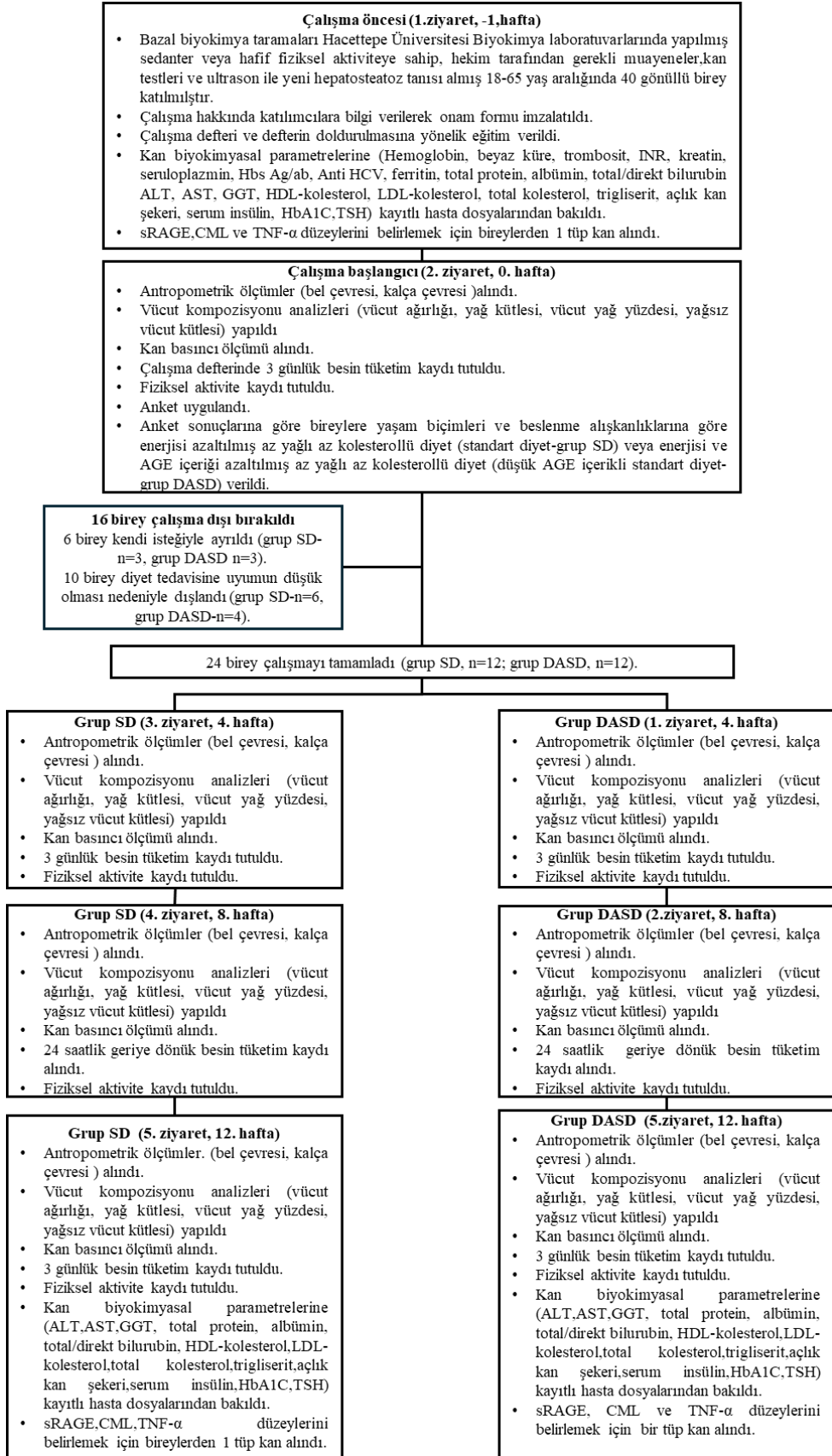
Çalışmaya bazal biyokimya taramaları Hacettepe Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarlarında yapılmış, sedanter veya hafif fiziksel aktiviteye sahip, hekim tarafından gerekli muayeneler, kan testleri ve ultrason ile yeni hepatosteoiz tanısı almış 18-65 yaş aralığında gönüllü 40 birey katılmıştır. Sigara tüketenler, alkol tüketimi erkeklerde >30g/ gün ve kadınlarda >20 g/gün olanlar fiziksel aktivitesi fazla kişiler, hepatosteoiz dışında karaciğer hastalığı tanısı (hepatotoksisite, siroz, otoimmün karaciğer hastalığı gibi) olanlar, kronik böbrek yetmezliği olanlar, kalp pili kullanan kişiler tiroiz tanısı olanlar gebe ve/veya emzikli kadınlar, hepatit hikayesi veya tanısı olanlar, kortikosteroidler, aminodarone, tamoxifen, methotrexate, antidepresan (MOI, SSRI, TCA) grubu ilaçlardan en az birini kullanan bireyler çalışmaya dahil edilememiştir. Ayrıca; kolesterol ilaçları (statinler, fibratlar, niasin, balık yağı), E vitamini vb. takviye ve diyabet ilaçları (insulin, metformin, DPP4 inhibitörü, GLP1 agonisti, SGLT2 inhibitörü, sülfonylureas, thiazolidinediones), hipertansiyon ilaçları (ACE inhibitörleri, ARB, CCB, beta blokerler, alfa blokerler, diüretikler), ursodeoksikolik asit, tiroiz ilaçları gibi ilaçlardan en az birini son 3 ay içinde kullanmaya başlayanlar veya değişiklik yapanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Yukarıda belirtilen kriterleri sağlayan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan bireylere onam formu imzalatılarak çalışmaya dahil edilmiştir (EK-2 Onam Formu). Öte yandan kendi isteği ile çalışmadan ayrılmak isteyenler, verilen diyetin enerji içeriğine \pm %20'den fazla uyumsuz kişiler, verilen diyetin makro besin ögesi (CHO, yağ ve

protein) içeriklerine \pm %20'den fazla uyumsuz kişiler, çalışma programındaki ziyaretlere riayet etmeyenler (\pm 3 gün) ve fiziksel aktivite kayıtlarına göre önerilen fiziksel aktiviteye \pm %20'den fazla uyumsuz kişiler çalışmadan dışlanmıştır. Çalışma süresince, 16 kişi çalışma kriterlerini yerine getiremediği için çalışmadan çıkarılmıştır. Sonuçta çalışma 24 kişi ile tamamlanmıştır.

3.2. Araştırma Genel Planı

Araştırmaya dahil edilmeden önce bireylere çalışma hakkında bilgi verilmiş ve çalışmaya katılmayı kabul edenlere onam formu imzalatılarak araştırmaya alınmışlardır. Çalışma başında bireylerin sosyodemografik özellikleri, yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları ile besin hazırlamada kullandıkları pişirme yöntemlerini öğrenmek için bir anket uygulanmıştır (EK-3 Anket). Anket sonuçlarına göre bireyler hepatosteoiz hastalığının temel beslenme tedavisi olan az yağlı az kolesterollü diyet (standart diyet- SD) veya az yağlı az kolesterollü diyete ek olarak AGE içeriği düşürülmüş (düşük AGE içerikli standart diyet- DASD) diyetlerden birini alıcakları şekilde çalışma gruplarına dahil edilmişlerdir. Araştırmaya dahil edilen bireylerin çalışma süresince besin tüketimlerini ve fiziksel aktiviteleri ile diyete uyumlarını değerlendirmek ve takip etmek için gönüllülere bir çalışma defteri ve bu defteri nasıl kullanacaklarının eğitimi verilmiştir.

Gönüllülerle yapılan çalışma 13 hafta sürmüştür. Bu süre içinde bireyler Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümünü 5 defa ziyaret etmişlerdir. Çalışmanın akış planı şekil 3.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Çalışma akış planı

İlk ziyaret çalışma başlamadan önce bireylerin çalışmaya dahil edildiği görüşme olup, bu görüşmede bireylere yukarıda da belirtilen anket uygulanmış, çalışma defteri verilmiştir ve 1 tüp kan alınmıştır. Alınan kan Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Araştırma Laboratuvarında serumuna ayrılmış ve rutinde bakılmayan ileri analizlerde kullanılacak olan serum analizleri yapılana kadar -80°C’de saklanmıştır. Ayrıca bu sürede hasta dosyalarından çalışma için gerekli olan kan sonuçları alınmıştır. Çalışma anketi 3 bölümden oluşmaktadır. İlk bölümde bireylerin yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik özelliklerini, beslenme alışkanlıkları ve kullandıkları pişirme yöntemlerini içeren sorular, ikinci bölümde vücut kompozisyonu analizi ve antropometrik ölçümler, üçüncü bölümde ise fiziksel aktivite kayıt formu yer almaktadır.

Çalışma başlangıcı olarak kabul edilen ikinci görüşme ilk görüşmeden sonra, 7 gün içerisinde gerçekleştirilmiştir. İki görüşme arasında bireylerin beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzlarında değişiklik yapmamaları istenmiştir. Bu görüşme bireylerin vücut ağırlığı ve enerji gereksinimine göre hazırlanan ve çalışmada uyacakları diyetle yönelik eğitim verilmiştir. Grup DASD’ın uygulayacağı diyet planlanırken genel olarak pişirme yöntemlerinde değişikliğe gidilerek AGE içeriği daha düşük pişirme yöntemleri olan nemli ısıda pişirme yöntemlerine ağırlık verilmiş ve bireylerin yüksek AGE içerikli besinleri tüketmeleri kısıtlanmıştır. Çalışmada kullanılan enerjisi azaltılmış standart AGE içerikli diyet (EK-4) ile enerjisi ve AGE içeriği düşük diyetlerin örnekleri (EK-5)’te verilmiştir. Yine ikinci görüşmede bireylere verilen çalışma defterindeki 3 Günlük Besin Tüketim Kayıtları kontrol edilmiş ve çalışma başı kan basıncı ölçümü, vücut kompozisyonu analizleri ile antropometrik ölçümleri yapılmıştır. Bundan sonra bireylerden 4 hafta ara ile (ayda 1) Beslenme ve Diyetetik Bölümünü ziyaret etmeleri istenmiştir.

Çalışmanın 4., 8. ve 12. haftalarında gerçekleşen 3., 4. ve 5. ziyaretlerde bireylerin çalışma defteri kontrol edilerek besin tüketim kayıtları (3. ve 5. ziyaretlerde 3 Günlük Besin Tüketim Kaydı, 4. ziyarette 24 Saat Geriye Dönük Besin Tüketim Kaydı) ile fiziksel aktivite düzeyleri kontrol edilmiştir. Her ziyarette bireylerin kan basıncı, vücut ağırlığı, vücut kompozisyonları ölçülmüş ve antropometrik ölçümleri alınmıştır. Bireylerin vücut ağırlığı kayıplarına göre beslenme programları revize edilerek gönüllülere anlatılmıştır. 5. görüşmede bireyler çalışma doktorları ile de

görüşmüş ve çalışma başında değerlendirilen temel biyokimya analizleri ile karaciğer ultrason görüntülemeleri tekrardan yaptırılmıştır. Ayrıca çalışma başındaki gibi 1 tüp kan alınarak, aynı koşullarda serumuna ayrılarak, analiz edilinceye kadar saklanmıştır. 5. ziyaretin sonunda gönüllülerle çalışma sonlandırılmıştır.

3.2.1. Antropometrik Ölçümler

Çalışmaya katılan bireylerin vücut ağırlığı yaklaşık 0,1 kg hassasiyetle ölçülmüştür. Çalışma süresince bireylerin yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi ve vücut su miktarını içeren vücut bileşimi yalınayak ve metal aksesuarlar olmadan TANITA MC980 cihazı ile ölçülmüştür. Bireylerin boy uzunluğu ayakta, başları Frankfurt düzleminde iken duvara monte edilmiş stadiyometre ile ölçülmüştür. Beden kütle indeksi (BKİ), vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesiyle elde edilmiştir (149). Bel çevresi (cm) esnek olmaya mezura yardımıyla bireyler ayakta dururken en alt kaburga kemiği ve iliak kemiği arasındaki mesafenin orta noktasından ölçülmüştür (150). Kalça çevresi (cm) esnek olmayan mezura yardımıyla bireyler ayaktayken kalçanın en geniş yerinden ölçülmüştür (150). Bel/kalça oranı bel çevresinin (cm), kalça çevresine (cm) bölünmesi sonucu elde edilmiştir (150).

Tablo 3.1. Bireylerin BKİ değerlerinin sınıflandırılması (149).

| BKİ (kg/m ²) | Sınıflama |
|--------------------------|-----------------|
| <18,5 | Zayıf |
| 18,5-24,99 | Normal |
| 25,0-29,99 | Hafif şişman |
| 30-34,99 | I. derece obez |
| 35-39,99 | II.derece obez |
| ≥40 | III.derece obez |

BKİ: Beden kütle indeksi

3.2.2. Bazal Metabolik Hız ve Fiziksel Aktivite Düzeylerinin Hesaplanması

Bireylerin çalışma başındaki fiziksel aktivite düzeyleri fiziksel aktivite kayıt formu ile değerlendirilmiştir. Kayıt formu ile uyku, uzanarak yapılan işler, oturarak yapılan işler, ayakta yapılan hafif, ağır, orta aktiviteler, hafif, orta ve ağır egzersiz/spor faaliyetleri incelenmektedir. Bireylerin 24 saat içerisinde yapmış oldukları faaliyetlerin süresi dakika olarak belirlenmiştir. Sonrasında bireylerin günlük BMH'ı yaş, cinsiyet ve ideal ağırlık kullanılarak FAO/WHO/UNU-2001 formülü ile hesaplanmıştır (151). BMH hesaplaması Tablo 3.2'de gösterilmiştir.

Tablo 3.2. FAO/WHO/UNU/UNU-2001 formülüne göre BMH hesaplaması (151).

| | Erkek | Kadın |
|-----------|---------------------|--------------------|
| 18-30 Yıl | 15,1*Ağırlık +692,2 | 14,8*Ağırlık+486,6 |
| 30-60 Yıl | 11,5*Ağırlık +873,1 | 8,1*Ağırlık+845,6 |
| 60 Yıl≤ | 11,7*Ağırlık +587,7 | 9,1*Ağırlık+658,5 |

BMH: Bazal metabolizma hızı, FAO: Gıda ve Tarım Örgütü, UNU: Birleşmiş Milletler Üniversitesi, WHO: Dünya Sağlık Örgütü

BMH hesaplamasında olması gereken ağırlıktan %25 fazla olan bireyler için düzeltilmiş ağırlık kullanılmıştır. Düzeltilmiş ağırlık Formül 3.2 aracılığıyla hesaplanmıştır.

$$\text{Düzeltilmiş ağırlık: (Gerçek ağırlık-ideal ağırlık) x 0,25 + ideal ağırlık} \quad (3.2.)$$

BMH değerleri 1440'a bölünerek, dakikadaki BMH değerleri bulunmuştur. Fiziksel aktivite kayıt formuna göre gün içerisinde yapılan her bir fiziksel aktivite faaliyet, faaliyetlerin aktivite katsayısı (PAR), dakikada BMH değerleri ile çarpılarak toplam enerji harcaması (TEH) hesaplanmıştır. Bireylerin fiziksel aktivite düzeyleri (PAL); TEH'in BMH'a bölünmesi sonucu elde edilmiştir (151). PAL değerlerinin sınıflandırılması Tablo 3.3'te verilmiştir.

Tablo 3.3. PAL değerlerine göre fiziksel aktivitenin sınıflandırılması (151)

| PAL değerleri | Aktivite düzeyi |
|----------------------|------------------------------|
| 1,40-1,69 | Sedanter veya hafif aktivite |
| 1,7-1,99 | Aktif veya orta aktivite |
| 2,0-2,40 | Şiddetli veya ağır aktivite |

PAL: Fiziksel aktivite düzeyi

Sedanter/hafif aktif olan hepatosteatozlu bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. Egzersizin etkilerini elimine etmek için; katılımcıların çalışma süresince fiziksel aktivite durumlarını değiştirmemeleri ve ağır aktivitelerden kaçınmaları istenmiştir. Çalışma süresince bireylerin fiziksel aktivite düzeyleri ayda bir sıklıkla fiziksel aktivite kayıt formları ile değerlendirilmiştir.

3.2.3. Bireylere Uygulanan Diyet Tedavisinin İçeriği

Çalışma başında bireylerin kişisel özellikleri ve kan biyokimyasal parametreleri değerlendirilerek diyet tedavisi oluşturulmuştur (151). Her iki gruptaki bireylerin enerji gereksinimleri BMH değerleri ve fiziksel aktivite kayıt formları aracılığıyla belirlenen fiziksel aktivite düzeylerinin çarpılması sonucunda hesaplanmıştır. Bireylerin diyet tedavisi uluslararası rehberler tarafından önerildiği şekilde günlük enerji alımı 500-100 kkal azaltılarak planlanmıştır (27, 32, 139-141). Diyetin makro besin ögesi içeriği sırasıyla enerjinin %55-60'ı karbonhidrat, %25-30'u yağ ve %12-15'i proteinler olacak şekilde düzenlenmiştir. Her iki gruptaki bireylere de az yağlı ve az kolesterollü diyet ilkeleriyle uyumlu olarak yüksek yağlı gıdalar (kaymak, krema, vb.), yağda kızartmalar, alkollü içecekler, meşrubatlar ve yağ içeriği yüksek hayvansal besinlerin tüketiminin kısıtlandığı bir beslenme programı önerilmiştir (152).

Araştırmacı bireyler ile ayda bir sıklıkla yüz yüze görüşme gerçekleştirmiştir ve diyet tedavisine uyumu güçlendirmek için iki haftada bir sıklıkla telefon görüşmesi yapılmıştır. Çalışma başında bireylerin günlük hayatlarında kullandıkları pişirme yöntemleri anket aracılığıyla sorgulanmıştır. Standart diyet tedavisini uygulayan grup SD'nin çalışma süresince, besinleri pişirmede kullandıkları fırın, kavurma ızgarada pişirme gibi kuru ısıda pişirme yöntemlerinde değişiklik yapmamaları istenmiştir.

Düşük AGE içerikli standart diyet tedavisi uygulayan grup DASD'ın çalışma süresince kuru ısıda pişirme yöntemleri yerine; haşlama, kendi suyunda pişirme gibi nemli ısıda pişirme yöntemlerini kullanmaları istenmiş ve yüksek AGE içerikli besinleri tüketmeleri kısıtlanmıştır.

Araştırmaya katılan tüm bireylere çalışma süresince diyet tedavisine olan uyumlarını değerlendirmek için çalışma defteri (EK-6) verilerek çalışma defterinin doldurulmasına yönelik eğitim verilmiştir. Çalışma başında bireylerin çalışma defterine yazdıkları olmak üzere 3 günlük besin tüketim kayıtları kontrol edilmiştir. 13 haftalık çalışma süresince, çalışma başlangıcı, 4. hafta ve 12. haftada 3 günlük besin tüketim kaydı tutulurken aralarda ise bireylerden 15 günde bir 24 saatlik geriye dönük besin tüketim kaydı alınmıştır. Bireylerin 4., 8. ve 12. Haftalarda gerçekleştirdikleri ziyaretler sırasında besin tüketim kayıtları kontrol edilip, ağırlık kayıpları değerlendirilerek diyet tedavisi revize edilmiştir. Çalışmaya katılan her bireyin çalışma defterinde toplamda 13 günlük besin tüketim kaydı bulunmaktadır. Bireylerin diyet enerji, makro, mikro besin ögesi içerikleri ve AGE miktarı besin tüketim kayıtları aracılığıyla hesaplanmıştır. Diyetin AGE içeriği Uribarri ve ark. (16), veri tabanı aracılığıyla hesaplanmıştır. Veri tabanında bulunan besinlerin 100 gramlarında belirtilen CML miktarı bireylerin besin tüketim kayıtlarından elde edilen ortalama besin miktarları ile çarpılarak diyetin AGE miktarı hesaplanmıştır. Bireylerin tükettiği besinlerin porsiyon miktarının belirlenmesi için fotoğraflı besin kataloğundan yararlanılmıştır. Tüketilen besinlerin ortalama enerji ve besin ögesi değerleri Beslenme bilgi sistemi (BeBiS, Almanya) kullanılarak hesaplanmıştır. Çalışma sonunda 24 kişi (grup SD, n=12; grup DASD, n=12) diyet tedavisini tamamlamıştır.

3.2.4. Biyokimyasal Parametreler

Çalışma öncesinde bireylerin hemoglobin, beyaz küre, trombosit, Uluslararası normalizasyon oranı (INR), kreatin, seruloplazmin, ferritin, Hbs Ag/ab, anti-HCV gibi biyokimyasal bulguları hekim tarafından değerlendirilmiştir. Bireylerin açlık kan şekeri, HbA1C, serum insülin konsantrasyonları ve HOMA-IR değerleri çalışma öncesi ve sonunda insülin direnci durumlarını belirlemek için kullanılmıştır. Çalışma öncesi ve sonunda ALT, AST ve GGT gibi karaciğer enzimleri ile trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, total kolesterol, total/ direkt bilirubin, total protein,

albümin, kreatinin, TSH düzeyleri her iki grupta da değerlendirilmiştir. Bireylerin kan basıncı değerleri OMRON M2 (Kyoto, Japonya) otomatik tansiyon aleti ile dinlenme anında iki defa ölçülerek ortalama değerleri alınmıştır. İnsülin direnci Formül 3.3 (153) kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\text{HOMA-IR} = \left[\left(\text{Açlık kan şekeri mg/dL} \right) \times \left(\text{Açlık insülin uIU/mL} \right) / 405 \right] \quad (3.3.)$$

3.2.5. Serum AGE ve İnflamatuvar Parametre Analizi

Katılımcıların 0. ve 12. haftada toplanan serum örneklerinde serum CML, sRAGE ve TNF- α düzeylerine bakılmıştır. CML (BT LAB Katalog No 1413Hu, Çin) ile sRAGE (BT LAB Katalog No: 0027Hu, Çin) ve inflamatuvar sitokin TNF- α (ELABSCIENCE, Katalog No: E-EL-H0109, Amerika Birleşik Devletleri) düzeyleri Elisa kitleri ile üretici firmanın kit protokollerine göre uygulanmıştır (EK-7).

CML için plazma konsantrasyonları pg/mL, sRAGE için ng/mL ve TNF- α için pg/mL şeklinde kullanılmaktadır. CML ve sRAGE analizi için ilk olarak 40 μ l serum örneği kuyucuklara eklenmiştir. CML analizi için 10 μ l CML antikoru sRAGE analizi için 10 μ l sRAGE antikoru örneklerin bulunduğu kuyucuklara eklenmiştir. Sonrasında 50 μ l konjugat örneklerin bulunduğu kuyucuğa ve standartların bulunduğu kuyucuklara eklenmiştir. Kuyucuklar karıştırıldıktan sonra plak üstü kapatılarak 37°C'de 60 dk inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrasında plak 5 kere yıkama solüsyonu ile yıkanmıştır. Her bir kuyucuk 300 μ l yıkama solüsyonu ile 30 saniye ile 1 dk arasında yıkama işlemi gerçekleştirilmiştir. Yıkama işleminden sonra kuyucuklardaki kalıntılar kağıt havlu yardımıyla temizlenmiştir. 50 μ l substrat solüsyonu A ve B eklenerek 37°C'de karanlık ortamda 10 dk inkübe edilmiştir. Reaksiyonun sonlandırılması için 50 μ l stop solüsyon her bir kuyucuğa eklenerek renk değişimi gözlenmiştir. Stop solüsyonu eklendikten 10 dk içerisinde mikropak 450 nm dalga boyunda mikropak okuyucuda okutulmuş sonuçlar elde edilmiş, CML ve sRAGE analizleri tamamlanmıştır (154).

Tümör nekroz faktörü- α analizi için 100 μ l serum örneği kuyucuklara eklenerek 37°C sıcaklıkta 90 dk inkübe edilmiştir. 100 μ l antikor eklenerek 37°C sıcaklıkta 1 saat inkübasyona bırakılmıştır. 3 kere asipire edilip yıkama işlemi gerçekleştirilmiştir. 100 μ l konjugat ilave edilerek 37°C sıcaklıkta 30 dk inkübe edilmiştir. Aspirasyon ve yıkama işlemleri 5 kez tekrarlanmıştır. 90 μ l substrat reaktif

eklenerek 37 °C'de 15 dk inkübe edilmiştir. Reaksiyonun sonlandırılması için 50 µl stop solüsyonu eklenmiştir. Renk değişimi gözlemlendiğinde 450 nm dalga boyunda mikropalak okuyucuda okutulmuş sonuçlar elde edilmiş ve TNF- α analizi tamamlanmıştır (155).

Çalışmanın orijinallik raporu EK-8'de verilmiştir.

3.3. İstatistiksel Analizler

Veri analizinde SPSS programı kullanılmıştır. Elde edilen veriler yardımıyla ortalama, standart sapma, medyan, yüzde vb. tanımlayıcı istatistikler hesaplanmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde parametrik olmayan testlerden yararlanılmıştır. İki grup arasındaki medyan değerler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Gruplar kendi içerisinde değerlendirildiğinde Wilcoxon testinden yararlanılmıştır. Bütün testlerde anlamlılık düzeyi $p=0,05$ olarak alınmıştır. Nominal ve parametrik olmayan verilerin değerlendirilmesinde ki-kare testinden yararlanılmıştır. Grupların zamana göre antropometrik ölçüm değerleri ile enerji, AGE miktarı, besin öğeleri ve PAL, TEH ve fiziksel aktivite alışkanlıklarının değişiminin kıyaslanmasında General Linear Model kullanılmıştır. Veriler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon testi ile hesaplanmıştır (156).

4. BULGULAR

4.1. Bireylerin Genel Özellikleri

Araştırmayı, çalışma kriterlerini karşılayan yeni hepatosteatoz tanısı almış 18-65 yaş arası 24 birey tamamlamıştır. Bireylerin gruplara göre genel özellikleri Tablo 4.1 de verilmiştir. Çalışmaya katılan bireyler gruplara göre incelendiğinde enerjisi azaltılmış az yağlı az kolesterollü diyet tedavisi alan grupta (grup SD) 12 kişi, enerjisi ve AGE içeriği azaltılmış az yağlı ve az kolesterollü diyet tedavisi alan grupta ise (grup DASD) 12 kişi bulunmaktadır. Bireylerin yaşlarının medyan değerleri sırayla grup SD için 50 yıl ve grup DASD için 54 yıldır. Yaş, cinsiyet, eğitim ve medeni durumu gibi özellikleri incelendiğinde gruplar arasında benzerlik görülmektedir ($p>0,05$). Katılımcıların eğitim durumları incelendiğinde ise her iki gruptaki bireylerin %58,3'ünün ilkokul, ortaokul ve lise mezunu olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.1. Bireylerin gruplara göre genel özelliklerinin dağılımı

| | Grup SD (n=12) | | Grup DASD (n=12) | | χ^2 | p |
|--|------------------|------|------------------|------|----------|--------------------|
| Cinsiyet (K/E) | 6/6 | | 5/7 | | 0,168 | 0,682 |
| | Medyan (Alt-Üst) | | Medyan (Alt-Üst) | | | |
| Yaş (yıl) | 50 (31-61) | | 54 (32-63) | | | 0,191 ^a |
| Medeni Durum | Sayı | % | Sayı | % | 3,429 | 0,217 |
| Evli | 9 | 75 | 12 | 100 | | |
| Bekar | 3 | 25 | - | - | | |
| Eğitim Durumu | Sayı | % | Sayı | % | 1,667 | 0,786 |
| İlkokul mezunu | 1 | 8,3 | 3 | 25 | | |
| Ortaokul mezunu | 2 | 16,7 | 2 | 16,7 | | |
| Lise mezunu | 4 | 33,3 | 2 | 16,7 | | |
| Lisans mezunu | 3 | 25 | 3 | 25 | | |
| Lisansüstü mezunu | 2 | 16,7 | 2 | 16,7 | | |
| Alkol tüketme sıklığı (ayda bir kez veya daha az seyrek) | Sayı | % | Sayı | % | 1,247 | 0,264 |
| | 3 | 25 | 1 | 8,3 | | |

χ^2 :Ki-kare testi

a: Mann-Whitney U testi

4.2. Bireylerin Beslenme ve Fiziksel Aktivite Alışkanlıkları

Tablo 4.2’de bireylerin gruplara göre beslenme alışkanlıkları gösterilmiştir. Buna göre bireylerin öğünlerini tükettiği yer, ana öğün ve ara öğün tüketme sayıları ile ev dışında tüketilen öğün sıklığı bakımından farklılık bulunmamıştır. ($p>0,05$). Grup SD’deki bireylerin %66,7’si grup DAsD’dekilerin ise %50’si gün içerisinde öğün atladıklarını belirtmiştir.

Tablo 4.2. Çalışma öncesi grupların beslenme alışkanlıkları

| | Grup SD (n=12) | | Grup DAsD (n=12) | | χ^2 | p |
|--|------------------|----------|------------------|----------|----------|--------------------|
| | Medyan (Alt-Üst) | | Medyan (Alt-Üst) | | | |
| Ana öğün sayısı | 2 (2-3) | | 2 (2-3) | | | 0,755 ^a |
| Ara öğün sayısı | 2 (1-2) | | 1 (1-2) | | | 0,378 ^a |
| Ana öğün atlama | Sayı | % | Sayı | % | 0,966 | 0,617 ^b |
| Evet | 8 | 66,7 | 6 | 50 | | |
| Hayır | 2 | 16,7 | 4 | 33,3 | | |
| Bazen | 2 | 16,7 | 2 | 16,7 | | |
| Ev dışında tüketilen öğün sıklığı | Sayı | % | Sayı | % | 9,364 | 0,154 ^b |
| Her gün | 2 | 16,7 | 2 | 16,7 | | |
| Haftada 3-5 kez | 5 | 41,7 | 3 | 25 | | |
| Haftada 1-2 | - | - | 2 | 16,7 | | |
| 15 günde bir | 2 | 16,7 | - | - | | |
| Ayda bir veya daha az | 1 | 8,3 | 4 | 33,3 | | |
| Hiçbir zaman | 1 | 8,3 | 1 | 8,3 | | |
| Öğünlerin tüketildiği yer | Sayı | % | Sayı | % | | 0,408 ^b |
| Ev | 6 | 50 | 7 | 58,3 | | |
| Restoran | 2 | 16,7 | 2 | 16,7 | | |
| İş yeri | 4 | 33,3 | 3 | 25 | | |

a:Mann-Whitney U testi

b:Ki-kare testi

Bireylerin gruplara göre ev dışında tüketme sıklıkları incelendiğinde; sırasıyla grup SD’de %41,7’si grup DAsD’da ise %25’i öğünlerini haftada 3-5 kez ev dışında tükettiklerini bildirmiştir. Ayrıca grup SD’deki bireylerin %50’si grup DAsD’deki bireylerin %58,3’ü öğünlerini evde tükettiklerini belirtmiştir. Çalışma başlangıcında gruplarda diyet yapan kişi bulunmamaktadır. Bireylerin günlük hayatta kullandıkları pişirme yöntemleri ve dağılımları Tablo 4.3’de verilmiştir. Bireylerin günlük hayatta

kullandıkları kuru ısı ve nemli ısıda pişirme teknikleri bakımından gruplar arasında benzerlik görülmektedir ($p>0,05$). Bireylerin tamamı fırında ve kendi suyunda pişirme yöntemlerini kullandıklarını bildirmiştir.

Tablo 4.3. Bireylerin gruplara göre kullandıkları pişirme yöntemlerinin değerlendirilmesi.

| | Grup SD (n=12) | | Grup DAsD (n=12) | | p ^a |
|---------------------------------------|-------------------|------|---------------------|------|----------------|
| | Sayı | % | Sayı | % | |
| Kuru ısıda pişirme yöntemleri | | | | | |
| Fırın | 12 | 100 | 9 | 75 | 0,217 |
| Izgara | 7 | 58,3 | 7 | 58,3 | 0,999 |
| Kavurma | 9 | 75 | 6 | 50 | 0,400 |
| Kızartma | 5 | 41,7 | 4 | 33,3 | 0,999 |
| Nemli ısıda pişirme yöntemleri | | | | | |
| Haşlama | 6 | 50 | 10 | 83,3 | 0,105 |
| Kendi suyunda pişirme | 12 | 100 | 12 | 100 | 0,999 |
| Buharda | 1 | 8,3 | 1 | 8,3 | 0,999 |

a:Ki-kare testi

Grupların çalışma süresince ayda bir sıklıkla alınan fiziksel aktivite kayıtlarına göre PAL, TEH ve fiziksel aktivite alışkanlıklarındaki değişim Tablo 4.4'de gösterilmiştir. Çalışma süresince PAL, TEH ve fiziksel aktivite alışkanlıkları ile gruplar arasında zamana göre istatistiki açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.4. Grupların fiziksel aktivite kayıtlarına göre PAL değerleri ve fiziksel aktivite türleri için geçirdikleri süre

| | Grup SD | | | | Grup DASD | | | | p |
|--|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|-------|
| | 0.Hafta ($\bar{x}\pm SS$) | 4.Hafta ($\bar{x}\pm SS$) | 8.Hafta ($\bar{x}\pm SS$) | 12. Hafta ($\bar{x}\pm SS$) | 0.Hafta ($\bar{x}\pm SS$) | 4.Hafta ($\bar{x}\pm SS$) | 8.Hafta ($\bar{x}\pm SS$) | 12. Hafta ($\bar{x}\pm SS$) | |
| PAL | 1,51± 0,07 | 1,56± 0,06 | 1,54± 0,07 | 1,53± 0,06 | 1,50 ±0,07 | 1,52±0,08 | 1,51± 0,07 | 1,50± 0,08 | 0,721 |
| TEH (kcal) | 2409,1 ±340,63 | 2495,9 ±405,39 | 2472,7 ±372,52 | 2450,7± 331,1 | 2364,4 ±384,4 | 2400,2± 401,72 | 2399,1± 384,89 | 2374,8± 394,70 | 0,408 |
| Uyku (dk) | 506,9±105,65 | 521±75,88 | 519±83,16 | 519,6,8±106,86 | 517,6±70,67 | 498,3±93,02 | 514,7±103,80 | 532,3±80,34 | 0,486 |
| Uzanarak yapılan işler (dk) | 487,9±199,21 | 470,6±138,53 | 524,5±132,12 | 509,25±125,96 | 530,1±189,04 | 536,2±133,64 | 524,5±5,25 | 31,1±4,93 | 0,991 |
| Oturarak yapılan işler (dk) | 736,9±278,19 | 679,3±278,01 | 639,6±209,42 | 666,4±250,45 | 680,6±211,79 | 690,4±208,04 | 668,3±197,42 | 640,5±167,03 | 0,400 |
| Ayakta yapılan hafif aktiviteler (dk) | 388,3±142,30 | 434,6±135,07 | 410,5±134,98 | 383,4±110,12 | 327,4±162,17 | 361,4±136,33 | 374,8±142,76 | 350,8±178,93 | 0,228 |
| Ayakta yapılan orta aktiviteler (dk) | 289,1±138,29 | 390,4±152,36 | 379,1±213,45 | 371,9±143,5 | 308,8±117,21 | 313,8±73,58 | 304,3±105,95 | 328,4±68,20 | 0,993 |

p: General linear model uygulanmıştır. PAL: Fiziksel aktivite düzeyi, TEH: Toplam enerji harcaması.

4.3. Bireylerin Enerji, AGE ve Besin Ögesi Alımları

Tablo 4.5’de çalışma öncesinde ve çalışma esnasında alınan besin tüketim kayıtları aracılığıyla diyetle alınan enerji, AGE miktarı ve makro besin öğelerindeki değişimler ile grupların kıyaslanması, grup SD ve grup DASD’daki çalışma sonu medyan değerlerdeki değişimler gösterilmektedir. Çalışma öncesinde grupların enerji, diyet AGE ve makrobesin öğesi alımlarında gruplar arasında benzerlik görülmektedir ($p>0,05$). Gruplar kendi içerisinde değerlendirildiğinde her iki grupta da diyetle alınan enerji, karbonhidrat, protein, kolesterol toplam yağ ve yağ asidi türlerinde anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır ($p<0,05$). Grup SD için çalışma başlangıcındaki ve sonunda diyetle AGE alım miktarları medyan değerleri 13529,0 ku/gün ve 13783,5 ku/gün grup DASD’da ise 13366,5 ku/gün ve 6476,0 ku/gün olduğu belirlenmiştir. Çalışma başlangıcında gruplar arasında diyet AGE alım miktarları arasında fark bulunmazken ($p>0,05$), 12. haftada diyet AGE alım miktarının grup DASD’da daha az olduğu saptanmıştır ($p<0.001$). Çalışma sonunda gruplar arasında diyetle alınan enerji ve makro besin öğelerinin miktarı bakımından farklılık görülmemektedir ($p>0,05$).

Tablo 4.6’da çalışma süresince bireylerin mikro besin öğeleri alımındaki değişiklikler gözlenmektedir. Çalışma öncesinde bireylerin diyetle aldıkları mikro besin öğeleri miktarları arasında gruplar arasında benzerlik görülmektedir ($p>0,05$). Çalışma sırasında bireylerden alınan besin tüketim kayıtlarının ortalama değerlerine göre C vitamini ve E vitamini alımının grup DASD’a kıyasla grup SD’de daha az, Magnezyum alımının ise grup SD’ye kıyasla grup DASD’da istatistiki açıdan daha az olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). 12 haftalık diyet tedavisi sonucunda grup SD’de C vitamini alım düzeylerinde değişiklik saptanmazken, grup DASD’da C vitamini alımlarında istatistiki açıdan anlam düzeyinde bir artış belirlenmiştir. E vitamini ve Demir mineralinin alımında her iki grupta da istatistiki olarak anlamlı bir azalma görülmüştür ($p<0,05$). Gruplarda A vitamini ve B grubu vitaminlerin alımında değişiklik gözlemlenmezken, karoten alımında ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir artış görülmektedir ($p<0,05$).

Tablo 4.5. Grupların diyetle enerji, AGE ve makro besin ögesi alımlarının medyan değerleri

| | 0.Hafta | | 12.Hafta | | p ¹ | p ² | p ³ | p ⁴ | p ⁵ |
|-------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | Grup SD (n=12) | Grup DASD (n=12) | Grup SD (n=12) | Grup DASD (n=12) | | | | | |
| | Alt-Üst Medyan (IQR) | Alt-Üst Medyan (IQR) | Alt-Üst Medyan (IQR) | Alt-Üst Medyan (IQR) | | | | | |
| Enerji (kcal/g) | 2035,76-2499,05 2281,4 (172,64) | 20821,79-2566,29 2345 (231,18) | 1682,96-1792,05 1749 (77,70) | 1546,37-1810,75 1719,1 (131,19) | 0,347 | 0,347 | 0,002 | 0,002 | 0,09 |
| AGE (ku/g) | 12384,00-15159,00 13529 (1054,00) | 12830-15817 13783,5 (812,50) | 11950,00-14887,00 13366,5 (806,75) | 5146-6751 6476 (912,00) | 0,410 | <0,001 | 0,117 | 0,002 | 0,001 |
| Karbonhidrat (g) | 218,35-316,52 247,8 (48,91) | 223,57-335,46 280,2 (41,67) | 224,58-245,97 238,7 (12,60) | 212,86-254,40 237,6 (24,64) | 0,319 | 0,887 | 0,019 | 0,002 | 0,135 |
| Karbonhidrat % | 41,57-52,00 46,5 (6,50) | 43,67-55,33 49 (4,58) | 54,30-57,20 56,5 (1,17) | 56,40-58,00 57,1 (1,00) | 0,242 | 0,477 | 0,002 | 0,002 | 0,334 |
| Protein (g) | 70,07-95,13 77,9 (5,57) | 56,59-86,24 77,7 (15,33) | 66,00-74,34 69,7 (3,94) | 61,19-74,08 67,6 (6,74) | 0,799 | 0,101 | 0,002 | 0,015 | 0,997 |
| Protein (%) | 12,00-16,33 14 (1,33) | 10,67-15,33 14 (2,83) | 15,30-17,10 16,7 (0,60) | 15,50-17,40 16,4 (0,65) | 0,378 | 0,319 | 0,002 | 0,002 | 0,326 |
| Yağ (g) | 85,79-108,84 98,9 (13,36) | 79,12-109,65 98 (10,19) | 49,80-54,86 53,3 (2,80) | 45,11-53,15 50,8 (2,35) | 0,799 | 0,080 | 0,002 | 0,002 | 0,583 |
| Yağ (%) | 34,00-42,00 39,3 (6,25) | 33,67-42,33 37,5 (5,42) | 26,50-28,10 27,1(0,60) | 25,70-27,20 26,4 (0,90) | 0,266 | 0,070 | 0,002 | 0,002 | 0,581 |
| Kolesterol | 228,82-504,92 325,2 (112,46) | 274,38-545,93 305,4 (156,98) | 105,35-200,33 155 (31,33) | 101,43-184,67 129,1 (35,85) | 0,799 | 0,068 | 0,002 | 0,002 | 0,725 |
| Doymuş yağ (g) | 24,86-38,41 34,3 (6,89) | 24,94-37,15 30,3 (6,44) | 13,21-16,57 14,6 (1,85) | 13,30-15,23 14,2 (1,04) | 0,242 | 0,266 | 0,002 | 0,002 | 0,428 |
| Doymuş yağ % | 10,99-16,90 13 (2,77) | 9,92-14,24 11,7 (2,84) | 7,02-8,34 7,5 (0,74) | 7,12-7,80 7,6 (0,55) | 0,143 | 0,843 | 0,002 | 0,002 | 0,244 |

p1 :Diyet gruplarının çalışma başlangıcındaki değerlerinin karşılaştırılmasında Mann- Whitney U testi uygulanmıştır, **p2**: Diyet gruplarının 12. Haftadaki değerlerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney- U testi uygulanmıştır, **p3**:Grup SD değerleri kendi içerisinde değerlendirilmesinde Wilcoxon testi uygulanmıştır, **p4** :Grup DASD değerleri kendi içerisinde değerlendirilmesinde Wilcoxon testi uygulanmıştır **p5** : General linear model uygulanmıştır. AGE: İleri glukasyon son ürünleri.

Tablo 4.5. (Devam) Grupların diyetle enerji, AGE ve makro besin ögesi alımlarının medyan değerleri

| | 0.Hafta | | 12.Hafta | | p ¹ | p ² | p ³ | p ⁴ | p ⁵ |
|--------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | Grup SD (n=12) | Grup DASD (n=12) | Grup SD (n=12) | Grup DASD (n=12) | | | | | |
| | Alt-Üst Ortanca (IQR) | Alt-Üst Ortanca (IQR) | Alt-Üst Ortanca (IQR) | Alt-Üst Ortanca (IQR) | | | | | |
| TDYA (g) | 29,49-44,73 36,2 (8,01) | 22,85-43,58 35,2 (6,33) | 19,44-22,56 20,4 (2,01) | 17,63-20,52 18,9 (0,98) | 0,291 | 0,258 | 0,002 | 0,002 | 0,763 |
| TDYA % | 11,52-17,83 13,9 (3,11) | 9,88-16,44 12,8 (3,35) | 9,86-11,50 10,8 (0,93) | 9,55-10,96 10 (0,53) | 0,178 | 0,320 | 0,002 | 0,004 | 0,610 |
| ÇDYA (g) | 13,34-35,27 22,1 (5,93) | 15,31-35,16 24,4 (4,27) | 11,62-15,22 12,5 (0,95) | 9,57-13,39 12,7 (0,66) | 0,101 | 0,799 | 0,002 | 0,002 | 0,172 |
| ÇDYA (%) | 5,87-14,59 8,5 (2,73) | 5,87-13,57 9,6 (2,00) | 6,13-8,05 6,5 (0,53) | 5,57-6,93 6,7 (0,56) | 0,160 | 0,755 | 0,006 | 0,003 | 0,287 |
| n-3 (g) | 1,25-2,26 1,8 (1,16) | 1,05-2,12 1,8 (1,17) | 0,74-1,84 1,2 (0,32) | 0,75-1,75 0,9 (0,37) | 0,755 | 0,114 | 0,002 | 0,003 | 0,664 |
| n-6 (g) | 11,87-31,89 20 (6,15) | 13,77-31,92 22,6 (5,42) | 10,22-13,27 11,3 (0,85) | 10,1-12 11,5 (1,94) | 0,101 | 0,977 | 0,002 | 0,002 | 0,002 |
| n-6/n-3 | 10,79-17,34 10,2 (5,26) | 10,40-21,22 13,6 (9,44) | 8,69-16,09 11,4 (3,86) | 8,80-16,57 12,7 (3,51) | 0,178 | 0,219 | 0,937 | 0,308 | 0,313 |
| Posa (g) | 17,85-26,43 25,9 (5,54) | 17,73-28,41 23,8 (4,06) | 22,18-29,20 25,2 (3,26) | 21,92-28,13 25,1 (2,89) | 0,443 | 0,419 | 0,388 | 0,239 | 0,737 |
| Fruktoz (g) | 15,68-26,97 19 (15,68-26,97) | 15,50-30,53 18,4 (15,50-30,53) | 11,53-22,64 20,3 (11,53-22,64) | 11,90-24,07 17,6 (11,90-24,07) | 0,799 | 0,378 | 0,875 | 0,347 | 0,593 |

p1 :Diyet gruplarının çalışma başlangıcındaki değerlerinin karşılaştırılmasında Mann- Whitney U testi uygulanmıştır. **p2**: Diyet gruplarının 12. Haftadaki değerlerinin karşılaştırılmasında Mann- Whitney U testi uygulanmıştır. **p3**:Grup SD değerleri kendi içerisinde değerlendirilmesinde Wilcoxon testi uygulanmıştır. **p4** :Grup DASD değerleri kendi içerisinde değerlendirilmesinde Wilcoxon testi uygulanmıştır. **p5**: General linear model uygulanmıştır. ÇDYA: Çoklu doymamış yağ asitleri, TDYA: Tekli doymamış yağ asitleri.

Tablo 4.6. Grupların diyetle mikro besin ögeleri alımının medyan değerleri.

| | 0.Hafta | | 12.Hafta | | p ¹ | p ² | p ³ | p ⁴ | p ⁵ |
|------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | Grup SD (n=12) | Grup DASD (n=12) | Grup SD (n=12) | Grup DASD (n=12) | | | | | |
| | Alt-Üst Medyan (IQR) | Alt-Üst Medyan (IQR) | Alt-Üst Medyan (IQR) | Alt-Üst Medyan (IQR) | | | | | |
| A vitamini (µg) | 593,49-1163,23 854,4 (518,12) | 412,29-1290,03 823,30 (438,95) | 614,78-1897,48 1295,10 (533,77) | 486,40-1780,99 930,10 (400,20) | 0,671 | 0,128 | 0,347 | 0,875 | 0,901 |
| Karoten (mg) | 1,26-4,90 2,70 (2,57) | 1,79-5,17 2,40 (2,71) | 2,36-7,16 6,40 (3,40) | 1,96-6,68 4,50 (2,24) | 0,630 | 0,178 | 0,06 | 0,023 | 0,838 |
| E vitamini (mg) | 11,50-32,28 22,30 (11,81) | 13,67-34,25 24,20 (4,33) | 13,37-16,64 14,9 (1,26) | 16,00-17,100 16,4 (1,18) | 0,410 | 0,002 | 0,005 | 0,003 | 0,851 |
| Tiamin (mg) | 0,77-1,54 1,00 (0,18) | 0,94-2,00 0,98 (0,13) | 0,77-0,96 0,84 (0,07) | 0,79-1,05 0,88 (0,06) | 0,799 | 0,052 | 0,08 | 0,182 | 0,225 |
| Riboflavin (mg) | 0,90-1,87 1,60 (0,44) | 1,30-1,70 1,50 (0,52) | 1,26-1,62 1,48 (0,20) | 1,33-1,70 1,44 (0,17) | 0,799 | 0,843 | 0,182 | 0,556 | 0,945 |
| B6 (mg) | 0,87-1,63 1,40 (0,28) | 0,99-1,74 1,30 (0,56) | 1,20-1,52 1,36 (0,15) | 1,14-1,48 1,30 (0,23) | 0,887 | 0,219 | 0,638 | 0,480 | 0,288 |
| Folat (mg) | 245,39-404,78 346,60 (90,71) | 190,99-433,73 321,70 (82,79) | 302,00-401,64 349,80 (49,43) | 299,75-407,78 372,50 (55,78) | 0,630 | 0,198 | 0,814 | 0,158 | 0,539 |
| C vitamini (mg) | 82,42-144,39 97,60 (14,73) | 50,81-138,94 108,00 (51,98) | 95,41-127,07 111,20 (16,91) | 98,86-147,71 124,00 (24,67) | 0,999 | 0,033 | 0,084 | 0,023 | 0,537 |
| Sodyum* (mg) | 1919,63-3827,67 2581,00 (707,97) | 1927,46-3548,96 2722,50 (838,01) | 2162,62-2893,75 2702,90 (521,29) | 1874,44-3145,29 2417,00 (499,99) | 0,977 | 0,128 | 0,999 | 0,308 | 0,439 |
| Potasyum (mg) | 2030,89-3425,70 2708,9 (629,91) | 2372,70-3090,60 2548,60 (753,86) | 2383,51-3072,40 2783 (341,41) | 2559,19-3325,65 2773,60 (206,44) | 0,755 | 0,977 | 0,638 | 0,347 | 0,787 |

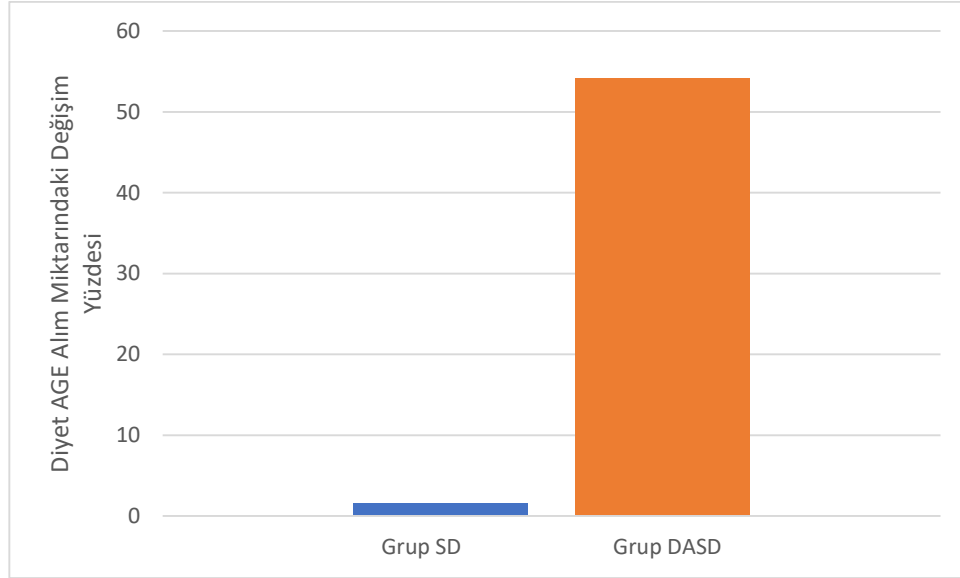
*Yemeklere eklenen tuz dahil edilmemiştir. **p1** :Diyet gruplarının çalışma başlangıcındaki değerlerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi uygulanmıştır. **p2**: Diyet gruplarının 12. Haftadaki değerlerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi uygulanmıştır. **p3**:Grup SD değerleri kendi içerisinde değerlendirilmesinde Wilcoxon testi uygulanmıştır. **p4**:Grup DASD değerleri kendi içerisinde değerlendirilmesinde Wilcoxon testi uygulanmıştır. **p5**: General linear model uygulanmıştır.

Tablo 4.6. (Devam) Grupların diyetle mikro besin öğeleri alımının medyan değerleri.

| | 0.Hafta | | 12.Hafta | | p ¹ | p ² | p ³ | p ⁴ | p ⁵ |
|-----------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | Grup SD (n=12) | Grup DASD (n=12) | Grup SD (n=12) | Grup DASD (n=12) | | | | | |
| | Alt-Üst Medyan (IQR) | Alt-Üst Medyan (IQR) | Alt-Üst Medyan (IQR) | Alt-Üst Medyan (IQR) | | | | | |
| Kalsiyum (mg) | 596,66-1130,20 975,3 (269,13) | 643,90-1168,55 913,40 (307,92) | 896,74-1167,03 1060,90 (132,36) | 891,60-1165,54 1025,30 (121,32) | 0,478 | 0,713 | 0,117 | 0,117 | 0,750 |
| Magnezyum (mg) | 250,96-402,11 335,4 (87,14) | 196,14-345,99 303,6 (42,05) | 256,71-317,2 287,60 (35,75) | 233,97-321,05 267,10 (22,13) | 0,143 | 0,028 | 0,023 | 0,050 | 0,710 |
| Fosfor (mg) | 883,80-1426,52 1184,60 (184,33) | 1016,30-1244,7 1157,90 (243,13) | 978,00-1166,19 1055,70 (82,32) | 954,62-1193,10 1026,60 (82,15) | 0,478 | 0,478 | 0,019 | 0,239 | 0,719 |
| Demir (mg) | 8,72-13,31 11,70 (1,94) | 5,89-13,39 10,50 (1,30) | 7,93-11,31 9,20 (1,22) | 7,85-10,21 8,80 (1,33) | 0,068 | 0,291 | 0,006 | 0,019 | 0,184 |
| Çinko (mg) | 8,72-14,60 10,70 (1,55) | 5,86-12,96 10,50 (1,92) | 7,76-10,28 9,10 (1,34) | 8,02-9,90 9,10 (1,11) | 0,843 | 0,999 | 0,099 | 0,209 | 0,123 |

p1 :Diyet gruplarının çalışma başlangıcındaki değerlerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi uygulanmıştır. **p2**: Diyet gruplarının 12. Haftadaki değerlerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi uygulanmıştır. **p3**:Grup SD değerleri kendi içerisinde değerlendirilmesinde Wilcoxon testi uygulanmıştır. **p4**:Grup DASD değerleri kendi içerisinde değerlendirilmesinde Wilcoxon testi uygulanmıştır.**p5**: General linear model uygulanmıştır.

Grupların 12 haftalık diyet tedavisi sonucunda diyet AGE alım miktarlarındaki değişimler yüzde olarak şekil 4.1’de verilmiştir. AGE alım miktarları medyan değerlerinde Grup SD’de %1,6 grup DASD’da ise %54,1 azalma gerçekleşmiştir.



Şekil 4.1. Grupların çalışma süresince diyet AGE alım miktarlarındaki yüzde değişim.

Grupların çalışma öncesine kıyasla çalışma sonundaki enerji ve makro besin öğeleri alımındaki değişim % cinsinden Tablo 4.7’de gösterilmektedir. Çalışma sonunda sırasıyla diyetle günlük enerji, yağ ve kolesterol alım miktarları medyan değerlerinde grup SD’de %23,0, %46,6 ve %54,6 ve grup DASD’da %25,7, %48,1, %60,1 azaldığı görülmektedir. Çalışma süresince enerji, makro besin ögesi miktarlarındaki değişim yüzdesi gruplar arasında benzerlik göstermektedir ($p>0,05$).

Grupların diyet tedavisine uyumları Tablo 4.8’de gösterilmektedir. Buna göre çalışma sonunda diyetle besin ögesi alımlarının önerilen düzeylerde olduğu görülmektedir.

Tablo 4.7. Grupların çalışma süresince enerji ve makrobesin ögesi alım miktarlarındaki değişimleri (%)

| | Grup SD | | | Grup DAsD | | | P |
|-------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|----------------------------|-------|
| | 0. Hafta | 12. Hafta | % (Değişim) | 0. Hafta | 12. Hafta | % (Değişim) | |
| | Alt-Üst Medyan (IQR) | Alt-Üst Medyan (IQR) | Alt-Üst Medyan (IQR) | Alt-Üst Medyan (IQR) | Alt-Üst Medyan (IQR) | Alt-Üst Medyan (IQR) | |
| Enerji (kcal) | 2035,76-2499,05 2281,4 (172,64) | 1682,96-1792,05 1749 (77,70) | 21-26 23,0 (5,65) | 20821,79-2566,29 2345 (231,18) | 1546,37-1810,75 1719,1 (131,19) | 24,6- 28,8 25,7 (4,57) | 0,062 |
| Karbonhidrat (g) | 218,35-316,52 247,8 (48,91) | 224,58-245,97 238,7 (12,60) | 7,2-12,8 7,8 (5,82) | 223,57-335,46 280,2 (41,67) | 212,86-254,40 237,6 (24,64) | 8,1- 16,6 9,4 (5,51) | 0,101 |
| Protein (g) | 70,07-95,13 77,9 (5,57) | 66,00-77,34 69,7 (3,94) | 8,1-11,7 10,5 (4,21) | 56,59-86,24 77,7 (15,33) | 61,19-74,08 67,6 (6,74) | 10,6 -18,2 13,2 (9,29) | 0,347 |
| Yağ (g) | 85,79-108,84 98,9 (13,36) | 49,80-54,86 53,3 (2,80) | 42,1- 50,2 46,6 (8,51) | 79,12-109,65 98,0 (10,19) | 45,11-53,15 50,8 (2,35) | 45,7-50,9 48,1 (5,82) | 0,242 |
| Doymuş yağ (g) | 24,86-38,41 34,3 (6,89) | 14,1-15,8 14,6 (1,85) | 50,4 -58,1 54,1 (8,47) | 27,7-33,7 30,3 (27,7-33,7) | 13,30-15,23 14,2 (1,04) | 48,7-54,8 52,2 (6,51) | 0,514 |
| TDYA (g) | 29,49-44,73 36,2 (8,01) | 20-21,9 20,4 (2,01) | 35,8 -48,6 38,6 (14,29) | 24,94-37,15 35,2 (6,33) | 17,63-20,52 18,9 (0,98) | 39,3- 49,7 44,8 (11,02) | 0,514 |
| ÇDYA (g) | 13,34-35,27 22,1 (5,93) | 13,21-16,57 12,5 (13,21-16,57) | 31,1- 49 44,7 (20,91) | 23.1-27.1 24,4 (4,27) | 9,57-13,39 12,7 (0,66) | 46,2 -55,5 51,1 (10,14) | 0,063 |
| Kolesterol (mg) | 228,82-504,92 325,2 (112,46) | 105,35-200,33 155,0 (31,33) | 32- 62,3 54,6 (35,78) | 274,38-545,93 305,4 (156,98) | 110-144,4 129,1 (35,85) | 50,8- 65,5 60,1 (15,82) | 0,347 |

p: Mann Whitney U testi.. ÇDYA: Çoklu doymamış yağ asitleri, TDYA: Tekli doymamış yağ asitleri.

Tablo 0.1. Grupların çalışma süresince diyet tedavisine uyumları

| | | 0. Hafta | | 12. Hafta | |
|-------------------------|--|------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| | | Grup SD | Grup DASD | Grup SD | Grup DASD |
| | Önerilen | Alt-Üst Medyan (IQR) | Alt-Üst Medyan (IQR) | Alt-Üst Medyan (IQR) | Alt-Üst Medyan (IQR) |
| Enerji (kkal) | Günlük enerji gereksiniminin 500-1000 kkal altı | 2035,76-2499,05 2281,4 (172,64) | 20821,79-2566,29 2345 (231,18) | 1682,96-1792,05 1749 (77,70) | 1546,37-1810,75 1719,1 (131,19) |
| Karbonhidrat (%) | 55-60 | 41,57-52,00 46,5 (6,50) | 43,67-55,33 49 (4,58) | 54,30-57,20 56,5 (1,17) | 56,40-58,00 57,1 (1,00) |
| Yağ (%) | 25-30 | 34,00-42,00 39,3 (6,25) | 33,67-42,33 37,5 (5,42) | 26,50-28,10 27,1(0,60) | 25,70-27,20 26,4 (0,90) |
| Protein (%) | 12-15 | 12,00-16,33 14 (1,33) | 10,67-15,33 14 (2,83) | 15,30-17,10 16,7 (0,60) | 15,50-17,40 16,4 (0,65) |
| Doymuş yağ (%) | <10 | 10,99-16,90 13 (2,77) | 9,92-14,24 11,7 (2,84) | 7,02-8,34 7,5 (0,74) | 7,12-7,80 7,6 (0,55) |
| TDYA (%) | 10-15 | 11,52-17,83 13,9 (11,52-17,83) | 9,88-16,44 12,8 (9,88-16,44) | 9,86-11,50 10,8 (0,93) | 9,55-10,96 10 (0,53) |
| ÇDYA (%) | ≤10 | 5,87-14,59 8,5 (2,73) | 5,87-13,57 9,6 (2,00) | 6,13-8,05 6,5 (0,53) | 5,57-6,93 6,7 (0,56) |
| Kolesterol (mg) | <200 | 228,82-504,92 325,2 (112,46) | 274,38-545,93 305,4 (156,98) | 105,35-200,33 155 (31,33) | 101,43-184,67 129,1 (35,85) |

ÇDYA: Çoklu doymamış yağ asitleri, TDYA: Tekli doymamış yağ asitleri.

4.4. Bireylerin Antropometrik Ölçümleri

Bireylerin gruplara göre BKİ değerlerinin dağılımları Tablo 4.9'da yer almaktadır. Çalışma başlangıcında her iki grupta da bireylerin tamamının hafif şişman ya da obez olduğu görülürken normal BKİ aralığına sahip birey bulunmamaktadır. 0.haftada Grup SD'deki bireylerin %58,3'ü, grup DASD'dekilerin ise %66,7'si, obezken, 12.haftada grup SD'deki bireylerin %50'si, grup DASD'dekilerin ise %58,3'ü obezdir. Çalışma sonunda grup SD'de 1 kişinin normal BKİ aralığına sahip olduğu görülmektedir.

Tablo 4.9. Grupların çalışma süresince BKİ sınıflandırılmasına göre dağılımları

| BKİ sınıflandırılması | 0.Hafta | | | | 12.Hafta | | | |
|-----------------------|-------------------|------|---------------------|------|-------------------|------|---------------------|------|
| | Grup SD (n=12) | | Grup DASD (n=12) | | Grup SD (n=12) | | Grup DASD (n=12) | |
| | Sayı | % | Sayı | % | Sayı | % | Sayı | % |
| Normal | - | - | - | - | 1 | 8,3 | - | - |
| Hafif şişman | 5 | 41,7 | 4 | 33,3 | 5 | 41,7 | 5 | 41,7 |
| I.derece obez | 4 | 33,3 | 5 | 41,7 | 3 | 25 | 4 | 33,3 |
| II. derece obez | 1 | 8,3 | 2 | 16,7 | 3 | 25 | 2 | 16,7 |
| III. derece obez | 2 | 16,7 | 1 | 8,3 | - | - | 1 | 8,3 |
| | $\chi^2=0,902$ | | p=0825 | | $\chi^2=3,117$ | | p=0,538 | |

χ^2 :Ki-kare testi

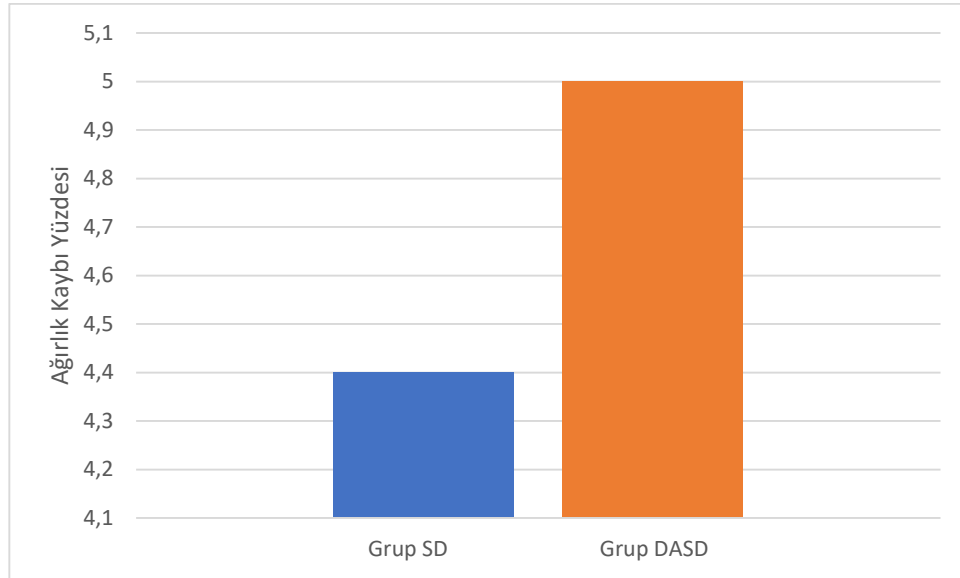
Grupların 0. Hafta ve 12. Haftadaki antropometrik ölçüm değerleri Tablo 4.10'da verilmiştir. Gruplar kendi içerisinde değerlendirildiğinde grup SD'de enerjisi azaltılmış az yağlı ve az kolesterollü diyet tedavisi grup DASD'da enerjisi ve AGE içeriği azaltılmış az yağlı ve az kolesterollü diyet tedavisi sonucunda BKİ, vücut yağ kütlesi, bel çevresi gibi antropometrik ölçüm değerlerinde anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir (p=0,002).

Tablo 4.10. Grupların çalışma başı ve sonundaki BKİ, kan basıncı, BMH ve antropometrik ölçüm değerleri

| | 0.Hafta | | 12. Hafta | | p ¹ | p ² | p ³ | p ⁴ | p ⁵ |
|--------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | Grup SD (n=12) | Grup DASD (n=12) | Grup SD (n=12) | Grup DASD (n=12) | | | | | |
| | Alt-Üst Medyan (IQR) | Alt-Üst Medyan (IQR) | Alt-Üst Medyan (IQR) | Alt-Üst Medyan (IQR) | | | | | |
| Vücut ağırlığı (kg) | 71,20-124,20 89,15 (13,03) | 71,40-122,50 81,55 (20,28) | 68,80-117,00 83,25 (11,63) | 67,20-115,80 77,65 (19,80) | 0,514 | 0,551 | 0,002 | 0,002 | 0,990 |
| BKİ (kg/m²) | 26,20-42,40 30,85 (9,83) | 26,50-43,50 31,80 (9,10) | 24,90-39,10 30 (9,13) | 25,6-41,00 30,35 (8,85) | 0,887 | 0,977 | 0,002 | 0,002 | 0,991 |
| Vücut yağ kütlesi (kg) | 18,00-46,00 28,30 (16,90) | 19,10-48,00 27,65 (14,50) | 15,90-40,60 26,15 (12,78) | 15,60-44,20 23,2 (14,42) | 0,713 | 0,630 | 0,002 | 0,002 | 0,971 |
| Vücut yağı (%) | 25,60-40,2 34,55 (12,90) | 24,90-41,90 34,80 (12,23) | 17,80-38,80 32,5 (12,40) | 20,40-38,10 30,45 (11,98) | 0,799 | 0,755 | 0,002 | 0,002 | 0,991 |
| Yağsız vücut kütlesi (kg) | 44,40-78,20 56,5 (16,67) | 43,90-74,50 57,95 (17,70) | 45,70-76,40 55,7 (16,70) | 43,90-71,60 55,85 (16,37) | 0,932 | 0,932 | 0,017 | 0,029 | 0,993 |
| Bel çevresi (cm) | 85,00-126,00 102,00 (20,50) | 96,00-129,00 105,50 (18,50) | 82,00-120,00 97,5 (21,50) | 87,00-123,00 101,50 (12,25) | 0,319 | 0,378 | 0,002 | 0,002 | 0,819 |
| Kalça çevresi (cm) | 100,00-131,00 111,00 (14,50) | 105,00-131,00 113,50 (15,75) | 98,00-125,00 109,00 (13,25) | 101,00-128,00 109,50 (15,50) | 0,551 | 0,630 | 0,002 | 0,002 | 0,665 |
| Bel/kalça | 0,76-1,04 0,91 (0,15) | 0,86-1,07 0,93 (0,07) | 0,75-1,03 0,90 (0,16) | 0,83-1,02 0,91 (0,08) | 0,671 | 0,671 | 0,023 | 0,005 | 0,626 |
| Sistolik kan basıncı (mmHg) | 110,00-142,0 120,50 (19,50) | 103,00-143,00 114,50 (25,50) | 93,00-130,00 115,5 (19,50) | 100,00-135,00 113 (16,25) | 0,319 | 0,671 | 0,002 | 0,014 | 0,489 |
| Diyastolik kan basıncı (mmHg) | 70,00-86,00 78,50 (8,5) | 62,00-85,00 72,50 (11,25) | 65,00-84,00 74,00 (10,25) | 64,00-81,00 73,50 (10,25) | 0,068 | 0,590 | 0,09 | 0,127 | 0,07 |
| BMH (kkal) | 1259,00-1830,00 1580,5 (450,25) | 1324,00-1805,00 1516,50 (437,25) | 1232,00-1799,00 1612 (435,00) | 1352,00-1799,00 1469 (366,00) | 0,887 | 0,932 | 0,209 | 0,937 | 0,707 |

p¹: Diyet gruplarının çalışma başlangıcındaki değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. p²: Diyet gruplarının 12. Haftadaki değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. p³: Grup SD değerleri kendi içerisinde değerlendirilmesinde Wilcoxon testi uygulanmıştır. p⁴: Grup DASD değerleri kendi içerisinde değerlendirilmesinde Wilcoxon testi uygulanmıştır. p⁵: General linear model uygulanmıştır. BKİ: Beden kütle indeksi, BMH: Bazal metabolizma hızı.

12 haftalık diyet tedavisi sonucunda grupların vücut ağırlığındaki değişimler yüzde olarak şekil 4.2’de gösterilmiştir. Grup SD’de ağırlık kaybı medyan değeri % 4,4 grup DASD’da ise %5’dir.



Şekil 4.2. Grupların çalışma süresince vücut ağırlığındaki yüzde değişim.

Grupların çalışma süresince antropometrik ölçüm değerlerindeki değişim yüzdesi Tablo 4.11’de verilmiştir. Gruplarda vücut yağ kütlelerinin medyan değerlerinin grup SD’de % 10,9 grup DASD’da ise %9,4 azaldığı görülmektedir. Çalışma sonunda antropometrik ölçüm değerlerindeki değişim yüzdesi açısından gruplar arasında istatistiki açıdan farklılık görülmemektedir ($p>0,05$).

Tablo 4.11. Grupların çalışma süresince antropometrik ölçümlerinin değişimi (%)

| | | Grup SD | | | Grup DASD | | | |
|----------------------------------|--|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------|-------|
| | | 0. Hafta | 12. Hafta | Değişim % | 0. Hafta | 12. Hafta | Değişim % | |
| | | Alt-Üst Medyan (IQR) | Alt-Üst Medyan (IQR) | Alt-Üst Medyan (IQR) | Alt-Üst Medyan (IQR) | Alt-Üst Medyan (IQR) | Alt-Üst Medyan (IQR) | p |
| Vücut ağırlığı (kg) | | 71,20-124,20 89,15 (13,03) | 68,80-117,00 83,25 (11,63) | 3,40-5,40 4,40 (2,22) | 71,40-122,50 81,55 (20,28) | 67,20-115,80 77,65 (19,80) | 4,10-5,80 5,00 (1,81) | 0,410 |
| Vücut yağ kütlesi (kg) | | 18,00-46,00 28,30 (16,90) | 15,90-40,60 26,15 (12,78) | 6,00-13,90 10,90 (8,09) | 19,10-48,00 27,65 (14,50) | 15,60-44,20 23,20 (14,42) | 6,80-14,10 9,40 (10,31) | 0,713 |
| Yağsız vücut kütlesi (kg) | | 44,40-78,20 56,50 (16,67) | 45,70- 76,40 55,7 (16,70) | 0,24-3,0 2,20 (3,20) | 43,90-74,50 57,95 (17,70) | 43,90-71,60 55,85 (16,37) | 0,50-3,10 2,40 (3,14) | 0,843 |
| Bel çevresi (cm) | | 85,00-126,00 102,00 (20,50) | 82,00-120,00 97,50 (21,50) | 3,00-5,50 4,00 (2,75) | 96,00-129,00 105,50 (18,50) | 87,00-123 101,50 (12,25) | 4,00-6,00 5,00 (2,00) | 0,443 |
| Kalça çevresi (cm) | | 100,00-131,00 111,00 (14,50) | 98,00-125,00 109,00 (13,25) | 1,80-3,50 1,90 (1,89) | 105,00-131,00 113,50 (15,75) | 101,00-128,00 109,5 (15,50) | 1,80-3,50 2,90 (1,83) | 0,630 |
| Bel/kalça | | 0,76-1,04 0,91 (0,15) | 0,75-1,03 0,90 (0,16) | 1,00-2,30 1,6 (1,32) | 0,86-1,07 0,93 (0,07) | 0,83-1,02 0,91 (0,08) | 0,5-3,4 2,00 (3,16) | 0,755 |

p:Mann- Whitney U testi.

4.5. Bireylerin Çalışma Süresince Karaciğerlerindeki Yağlanma Derecesi Durumları

Bireylerin çalışma süresince karaciğerlerindeki yağlanma dereceleri ve değişimleri Tablo 4.12’de gösterilmiştir. Çalışma başlangıcında grup SD ve grup DASD’da 7 kişide 1.derece 5 kişide ise 2. ve 3.dereceden yağlanma ultrason ile tespit edilmiştir. Çalışma sonunda ise grup SD’de 4 kişide grup DASD’da ise 3 kişide yağlanmanın olmadığı bulunmuştur. Çalışma başı ve sonunda grupların karaciğer yağlanma derecesi durumlarında farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.12. Grupların çalışma süresince karaciğerlerindeki yağlanma durumları.

| | Grup SD (n=12) | | Grup DASD (n=12) | |
|-------------------|----------------|-----------|------------------|-----------|
| | 0.Hafta | 12.hafta | 0.Hafta | 12.Hafta |
| 0 | - | 4 | - | 3 |
| 1.Derece | 7 | 4 | 7 | 5 |
| 1-2.Derece | - | 2 | - | - |
| 2.Derece | 3 | - | 2 | 3 |
| 2-3.Derece | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 3.Derece | 1 | 1 | 2 | - |
| | $\chi^2=0,533$ | $p=0,910$ | $\chi^2=6,254$ | $p=0,127$ |

χ^2 :Ki-kare testi

4.6. Bireylerin Biyokimyasal Bulguları

Grupların 0.hafta ve 12.haftadaki kan biyokimyasal bulgularındaki değişimler Tablo 4.13.’de verilmiştir. Çalışma öncesinde bireylerin kan biyokimyasal bulguları karşılaştırıldığında gruplar arasında benzerlik olduğu görülmektedir ($p>0,05$). 12 haftalık diyet tedavisi sonunda ALT, AST, GGT gibi karaciğer enzimlerindeki değişim her iki grupta kendi içerisinde incelendiğinde istatistiki açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Çalışma sonunda grupların karaciğer enzim değerleri kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

Gruplar lipid profili düzeyine göre 0. Hafta ve 12.hafta’da değerlendirildiğinde HDL-kolesterol LDL-kolesterol, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık görülmemektedir. Gruplar kendi içerisinde değerlendirildiğinde de çalışma sonunda her iki grupta HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerinde

anlamli bir değişim görölmezken, grup DASD'da total kolesterol ve trigliserid düzeylerinin anlamli ölçüde azaldığı belirlenmiştir ($p<0,05$).

Katılımcıların glikoz profili düzeyi 0. Hafta ve 12. Haftada incelendiğinde açlık kan glikozu, insülin, HbA1C, HOMA-IR değerlerinde gruplar arasında anlamli bir farklılık gözlemlenmemiştir. Gruplar kendi içerisinde değerlendirildiğinde çalışma sonunda her iki grupta açlık kan glikozu, insülin, HbA1C değerlerinde 12.haftada anlamli bir farklılık görölmezken grup DASD'da HOMA-IR anlamli ölçüde azalmıştır.

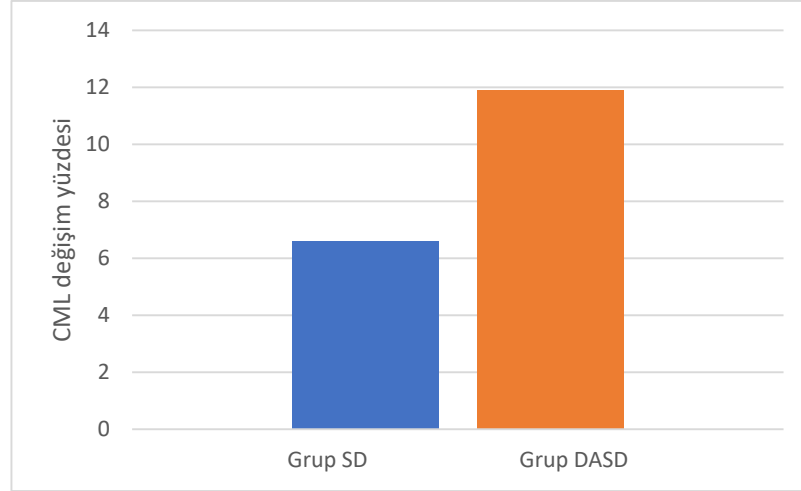
Bireylerin serum AGE düzeyleri çalışma öncesi ve sonunda gruplara göre CML ve sRAGE düzeyleri kıyaslandığında anlamli bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Gruplar kendi içerisinde değerlendirildiğinde; grup SD ve grup DASD'da CML ve sRAGE düzeylerindeki değişim anlamli bulunmamıştır ($p>0,05$). Çalışma başlangıcında gruplar arasında TNF- α düzeyleri bakımından anlamli bir fark bulunmazken ($p>0,05$), 12.haftada grup DASD'da TNF- α düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır ($p=0,020$). Gruplar 12.haftada kendi içerisinde incelendiğinde grup SD'de TNF- α düzeylerinde anlamli bir farklılık olmadığı ($p>0,05$), grup DASD'de ise TNF- α düzeylerinin anlamli düzeyde azaldığı bulunmuştur ($p=0,033$).

Tablo 4.13. Grupların çalışma başı ve sonundaki biyokimyasal bulguları

| | 0.Hafta | | 12. Hafta | | p ¹ | p ² | p ³ | p ⁴ |
|--|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | Grup SD (n=12) | Grup DASD (n=12) | Grup SD (n=12) | Grup DASD (n=12) | | | | |
| | Alt-Üst Medyan (IQR) | Alt-Üst Medyan (IQR) | Alt-Üst Medyan (IQR) | Alt-Üst Medyan (IQR) | | | | |
| ALT (U/L) | 18,00-58,00 27,00 (15,50) | 13,00-59,00 27,5 (33,00) | 13,00-45,00 22,50 (24,75) | 17,00-48,00 27,00 (12,25) | 0,755 | 0,378 | 0,477 | 0,423 |
| AST (U/L) | 15,00-32,00 25,00 (9,00) | 15,00-46,00 23,00 (19,75) | 14,00-38,00 22,00 (13,00) | 18,00-37,00 23,00 (7,00) | 0,713 | 0,551 | 0,759 | 0,528 |
| GGT (U/L) | 17-87 23,50 (12,00) | 14-58 31 (21,50) | 14,00-48,00 21,50 (13,75) | 12,00-41,00 24,5 (13,50) | 0,478 | 0,590 | 0,755 | 0,099 |
| HDL (mg/dL) | 39-67 50,00 (19,75) | 32-75 54,5 (15,50) | 37,00-72,00 51,50 (25,00) | 36,00-74,00 50,00 (21,50) | 0,932 | 0,799 | 0,722 | 0,929 |
| LDL (mg/dL) | 106,80-174,00 138,00 (20,75) | 99,00-169,00 132,5 (29,75) | 102,00-179,00 132,50 (37,25) | 101,00-156,00 125 (31,00) | 0,378 | 0,114 | 0,999 | 0,116 |
| Total kolesterol (mg/dL) | 178,00-272,00 220,00 (41,00) | 173,00-250,00 227,5 (54,50) | 151,00-261,00 219 (56,25) | 156,00-245,00 189,00 (52,25) | 0,713 | 0,266 | 0,695 | 0,045 |
| Trigliserid(mg/dL) | 96,50-144,50 122,50 (56,50) | 99,50-228,00 125,0 (56,50) | 95,00-138,00 120 (45,00) | 80,00-143,00 112,00 (54,00) | 0,713 | 0,799 | 0,694 | 0,006 |
| Açlık kan glikozu (mg/dL) | 76-134 91,50 (25,50) | 74,00-137,00 104,50 (49,50) | 76,00-119,00 89,50 (14,75) | 71,00-118,00 101 (16,00) | 0,219 | 0,143 | 0,288 | 0,147 |
| HOMA-IR | 1,37-3,68 1,98 (1,46) | 1,69-3,76 2,59 (1,14) | 1,37-2,65 1,65 (1,41) | 1,38-2,51 1,57 (1,39) | 0,410 | 0,932 | 0,158 | 0,041 |
| Açlık insülin (mg/dL) | 7,16-14,17 8,46 (6,48) | 8,43-13,65 11,49 (5,95) | 6,65-10,24 7,93 (3,99) | 5,57-12,17 6,44 (4,12) | 0,478 | 0,551 | 0,248 | 0,182 |
| HbA1C | 5,10-6,40 5,65 (0,65) | 5,40-7,50 5,75 (0,75) | 5,10-6,20 5,60 (0,75) | 5,30-6,60 5,60 (0,62) | 0,242 | 0,347 | 0,836 | 0,505 |
| CML (pg/mL) | 283,80-633,95 352,20 (181,10) | 364,90-597,75 493,05 (149,27) | 204,80-496,40 345,60 (137,23)) | 204,95-467,60 444,85 (129,23) | 0,478 | 0,999 | 0,182 | 0,209 |
| sRAGE (ng/mL) | 1,86-3,08 1,91 (1,37) | 1,97-2,67 2,19 (0,80) | 1,91-3,41 2,13 (0,98) | 2,04-3,31 2,43 (1,42) | 0,671 | 0,378 | 0,583 | 0,071 |
| CML/sRAGE | 0,12-0,22 0,18 (0,04) | 0,12-0,31 0,19 (0,09) | 0,11-0,28 0,19 (0,07) | 0,09-0,23 0,15 (0,06) | 0,101 | 0,143 | 0,308 | 0,041 |
| TNF-α (pg/mL) | 23,49-43,17 31,02 (13,05) | 9,41-43,84 22,03 (19,74) | 18,64-36,83 29,20 (9,83) | 9,43-20,68 15,04 (12,30) | 0,551 | 0,020 | 0,875 | 0,033 |

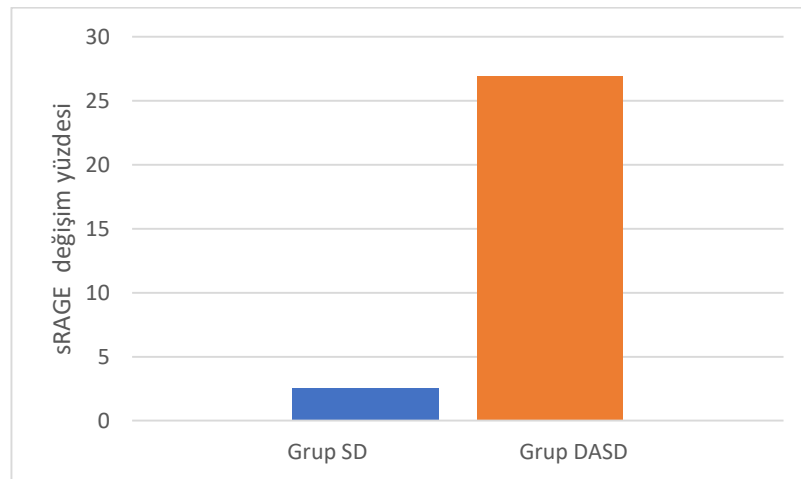
p¹ :Diyet gruplarının çalışma başlangıcındaki değerlerinin karşılaştırılmasında Mann- Whitney U testi uygulanmıştır. p²: Diyet gruplarının 12. Haftadaki değerlerinin karşılaştırılmasında Mann- Whitney U testi uygulanmıştır. p³:Grup S değerleri kendi içerisinde değerlendirilmesinde Wilcoxon testi uygulanmıştır. p⁴ :Grup DASD değerleri kendi içerisinde değerlendirilmesinde Wilcoxon testi uygulanmıştır.

Çalışma sonunda grupların CML düzeylerindeki değişim yüzdeleri, şekil 4.3'de verilmiştir. Grup DASD'da CML düzeylerindeki azalma yüzdesinin medyan değerinin (% 11,9) grup SD'ye (% 6,6) göre daha fazla olduğu ve farkın anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p=0,045$).



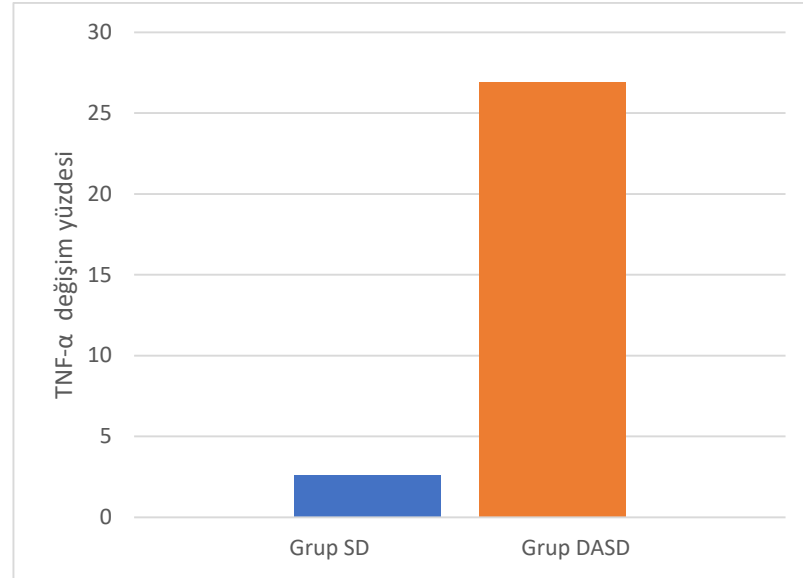
Şekil 4.3. Grupların CML düzeylerindeki yüzde değişim.

Şekil 4.4'de grupların sRAGE düzeylerindeki değişim yüzdeleri gösterilmiştir. Grup SD ve grup DASD'daki sRAGE artış düzeyleri medyan değerleri sırasıyla %1,1 ve %7,8 olarak bulunurken gruplar arasında farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p=0,160$).



Şekil 4.4. Grupların sRAGE düzeylerindeki yüzde değişim.

Çalışma sonunda gruplarda TNF- α düzeylerindeki değişim yüzdesi şekil 4.5’de verilmiştir. Grup DASD’da TNF- α düzeylerindeki azalma yüzdesinin medyan değerlerinin (%26,9) grup SD’ye (%2,6) göre daha fazla olduğu bulunmuştur (p=0,045)



Şekil 4.5. Grupların TNF- α düzeylerindeki yüzde değişim.

Tablo 4.1.4’de grupların CML düzeyleri ile antropometrik ölçümler, kan basıncı ve biyokimyasal bulgular arasındaki korelasyonlar verilmiştir. Çalışma başlangıcında ve sonunda grup SD ve grup DASD’da CML düzeyleri ile antropometrik ölçümler, kan basıncı ve biyokimyasal bulgular arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 4.14. Grupların CML düzeyleri ile antropometrik ölçümler ve biyokimyasal bulgular arasındaki ilişki.

| | 0.Hafta | | 12. Hafta | |
|------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | Grup SD (n=12) | Grup DASD (n=12) | Grup SD (n=12) | Grup DASD (n=12) |
| | r (p) ^a | r (p) ^a | r (p) ^a | r (p) ^a |
| Vücut ağırlığı (kg) | 0,077 (0,812) | 0,259 (0,417) | 0,161 (0,617) | 0,035 (0,914) |
| BKİ (kg/m ²) | 0,175 (0,587) | 0,147 (0,649) | 0,217 (0,499) | 0,056 (0,863) |
| Vücut yağ kütlesi (kg) | 0,196 (0,542) | 0,186 (0,563) | 0,119 (0,713) | 0,182 (0,572) |
| Vücut yağı % | 0,126 (0,697) | 0,175 (0,587) | 0,049 (0,880) | 0,322 (0,308) |
| Kas kütlesi (kg) | -0,168 (0,601) | -0,042 (0,897) | -0,273 (0,391) | -0,130 (0,688) |
| Yağsız vücut kütlesi (kg) | -0,168 (0,601) | -0,042 (0,897) | -0,273 (0,391) | -0,130 (0,688) |
| Bel çevresi (cm) | 0,154 (0,633) | 0,049 (0,880) | 0,007 (0,983) | 0,224 (0,484) |
| Kalça çevresi (cm) | 0,011 (0,974) | 0,018 (0,957) | 0,042 (0,897) | 0,126 (0,696) |
| Bel/kalça | 0,196 (0,542) | 0,210 (0,513) | 0,084 (0,795) | 0,189 (0,557) |
| Sistolik kan basıncı (mmHg) | 0,099 (0,760) | 0,112 (0,729) | 0,354 (0,259) | 0,123 (0,704) |
| Diastolik kan basıncı (mmHg) | 0,193 (0,548) | 0,408 (0,187) | 0,462 (0,130) | -0,046 (0,887) |
| ALT (U/L) | 0,183 (0,569) | 0,130 (0,688) | 0,354 (0,259) | 0,161 (0,616) |
| AST(U/L) | 0,145 (0,654) | 0,172 (0,593) | 0,392 (0,208) | 0,127 (0,695) |
| GGT(U/L) | 0,147 (0,648) | 0,364 (0,244) | 0,388 (0,213) | 0,224 (0,484) |
| HDL-kolesterol (mg/dL) | -0,350 (0,264) | -0,084 (0,795) | -0,235 (0,462) | -0,245 (0,442) |
| LDL-kolesterol (mg/dL) | -0,214 (0,505) | 0,063 (0,846) | 0,329 (0,297) | 0,296 (0,351) |
| Total kolesterol (mg/dL) | 0,231 (0,471) | 0,214 (0,505) | 0,343 (0,276) | 0,210 (0,513) |
| Trigliserid(mg/dL) | 0,119 (0,713) | 0,420 (0,174) | 0,322 (0,308) | 0,189 (0,556) |
| Açlık kan glikozu (mg/dL) | 0,273 (0,391) | 0,427 (0,167) | 0,060 (0,854) | 0,245 (0,442) |
| HOMA-IR | 0,196 (0,542) | 0,280 (0,379) | 0,224 (0,484) | 0,091 (0,779) |
| Açlık insülin (mg/dL) | 0,203 (0,527) | 0,007 (0,983) | 0,364 (0,245) | 0,140 (0,665) |
| HbA1C | 0,256 (0,422) | 0,279 (0,380) | 0,358 (0,254) | 0,198 (0,538) |
| TNF- α (pg/mL) | 0,413 (0,183) | 0,063 (0,846) | 0,119 (0,713) | 0,161 (0,618) |

a: Spearman korelasyon testi. ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GGT: Gamma glutamil transferaz, HDL:Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HOMA-IR: Homeostatik değerlendirme modeli-insülin direnci, TNF- α : Tümör nekroz faktörü- α .

Tablo 4.15’de grupların enerji, AGE miktarı ve besin öğeleri alımları ile CML düzeyleri arasındaki korelasyonlar verilmiştir. Çalışma başlangıcında ve sonunda grup SD ve grup DASD’da CML ile AGE alım miktarı haricinde enerji ve besin öğesi alımları arasındaki korelasyonlar istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Grup DASD’da 12.haftada AGE miktarı ile orta düzeyde pozitif korelasyon ($r=0,608$; $p=0,036$) bulunmuştur.

Tablo 4.15. Grupların CML düzeyleri ile enerji, AGE ve besin öğeleri alımındaki ilişki.

| | 0.Hafta | | 12. Hafta | | | |
|--------------------------------|--------------------|----|--------------------|------|--------------------|----------------------|
| | Grup | SD | Grup | DASD | Grup SD | Grup DASD |
| | (n=12) | | (n=12) | | (n=12) | (n=12) |
| | r (p) ^a | | r (p) ^a | | r (p) ^a | r (p) ^a |
| Enerji (kcal) | 0,203 (0,527) | | -0,063 (0,846) | | 0,245 (0,443) | 0,014 (0,966) |
| Karbonhidrat (%) | 0,303 (0,338) | | -0,067 (0,837) | | 0,133 (0,680) | -0,035 (0,913) |
| Protein (%) | 0,039 (0,903) | | -0,366 (0,242) | | 0,240 (0,453) | 0,260 (0,415) |
| Yağ (%) | 0,406 (0,190) | | 0,354 (0,259) | | -0,162 (0,615) | 0,169 (0,599) |
| Doymuş yağ asitleri (%) | 0,273 (0,391) | | 0,091 (0,779) | | 0,371 (0,236) | 0,301 (0,342) |
| TDYA % | -0,133 (0,681) | | 0,189 (0,557) | | -0,203 (0,527) | -0,175 (0,587) |
| ÇDYA % | 0,147 (0,649) | | 0,364 (0,245) | | -0,476 (0,118) | -0,252 (0,430) |
| n-6/n-3 | 0,392 (0,208) | | 0,056 (0,863) | | 0,056 (0,863) | 0,357 (0,255) |
| Kolesterol (mg) | 0,273 (0,391) | | 0,014 (0,966) | | 0,098 (0,762) | 0,336 (0,286) |
| AGE (ku/gün) | 0,483 (0,112) | | 0,147 (0,649) | | 0,105 (0,746) | 0,608 (0,036) |

a: Spearman korelasyon testi. ÇDYA: Çoklu doymamış yağ asitleri, TDYA: Tekli doymamış yağ asitleri.

Grupların serum sRAGE düzeyleri ile antropometrik ölçümler ve biyokimyasal bulgular arasındaki korelasyonlar tablo 4.16' da verilmiştir. Çalışma başlangıcında ve sonunda grup SD ve grup DASD'daki sRAGE düzeyleri ile antropometrik ölçümler arasındaki korelasyonlar istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.16. Grupların sRAGE düzeyleri antropometrik ölçümler, kan basıncı ve biyokimyasal bulgular arasındaki ilişki.

| | 0.Hafta | | 12. Hafta | |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | Grup SD (n=12) | Grup DAsD (n=12) | Grup SD (n=12) | Grup DAsD (n=12) |
| | r (p) ^a | r (p) ^a | r (p) ^a | r (p) ^a |
| Vücut ağırlığı (kg) | -0,091 (0,779) | -0,343 (0,276) | -0,007 (0,983) | -0,316 (0,317) |
| BKİ | -0,084 (0,795) | -0,175 (0,587) | -0,070 (0,829) | -0,06 (0,854) |
| Vücut yağ kütlesi (kg/m ²) | -0,203 (0,527) | -0,063 (0,845) | -0,098 (0,762) | -0,207 (0,519) |
| Vücut yağı % | -0,007 (0,983) | -0,002 (0,999) | -0,252 (0,430) | -0,235 (0,462) |
| Kas kütlesi (kg) | 0,077 (0,812) | 0,343 (0,276) | 0,294 (0,354) | 0,179 (0,577) |
| Yağsız vücut kütlesi (kg) | 0,077 (0,812) | 0,343 (0,276) | 0,294 (0,354) | 0,179 (0,577) |
| Bel çevresi (cm) | -0,014 (0,966) | -0,004 (0,991) | -0,158 (0,625) | -0,119 (0,712) |
| Kalça çevresi (cm) | -0,123 (0,704) | -0,003 (0,999) | -0,018 (0,957) | -0,137 (0,670) |
| Bel/kalça | -0,028 (0,931) | 0,035 (0,914) | 0,147 (0,649) | -0,179 (0,578) |
| Sistolik kan basıncı (mmHg) | -0,028 (0,931) | -0,035 (0,914) | -0,228 (0,477) | -0,153 (0,635) |
| Diastolik kan basıncı (mmHg) | 0,119 (0,712) | 0,014 (0,965) | 0,263 (0,409) | 0,257 (0,420) |
| ALT (U/L) | 0,183 (0,569) | 0,130 (0,688) | -0,354 (0,259) | -0,161 (0,616) |
| AST(U/L) | 0,145 (0,654) | 0,172 (0,593) | -0,392 (0,208) | -0,127 (0,695) |
| GGT(U/L) | 0,147 (0,648) | 0,364 (0,244) | -0,388 (0,213) | -0,224 (0,484) |
| HDL-kolesterol (mg/dL) | 0,350 (0,264) | 0,084 (0,795) | 0,235 (0,462) | 0,245 (0,442) |
| LDL-kolesterol (mg/dL) | -0,214 (0,505) | -0,063 (0,846) | -0,329 (0,297) | -0,296 (0,351) |
| Total kolesterol (mg/dL) | 0,231 (0,471) | 0,214 (0,505) | -0,343 (0,276) | -0,210 (0,513) |
| Trigliserid (mg/dL) | -0,119 (0,713) | -0,420 (0,174) | -0,322 (0,308) | 0,189 (0,556) |
| Açlık kan glikozu (mg/dL) | -0,273 (0,391) | -0,427 (0,167) | -0,060 (0,854) | -0,245 (0,442) |
| HOMA-IR | -0,196 (0,542) | -0,280 (0,379) | 0,224 (0,484) | 0,221 (0,490) |
| Açlık insülin (mg/dL) | -0,203 (0,527) | 0,007 (0,983) | 0,364 (0,245) | -0,140 (0,665) |
| HbA1C | 0,256 (0,422) | 0,279 (0,380) | -0,358 (0,254) | 0,198 (0,538) |
| TNF- α (pg/ml) | -0,413 (0,183) | -0,063 (0,846) | -0,119 (0,713) | -0,161 (0,618) |

a: Spearman korelasyon testi. ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, BKİ: Beden kütle indeksi, GGT: Gamma glutamil transferaz, HDL:Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HOMA-IR: Homeostatik değerlendirme modeli-insülin direnci, TNF- α : Tümör nekroz faktörü- α .

Tablo 4.17’de grupların sRAGE düzeyleri enerji, AGE miktarı ve besin öğeleri alımları ile arasındaki korelasyonlar verilmiştir. Çalışma sonunda grup SD’de sRAGE düzeyleri ile diyetdeki çoklu doymamış yağ asitleri yüzdesi haricinde enerji, AGE ve besin öğesi alımları arasındaki korelasyonlar anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Grup

SD'de 12.haftada sRAGE düzeyleri çoklu doymamış yağ asitleri yüzdesi arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon ($r=-0,594$; $p=0,042$) bulunmuştur.

Tablo 4.17. Grupların sRAGE düzeyleri ile enerji, AGE ve besin öğeleri alımındaki ilişki.

| | 0.Hafta | | 12. Hafta | |
|--------------------------------|--------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|
| | Grup SD (n=12) | Grup DASD (n=12) | Grup SD (n=12) | Grup DASD (n=12) |
| | r (p) ^a | r (p) ^a | r (p) ^a | r (p) ^a |
| Enerji (kkal) | -0,042 (0,897) | -0,406 (0,191) | -0,098 (0,762) | -0,161 (0,616) |
| Karbonhidrat (%) | -0,106 (0,743) | -0,035 (0,914) | -0,453 (0,140) | -0,085 (0,793) |
| Protein (%) | -0,011 (0,974) | -0,232 (0,467) | 0,180 (0,576) | 0,009 (0,978) |
| Yağ (%) | -0,200 (0,534) | -0,172 (0,594) | -0,546 (0,660) | -0,087 (0,789) |
| Doymuş yağ asitleri (%) | -0,308 (0,331) | -0,119 (0,713) | -0,231 (0,471) | -0,495 (0,102) |
| TDYA (%) | -0,161 (0,618) | 0,014 (0,966) | -0,168 (0,602) | 0,049 (0,879) |
| ÇDYA (%) | -0,406 (0,191) | -0,322 (0,308) | -0,594 (0,042) | -0,568 (0,054) |
| n-6/n-3 | -0,343 (0,276) | -0,002 (0,999) | -0,483 (0,112) | -0,347 (0,269) |
| Kolesterol (mg) | -0,182 (0,572) | -0,084 (0,795) | -0,315 (0,319) | -0,477 (0,117) |
| AGE (ku) | -0,517 (0,085) | -0,531 (0,075) | -0,112 (0,729) | -0,277 (0,383) |

a: Spearman korelasyon testi. ÇDYA: Çoklu doymamış yağ asitleri, TDYA: Tekli doymamış yağ asitleri.

Tablo 4.18'de Grupların CML/sRAGE oranları ile biyokimyasal bulgular arasındaki korelasyonlar verilmiştir. Çalışma sonunda grup DASD'da ALT ve AST düzeyleri ile CML/sRAGE düzeyleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon görülürken bu ilişki anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.18. Grupların CML/sRAGE oranı ile biyokimyasal bulgular arasındaki ilişki.

| | 0.Hafta | | 12. Hafta | |
|---------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | Grup SD (n=12) | Grup DASD (n=12) | Grup SD (n=12) | Grup DASD (n=12) |
| | r (p) ^a | r (p) ^a | r (p) ^a | r (p) ^a |
| ALT (U/L) | 0,056 (0,862) | 0,158 (0,625) | 0,014 (0,966) | 0,554 (0,061) |
| AST(U/L) | 0,162 (0,614) | 0,312 (0,323) | 0,035 (0,913) | 0,573 (0,052) |
| AST/ALT | 0,259 (0,417) | 0,063 (0,846) | 0,007 (0,983) | 0,336(0,285) |
| GGT(U/L) | 0,102 (0,753) | 0,480 (0,114) | 0,214 (0,505) | 0,399 (0,199) |
| HDL-kolesterol (mg/dL) | -0,294 (0,353) | 0,175 (0,586) | 0,081 (0,803) | 0,165 (0,609) |
| LDL-kolesterol (mg/dL) | 0,226 (0,480) | 0,077 (0,812) | 0,014 (0,966) | 0,085 (0,794) |
| Total kolesterol (mg/dL) | 0,315 (0,319) | 0,231 (0,470) | 0,133 (0,680) | 0,224 (0,484) |
| Trigliserid (mg/dL) | 0,091 (0,779) | 0,032 (0,923) | 0,133 (0,681) | 0,123 (0,704) |
| Açlık kan glikozu (mg/dL) | 0,042 (0,897) | 0,140 (0,665) | 0,186 (0,564) | 0,039 (0,905) |
| HOMA-IR | 0,147 (0,649) | 0,126 (0,697) | 0,021 (0,948) | 0,217 (0,499) |
| Açlık insülin (mg/dL) | 0,189 (0,557) | 0,210 (0,513) | 0,049 (0,880) | 0,238 (0,457) |
| HbA1C | 0,382 (0,220) | 0,364 (0,245) | 0,014 (0,965) | 0,216 (0,501) |
| TNF- α (pg/mL) | 0,217 (0,499) | 0,552 (0,063) | 0,476 (0,118) | 0,119 (0,713) |

a: Spearman korelasyon testi ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GGT: Gamma glutamil transferaz, HDL:Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HOMA-IR: Homeostatik değerlendirme modeli-insülin direnci, TNF- α : Tümör nekroz faktörü- α .

Grupların serum TNF- α düzeyleri ile antropometrik ölçümler, kan basıncı ve biyokimyasal bulgular arasındaki korelasyonlar Tablo 4.19' da verilmiştir.

Tablo 4.19. Grupların TNF- α düzeyleri ile antropometrik ölçümler ve biyokimyasal bulgular arasındaki ilişki.

| | 0.Hafta | | 12. Hafta | |
|------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|----------------------|
| | Grup SD (n=12) | Grup DASD (n=12) | Grup SD (n=12) | Grup DASD (n=12) |
| | r (p) ^a | r (p) ^a | r (p) ^a | r (p) ^a |
| Vücut ağırlığı (kg) | 0,196 (0,542) | 0,329 (0,297) | 0,287 (0,365) | 0,168 (0,602) |
| BKİ (kg/m ²) | 0,014 (0,966) | 0,224 (0,484) | 0,168 (0,602) | 0,098 (0,762) |
| Vücut yağ kütlesi (kg) | 0,021 (0,948) | 0,158 (0,624) | 0,070 (0,829) | 0,196 (0,542) |
| Vücut yağı (%) | 0,189 (0,557) | 0,077 (0,812) | 0,231 (0,471) | 0,217 (0,499) |
| Kas kütlesi (kg) | -0,203 (0,527) | 0,126 (0,697) | -0,476 (0,118) | -0,126 (0,696) |
| Yağsız vücut kütlesi (kg) | -0,203 (0,527) | 0,126 (0,697) | -0,476 (0,118) | -0,126 (0,696) |
| Bel çevresi (cm) | 0,266 (0,404) | 0,494 (0,103) | 0,305 (0,336) | 0,252 (0,430) |
| Kalça çevresi (cm) | 0,028 (0,931) | 0,207 (0,519) | 0,014 (0,966) | 0,102 (0,753) |
| Bel/kalça | 0,119 (0,713) | 0,510 (0,090) | 0,224 (0,478) | 0,301 (0,342) |
| Sistolik kan basıncı (mmHg) | 0,035 (0,913) | 0,364 (0,245) | 0,014 (0,966) | 0,060 (0,854) |
| Diastolik kan basıncı (mmHg) | 0,035 (0,914) | 0,141 (0,662) | 0,014 (0,966) | 0,134 (0,677) |
| ALT (U/L) | -0,500 (0,098) | 0,301 (0,341) | 0,273 (0,390) | 0,404 (0,193) |
| AST(U/L) | 0,670 (0,017) | 0,137 (0,672) | 0,250 (0,432) | 0,545 (0,067) |
| GGT(U/L) | 0,509 (0,091) | 0,137 (0,672) | 0,249 (0,435) | 0,028 (0,931) |
| HDL-kolesterol (mg/dL) | -0,158 (0,625) | -0,357 (0,254) | -0,025 (0,940) | 0,001 (0,999) |
| LDL-kolesterol (mg/dL) | 0,049 (0,880) | 0,172 (0,594) | 0,161 (0,618) | 0,025 (0,939) |
| Total kolesterol (mg/dL) | 0,217 (0,499) | 0,011 (0,974) | 0,070 (0,829) | 0,105 (0,746) |
| Trigliserid (mg/dL) | 0,035 (0,914) | 0,410 (0,186) | 0,035 (0,914) | 0,014 (0,966) |
| Açlık kan glikozu (mg/dL) | 0,049 (0,880) | 0,587 (0,045) | -0,025 (0,940) | 0,483 (0,111) |
| HOMA-IR | 0,182 (0,572) | 0,350 (0,265) | -0,420 (0,175) | -0,280 (0,379) |
| Açlık insülin (mg/dL) | 0,161 (0,618) | 0,063 (0,846) | -577 (0,450) | -0,420 (0,175) |
| HbA1C | 0,396 (0,202) | 0,511 (0,089) | -0,159 (0,621) | 0,657 (0,020) |
| CML (pg/mL) | 0,413 (0,183) | 0,196 (0,542) | 0,119 (0,713) | 0,161 (0,618) |
| sRAGE (ng/mL) | -0,238 (0,457) | -0,063 (0,846) | -0,483 (0,112) | -0,340 (0,279) |

a: Spearman korelasyon testi. ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, BKİ: Beden kütle indeksi, CML:N-karboksimetil lizin GGT: Gamma glutamil transferaz, HDL:Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HOMA-IR: Homeostatik değerlendirme modeli-insülin direnci, sRAGE:Çözünebilir AGE reseptörleri.

Çalışma başlangıcında ve sonunda grup SD ve grup DASD' daki TNF- α düzeyleri ile antropometrik ölçümler arasındaki korelasyonlar istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Grup SD'de 0.haftada TNF- α düzeyleri ile AST düzeyleri arasında pozitif yönde orta derecede korelasyon saptanmıştır ($r=0,670$;

p=0,017). Grup DASD’da TNF- α düzeyleri ile 0.haftada açlık kan glukozu ile orta derecede ($r=0,587$ $p=0,045$). 12.haftada HbA1C düzeyleri ile arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon bulunmuştur ($r=0,657$; $p=0,02$).

Grupların TNF- α düzeyleri ile enerji, AGE miktarı ve besin öğeleri alımları ile arasındaki korelasyonlar Tablo 4.20’de verilmiştir. Çalışma başlangıcında ve sonunda grup SD ve grup DASD’da TNF- α düzeyleri ile enerji, AGE ve besin ögesi alımları arasındaki korelasyonlar istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.20. Grupların TNF- α düzeyleri ile enerji, AGE ve besin öğeleri alımındaki ilişki.

| | 0.Hafta | | 12. Hafta | |
|--------------------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|
| | Grup SD (n=12) | Grup DASD (n=12) | Grup SD (n=12) | Grup DASD (n=12) |
| | r (p) | r (p) | r (p) | r (p) |
| Enerji (kkal) | 0,077 (0,812) | 0,112 (0,729) | -0,014 (0,966) | 0,196 (0,542) |
| Karbonhidrat (%) | 0,092 (0,777) | 0,021 (0,948) | -0,530 (0,076) | 0,148 (0,646) |
| Protein (%) | -0,271 (0,393) | -0,176 (0,584) | -0,134 (0,678) | -0,214 (0,504) |
| Yağ (%) | 0,178 (0,579) | 0,011 (0,974) | -0,416 (0,179) | 0,042 (0,896) |
| Doymuş yağ asitleri (%) | 0,259 (0,417) | 0,189 (0,557) | 0,112 (0,729) | 0,119 (0,713) |
| TDYA (%) | -0,056 (0,863) | -0,147 (0,609) | 0,168 (0,602) | 0,434 (0,159) |
| ÇDYA % | 0,308 (0,331) | 0,119 (0,713) | 0,476 (0,118) | 0,021 (0,948) |
| n-6/n-3 | 0,231 (0,471) | 0,573 (0,051) | 0,371 (0,236) | -0,112 (0,729) |
| Kolesterol (mg) | 0,378 (0,226) | 0,161 (0,618) | 0,266 (0,404) | -0,014 (0,966) |
| AGE (ku) | 0,266 (0,404) | 0,154 (0,633) | 0,364 (0,245) | 0,007 (0,983) |

a:Spearman korelasyon testi. AGE: İleri glukasyon son ürünleri, ÇDYA: Çoklu doymamış yağ asitleri, TDYA: Tekli doymamış yağ asitleri.

5. TARTIŞMA

5.1. Bireylerin Sosyodemografik Özellikleri

Hepatostetaozun oluşumu ve ilerlemesi yaş, cinsiyet, eğitim durumu gibi sosyodemografik ve sosyoekonomik birçok faktörden etkilenmektedir. Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı her yaştan bireyi etkilerken hastalığın prevalansının bireylerdeki yaşlanmayla beraber arttığı bildirilmektedir (157). Grupların medyan yaş değerleri grup SD'de 50 yıl ve grup DASD'da 54 yıldır ve gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Ülkemizde MASLD olan bireylerin değerlendirildiği bir çalışmada yaş ortalamasının $46,52\pm 11,69$ yıl olduğu belirlenmiştir. Mevcut çalışmaya katılan bireylerin literatürdeki MASLD olan bireylerde yapılan çalışmalardaki (9, 146), benzer yaş aralığına sahip olduğu görülmektedir. Çalışma başında bireylerin eğitim durumları sorgulandığında her iki grupta da bireylerin %41,7'sinin lisans ve lisansüstü öğrenim gördüğü saptanmıştır. Grupların çalışma başlangıcında cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu gibi sosyodemografik özelliklerinin benzerlik gösterdiği görülmektedir ($p>0,05$). Çalışma başında grupların genel özelliklerinin literatür verileri ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Sedanter yaşam tarzı, günlük toplam enerji harcamasının azalması sonucu obezite ve MASLD ile ilişkilidir. Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı olan bireylerin çoğunluğunda sedanter yaşam tarzı yaygındır (72). Çalışma süresince bireylerin aylık ziyaretleri esnasında fiziksel aktivite kayıt formu ile fiziksel aktivite durumları değerlendirilmiştir. Grupların çalışma başı ve sonundaki medyan PAL değerleri sırasıyla grup SD için 1,51 ve 1,54 grup DASD için ise; 1,50 ve 1,48 şeklindedir. Grupların çalışma süresince zamana göre PAL değerlerinin değişiminde istatistiki açıdan anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Çalışma süresince her iki gruptaki katılımcıların gün içerisinde ayakta hafif ve orta düzeyde yapılan aktivite sürelerinin diğer aktivite türlerine göre daha az olduğu görülmektedir (Bkz. Tablo 4.4.).

5.2. Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları

Bireylerin öğün sayısı ve sıklığı gibi beslenme alışkanlıkları durumları MASLD etiyojisiyle ilişkilendirilmiştir. Gün içerisinde tüketilen öğün atlama durumu ve sıklığı, ara öğün sayısı, ev dışında besin tüketme alışkanlıklarının obezite ve obeziteyle ilişkili hastalıkların oluşum riskiyle bağlantılı olduğu bulunmuştur (1). Ev dışında yüksek sıklıkla yemek yemenin besin alımını ve enerjiyi artırıp MASLD ile ilgili olabileceği bildirilmektedir (158). Mevcut çalışmada anket yoluyla bireylerin beslenme alışkanlıkları sorgulanmış, buna göre her iki gruptaki katılımcıların %58,4'ü haftada 1-2 kez ve daha sık olacak şekilde ev dışında öğünlerini tükettiklerini bildirmiştir. (82). Yokoyama ve ark. (159), Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı olan bireylerde yaptıkları çalışmada günde 3 öğün tüketenlerin 2 öğün ve daha az sayıda öğün tüketenlere kıyasla MASLD riskinin daha düşük olduğunu bildirmiştir. Öğün atlamının MASLD ile ilgili olabileceği belirtilmektedir. Trovato ve ark. (160), 708 bireyde gerçekleştirilen kesitsel bir çalışmada MASLD olan bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla gün içerisinde tükettikleri öğün sayısının daha az olduğunu bildirmiştir Çalışma başlangıcında Grup SD'deki bireylerin %66,7'si grup DASH'dakilerin ise %50'si gün içerisinde ana öğünleri atladıklarını bildirmiştir. Mevcut çalışmada bireylerin ana öğün atlama durumları bakımından literatürdeki benzer çalışmaların sonuçları (159, 160) ile tutarlı olduğu görülmektedir. Bu durum MASLD olan bireylerde ana öğünleri atlamının hastalığın oluşumu bakımından bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Öğün sayısındaki artışın enerji metabolizması ve insülin sekresyonuna etki ederek vücut ağırlığını azalttığı bulunmuştur (17). Öğün sıklığındaki artış vücut yağ kütlesinde azalmayla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Gün içerisinde tüketilen öğün sayısındaki artışın insülin sekresyonundaki ani yükselişi engellemesi, insülin duyarlılığını artırması ve lipid profili üzerine olumlu etkileri olduğu bildirmiştir (21). Öğün atlamının insülin sekresyonunda bozulma, glikoz ve lipid profili üzerine olumsuz etkileri nedeniyle MASLD'ı olumsuz yönde etkileyebileceği belirtilmektedir. Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı olan bireylerde yapılan bir çalışmada katılımcıların enerji alımlarında değişiklik yapmadan öğün sayılarının etkileri incelenmiş. Çalışma sonuçlarına göre 3 ana ve 3 ara öğün yapanlarda öğün atlayanlara kıyasla glikoz ve lipid profilinde düzelme görülürken, vücut ağırlığı ve bel

çevresinde azalma gözlenmiş ve öğün sayısındaki artışı MASLD prognozu üzerinde yararlı etkileri olduğu bildirilmiştir (161).

5.3. Diyet Tedavisinin Bireylerde Antropometrik Ölçümler ve Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi

Obezite, hepatosteatozun en önemli risk faktörlerinden biridir (53). Epidemiyolojik çalışmalar obezitenin MASLD gelişimi için majör risk faktörü olduğunu göstermektedir (56, 162). 12154 bireyde gerçekleşen III. NHANES çalışmasında normal BKİ aralığındaki erkek bireylerde MASLD prevalansının %7,5, 1. derece obezitesi olanlarda %24,8, 2.derece obezitesi olanlarda ise %56,6 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada normal BKİ aralığındaki kadın bireylerde MASLD prevalansının %6,7, 1. derece obezitesi olanlarda %24,7, 2.derece obezitesi olanlarda ise %44,3 olarak belirtilmiştir (162). Bu çalışmada grupların çalışma başındaki medyan BKİ değerleri sırasıyla grup SD'de 30.85 kg/m² grup DASH'da ise 31.8 kg/m²'dir. Her iki grupta da zayıf ve normal BKİ aralığına sahip birey bulunmadığı görülmektedir (Bkz. Tablo 4.9). Gruplar incelendiğinde çalışma başında grup SD'deki bireylerin %41,7'si hafif şişman ve %58,3'ü obez sınıflamasında, grup DASH'daki bireylerin ise %33,3 ünün hafif şişman %66,7'sinin obez sınıflamasında yer almaktadır. Literatürdeki çalışmalara benzer bir şekilde gruplarda çoğunlukla obez bireylerin bulunduğu belirlenmiştir

Diyet enerji ve yağ alımının artması ile hepatosteatoz riski arasında bağlantı bulunmaktadır. Diyetle fazla yağ tüketimi hepatik lipid birikimini uyaran başlıca diyet bileşenlerinden biridir (12). Çalışma öncesinde grupların besin tüketim kayıtları incelendiğinde enerjinin yağdan gelen yüzdesi medyan değerleri grup SD'de %39,3 grup DASH'da %37,5 bulunmuştur. Bu değerlerin önerilen alım düzeylerinin üzerinde olduğu görülmektedir. Diyetle yüksek doymuş yağ ve kolesterol alımının MASLD oluşumu ile ilgili olduğunu bildirmiştir. Yüz altmış MASLD ve 160 sağlıklı bireyde gerçekleştirilen vaka kontrol çalışmasında doymuş yağ alımının MASLD olan bireylerde daha fazla olduğu doymuş yağ alımındaki artışı bağlı olarak MASLD riskinin arttığı gösterilmiştir (163). Günlük yüksek kolesterol alımı MASLD'ın önemli bir nedeni olarak düşünülmektedir (164). Kırk iki MASLD olan bireyde yapılan kesitsel çalışmada MASLD olan bireylerin besin tüketim kayıtlarına göre diyet

doymuş yağ ve kolesterol alımlarının tavsiye edilen miktarlara göre daha fazla olduğu belirlenmiştir (165). Çalışma öncesinde doymuş yağ yüzdesi medyan değerleri grup SD'de %13 ve grup DASD'da %11,7 kolesterol alımının ise grup SD'de 325,2 mg grup DASD'da 305,4 mg olduğu ve önerilen alım miktarlarının üzerinde olduğu görülmektedir. Literatür bilgileriyle uyumlu olacak şekilde diyetle yüksek miktarda toplam yağ doymuş yağ ve kolesterol alımının hepatosteatoz oluşumuna etki eden makro besin ögesi bileşenlerinden olduğu görülmektedir.

Hepatosteatoz tedavisinde uygulanan enerjisi azaltılmış az yağlı ve az kolesterolü diyet tedavisinin temel hedeflerinden biri de karaciğerdeki yağlanma derecesinin azaltılması ve yağlanmanın iyileşmesidir (138). Karaciğerdeki yağın %5'den daha az olması yağlanmanın iyileşmesi olarak tanımlanmaktadır (146). 12.haftada enerji içeriği azaltılmış az yağlı az kolesterolü diyet tedavisi ile grup SD'de 4 kişide, enerji ve AGE içeriği azaltılmış az yağlı ve az kolesterolü diyet tedavisi sonucunda grup DASD'da 3; toplamda ise 7 bireyde hepatosteatozda iyileşme gözlemlenmiştir. Çalışma sonunda gruplarda hipokalorik az yağlı az kolesterolü diyet tedavisinin ağırlık kaybına neden olarak bireylerin yağlanma düzeylerinde azalmaya ve iyileşmesine katkı sağladığı düşünülmektedir (Bkz. Tablo 4.12)

Uluslararası rehberler MASLD'ın tedavisinde esas olarak diyet tedavisi ile birlikte kademeli ağırlık kaybını önermektedir. Kısa sürede gerçekleştirilen hızlı ağırlık kaybının serbest yağ asidi düzeyini arttırarak dolaylı olarak inflamasyon üzerine etkilidir. Ayrıca hızlı ağırlık kaybına neden olan diyetlerin büyük çoğunluğu ideal bir makro besin ögesi içeriğine sahip olmadığı için besin ögesi yetersizlikleri ve kas kaybına da neden olabileceği için hastalığın prognozunu kötüleştirdiği belirtilmektedir (27, 32).

Uluslararası rehberler ağırlık kaybının hastalığın iyileşmesinde etkili olduğu fikri üzerinde uzlaşmış olmakla birlikte önerilen ağırlık kaybının düzeyi konusunda farklı görüşleri bulunmaktadır. AASLD (Amerikan Karaciğer Derneği) % 3-5 ağırlık kaybının hepatosteatozu iyileştirdiğini bildirirken, MASH'in ve fibrozun iyileşmesinde ise %10'dan fazla ağırlık kaybının gerekli olduğu belirtilmiştir (166). EASL (Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği) hafif şişman ve obez MASLD olan bireylerin tedavisinde %7-10 ağırlık kaybının hedeflenmesi gerektiğini bildirmektedir (32). ESPEN (Avrupa Klinik Nutrisyon ve Metabolizma Derneği) ve AGA (Amerikan

Gastroenteroloji Derneği) hepatosteatoz tedavisinde %5'den fazla ağırlık kaybını önermektedir (139, 141). Çalışma sonunda enerji içeriği azaltılmış az yağlı az kolesterollü diyet tedavisi ile enerji ve AGE içeriği azaltılmış az yağlı az kolesterollü diyet tedavisi sonucunda grup SD'de %4,4 grup DASD'da ise %5 ağırlık kaybı gerçekleşmiştir. Mevcut çalışmada gruplarda gerçekleşen ağırlık kaybı uluslararası rehberlerin önerileri aralığındadır (32, 166). Ağırlık kaybındaki değişim yüzdesi bakımından gruplar arasında farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). Çalışma süresince her iki gruba uygulanan diyet tedavisinin enerji, makro ve mikro besin ögesi bakımından benzerlik göstermesi gruplarda ağırlık kaybı bakımından farklılık gözlenmemesinin nedenlerinden biri olarak düşünülmektedir. Çalışma başında vücut ağırlığı medyan değerleri grup SD'de 89,15 kg grup DASD'da ise 81,55 kg olarak bulunmuş ve gruplar arasında farklılık gözlenmemiştir. Grupların çalışma başlangıcında vücut ağırlıklarında benzerlik görülmesi, çalışma sonunda ağırlık kayıplarında farklılık görülmesinin nedenlerinden biri olabilir.

Günlük enerji alımının 500 ile 750 kkal azaltıldığı hipokalorik diyetlerin MASLD olan bireylerde BKİ'de azalmaya neden olduğu ve anlamlı ağırlık kaybı oluşturduğu gösterilmiştir. (167-171). Orta-yüksek düzeyde karbonhidrat ve düşük yağ içeriğine sahip hipokalorik diyetlerin MASLD olan bireylerin antropometrik ölçüm değerlerinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Kore'de gerçekleştirilen bir çalışmada 54 MASLD olan bireye enerji içeriği azaltılmış az yağlı diyet tedavisi 8 hafta süresince uygulanmış. Çalışma sonunda bireylerin vücut ağırlığı, BKİ ve bel çevresi ölçümlerinde anlamlı ölçüde azalma olduğu belirtilmiştir (170). İranda yapılan bir çalışmada Kani ve ark. (171), günlük enerji alımının 500 kkal azaltığı 8 haftalık hipokalorik düşük yağlı diyet tedavisinin NAYKH'lı bireyde vücut ağırlığı ve BKİ'de anlamlı ölçüde azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Çalışma başında vücut ağırlığı ve BKİ değerleri grup SD'de 89,15 kg, 30,85 kg/m² grup DASD'da ise 81,55kg ve 31,80 kg/m²'dir. Çalışma sonundaki vücut ağırlığı ve BKİ medyan değerleri grup SD'de 83,25 kg, 30 kg/m², grup DASD'da ise 77,65 kg ve 30,35 kg/m² olarak bulunmuştur. Çalışma sonunda gruplarda vücut ağırlığı ve BKİ değerlerinde anlamlı azalma görülmüştür ($p<0,05$). Elde edilen sonuçların literatürdeki sonuçlar ile benzerlik gösterdiği görülmektedir (167-171).

Ağırlık kaybının abdominal obezite üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (172). Abdominal obezite özellikle, MASLD için önemli risk faktörlerinden biridir. Bel çevresindeki artış abdominal yağlanmanın önemli bir göstergesidir. Kadınlarda bel çevresinin 88 cm'den, erkeklerde ise 102 cm'den fazla olması abdominal obezite olarak tanımlanmaktadır (150). Çalışma başında medyan bel çevresi değerleri grup SD'de 102,0 cm, grup DASD'da ise 105,5 cm olarak bulunmuştur. Çalışma sonunda ise bel çevresi medyan değerlerinin grup SD'de 97,5 cm grup DASD'da ise 101,5 cm olduğu bulunmuştur. Grupların çalışma sonunda bel çevresi değerlerinde anlamlı ölçüde azalma olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Mevcut çalışmada gruplarda ağırlık kaybına paralel bir şekilde bel çevresi değerlerinde azalma gözlemlenmesi, ağırlık kaybının abdominal obeziteyi azaltmasını destekleyen bir sonuçtur.

Bel çevresindeki artış, karaciğerde yağ birikimi ve inflamasyonla ilişkili bulunmuştur (57). Mevcut çalışmada uygulanan beslenme programları ile çalışma sonunda her iki grubun bel çevresinde önemli bir azalma sağlanırken ($p=0,002$), bel çevresi ve TNF- α düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Hepatosteatozda; yağlanmaya eşlik eden inflamasyonun hafif derecede olabileceği belirtilmektedir (32). Mevcut çalışmaya katılan bireylerin çoğunluğunun her iki grupta da 1.dereceden yağlanması olduğu bulunmuştur. Bu durum beklenildiği gibi TNF- α düzeyleri ile bel çevresi arasında anlamlı bir ilişkinin gözlenmemesinin nedenlerinden biri olabilir.

Diyetle günlük enerji ve AGE alımındaki artış obezite ve obeziteyle ilişkili hastalıkların oluşumunu uyarmaktadır (173, 174). Enerji miktarı yüksek, yağ ve protein içeriği zengin besinlerin yer aldığı Batı tipi diyetlerin AGE miktarı da yüksektir. Enerji alımının kısıtlanması ile protein ve yağ içeriği yüksek besinlerin diyetten çıkarılması enerji alımında ve AGE miktarının azaltılmasına neden olmaktadır (175). Literatürde AGE içeriği azaltılmış diyetlerin enerji ve makro besin ögesi alımı ya da pişirme yöntemlerinde yapılan değişiklik ile gerçekleştirildiği bildirilmektedir (23, 176-178). Diyet makro besin ögesinde yapılan değişim ve diyet AGE alımında azalmanın vücut kompozisyonu üzerine olumlu etkiler gösterdiği bildirilmiştir (176).

Cervantes ve ark. (24), yaptığı çalışmada 43 hafif şişman veya obez erkek birey üç gruba ayrılarak enerji ve besin ögesi alımında değişiklik yapmadan kuru ısıda

pişirme yöntemleri yerine nemli ısıda pişirme yöntemleri ile sağlanan düşük AGE içerikli diyet, egzersiz ve düşük AGE içerikli diyetle birlikte egzersizin etkileri 12 hafta süresince takip edilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre düşük AGE içerikli diyet tedavisi alan grupta enerji ve AGE alım miktarının azaldığı, vücut ağırlığı ve bel çevresinde anlamlı düzeyde azalma gerçekleştiği bulunmuştur (24). Yetmiş dört hafif şişman bireyde enerji alımında değişiklik gerçekleştirilmeden sadece pişirme yöntemlerinde yapılan değişiklik ile düşük AGE içerikli diyetin etkilerinin incelendiği çalışmada bireylerin AGE alım miktarlarında azalma olduğu bunun yanı sıra enerji alımı ve ağırlık kaybında da azalmalar olduğu gösterilmiştir (166). On üç randomize kontrollü çalışmada pişirme yöntemlerinde değişiklik sonucu veya enerji alımının azaltılarak düşük ve yüksek AGE içeriğine sahip diyetlerin obezite üzerine etkilerini inceleyen sistematik derlemeye göre AGE içeriği azaltılmış diyetlerin, yüksek AGE içerikli diyetlere kıyasla vücut ağırlığı ve BKİ düzeylerini anlamlı ölçüde azalttığı bulunmuştur (179). AGE miktarının azaltıldığı diyet tedavisi uygulanan çalışmalarda katılımcıların antropometrik ölçümlerinde anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır. (24, 176-178, 180). Mevcut çalışmada literatürdeki çalışmalardan farklı olarak çalışma süresince her iki grupta da diyet enerji ve makrobesin öğeleri alımı kontrol edilerek enerji içeriği azaltılmış az yağlı az kolesterollü diyet tedavisi verilmiştir ve düşük AGE içerikli diyet ile enerjisi azaltılmış az yağlı az kolesterollü diyetin etkileri incelenmiştir. Bu çalışma sonunda grup DASD'da enerji ve AGE içeriği azaltılmış diyet vücut yağ kütlesi, bel ve kalça çevresinde anlamlı düzeyde azalmaya neden olmuştur. Benzer değişimler grup SD'de de gözlenmiştir ($p=0,002$). Çalışma sonunda enerji içeriği azaltılmış az yağlı ve az kolesterollü diyet tedavisi uygulanan grup SD ile enerji ve AGE içeriği azaltılmış az yağlı ve az kolesterollü diyet tedavisi uygulanan grup DASD arasında antropometrik ölçümlerin değişimi açısından farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). Çalışma süresince gruplara benzer içerikte enerji, makro ve mikro besin ögesi içeriğine sahip diyet tedavisinin uygulanmış, besin tüketim kayıtlarına göre de bireylerin enerji ve besin ögesi alım miktarlarında farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Grupların çalışma başında benzer vücut ağırlığı, yağ kütlesi ve yağ yüzdesi gibi antropometrik ölçümlere sahip olması ve çalışma süresince bireylerin enerji ve besin öğeleri alımlarında farklılık olmaması çalışma sonunda grupların antropometrik ölçüm değerlerinde farklılık görülmemesine neden olduğu düşünülmektedir.

Literatürde sunulan bazı çalışmalarda pişirme yöntemlerinde gerçekleştirilen değişiklik ile AGE içeriği azaltılmış diyetlerin enerji ve makrobesin ögesi alımlarında değişiklik yapılması istenilmemesine rağmen çalışma sonunda günlük ortalama enerji ve makro besin öğelerinde azalma olduğu görülmektedir (24, 180). Literatürdeki diyet AGE alımının sınırlandırıldığı bazı çalışmalarda besin tüketim kaydı alınmadığı (175), enerji ve makrobesin ögesi alımlarındaki değişikliğin belirtilmediği görülmektedir (181). Bu durum antropometrik ölçümlerdeki düşüş ve olumlu sonuçların pişirme yöntemlerinde yapılan değişiklik ile diyet AGE alımının azaltılması mı yoksa enerji ve makro besin öğelerindeki değişim nedeniyle mi gerçekleştiğinden mi kaynaklandığını belirlemeyi zorlaştırmaktadır.

Yüksek aminotransferaz (ALT) seviyeleri MASLD'ın belirgin özelliklerinden biridir (182). Enerji içeriği azaltılmış düşük yağlı diyetlerin karaciğer enzimlerini azalttığı sistematik derlemede de gösterilmiştir (183). En az %7 ağırlık kaybının MASLD olan bireylerde histolojik ve inflamatuvar parametreleri azalttığı ve ağırlık kaybı arttıkça bu parametrelerdeki daha fazla azalma olabileceği belirtilmektedir (148, 184). Çalışma başlangıcında grupların ALT, AST ve GGT medyan değerleri grup SD için 27 U/L, 25 U/L 23, U/L, grup DASD için 27,5 23 U/L, 31 U/L'dir. Çalışma sonunda ise her iki grupta da ALT, AST, GGT gibi karaciğer enzimlerinde anlamlı bir değişim gözlenmemiştir ($p>0,05$). ALT seviyelerinin 40U/L ve AST seviyelerinin ise 37 U/L'den fazla olması yüksek aminotransferaz seviyesi olarak tanımlanmaktadır (182). Mevcut araştırmada çalışmaya katılan bireylerin çalışma başı karaciğer enzim seviyelerinin benzer ve referans aralıkta yer aldığı görülmektedir. Literatürte belirtilen düşük yağlı hipokalorik diyetlerin karaciğer enzimleri üzerine olumlu etkiler göstermesi katılımcıların karaciğer enzim seviyelerinin mevcut çalışmadaki değerlerden daha yüksek olmasıyla nedeniyle gerçekleşmiş olabilir. Çalışma süresinde uygulanan beslenme programları ile hedeflendiği gibi karaciğer enzim seviyelerinde anlamlı bir değişim saptanmamıştır ($p>0,05$).

Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı, metabolik sendromun hepatik yansıması olup, dislipidemi ile ilişkili bulunmuştur. Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı olan bireylerde yapılan çalışmalarda total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid seviyelerinde yükselme görülürken, HDL-kolesterol düzeylerinin ise daha düşük olduğu belirlenmiştir (185, 186). Bu

nedenle MASLD'nin kardiyovasküler hastalık riskinde artış ile ilgili olduğu bildirilmektedir (184). Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı erkeklerde yapılan bir çalışmada fiziksel aktivite ve diyet yağ içeriği azaltılmış diyet tedavisinin total kolesterol, LDL-kolesterol ve kan trigliserid seviyelerinde düşüşe, HDL-kolesterol seviyelerinde artışa neden olduğu ve %9 ağırlık kaybının lipid profili üzerine olumlu etkiler oluşturduğu bildirilmiştir (169). Bu çalışmada grup DASH'da total kolesterol ($p=0,045$) ve trigliserid düzeylerinde ($p=0,006$) anlamlı düzeyde azalma görülmüştür. Ancak çalışma sonunda total kolesterol ve trigliserid düzeyleri bakımından gruplar arasında farklılık bulunmamıştır. Grup SD'de ise çalışma sonunda lipid profilinde istatistiki açıdan değişim gözlenmemiştir (Bkz. Tablo 4.13). Mevcut çalışmada bireylerin çalışma başındaki LDL-kolesterol düzeylerinin normal aralığa yakın olduğu, total kolesterol ve trigliserid düzeylerinde ise hafif düzeyde yükselme olduğu görülmektedir. Bu durum enerji ve yağ içeriği azaltılmış az yağlı ve az kolesterollü diyet tedavisinin çalışma başında beklenen lipid profilindeki beklenen etkileri gerçekleştirilememiş olmasının nedenlerinden biri olabilir. Düşük yağlı hipokalorik diyetin 8 hafta süresince etkilerinin incelendiği bir çalışmada hafif düzeyde hiperkolesterolemisi olan MASLD olan bireylerde LDL-kolesterolünün anlamlı ölçüde azalmadığı bildirilmiştir (171). Bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızın sonuçlarını destekler niteliktedir. Literatürde belirtilen çalışmada (169), sadece erkek bireylerin katılması, yaş ortalamasının farklı olması, mevcut çalışmada lipid profilinde beklenen düşüşün gözlenememesine neden olmuş olabilir.

Uzun süre diyetle yüksek AGE alımının LDL-kolesterol ve total kolesterol seviyelerini arttırabileceği bildirilmektedir (176). Diyetle AGE alımı LDL-kolesterol metabolizmasını değiştirerek LDL-kolesterol seviyelerinin artışına neden olmaktadır (181). Altmış iki prediyabetikli bireyde gerçekleştirilen bir çalışmada bireyler iki gruba ayrılarak düşük AGE ve standart AGE içerikli diyet tedavisi uygulanmış ve 6 ay süre ile takip edilmiştir. Enerji ve besin ögesi alımlarında değişiklik yapılmadan az yağlı izokalorik diyet tedavisi uygulanan gruplarda pişirme yöntemlerinde yapılan değişiklik ile diyet AGE miktarı azaltılmıştır. Çalışma sonunda düşük AGE içerikli diyet alan grupta standart AGE alımı olan gruba kıyasla total kolesterol ve LDL-kolesterolün anlamlı düzeyde azaldığı tespit edilmiştir ($p<0,05$) (181). On yedi randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği sistematik derlemede düşük AGE

içerikli diyetlerin trigliserid ve HDL kolesterol seviyelerinde değişikliğe neden olmadığı, total kolesterol ve LDL-kolesterol seviyelerinde anlamlı ölçüde azalmaya neden olduğu ve bu durumun kardiyovasküler hastalık oluşumu ve riskini azaltabileceğini göstermektedir (187). Mevcut çalışma sonunda düşük AGE içerikli diyet tedavisi uygulanan grup DASD'da LDL-kolesterol seviyelerinde değişiklik gözlenmezken, total kolesterol ve trigliserid düzeylerinin azaldığı ancak grup SD ile aralarında farklılık olmadığı belirlenmiştir. LDL, total-kolesterol düzeylerinin diyetin doymuş yağ içeriğinden etkilendiği bilinmektedir. Çalışma süresince her iki gruba uygulanan diyet tedavisinin toplam yağ ve doymuş yağ içeriği benzer olup gruplar arasında da yağ asitlerinin alımı bakımından farklılık olmadığı belirlenmiştir. Bu durum çalışma sonunda grupların LDL ve total-kolesterol düzeylerinde farklılık olmamasının nedenlerinden biri olabilir. İleri Glukasyon Son Ürünleri içeriği azaltılmış diyetlerin lipid profili üzerine olumlu etkiler göstermesi, diyetle alınan AGE içeriğindeki azalmanın beraberinde doymuş ve toplam yağ içeriğinin alım miktarını da azaltabileceği nedeniyle gerçekleşmiş olabilir. Düşük AGE içerikli diyet tedavilerinde bireylerin çalışma başlangıcı, diyet AGE alımının belirlenmemesi, çalışmalarda homojenite olmaması, bireylerin diyet yağ ve doymuş yağ alımı gibi, çalışmaya etki edebilecek karıştırıcı faktörlerinin değerlendirilememesi düşük AGE içerikli diyetlerin lipid profili üzerindeki olumlu etkilerini belirlemeyi zorlaştırmaktadır.

12. haftalık diyet tedavisi sonucunda grup SD ve grup DASD'da HDL-kolesterol seviyelerinde istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir ($p>0,05$). Egzersizle birlikte düşük AGE içerikli diyetin ya da sadece egzersizin HDL-kolesterol seviyelerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (24). Diyetle n-3 ve tekli doymamış yağ asitleri alımındaki artışın HDL-kolesterol seviyesini yükselttiği bildirilmektedir (103, 188). Literatür bilgisiyle uyumlu olarak (24) gruplarda çalışma süresince diyet tedavisi dışında egzersizin bulunmaması çalışma sonunda HDL düzeylerinde artış görülmemesinin nedenlerinden biri olabilir. Bireylerden alınan besin tüketim kayıtlarına göre çalışma sonunda HDL-kolesterol seviyesini etkileyebilecek n-3 yağ asitleri ve TDYA alımında azalma gözlemlenmesi ($p<0,05$), HDL-kolesterol düzeylerinde değişiklik gözlenmemesinin nedenleri arasında yer alabilir.

Diyet modifikasyonunun insülin direnci ve oksidatif stresi düzenleyerek MASLD'ı önleyebileceğini ileri sürmüştür (189). Hafif şişman ve obez MASLD olan bireylerin dahil edildiği çalışmada 12 haftalık az yağlı diyet tedavisinin glikoz profili üzerine etkileri incelenmiştir. Diyet tedavisi sonunda bireylerin başlangıçta 4'ün üzerinde olan HOMA-IR değerlerinin çalışma sonunda anlamlı bir şekilde azaldığı belirlenmiştir (169). Mevcut çalışma sonunda grup SD'de HOMA-IR değerlerinde değişiklik olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). Bu çalışmada grup SD'deki HOMA-IR medyan değerinin (1,98) normal aralıkta olduğu için enerjisi azaltılmış az yağlı az kolesterollü diyet tedavisi ile beklenen azalmanın gözlemlenemediği düşünülmektedir. Randomize kontrollü çalışmaların dahil edildiği sistematik derlemede %5'den fazla ağırlık kaybının MASLD olan bireylerde lipid ve glikoz profili gibi kardiyometabolik parametrelerde düzelmeye neden olduğu bildirilmiştir (184). Normal fizyolojik koşullarda, vücuttaki AGE seviyelerinin kan glikoz seviyelerindeki yükselişe paralel olarak arttığı bildirilmiştir (190). Yüksek serum AGE konsantrasyonlarının insülin direnci ile ilişkili olduğu ve diyetle yüksek AGE alımının insülin direncini arttırdığı bildirilmiştir (23, 191). AGE kısıtlı diyetlerin glikoz kontrolü ve glikoz profili üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (17, 176, 178, 180). Enerji ve besin öğelerinde değişiklik yapılmadan pişirme yöntemlerinde yapılan değişiklik ile AGE içeriğinin azaltıldığı diyet tedavisinin hafif şişman bireylerde insülin duyarlılığını arttırdığı ve açlık insülin düzeylerinin azaldığı ancak anlamlı olmadığı bulunmuştur (178). Semba ve ark. (192), serum AGE düzeylerindeki azalmaya bağlı olarak HOMA-IR'da da azalma gözlemlenmiştir. On iki çalışmayı kapsayan AGE içeriği azaltılmış diyetin etkisini inceleyen sistematik derlemede düşük AGE içerikli diyetlerin HOMA-IR düzeylerini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (190). Mevcut çalışmada 12 haftalık düşük AGE içerikli enerjisi azaltılmış az yağlı ve az kolesterollü diyet tedavisi sonucunda grup DASD'da diyet AGE alım miktarlarının 6476 ku/gün'e düştüğü ve insülin direnciyle ilişkili olan HOMA-IR'nin anlamlı düzeyde azaldığı görülmektedir ($p=0.041$). Ancak çalışma sonunda HOMA-IR değerlerinde gruplar arasında farklılık olmadığı görülmektedir. Çalışma başında grup SD ile grup DASD arasında HOMA-IR değerlerinde benzerlik olduğu belirlenmiştir. Çalışma sonunda gruplar kendi içerisinde değerlendirildiğinde açlık kan glukozu, açlık insülin ve HbA1C değerlerinde değişiklik gözlenmezken gruplar arasında da farklılık saptanmamıştır. Çalışma

başında bireylerin açlık kan glukozu ve HbA1C değerleri sırasıyla grup SD 91,5 mg/dL, %5,65 grup DASD için 104,5 mg/dL ve %5,75 olarak bulunmuştur. Grupların çalışma başında açlık kan glukozu ve HbA1C medyan değerlerinin grup SD'de referans aralıktayken, grup DASD'da ise referans aralığın biraz üzerinde olduğu görülmektedir. Bu durum düşük AGE içerikli diyetlerin hedeflendiği gibi enerjisi azaltılmış az yağlı az kolesterolü diyet ve ilave olarak düşük AGE içerikli diyetlerin glikoz profilinde anlamlı azalmalar oluşturmamasına neden olmuş olabilir. Tip 2 diyabetli bireylerde AGE içeriği kısıtlanmış diyetlerin etkisini inceleyen sistematik derleme çalışmasında günlük 10000ku'den az düşük AGE içerikli diyetlerin 6 haftadan sonra HOMA-IR, açlık insulin ve HbA1C değerlerinde azalmaya neden olduğu saptanmıştır (191). Bu durum mevcut çalışmaya kıyasla yüksek açlık kan şekeri, açlık insulin ve HbA1C değerlerine sahip tip 2 diyabetli bireylerde düşük AGE içerikli diyetin glikoz profilinde daha fazla iyileşmeye neden olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde düşük AGE içerikli diyetin glikoz profiline etkilerini inceleyen çalışmalarda örneklem grubunun tek bir cinsiyeti içermesi, besin ögesi alımlarında farklılık görülmesi (180) ağırlık kaybının mevcut çalışmadan (176, 184), daha fazla olması glikoz profilinde beklenen iyileşmenin gerçekleşmemesinin nedenlerinden olabilir.

Hepatosteatoz patofizyolojisinde hafif derecede inflamasyon görülmektedir. Yüksek yağlı diyet ve yüksek enerji alımı inflamasyonu tetikleyen diyet bileşenleridir (193). Tümör nekroz faktörü- α seviyeleri obezite ve insülin direnci olan bireylerde yükselmekte, insülin direnci ve açlık kan şekeri ile arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır (67). Literatür verileriyle uyumlu olarak, çalışma başlangıcında grup DASD'da TNF- α düzeyleri ile açlık kan şekeri arasında orta düzeyde pozitif yönde korelasyon olduğu belirlenmiştir ($r=0,587$; $p=0.045$). On dokuz randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği sistematik bir derlemede düşük yağlı ve hipokalorik diyetlerin MASLD olan bireylerde TNF- α ve adiponektin düzeylerini anlamlı ölçüde azalttığı belirtilmiştir (194).

Çalışmalar düşük yağlı diyetin obez ve metabolik sendromlu bireylerde TNF- α düzeylerinde azalmaya neden olduğunu göstermiştir (94, 193). Endojen AGE üretimi ve diyet AGE alımındaki artış ise AGE seviyelerinin yükselmesine neden olmaktadır. Bu durum oksidatif stres ve inflamasyon ile ilişkili olup, MASLD oluşumunu

uyarmaktadır (195). AGE'nin fazla üretilerek vücutta birikimi inflamasyona neden olmaktadır (128). İleri glukasyon son ürünleri, TNF- α 'nın vücuttaki sentezini ve salınımını arttırmaktadır. Tümör nekroz faktörü α 'nın ise AGE reseptörlerini arttırdığı gösterilmiştir (20).

Diyet AGE miktarı ve TNF- α düzeyleri arasındaki ilişkinin incelendiği sistematik derlemede yüksek AGE alımının TNF- α 'yi arttırdığı bildirilmiştir (196). AGE kısıtlı diyetlerin de sağlıklı bireylerde ve diyabetlilerde TNF- α düzeylerini anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir (17, 187). İleri glukasyon son ürünleri ,RAGE ile etkileşime girerek inflamatuvar yolların uyarılmasına neden olmaktadır (191). Diyet AGE alımının azaltılması, AGE ile RAGE'nin etkileşimini engelleyerek AGE'nin toksik etkilerini önlemektedir (17, 128). Diyetle yüksek AGE alım miktarının TNF- α düzeylerini arttırması (196), AGE içeriği düşürülmüş diyetlerin sağlıklı bireylerde (17) ve diyabetlilerde TNF- α düzeylerini azaltması (187) hepatosteatozlu bireylerde de benzer değişimlerin görülebileceğini düşündürmektedir. Mevcut çalışmada 12 haftalık diyet tedavisi sonucuda grup DASD'da TNF- α anlamlı düzeyde azalma ($p=0.033$) gerçekleşmiştir. Çalışma sonunda gruplar arasında TNF- α düzeyleri bakımından farklılık saptanmıştır ($p=0.02$).

Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığının gelişimi ile ilerlemesi sırasında inflamatuvar ve antiinflamatuvar adipokin ve sitokinler arasında dinamik bir denge bulunmaktadır. Adiponektin, IL-10 gibi antiinflamatuvar adipokin ve sitokinler ile TNF- α ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler arasında antagonist ilişki bulunmaktadır. Adiponektin TNF- α ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını baskılamakta, IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarmaktadır (67). Adiponektin, IL-10 gibi antiinflamatuvar adipokin ve sitokinlerin düzeyleri bu çalışma kapsamında incelenmemiştir. Adiponektin ve IL-10 gibi antiinflamatuvar adipokin ve sitokinlerin düzeylerindeki değişiklikler TNF- α düzeylerini etkilemiş olabilir. Grup DASD'da diyete ek olarak AGE içeriğinin de azaltılmasının inflamatuvar yolların oluşumunu engelleyerek TNF- α düzeylerinin azalttığı düşünülmektedir.

Çözünabilir AGE reseptörleri, AGE-RAGE aksını engelleyerek MASLD üzerinde koruyucu özellik göstermektedir. MASLD olan bireylerde, sağlıklı bireylere kıyasla sRAGE düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (197, 198). Orta-ağır derecede yağlanması olan 55 bireyde gerçekleştirilen çalışmada sRAGE düzeylerinin

hafif yağlanması olan bireylerden daha az olduğu tespit edilmiş ve sRAGE düzeylerindeki artış ile steatoz derecesindeki azalma arasında anlamlı düzeyde ilişki bulunmuştur (197). sRAGE düzeyleri ile abdominal obezite ve yüksek BKİ arasında negatif ilişki olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (199-201). Çalışmamız başında ve sonunda gruplarda sRAGE düzeyleri ile BKİ, vücut yağ kütlesi ve yağ yüzdesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Ağırlık kaybının, sRAGE üretimindeki artış ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Çözünabilir AGE reseptörleri düzeylerindeki artışın ise CML düzeylerini azaltabileceği belirtilmektedir (202). Çalışma sonuçlarına göre gruplarda diyet müdahaleleri sonucunda gerçekleşen vücut ağırlığındaki azalma ile serum sRAGE düzeylerinde artış gözlemlenirken, bu artış her iki grupta da anlamlı bulunmamıştır. (grup SD, $p=0,583$, grup DASD, $p=0,071$).

Literatürdeki çalışmalarda ağırlık kaybı sonrası sRAGE düzeylerinde farklı sonuçlar elde edilmiştir (202-204). Kırk iki hafif şişman ve obez bireylerde gerçekleştirilen çalışmada 12 ay süresince aralıklı açlığın sRAGE düzeylerine etkileri incelenmiştir. 24.haftada medyan ağırlık kaybı değerlerinden fazla ağırlık kaybedenlerde sRAGE düzeyleri korunurken, daha az kilo verenlerin ise sRAGE düzeylerinin azaldığı belirtilmiştir (203). Seksen beş morbid obezde gerçekleştirilen bir çalışmada bariyatrik cerrahi sonrası bireylerin vücut ağırlığının %31'ini kaybettikleri ve sRAGE düzeylerinin istatistiki olarak anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir ($p=0,008$) (202). Diyet tedavisinin ve diyet makro besin ögesi bileşimindeki değişikliklerin sRAGE düzeylerine etkisini inceleyen yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Her iki grupta da istatistiki açıdan anlamlı olmasa da sRAGE düzeylerinde bir artış gözlenmiştir ($p>0,05$). Grupların çalışma sonundaki sRAGE düzeylerindeki artış yüzdesinin benzerlik gösterdiği görülmektedir. Her iki gruptaki bireyler benzer düzeylerde ağırlık kaybetmiş çalışma sonunda yaklaşık %5 ağırlık kaybı gözlenmiştir. Bariyatrik cerrahi ile yüksek miktarda ağırlık kaybı elde edilmektedir. Gruplarda çalışma sonunda sRAGE düzeylerindeki anlamlı artışın gözlemlenememesi mevcut çalışmada elde edilen ağırlık kayıplarının bariyatrik cerrahi ile elde edilen ağırlık kayıplarından daha az olması nedeniyle gerçekleşmiş olabilir.

Düşük AGE içerikli diyetlerin sRAGE'nin esRAGE ve cRAGE gibi çözünabilir formları üzerine olumlu etkiler gösterdiği belirtilmiş ancak doğrudan sRAGE üzerine

etkileri araştırılmamıştır. Bu çalışma kapsamında sRAGE'nin diğer formları incelenmemiştir. Bu nedenle esRAGE gibi sRAGE'nin diğer formlarının AGE içeriği azaltılmış diyet tedavisi sonucunda nasıl değişiklik gösterdiği bilinmemektedir. Bu durum sRAGE düzeylerinde beklenen artışın gerçekleşmemesinin nedenlerinden biri olabilir. sRAGE düzeylerindeki değişiklerin gözlemlenebilmesi için daha fazla ağırlık kaybının gözlemlenmesi açısından uzun süreli çalışmalara gereksinim olabilir.

AGE miktarı yüksek besinler vücut AGE havuzunun önemli bir bileşenidir (16). Diyet AGE alımı ile serum CML seviyeleri arasında ilişki olduğu ve CML seviyesinin diyetle AGE alım miktarından etkilendiği gösterilmiştir (110, 205). Metabolik sendromlu bireylerden alınan 3 günlük besin tüketim kaydı ile hesaplanan diyet AGE miktarları ile CML seviyeleri arasında korelasyon bulunmuştur (205). Mevcut çalışma sonunda da grup DASH'da diyet AGE alımı ile CML seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,608$; $p=0,036$). Elde edilen sonucun literatür verileriyle (110, 205) uyumlu olarak desteklendiği görülmektedir. AGE'nin hepatosteatoz oluşumunda rol aldığı gösterilmiştir (119, 206). Uzun süre diyetle yüksek enerji, yağ ve AGE alımı oksidatif strese neden olmakta ve bu durum obezitenin gelişimine ve obeziteyle ilişkili MASLD gibi hastalıkların oluşmasına yol açmaktadır (111). Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı olan bireylerde yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında diyetle yüksek AGE alımının MASLD oluşum riskini arttırdığı belirlenmiştir (25).

Hipokalorik diyetler ve pişirme yöntemlerinde yapılan değişiklik diyet AGE alımının ve endojen AGE oluşumunun azalmasına neden olmaktadır. Literatürdeki çalışmalar oksidatif stress ve inflamasyonla ilişkili obezite, diyabet ve metabolik sendromlu bireylerde AGE içeriği azaltılmış diyetlerin CML düzeylerinde azalmaya neden olduğunu göstermektedir (23, 175, 177).

Kırk yedi hafif şişman ve obez bireyde enerji içeriği azaltılarak düşük AGE içerikli Akdeniz diyeti 3 ay uygulanmıştır. Çalışma sonunda %5'den fazla ağırlık kaybı olan bireylerde CML düzeyleri anlamlı ölçüde azalırken, %5'den az ağırlık kaybı olan katılımcılarda CML düzeylerinde anlamlı bir azalma saptanmamıştır (177). Deo ve ark. (175), 49 hafif şişman ve obez erkek bireyde enerji içeriği azaltılarak AGE içeriği kısıtlanmış diyetin CML düzeylerine etkilerini 1 yıl süresince incelemiştir. Bir yıl sonunda bireylerde yaklaşık %11 vücut ağırlığı kaybı olduğu ve CML düzeylerinin

çalışma başlangıcına kıyasla anlamlı bir şekilde azaldığı bulunmuştur ($p<0.001$). Çalışma sonuçlarına göre grup DASD'da enerji ve AGE içeriği azaltılmış az yağlı ve az kolesterollü diyet tedavisi ile serum CML düzeylerinde azalma gözlemlenirken, bu azalma anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Sağlıklı bireylerde gerçekleştirilen bir çalışmada besin tüketim kayıtları aracılığıyla günlük diyet AGE alımı 15.000 ku'den fazla olan 18 kişi iki gruba ayrılarak müdahale grubunda diyet AGE alımı ≤ 10.000 ku/gün olacak şekilde, kontrol grubunda ise diyetin AGE içeriği değiştirilmeden 16 hafta süresince etkileri incelenmiştir. Bireylerin diyetlerinin enerji ve makrobesin ögesi içeriği değiştirilmeden, pişirme yöntemlerinde yapılan değişiklik ile AGE içeriğinin azaltıldığı ve çalışma sonunda düşük AGE içerikli diyet tüketen grupta AGE alımının %50 azaldığı bildirilmiştir. Çalışma sonunda CML seviyelerinin anlamlı düzeyde düştüğü ve gruplar arasında farkın anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p=0,002$) (21). Besin tüketim kayıtlarına göre diyet AGE alım miktarı 13.000ku/gün'den fazla olduğu bildirilen 30 sağlıklı bireyde gerçekleştirilen çalışmada, günlük diyet enerji ve besin öğeleri alımı değiştirilmeden standart AGE ve düşük AGE içerikli diyetin etkileri araştırılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre 16 haftalık diyet tedavisi sonunda CML seviyelerinin anlamlı düzeyde azaldığı belirlenmiştir ($p<0,05$) (207).

Besin tüketim kayıtları aracılığıyla günlük diyet AGE alımı 20.000ku'den fazla olduğu belirlenen 18 tip2 diyabetli ve 18 sağlıklı bireyde enerji ve besin ögesi alımlarında değişiklik yapılmaması istenerek pişirme yöntemlerinde gerçekleştirilen değişiklik ile CML düzeylerine etkileri 16 hafta süresince takip edilmiştir. Çalışma sonunda AGE alımının yaklaşık %50 azaldığı ve CML seviyelerinin anlamlı düzeyde azaldığı gözlemlenmiştir (23). Yapılan bir başka çalışmada günlük AGE alımı 10.000 ku'den daha az olan 26 diyabetli bireyde AGE içeriği azaltılmış diyetin etkileri 6 hafta incelenmiştir. Çalışma sonunda katılımcılarda serum AGE seviyelerinde azalma görülmemiştir (208). Mevcut çalışmada da AGE içeriği azaltılmış diyet tedavisi uygulanan grup DASD'da grup SD'ye kıyasla CML düzeylerindeki azalma yüzdesinin daha çok olduğu ve bu farkın anlamlı olduğu bulunmuştur ($p=0,045$). Ancak çalışma sonunda grupların CML düzeyleri arasında farklılık olmadığı görülmektedir ($p>0.05$). Çalışma sonunda her iki grupta da benzer ağırlık kaybı gözlemlenmesi, başlangıç CML düzeylerinde farklılık olmaması ve sRAGE düzeylerindeki artışın benzerlik

göstermesi çalışma sonunda gruplar arasında CML düzeylerinde farklılık görülmesinin nedenlerinden olabilir.

Sirozlu ve sağlıklı bireylerde gerçekleştirilen bir çalışmada, katılımcıların CML düzeyleri değerlendirilmiştir (209). Çalışma sonuçlarına göre sirozlu bireylerde karaciğer hasarı nedeniyle AGE'nin karaciğerden uzaklaştırılmasında sorun olduğu ve plazmada AGE birikiminin arttığı belirtilmiştir. Yapılan çalışmanın sonuçlarına göre bireylerin karaciğer metabolizmalarındaki değişim nedeniyle diyetle alınan AGE'nin vücuttaki sindirim ve emilimlerini etkileyebileceği düşünülmektedir(209) Buna göre hepatosteatozlu bireylerin karaciğerdeki yağlanma durumuyla birlikte değişen karaciğer metabolizmalarındaki farklılıklar kandaki CML düzeylerini etkileyen faktörlerden biri olabilir.

Literatürde hepatosteatozlu bireylerde AGE düzeyleri incelenmiş ancak, pişirme yöntemlerinde değişiklik yapılarak ve diyet müdahalesi ile birlikte serum AGE düzeylerine etkileri incelenmemiş ve düşük AGE içerikli diyetlerin CML düzeylerine etkisi bilinmemektedir (19, 26). Çalışma sonunda grup DASH'da gerçekleşen ağırlık kaybının literatürde benzer şekilde AGE içeriği azaltılmış diyet tedavisi uygulamalarında gözlemlenen ağırlık kaybından daha az olması, besin tüketim kayıtları aracılığıyla çalışma öncesindeki diyet AGE alım miktarlarının benzer çalışmalardaki başlangıç AGE alım miktarından (>15000-20000ku/gün) daha az olması CML seviyelerinde istatistiki açıdan yeterli düzeyde azalma görülmemesinin nedenleri olarak gösterilebilir. Mevcut çalışmada diyet AGE alım miktarı Uribarri ve ark. (16) geliştirdiği veri tabanı ile incelenmiştir. Literatürde verilen bazı çalışmalarda AGE içeriği azaltılmış diyet çalışmalarında AGE alım miktarının farklı veri tabanı ya da kromatografik yöntemler ile belirlenmesi (175, 178, 207). AGE içeriği azaltılmış diyetlerin serum AGE düzeylerine etkilerini karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır. Mevcut çalışmanın literatürde CML düzeylerinin azaldığı çalışmalara göre farklı yaş, hastalık gruplarında gerçekleştirilmesi ve çalışma sürelerindeki farklılıklar CML düzeylerinde beklenen değişikliğin görülmemesine etki eden faktörlerden olabileceği düşünülmektedir.

Yaş ve BKİ açısından benzer özelliklere sahip 58 MASLD olan birey ve 58 sağlıklı bireyin dahil edildiği çalışmada AGE/sRAGE oranı incelenmiştir. Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı olan bireylerde AGE/sRAGE

oranının sağlıklı bireylere göre 4 kat daha yüksek olduğu belirtilirken; AGE/sRAGE oranındaki artışın karaciğer hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (210). Mevcut çalışmada, çalışma başı ve sonunda gruplarda CML/sRAGE oranlarında farklılık bulunmamıştır. Çalışma sonunda grup DASH'da CML/sRAGE oranının anlamlı düzeyde azaldığı ($p=0,041$) ve ALT ile AST düzeyleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon olduğu ancak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

5.4. Bireylerin Karaciğerlerindeki Yağlanma Derecesi Durumları

Diyetle günlük enerji alımının azaltılması ve düşük yağlı diyet tedavisi karaciğerdeki yağ miktarının ve yağlanma derecesinin azalmasına neden olmaktadır BKİ ve ALT'deki azalma hepatosteatoz derecesini iyileştirerek MASH'e ilerlemesini engellemektedir. Beslenme tedavisi ile hastalığın ileri aşamalara geçmesini önlemektedir (211).

Kırk sekiz MASLD'lı bireyde yapılan bir çalışmada 12 haftalık düşük yağlı diyet tedavisinin karaciğerdeki yağ miktarını anlamlı ölçüde azalttığı bildirilmiştir (147). Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı olan bireylerde gerçekleştirilen başka bir çalışmada 12 aylık düşük yağ ve orta düzeyde karbonhidrat alımını içeren diyet tedavisinin hepatosteatozun düzelmesinde etkili olduğu vurgulanmıştır (146). İki yüz doksan üç MASLD olan bireyde uygulanan 52 haftalık düşük yağlı hipokalorik diyet tedavisinin karaciğer histolojisinde olumlu sonuçlara yol açtığı tespit edilmiştir (148).

Hepatik yağ miktarı vücut ağırlığı artışına bağlı olarak yükselmektedir. Günlük diyet enerji alımında 500-1000 kkal kısıtlaması ağırlık kaybına neden olarak karaciğerdeki yağ miktarının da azalmasına neden olmaktadır (32). Literatür verileriyle uyumlu olarak bireylere uygulanan hipokalorik az yağlı az kolesterolü diyet ile gruplarda bireylerin yağlanma derecesinde azalmalar olduğu tespit edilmiştir (Bkz Tablo 4.12). Çalışma sonunda gruplarda literatür verileriyle uyumlu olarak enerji içeriği azaltılmış düşük yağlı diyet tedavisinin BKİ değerlerini ve karaciğerdeki yağlanma derecelerini azalttığı görülmektedir. (Bkz Tablo 4.6 ve Tablo 4.12).

5.5. Bireylerin Enerji, AGE ve Besin Ögesi Alımları

Günlük yüksek enerji alımının MASLD oluşumuna neden olan başlıca diyet bileşenlerinden biridir. Çalışma öncesinde bireylerden alınan besin tüketim kayıtları aracılığıyla grupların enerji alım medyan değerleri sırasıyla 2281,4 kkal/gün ve 2345 kkal/gün olduğu, gruplar arasında istatistiki açıdan fark olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). Genel olarak uluslararası rehberler MASLD olan bireylere enerji alımının 500-1000 kkal/gün azaltıldığı hipokalorik diyet tedavisini önermektedir. Çalışma öncesine kıyasla çalışma sonunda grupların enerji alımlarında anlamlı bir azalma görülmektedir ($p=0,002$). Çalışma süresince bireylerden alınan besin tüketim kayıtlarına göre grupların 12.haftadaki enerji alım medyan değerleri sırasıyla grup SD'de 1749,0 kkal/gün ve 1719,1 kkal/gün olduğu gruplar arasında istatistiki açıdan fark olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). Diyet enerji alımının uluslararası rehberlerin önerine uygun bir şekilde azaldığı gözlemlenmektedir.

Literatürde bulunan çalışmalarda diyet AGE alımının ülkeler arasında farklılık gösterdiği görülmektedir. Meksika'da 18-35 yaş arası bireylerde günlük AGE alımı 10.240ku/gün (212) , İran'da 18-75 yaş arası bireylerde yapılan kesitsel çalışmada ise AGE alımının 9401ku/gün olduğu tespit edilmiştir (173) Türkiye'de diyabetik makula ödemi olan 18 yaşından büyük bireylerde yapılan çalışmada üç günlük besin tüketim kaydı aracılığıyla günlük diyet AGE alımı medyan değeri 11.465 ku bulunmuştur (213). İki yüz üniversiteli bireyde beslenme alışkanlıklarının değerlendirildiği bir çalışmada ise üç günlük besin tüketim kaydına göre bireylerin günlük ortalama diyet AGE alım miktarlarının $8900,75\pm 302,33$ ku olduğu belirlenmiştir (214). Mevcut çalışmada ise 18-65 yaş arası hepatosteatozlu bireylerde besin tüketim kayıtlarına göre çalışma öncesinde diyet AGE alım medyan değeri grup SD'de 13529 ku/gün, grup DASD'da ise 13783,5 ku/gün olarak hesaplanmıştır. Ükelere ve bölgelere göre diyet alışkanlıklarına göre diyet AGE alım miktarlarının değiştiği görülmektedir. Diyetle kabul edilebilir AGE alımına yönelik bir öneri bulunmamaktadır. Günlük AGE alımının 7500ku/gün ya da diyet AGE alımının yarısına düşürülmesinin gerçekçi bir hedef olabileceği düşünülmektedir (16, 117). Besin tüketim kayıtlarına göre grup DASD'da diyet AGE alım medyan değeri %55, azalarak 6476.00 ku/gün'e düşmüştür ($p<0,001$). Grup SD'de diyet AGE miktarlarında anlamlı bir azalma gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Makro ve mikrobesein öğelerinin fazla ya da yetersiz alınması diyet enerji alımından bağımsız olarak MASLD riskini arttırmaktadır (215, 216). Günlük alınan enerji ve diyet bileşimi MASLD için önemli ve değiştirilebilir risk faktörleridir. Diyetle alınan yağ türü ve miktarından hepatik yağ miktarını etkilemektedir (12). Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi (2015)'e göre önerilen yağ miktarı diyetle alınan enerjinin %20-30'u arasında olmalıdır (217). Çalışma öncesinde grupların besin tüketim kayıtlarına göre önerilen alım düzeylerinin üzerinde olduğu bulunmuştur. Çalışma sonunda diyet yağ yüzdesi medyan değerleri grup SD'de %27,1 grup DASD'da %26,4 şeklinde olup, gruplar arasında farklılık görülmemektedir ($p>0,05$). Mevcut çalışma sonunda grupların diyet yağ yüzdesi alımlarında anlamlı bir azalma görülmektedir ($p=0,002$).

Düşük yağlı diyetler toplam yağ miktarını enerjinin %30'unun altında olmasını sınırlandırırken, doymuş yağ ve kolesterol alımını da sınırlandırmaktadır (72). Amerikan Kalp Birliği genel popülasyonda optimal kardiyovasküler sağlık için diyetle alınan doymuş yağın günlük enerjinin %10'undan az, koroner arter hastalığı riski yüksek bireylerde ise %7'nin altında olmasını önermektedir (218). Çalışma sonrasında doymuş yağ asitleri medyan değerleri grup SD'de %7,5 grup DASD'da %7,6 kolesterol alımı ise 155 mg/gün ve 129,1 mg/gün olarak bulunmuştur. Günlük doymuş yağ asidi ve kolesterol alımındaki azalmanın her iki grupta da istatistiki açıdan anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p=0,002$).

Omega-6 yağ asitleri alımındaki artışın inflamasyonu arttırdığı ve MASLD üzerine olumsuz etkileri olduğu bildirilmektedir. 534 MASLD olan birey ve aynı sayıda sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunda toplam n-6 yağ asidi miktarı ile MASLD riski arasında pozitif ilişki olduğu saptanmıştır (219). Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı olan bireylerde n-6/n-3 oranının yağlanma derecesindeki artışla yükseldiği n-6/n-3 oranındaki artışın MASLD riskini arttırdığı bildirilmektedir (220). Çalışma öncesine kıyasla çalışma sonunda grupların n-6 ve n-3 yağ asidi alımlarında istatistiki açıdan anlamlı düzeyde azalma görülürken ($p<0,05$), n-6/n-3 oranında ise gruplarda bir değişiklik gözlenmemiştir ($p>0,05$). Çalışma süresince bireylerin n-6 ve n-3 yağ asitlerinin alımında gerçekleşen azalma n-6/n-3 oranında değişiklik gözlenmemesinin nedenlerinden biri olarak düşünülmektedir.

Çalışma sonunda grup DASD'da bireylerin ÇDYA alımı ile sRAGE düzeyleri negatif korelasyon bulunmuştur ($r=-0,594$ $p=0,042$). Yapılan literatür taramasına göre sRAGE düzeyleri ile besin ögesi alımları arasındaki ilişki incelenmemiştir. Çoklu doymamış yağ asitlerinin özellikle de n-6 yağ asitlerinin inflamasyonu uyarıcı özelliğinin olması nedeniyle ÇDYA alımındaki azalma oksidatif stresi koruyucu özellik göstererek sRAGE düzeylerindeki değişimi etkileyebilir.

Hiperkalorik diyetlerde fruktoz alımındaki artışın ALT düzeylerini ve hepatik yağ birikimini arttırdığı gözlenmiştir (221) Yüksek fruktoz alımı (100-220 g/gün) de novo lipogenezi başlatıp karaciğerde yağ birikimine neden olduğu için MASLD için risk faktörü olarak ileri sürülmüştür (222). Çalışma başında ve sonunda grup SD ve grup DASD'ın günlük diyetle fruktoz alım medyan değerleri 19 g/gün, 20,3 g/gün ve 18,4 g/gün ve 17,6 g/gün olduğu tespit edilmiştir. Çalışma sonunda gruplarda fruktoz alım miktarlarında değişiklik gözlenmemiştir ($p>0,05$). Grupların çalışma başlangıcı ve sonundaki fruktoz alım miktarlarının de novo lipogenezin başlamasına neden olacak miktarlara göre daha az olduğu görülmektedir.

A, E ve C vitaminleri antioksidan özellikleri nedeniyle MASLD oluşumunda koruyucu özellik göstermektedir. Çalışma sonunda gruplarda A ve C vitamini alımlarında bir değişiklik gözlenmezken ($p > 0,05$) E vitamini alımının azaldığı tespit edilmiştir ($p<0,05$). Diyet tedavisi ile yağ alımının kısıtlanması E vitamini alımındaki azalmanın nedenlerinden biri olabilir.

Çalışmaya katılan gruplarda, kişi sayısının az olması nedeniyle alt gruplara ayrılamaması, katılımcıların çoğunluğunun hafif derecede karaciğer yağlanması olması bu çalışmanın sınırlılıkları arasında yer almaktadır. Çalışma süresince bireylerin diyet tedavisine uyumları besin tüketim kayıtları ile takip edilmiş ve AGE miktarları hesaplanmıştır. Çalışmanın sınırlılıklarından biri de bireylerin pişirme yöntemlerinde kullandıkları mutfak aletlerinin değişkenlik göstermesi nedeniyle hesaplanan diyetle AGE alım miktarlarında farklılık oluşmasına neden olabilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

1. Çalışma öncesinde grupların yaş, cinsiyet, eğitim seviyeleri, medeni durum gibi sosyodemografik özelliklerinde benzerlik görülmektedir ($p>0,05$).
2. Çalışma öncesinde bireylerin günlük hayatta kullandıkları kuru ısıda pişirme yöntemleri ve nemli ısıda pişirme yöntemleri açısından gruplar arasında benzerlik görülmektedir ($p>0,05$).
3. Çalışmaya katılan tüm bireylerin fiziksel aktivite durumları sedanter düzeydedir. Çalışma sonunda gruplarda PAL değerlerinde istatistiki açıdan anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir ($p>0,05$).
4. 12 haftalık diyet tedavisi sonucunda ağırlık kaybı medyan değeri grup SD'de % 4,4 ve grup DASD'da ise %5'dir.
5. Çalışma başlangıcında grupların antropometrik ölçümleri arasında benzerlik görülmektedir ($p>0,05$). Çalışma sonunda çalışma hipotezleriyle uyumlu olarak gruplarda bel çevresi, kalça çevresi gibi antropometrik ölçümlerde azalma görülmüştür ($p<0,05$).
6. Çalışma sonunda ise grup SD'de 4 kişide grup DASD'da ise 3 kişide yağlanmanın olmadığı belirlenmiştir.
7. Çalışma başlangıcında bireylerin kan biyokimyasal bulguları karşılaştırıldığında gruplar arasında benzerlik olduğu görülmektedir. Her iki grupta da çalışma sonunda ALT, AST, GGT gibi karaciğer enzimlerinde değişim gözlenmemiştir ($p>0,05$).
8. Çalışma sonunda Grup DASD'da total kolesterol ve trigliserid düzeylerinin anlamlı ölçüde azalırken grup SD ile aralarında farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).
9. Katılımcıların glikoz profili değerlendirildiğinde diyet tedavisi öncesi ve sonrasında açlık kan glikozu, insülin, HbA1C, HOMA-IR değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p>0,05$).
10. Grupların serum AGE düzeyleri çalışma öncesi ve sonunda değerlendirildiğinde CML ve sRAGE düzeylerinde benzerlik görülmektedir ($p>0,05$).

11. Grup DASD'da çalışma sonunda hipotezlerde belirtildiği gibi CML düzeyleri azalıp sRAGE düzeyleri artış eğilimi gösterirken bu değişim istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).
12. Çalışma sonunda grup DASD'da CML düzeylerindeki azalma yüzdesinin (%11,9) medyan değerinin grup SD'ye göre (%6,6) daha fazla olduğu ve farkın anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p=0,045$).
13. Çalışma sonunda grup SD ve grup DASD'daki sRAGE artış düzeyleri medyan değerleri sırasıyla %1,1 ve %7,8 olarak bulunurken gruplar arasında farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p=0,160$).
14. Çalışma başlangıcında gruplar arasında TNF- α düzeyleri bakımından benzerlik görülmektedir ($p>0,05$). 12 haftalık diyet tedavisi sonucunda grup DASD'da TNF- α düzeyleri anlamlı olarak azalmıştır ($p=0,020$). Grup DASD'daki TNF- α düzeylerinin grup SD'den daha düşük olduğu bulunmuştur ($p=0,033$).
15. Grup DASD'da çalışma sonunda diyet AGE alım miktarı ile CML düzeyleri arasında orta derecede pozitif korelasyon bulunmuştur ($r=0,608$; $p=0,036$).
16. Çalışma başlangıcında Grup SD'de TNF- α düzeyleri ile AST düzeyleri arasında pozitif yönde orta derecede korelasyon saptanmıştır ($r=0,670$; $p=0,017$). Grup DASD'da TNF- α düzeyleri ile açlık kan glukozu arasında orta derecede ($r=0,587$ $p=0,045$) korelasyon belirlenmiştir. Çalışma sonunda HbA1C ile TNF- α düzeyleri arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon bulunmuştur ($r=0,657$; $p=0,02$).
17. 12 haftalık diyet tedavisi sonucunda gruplarda enerji ve makrobesin öğeleri anlamlı düzeyde azalırken gruplar arasında farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).
18. Diyet AGE alım medyan değerlerinde Grup SD'de % 1,6 grup DASD'da ise %54,1 azalma gerçekleşmiştir. Grup SD'deki azalma anlamlı bulunmazken ($p>0,05$), grup DASD'da çalışma sonundaki diyet AGE alım miktarı anlamlı düzeyde azalmıştır ($p=0,002$).

6.2. Öneriler

Hepatosteatoz, inflamatuvar özellikte olan MASH'e sonrasında siroz ve karaciğer kanserine ilerleyebilme özelliğine sahiptir. Hastalığın ilaç tedavisinin bulunmaması yaşam tarzı değişikliklerini özellikle de diyet tedavisinin önemini

vurgulamaktadır. Hepatosteatozlu bireylerin beslenme alışkanlıklarını değerlendirerek diyetle yüksek miktarda ya da yetersiz düzeyde aldıkları besin öğeleri belirlenmelidir.

Hepatosteatozlu hafif şişman ve obez bireylere günlük enerjisi azaltılarak yeterli, dengeli makro ve mikro besin ögesi örüntüsüne sahip diyet tedavisi uygulanmalıdır.

Diyetin toplam yağ içeriği, yağ asidi örüntüsü ve kolesterol alım miktarları hastalığın oluşum mekanizmasını etkileyen risk faktörleridir. Bireylerin diyetle aldıkları toplam yağ ve yağ asit örüntüsü değerlendirilerek, toplam yağ ve doymuş yağ asitlerinin alımı kısıtlanmalıdır.

Gün içerisinde öğün atlamadan ana ve ara öğünlerin enerji ve besin ögesi bakımından dengeli olması hepatosteatozun oluşumunu ve ilerlemesini engelleyebilir. Bu yüzden bireylerin gün içerisinde ana öğünlerini atlamaması ve ara öğünlerin hastalık üzerine olumlu etkileri olabilir.

Bireylerin günlük sebze ve meyve alımı artırılarak hastalığın oluşumunu engelleyen posa ve fenolik bileşiklerin alımının artırılması hedeflenmelidir.

İleri glukasyon son ürünleri oluşum hızı ve miktarı besinlere uygulanan pişirme yöntemlerine, sıcaklık ve süreye bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bireylere besinlerdeki AGE oluşumunun azalmasına katkı sağlayacak sağlıklı pişirme yöntemleri hakkında bilgi verilmelidir.

Hepatosteatozlu bireylerin tedavisinde multidisipliner işbirliği ile bireye özgü enerji ve besin öğeleri bakımından yeterli ve dengeli diyet tedavisi uygulanmalı ve sağlıklı beslenme alışkanlıkları kazandırılmalıdır. Edinilen sağlıklı beslenme alışkanlıkları yaşam tarzı haline getirilerek düzenli aralıklarla diyetisyen tarafından takip edilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, ve ark. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966-86.
2. Liver EAftSot, Diabetes EAftSo, Obesity EAftSo. EASL-EASD-EASO. Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *Obes Facts*. 2024;17(4):374-444.
3. Miao L, Targher G, Byrne CD, Cao Y-Y, Zheng M-H. Current status and future trends of the global burden of MASLD. *Trends Endocrinol Metab*. 2024; 35(8):697-707.
4. Bahirwani R, Griffin C. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: A patient-friendly summary of the 2018 AASLD guidelines. *Clin Liver Dis*. 2022;19(6):222-26.
5. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E, ve ark. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2019;69(6):2672-82.
6. Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, Henry L, Stepanova M, Younossi Y, ve ark. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*. 2016;64(5):1577-86.
7. 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*. 2018;67(1):123-33.
8. Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(4):223-38.
9. Değertekin B, Tözün N, Demir F, Söylemez G, Parkan Ş, Gürtay E, ve ark. The changing prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in Turkey in the last decade. *Turk J Gastroenterol*. 2021;32(3):302-12.
10. Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell*. 2021;184(10):2537-64.
11. Petroni ML, Brodosi L, Bugianesi E, Marchesini G. Management of non-alcoholic fatty liver disease. *Bmj*. 2021;372:1-20
12. Hydes T, Alam U, Cuthbertson DJ. The impact of macronutrient intake on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): too much fat, too much carbohydrate, or just too many calories? *Front Nutr*. 2021; 16(8):1-16.
13. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*. 2016;64(6):1388-402.
14. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Martín F, Bugianesi E, Soria B. Nutrition could prevent or promote non-alcoholic fatty liver disease: an opportunity for intervention. *Bmj*. 2023;383:1-5.

15. Zhang Q, Wang Y, Fu L. Dietary advanced glycation end-products: Perspectives linking food processing with health implications. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2020;19(5):2559-87.
16. Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, Cai W, Chen X, Pyzik R, ve ark. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *J Am Diet Assoc*. 2010;110(6):1-27.
17. Kellow NJ, Savige GS. Dietary advanced glycation end-product restriction for the attenuation of insulin resistance, oxidative stress and endothelial dysfunction: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(3):239-48.
18. Gaens KH, Niessen PM, Rensen SS, Buurman WA, Greve JWM, Driessen A, ve ark. Endogenous formation of N ϵ -(carboxymethyl) lysine is increased in fatty livers and induces inflammatory markers in an in vitro model of hepatic steatosis. *Journal of hepatology*. 2012;56(3):647-55.
19. da Silva Pereira ENG, Paula DP, de Araujo BP, da Fonseca MdJM, Diniz MdFHS, Daliry A, ve ark. Advanced glycation end product: A potential biomarker for risk stratification of non-alcoholic fatty liver disease in ELSA-Brasil study. *World J. Gastroenterol* 2021;27(29):4913.
20. Jin X, Yao T, Zhou Ze, Zhu J, Zhang S, Hu W, ve ark. Advanced glycation end products enhance macrophages polarization into M1 phenotype through activating RAGE/NF- κ B pathway. *Biomed Res Int*. 2015;2015(1):1-12.
21. Uribarri J, Cai W, Pyzik R, Goodman S, Chen X, Zhu L, ve ark. Suppression of native defense mechanisms, SIRT1 and PPAR γ , by dietary glycoxidants precedes disease in adult humans; relevance to lifestyle-engendered chronic diseases. *Amino Acids*. 2014;46:301-9.
22. Świdarska M, Maciejczyk M, Zalewska A, Pogorzelska J, Flisiak R, Chabowski A. Oxidative stress biomarkers in the serum and plasma of patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Can plasma AGE be a marker of NAFLD? Oxidative stress biomarkers in NAFLD patients. *Free Radic Res*. 2019;53(8):841-50.
23. Uribarri J, Cai W, Ramdas M, Goodman S, Pyzik R, Chen X, ve ark. Restriction of advanced glycation end products improves insulin resistance in human type 2 diabetes: potential role of AGER1 and SIRT1. *Diabetes care*. 2011;34(7):1610-6.
24. Macías-Cervantes MH, Rodríguez-Soto JMD, Uribarri J, Díaz-Cisneros FJ, Cai W, Garay-Sevilla ME. Effect of an advanced glycation end product-restricted diet and exercise on metabolic parameters in adult overweight men. *Nutrition*. 2015;31(3):446-51.
25. Jahromi MK, Tehrani AN, Teymoori F, Daftari G, Ahmadirad H, Saber N, ve ark. Dietary advanced glycation end products are associated with an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease in Iranian adults. *BMC Endocr Disord*. 2023;23(1):1-8.

26. Hyogo H, Yamagishi S, Iwamoto K, Arihiro K, Takeuchi M, Sato T, ve ark. Elevated levels of serum advanced glycation end products in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(7):1112-9.
27. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023; 77(5):1797-1835.
28. Bence KK, Birnbaum MJ. Metabolic drivers of non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Metab*. 2021;50:1-13.
29. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic steatohepatitis: a review. *Jama*. 2020;323(12):1175-83.
30. Karlas T, Wiegand J, Berg T. Gastrointestinal complications of obesity: non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its sequelae. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2013;27(2):195-208.
31. Gofton C, Upendran Y, Zheng M-H, George J. MAFLD: How is it different from NAFLD? *Clin Mol Hepatol*. 2023;29(1):17-31.
32. Liver EAftSoT, Diabetes EAftSo. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Obesity facts*. 2016;9(2):65-90.
33. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG clinical guideline: evaluation of abnormal liver chemistries. *Am J Gastroenterol* . 2017;112(1):18-35.
34. Gerges SH, Wahdan SA, Elsherbiny DA, El-Demerdash E. Non-alcoholic fatty liver disease: An overview of risk factors, pathophysiological mechanisms, diagnostic procedures, and therapeutic interventions. *Life Sciences*. 2021;271(1):1-17.
35. Charatcharoenwitthaya P, Lindor KD, Angulo P. The spontaneous course of liver enzymes and its correlation in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci*. 2012;57:1925-31.
36. Yan E, Durazo F, Tong M, Hong K. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis, identification, progression, and management. *Nutr Rev*. 2007;65(8):376-84.
37. Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, Mills PR, Barrera F, ve ark. Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2013;145(4):782-9.
38. Alkhouri N, McCullough AJ. Noninvasive Diagnosis of NASH and Liver Fibrosis Within the Spectrum of NAFLD. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;8(10):661-8.
39. Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *Journal of hepatology*. 2009;51(3):433-45.

40. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, ve ark. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*. 2011;54(3):1082-90.
41. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, ve ark. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;123(3):745-50.
42. Park CC, Nguyen P, Hernandez C, Bettencourt R, Ramirez K, Fortney L, ve ark. Magnetic resonance elastography vs transient elastography in detection of fibrosis and noninvasive measurement of steatosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2017;152(3):598-607.
43. Kechagias S, Ekstedt M, Simonsson C, Nasr P. Non-invasive diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease. *Hormones*. 2022;21(3):349-68.
44. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, ve ark. 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*. 2012;55(6):2005-23.
45. Puri P, Sanyal AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: definitions, risk factors, and workup. *Clin Liver Dis*. 2012;1(4):99-103.
46. Carr RM, Oranu A, Khungar V. Nonalcoholic fatty liver disease: pathophysiology and management. *Gastroenterology Clinics*. 2016;45(4):639-52.
47. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *The Am J Gastroenterol*. 1999;94(9):2467-74.
48. Alves-Bezerra M, Cohen DE. Triglyceride metabolism in the liver. *Comprehensive Physiology*. 2017;8(1):1-8.
49. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? : Elsevier; 1998;114(4):842-5.
50. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism*. 2019;92:82-97.
51. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016;65(8):1038-48.
52. Brunt EM, Wong VW-S, Nobili V, Day CP, Sookoian S, Maher JJ, ve ark. Nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1(1):1-22.
53. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, ve ark. The science of obesity management: an endocrine society scientific statement. *Endocrine reviews*. 2018;39(2):79-132.
54. WHO., Obesity and Overweight 2024 [İnternet].2024. [Erişim Tarihi 13 Nisan 2024] Erişim Adresi: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>.

55. Türkiye Hanehalkı Sağlık Araştırması Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Risk Faktörleri 2017. [Erişim Tarihi 13 Nisan 2024] Erişim Adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr.depo/birimler/kronik-hastaliklar-ve-yasli-sagligi-db/Dokumanlar/Raporlar/turkey-risk-factors-tur_STEPS-2017.pdf.
56. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, ve ark. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *The lancet*. 2011;378(9793):804-14.
57. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, ve ark. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Journal of the American college of cardiology*. 2014;63(129):102-38.
58. Nobili V, Alisi A, Valenti L, Miele L, Feldstein AE, Alkhoury N. NAFLD in children: new genes, new diagnostic modalities and new drugs. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(9):517-30.
59. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, ve ark. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(6):524-30.
60. Li C, Spallanzani RG, Mathis D. Visceral adipose tissue Tregs and the cells that nurture them. *Immunological Reviews*. 2020;295(1):114-25.
61. Armandi A, Schattenberg JM. Beyond the paradigm of weight loss in non-alcoholic fatty liver disease: from pathophysiology to novel dietary approaches. *Nutrients*. 2021;13(6):1-23.
62. Hardy T, Oakley F, Anstee QM, Day CP. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and disease spectrum. *Annual review of pathology: mechanisms of disease*. 2016;11:451-96.
63. Bashir A, Duseja A, De A, Mehta M, Tiwari P. Non-alcoholic fatty liver disease development: A multifactorial pathogenic phenomena. *Liver Research*. 2022;6(2):72-83.
64. Mirza M. Obesity, visceral fat, and NAFLD: querying the role of adipokines in the progression of nonalcoholic fatty liver disease. *ISRN Gastroenterol*. 2011;2011:1-11.
65. Luci C, Bourinet M, Leclère PS, Anty R, Gual P. Chronic inflammation in non-alcoholic steatohepatitis: molecular mechanisms and therapeutic strategies. *Front Endocrinol*. 2020;11:1-14.
66. Luci C, Vieira E, Perchet T, Gual P, Golub R. Natural killer cells and type 1 innate lymphoid cells are new actors in non-alcoholic fatty liver disease. *Front Immunol*. 2019;10(1192):1-9.
67. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Adipokines in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2016;65(8):1062-79.
68. Röder PV, Wu B, Liu Y, Han W. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Exp Mol Med*. 2016;48(3):1-19.

69. Huang X, Liu G, Guo J, Su Z. The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes. *Int J Biol Sci.* 2018;14(11):1483-96.
70. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nature medicine.* 2018;24(7):908-22.
71. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9(5):367-77.
72. Riazi K, Raman M, Taylor L, Swain MG, Shaheen AA. Dietary patterns and components in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): what key messages can health care providers offer? *Nutrients.* 2019;11(12):2878-94.
73. Lomonaco R, Ortiz-Lopez C, Orsak B, Webb A, Hardies J, Darland C, ve ark. Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2012;55(5):1389-97.
74. Armandi A, Rosso C, Caviglia GP, Bugianesi E. Insulin resistance across the spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolites.* 2021;11(3):155-69.
75. Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(1):20-32.
76. Szabo G. Gut–liver axis in alcoholic liver disease. *Gastroenterology.* 2015;148(1):30-6.
77. Moszak M, Szulińska M, Walczak-Gałęzewska M, Bogdański P. Nutritional approach targeting gut microbiota in NAFLD—To date. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(4):1616-47.
78. Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Perez F, ve ark. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology.* 2016;63(3):764-75.
79. Liu Q, Liu S, Chen L, Zhao Z, Du S, Dong Q, ve ark. Role and effective therapeutic target of gut microbiota in NAFLD/NASH. *Exp Ther Med.* 2019;18(3):1935-44.
80. Metro D, Buda M, Manasseri L, Corallo F, Cardile D, Lo Buono V, ve ark. Role of Nutrition in the Etiopathogenesis and Prevention of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in a Group of Obese Adults. *Medicina.* 2023;59(3):638-47.
81. Tsompanaki E, Thanapirom K, Papatheodoridi M, Parikh P, de Lima YC, Tsochatzis EA. Systematic review and meta-analysis: the role of diet in the development of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;21(6):1462-74.
82. Han AL. Association between non-alcoholic fatty liver disease and dietary habits, stress, and health-related quality of life in Korean adults. *Nutrients.* 2020;12(6):1555-67.

83. He K, Li Y, Guo X, Zhong L, Tang S. Food groups and the likelihood of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2020;124(1):1-13.
84. Hassani Zadeh S, Mansoori A, Hosseinzadeh M. Relationship between dietary patterns and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(6):1470-8.
85. Zhang S, Gan S, Zhang Q, Liu L, Meng G, Yao Z, et al. Ultra-processed food consumption and the risk of non-alcoholic fatty liver disease in the Tianjin Chronic Low-grade Systemic Inflammation and Health Cohort Study. *Int J Epidemiol.* 2022;51(1):237-49.
86. Srour B, Kordahi MC, Bonazzi E, Deschasaux-Tanguy M, Touvier M, Chassaing B. Ultra-processed foods and human health: from epidemiological evidence to mechanistic insights. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology.* 2022;12(7):1128-40.
87. Romero-Gomez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol.* 2017;67(4):829-46.
88. Worm N. Beyond body weight-loss: dietary strategies targeting intrahepatic fat in NAFLD. *Nutrients.* 2020;12(5):1-12.
89. Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *The lancet Diabetes & endocrinology.* 2014;2(11):901-10.
90. Yasutake K, Kohjima M, Kotoh K, Nakashima M, Nakamuta M, Enjoji M. Dietary habits and behaviors associated with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(7):1756.
91. Ferramosca A, Zara V. Modulation of hepatic steatosis by dietary fatty acids. *World J Gastroenterol.* 2014;20(7):1756-67.
92. Nguyen V, George J, editors. Nonalcoholic fatty liver disease management: dietary and lifestyle modifications. *Semin Liver Dis.* 2015;35(3):318-37.
93. Ullah R, Rauf N, Nabi G, Ullah H, Shen Y, Zhou Y-D, ve ark. Role of nutrition in the pathogenesis and prevention of non-alcoholic fatty liver disease: recent updates. *Int J Biol Sci.* 2019;15(2):265-76.
94. Marina A, Von Frankenberg AD, Suvag S, Callahan HS, Kratz M, Richards TL, ve ark. Effects of dietary fat and saturated fat content on liver fat and markers of oxidative stress in overweight/obese men and women under weight-stable conditions. *Nutrients.* 2014;6(11):4678-90.
95. Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC, ve ark. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. *Diabetologia.* 2001;44:312-9.
96. Toshimitsu K, Matsuura B, Ohkubo I, Niiya T, Furukawa S, Hiasa Y, ve ark. Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis. *Nutrition.* 2007;23(1):46-52.

97. Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, Pereira MA, Bälter K, Fraser GE, ve ark. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(5):1425-32.
98. Juárez-Hernández E, Chávez-Tapia NC, Uribe M, Barbero-Becerra VJ. Role of bioactive fatty acids in nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrition journal.* 2015;15(1):1-10.
99. Bozzetto L, Prinster A, Annuzzi G, Costagliola L, Mangione A, Vitelli A, ve ark. Liver fat is reduced by an isoenergetic MUFA diet in a controlled randomized study in type 2 diabetic patients. *Diabetes care.* 2012;35(7):1429-35.
100. Soto-Alarcon SA, Valenzuela R, Valenzuela A, Videla LA. Liver protective effects of extra virgin olive oil: Interaction between its chemical composition and the cell-signaling pathways involved in protection. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2018;18(1):75-84.
101. Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, Cohn JS, O'Connor HT, George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of hepatology.* 2012;56(4):944-51.
102. Simopoulos AP. Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases. *Biomed Pharmacother.* 2006;60(9):502-7.
103. Scorletti E, Byrne CD. Omega-3 fatty acids and non-alcoholic fatty liver disease: Evidence of efficacy and mechanism of action. *Mol Aspects Med.* 2018;64:135-46.
104. Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75:3313-27.
105. Luo J, Yang H, Song B-L. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21(4):225-45.
106. Malhotra P, Gill RK, Saksena S, Alrefai WA. Disturbances in cholesterol homeostasis and non-alcoholic fatty liver diseases. *Front Med* 2020;467(7):1-9.
107. Wouters K, van Gorp PJ, Bieghs V, Gijbels MJ, Duimel H, Lütjohann D, et al. Dietary cholesterol, rather than liver steatosis, leads to hepatic inflammation in hyperlipidemic mouse models of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2008;48(2):474-86.
108. Ioannou GN, Morrow OB, Connole ML, Lee SP. Association between dietary nutrient composition and the incidence of cirrhosis or liver cancer in the United States population. *Hepatology.* 2009;50(1):175-84.
109. Yasutake K, Nakamuta M, Shima Y, Ohyama A, Masuda K, Haruta N, ve ark. Nutritional investigation of non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: the significance of dietary cholesterol. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44(4):471-7.
110. Uribarri J, del Castillo MD, de la Maza MP, Filip R, Gugliucci A, Luevano-Contreras C, et al. Dietary advanced glycation end products and their role in health and disease. *Advances in nutrition.* 2015;6(4):461-73.

111. Garay-Sevilla ME, Beeri M, De la Maza MP, Rojas A, Salazar-Villanea S, Uribarri J. The potential role of dietary advanced glycation endproducts in the development of chronic non-infectious diseases: a narrative review. *Nutr Res Rev* 2020;33(2):298-311.
112. Hodge JE. Dehydrated foods, chemistry of browning reactions in model systems. *Journal of agricultural and food chemistry*. 1953;1(15):928-43.
113. Nursten HE. The Maillard reaction: chemistry, biochemistry and implications. Royal Society of Chemistry; 2005:964-991.
114. Gaens KH, Stehouwer CD, Schalkwijk CG. Advanced glycation endproducts and its receptor for advanced glycation endproducts in obesity. *Curr Opin Lipidol*. 2013;24(1):4-11.
115. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *diabetes*. 2005;54(6):1615-25.
116. Liang Z, Chen X, Li L, Li B, Yang Z. The fate of dietary advanced glycation end products in the body: From oral intake to excretion. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(20):3475-91.
117. Goldberg T, Cai W, Peppia M, Dardaine V, Baliga BS, Uribarri J, ve ark. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *J Am Diet Assoc*. 2004;104(8):1287-91.
118. Uribarri J, Cai W, Sandu O, Peppia M, Goldberg T, Vlassara H. Diet-derived advanced glycation end products are major contributors to the body's AGE pool and induce inflammation in healthy subjects. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1043(1):461-6.
119. Fernando DH, Forbes JM, Angus PW, Herath CB. Development and progression of non-alcoholic fatty liver disease: The role of advanced glycation end products. *Int J Mol Sci*. 2019;20(20):1-19.
120. Zawada A, Machowiak A, Rychter AM, Ratajczak AE, Szymczak-Tomczak A, Dobrowolska A, ve ark. Accumulation of advanced glycation end-products in the body and dietary habits. *Nutrients*. 2022;14(19):3982.
121. Uribarri J, Cai W, Peppia M, Goodman S, Ferrucci L, Striker G, ve ark. Circulating glycotoxins and dietary advanced glycation endproducts: two links to inflammatory response, oxidative stress, and aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(4):427-33.
122. Hellwig M, Geissler S, Matthes R, Peto A, Silow C, Brandsch M, ve ark. Transport of free and peptide-bound glycated amino acids: synthesis, transepithelial flux at Caco-2 cell monolayers, and interaction with apical membrane transport proteins. *ChemBioChem*. 2011;12(8):1270-9.
123. Geissler S, Hellwig M, Zwarg M, Markwardt F, Henle T, Brandsch M. Transport of the advanced glycation end products alanylpyrrolidine and pyrrolylalanine by the human proton-coupled peptide transporter hPEPT1. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;58(4):2543-7.

124. Seiquer I, Rubio LA, Peinado MJ, Delgado-Andrade C, Navarro MP. Maillard reaction products modulate gut microbiota composition in adolescents. *Mol Nutr Food Res*. 2014;58(7):1552-60.
125. Snelson M, Coughlan MT. Dietary advanced glycation end products: digestion, metabolism and modulation of gut microbial ecology. *Nutrients*. 2019;11(2):215.
126. Koschinsky T, He C-J, Mitsuhashi T, Bucala R, Liu C, Buenting C, ve ark. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(12):6474-9.
127. Maessen DE, Stehouwer CD, Schalkwijk CG. The role of methylglyoxal and the glyoxalase system in diabetes and other age-related diseases. *Clinical science*. 2015;128(12):839-61.
128. Gill V, Kumar V, Singh K, Kumar A, Kim J-J. Advanced glycation end products (AGEs) may be a striking link between modern diet and health. *Biomolecules*. 2019;9(12):1-21.
129. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia*. 2001;44:129-46.
130. Reynaert NL, Gopal P, Rutten EP, Wouters EF, Schalkwijk CG. Advanced glycation end products and their receptor in age-related, non-communicable chronic inflammatory diseases; Overview of clinical evidence and potential contributions to disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2016;81:403-18.
131. Aragno M, Mastrocola R. Dietary sugars and endogenous formation of advanced glycation endproducts: emerging mechanisms of disease. *Nutrients*. 2017;9(4):385.
132. Hagen I, Schulte DM, Müller N, Martinsen J, Türk K, Hedderich J, ve ark. Soluble receptor for advanced glycation end products as a potential biomarker to predict weight loss and improvement of insulin sensitivity by a very low calorie diet of obese human subjects. *Cytokine*. 2015;73(2):265-9.
133. Birlouez-Aragon I, Saavedra G, Tessier FJ, Galinier A, Ait-Ameur L, Lacoste F, ve ark. A diet based on high-heat-treated foods promotes risk factors for diabetes mellitus and cardiovascular diseases. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(5):1220-6.
134. Sakasai-Sakai A, Takata T, Takino J-i, Takeuchi M. Impact of intracellular glyceraldehyde-derived advanced glycation end-products on human hepatocyte cell death. *Sci Rep*. 2017;7(1):14282.
135. Priken K, Tapia G, Cadagan C, Quezada N, Torres J, D'Espessailles A, ve ark. Higher hepatic advanced glycation end products and liver damage markers are associated with nonalcoholic steatohepatitis. *Nutrition Research*. 2022;(104):71-81.
136. Sayej WN, Knight III PR, Guo WA, Mullan B, Ohtake PJ, Davidson BA, ve ark. Advanced glycation end products induce obesity and hepatosteatosis in CD-1 wild-type mice. *Biomed Res Int*. 2016;(2016): 1-12.
137. Lee H-B, Choi JH, Kim D, Lee K-W, Ha SK, Lee S-H, ve ark. Dietary Nε-(carboxymethyl) lysine is a trigger of non-alcoholic fatty liver disease under high-fat consumption. *Food Chem Toxicol*. 2023;180:1-10.

138. Kwanten W. Diet and non-alcoholic fatty liver disease, a short narrative review. *Acta gastro-enterologica belgica-Bruxelles*, 1996-2007. 2023;86(1):306-10.
139. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, ve ark. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr*. 2019;38(2):485-521.
140. Eslam M, Sarin SK, Wong VW-S, Fan J-G, Kawaguchi T, Ahn SH, ve ark. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. *Hepatology international*. 2020;14:889-919.
141. Wattacheril JJ, Abdelmalek MF, Lim JK, Sanyal AJ. AGA clinical practice update on the role of noninvasive biomarkers in the evaluation and management of nonalcoholic fatty liver disease: expert review. *Gastroenterology*. 2023;165(4):1080-88.
142. Rong L, Zou J, Ran W, Qi X, Chen Y, Cui H, et al. Advancements in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Front Endocrinol*. 2023;13:1-18.
143. Alalwani J, Eljazzar S, Basil M, Tayyem R. The impact of health status, diet and lifestyle on non-alcoholic fatty liver disease: narrative review. *Clinical Obesity*. 2022;12(4):1-12.
144. Zelber-Sagi S, Godos J, Salomone F. Lifestyle changes for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a review of observational studies and intervention trials. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9(3):392-407.
145. Risi R, Tozzi R, Watanabe M. Beyond weight loss in nonalcoholic fatty liver disease: the role of carbohydrate restriction. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2021;24(4):349-53.
146. Wong VW-S, Chan RS-M, Wong GL-H, Cheung BH-K, Chu WC-W, Yeung DK-W, ve ark. Community-based lifestyle modification programme for non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Journal of hepatology*. 2013;59(3):536-42.
147. Properzi C, O'Sullivan TA, Sherriff JL, Ching HL, Jeffrey GP, Buckley RF, ve ark. Ad libitum Mediterranean and low-fat diets both significantly reduce hepatic steatosis: a randomized controlled trial. *Hepatology*. 2018;68(5):1741-54.
148. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, ve ark. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367-78.
149. National Heart, Lung, and Blood Institute. Practical Guide Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. National Heart, Lung, and Blood Institute 2000; Rapor no: 98-4083
150. Organization WH. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. 2011.
151. University UN, Organization WH. Human Energy Requirements: Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation: Rome, 17-24 October 2001: Food & Agriculture Org.; 2004.

152. Baysal A, Aksoy M, Besler HT, Bozkurt N, Keçecioglu S, Mercanlıgil SM ve ark. *Diyet El Kitabı*. Ankara: Hatiboğlu Basım ve Yayım San. Tic. Ltd. Şti; 2011.
153. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor B, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *diabetologia*. 1985;28:412-9.
154. LAB B. Human Carboxymethyl Lisine, CML ELISA Kit[İnternet]. 2024. [Erişim Tarihi 16 Ağustos 2024] Erişim Adresi https://www.btlaboratory.com/index.php/Shop/Index/productShijiheDetail/p_id/26099/cate/kit.html.
155. ELABSCIENCE. Human TNF- α (Tumor Necrosis Factor Alpha) ELISA Kit [İnternet]. 2024. [Erişim Tarihi 16 Ağustos 2024] Erişim Adresi: https://www.elabscience.com/phuman_tnf_alpha_tumor_necrosis_factor_alpha_elisa_kit-17972.html.
156. Alpar R. Spor, Sağlık ve Eğitim Bilimlerinden Örneklerle Uygulamalı İstatistik ve Geçerlik-Güvenirlilik-SPSS'de Çözümleme Adımları ile Birlikte. Detay Yayınları. 2014.
157. Garcia DO, Morrill KE, Lopez-Pentecost M, Villavicencio EA, Vogel RM, Bell ML, ve ark. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Associated Risk Factors in a Community-Based Sample of Mexican-Origin Adults. *HepatoL Commun*. 2022;6(6):1322-35.
158. Kechagias S, Ernersson Å, Dahlqvist O, Lundberg P, Lindström T, Nystrom FH, ve ark. Fast-food-based hyper-alimentation can induce rapid and profound elevation of serum alanine aminotransferase in healthy subjects. *Gut*. 2008;57(5):649-54.
159. Yokoyama A, Taniki N, Nakamoto N, Tomita K, Hara S, Mizukami T, ve ark. Associations among liver disease, serum lipid profile, body mass index, ketonuria, meal skipping, and the alcohol dehydrogenase-1B and aldehyde dehydrogenase-2 genotypes in Japanese men with alcohol dependence. *Hepatology research*. 2020;50(5):565-77.
160. Trovato FM, Martines GF, Brischetto D, Catalano D, Musumeci G, Trovato GM. Fatty liver disease and lifestyle in youngsters: diet, food intake frequency, exercise, sleep shortage and fashion. *Liver Int*. 2016;36(3):427-33.
161. Alizadeh M, Hosseiniazar MM, Alami F, Bararnia Adabi S. The effects of meal patterns on liver steatosis, fibrosis, and biochemical factors in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled clinical trial. *J Diabetes Metab Disord*. 2024:1-11.
162. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, Bonekamp S, Kamel I, Guallar E, ve ark. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am J Epidemiol*. 2013;178(1):38-45.
163. Chaturvedi S, Tripathi D, Vikram NK, Madhusudan KS, Pandey RM, Bhatia N. Association of nutrient intake with non-alcoholic fatty liver disease and liver

- steatosis in adult Indian population—A case control study. *Human Nutrition & Metabolism*. 2023;32:1-12.
164. Enjoji M, Yasutake K, Kohjima M, Nakamuta M. Nutrition and nonalcoholic fatty liver disease: the significance of cholesterol. *Int J Hepatol*. 2012;2012(1):1-6.
 165. Aktary ML, Eller LK, Nicolucci AC, Reimer RA. Cross-sectional analysis of the health profile and dietary intake of a sample of Canadian adults diagnosed with non-alcoholic fatty liver disease. *Food Nutr Res*. 2020;64:1-14.
 166. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, ve ark. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57.
 167. Arefhosseini SR, Ebrahimi-Mameghani M, Naeimi AF, Khoshbaten M, Rashid J. Lifestyle modification through dietary intervention: health promotion of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Health Promot Perspect*. 2011;1(2):147-54.
 168. Asghari S, Rezaei M, Rafrat M, Taghizadeh M, Asghari-Jafarabadi M, Ebadi M. Effects of Calorie Restricted Diet on Oxidative/Antioxidative Status Biomarkers and Serum Fibroblast Growth Factor 21 Levels in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *Nutrients*. 2022;14(12):2509.
 169. Ristic-Medic D, Kovacic M, Takic M, Arsic A, Petrovic S, Paunovic M, ve ark. Calorie-restricted Mediterranean and low-fat diets affect fatty acid status in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 2020;13(1):1-14.
 170. Jang EC, Jun DW, Lee SM, Cho Yk, Ahn SB. Comparison of efficacy of low-carbohydrate and low-fat diet education programs in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled study. *Hepatol Res*. 2018;48(3):22-9.
 171. Kani AH, Alavian SM, Esmailzadeh A, Adibi P, Azadbakht L. Effects of a novel therapeutic diet on liver enzymes and coagulating factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A parallel randomized trial. *Nutrition*. 2014;30(8):814-21.
 172. Houttu V, Csader S, Nieuwdorp M, Holleboom AG, Schwab U. Dietary interventions in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Nutr*. 2021;437:1-15.
 173. Ghorbaninejad P, Djafarian K, Babaee N, Davarzani S, Ebaditabar M, Clark CC, ve ark. A negative association of dietary advanced glycation end products with obesity and body composition in Iranian adults. *Br J Nutr*. 2021;125(4):471-80.
 174. Bettiga A, Fiorio F, Di Marco F, Trevisani F, Romani A, Porrini E, ve ark. The modern western diet rich in advanced glycation end-products (AGEs): An overview of its impact on obesity and early progression of renal pathology. *Nutrients*. 2019;11(8):1748-65.

175. Deo P, Keogh JB, Price NJ, Clifton PM. Effects of weight loss on advanced glycation end products in subjects with and without diabetes: a preliminary report. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(12):1553-60.
176. Kahleova H, Znayenko-Miller T, Uribarri J, Holubkov R, Barnard ND. Dietary advanced glycation products and their associations with insulin sensitivity and body weight: A 16-week randomized clinical trial. *Obes Sci Pract*. 2023;9(3):235-42.
177. Uribarri J, de la Maza Cave MP, Rodríguez JM, Balich LL, Concha M, Mizón C, ve ark. Reduction of serum advanced glycation end-products with a low calorie Mediterranean diet. *Nutr Hosp*. 2015;31(6):2511-7.
178. De Courten B, De Courten MP, Soldatos G, Dougherty SL, Straznicky N, Schlaich M, ve ark. Diet low in advanced glycation end products increases insulin sensitivity in healthy overweight individuals: a double-blind, randomized, crossover trial. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(6):1426-33.
179. Sohoulí MH, Sharifi-Zahabi E, Lari A, Fatahi S, Shidfar F. The impact of low advanced glycation end products diet on obesity and related hormones: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):1-11.
180. Mark AB, Poulsen MW, Andersen S, Andersen JM, Bak MJ, Ritz C, ve ark. Consumption of a diet low in advanced glycation end products for 4 weeks improves insulin sensitivity in overweight women. *Diabetes care*. 2014;37(1):88-95.
181. Di Pino A, Currenti W, Urbano F, Mantegna C, Purrazzo G, Piro S, ve ark. Low advanced glycation end product diet improves the lipid and inflammatory profiles of prediabetic subjects. *J Clin Lipidol*. 2016;10(5):1098-108.
182. Ulasoglu C, Enc FY, Kaya E, Yilmaz Y. Characterization of patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease and normal aminotransferase levels. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2019;28(4):427-31.
183. Varkaneh HK, Poursoleiman F, Al Masri MK, Alras KA, Shayah Y, Masmoum MD, ve ark. Low fat diet versus low carbohydrate diet for management of non-alcohol fatty liver disease: A systematic review. *Front Nutr*. 2022;9:1-11.
184. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia*. 2012;55:885-904.
185. Trojak A, Waluś-Miarka M, WoŹniakiewicz E, Małeckí MT, Idzior-Waluś B. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with low HDL cholesterol and coronary angioplasty in patients with type 2 diabetes. *Med Sci Monit*. 2013;19:1167-1172.
186. DeFilippis AP, Blaha MJ, Martin SS, Reed RM, Jones SR, Nasir K, ve ark. Nonalcoholic fatty liver disease and serum lipoproteins: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2013;227(2):429-36.
187. Baye E, Kiriakova V, Uribarri J, Moran LJ, De Courten B. Consumption of diets with low advanced glycation end products improves cardiometabolic

- parameters: Meta-analysis of randomised controlled trials. *Sci Rep*. 2017;7(1):1-9.
188. Jenkins DJ, Chiavaroli L, Wong JM, Kendall C, Lewis GF, Vidgen E, ve ark. Adding monounsaturated fatty acids to a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods in hypercholesterolemia. *CMAJ*. 2010;182(18):1961-7.
 189. Fan JG, Cao HX. Role of diet and nutritional management in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2013;28:81-7.
 190. Vlassara H, Cai W, Tripp E, Pyzik R, Yee K, Goldberg L, ve ark. Oral AGE restriction ameliorates insulin resistance in obese individuals with the metabolic syndrome: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2016;59:2181-92.
 191. Oliveira JS, de Almeida C, de Souza ÂM, da Cruz LD, Alfenas RC. Effect of dietary advanced glycation end-products restriction on type 2 diabetes mellitus control: a systematic review. *Nutr Rev*. 2022;80(2):294-305.
 192. Semba RD, Gebauer SK, Baer DJ, Sun K, Turner R, Silber HA, ve ark. Dietary intake of advanced glycation end products did not affect endothelial function and inflammation in healthy adults in a randomized controlled trial. *The Journal of nutrition*. 2014;144(7):1037-42.
 193. Montefusco L, D'addio F, Loretelli C, Ben Nasr M, Garziano M, Rossi A, ve ark. Anti-inflammatory effects of diet and caloric restriction in metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2021:1-9.
 194. Reddy AJ, George ES, Roberts SK, Tierney AC. Effect of dietary intervention, with or without co-interventions, on inflammatory markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic literature review. *Nutr Rev*. 2019;77(11):765-86.
 195. Mendes NP, Ribeiro PV, Alfenas RC. Does dietary fat affect advanced glycation end products and their receptors? A systematic review of clinical trials. *Nutr Rev*. 2022;80(3):598-612.
 196. Clarke RE, Dordevic AL, Tan SM, Ryan L, Coughlan MT. Dietary advanced glycation end products and risk factors for chronic disease: a systematic review of randomised controlled trials. *Nutrients*. 2016;8(3):125-40.
 197. Zelber-Sagi S, Salomone F, Kolodkin-Gal I, Erez N, Buch A, Yeshua H, ve ark. Protective role of soluble receptor for advanced glycation end-products in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2017;49(5):523-9.
 198. Yilmaz Y, Ulukaya E, Gul OO, Arabul M, Gul CB, Atug O, ve ark. Decreased plasma levels of soluble receptor for advanced glycation endproducts (sRAGE) in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Biochem*. 2009;42(9):802-7.
 199. Davis KE, Prasad C, Vijayagopal P, Juma S, Imrhan V. Serum soluble receptor for advanced glycation end products correlates inversely with measures of adiposity in young adults. *Nutr Res*. 2014;34(6):478-85.
 200. Selvin E, Halushka MK, Rawlings AM, Hoogeveen RC, Ballantyne CM, Coresh J, ve ark. sRAGE and risk of diabetes, cardiovascular disease, and death. *Diabetes*. 2013;62(6):2116-21.

201. Yamagishi S-i, Adachi H, Nakamura K, Matsui T, Jinnouchi Y, Takenaka K, ve ark. Positive association between serum levels of advanced glycation end products and the soluble form of receptor for advanced glycation end products in nondiabetic subjects. *Metabolism*. 2006;55(9):1227-31.
202. Tavares JF, Ribeiro PV, Coelho OG, Silva LEd, Alfenas RC. Can advanced glycation end-products and their receptors be affected by weight loss? A systematic review. *Obes Rev*. 2020;21(6):1-13.
203. Miranda ER, Fuller KN, Perkins RK, Kroeger CM, Trepanowski JF, Varady KA, ve ark. Endogenous secretory RAGE increases with improvements in body composition and is associated with markers of adipocyte health. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(11):1155-65.
204. Brix J, Höllerl F, Kopp H, Schernthaner G, Schernthaner G. The soluble form of the receptor of advanced glycation endproducts increases after bariatric surgery in morbid obesity. *Int J Obes*. 2012;36(11):1412-7.
205. Uribarri J, Cai W, Woodward M, Tripp E, Goldberg L, Pyzik R, ve ark. Elevated serum advanced glycation endproducts in obese indicate risk for the metabolic syndrome: a link between healthy and unhealthy obesity? *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):1957-66.
206. Leung C, Herath CB, Jia Z, Goodwin M, Mak KY, Watt MJ, ve ark. Dietary glycotoxins exacerbate progression of experimental fatty liver disease. *Journal of hepatology*. 2014;60(4):832-8.
207. Vlassara H, Cai W, Goodman S, Pyzik R, Yong A, Chen X, ve ark. Protection against loss of innate defenses in adulthood by low advanced glycation end products (AGE) intake: role of the antiinflammatory AGE receptor-1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4483-91.
208. Luévano-Contreras C, Garay-Sevilla ME, Wrobel K, Malacara JM, Wrobel K. Dietary advanced glycation end products restriction diminishes inflammation markers and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Biochem Nutr*. 2013;52(1):22-6.
209. Šebeková Kn, Kupčová V, Schinzel R, Heidland A. Markedly elevated levels of plasma advanced glycation end products in patients with liver cirrhosis—amelioration by liver transplantation. *Journal of hepatology*. 2002;36(1):66-71.
210. Palma-Duran SA, Kontogianni MD, Vlassopoulos A, Zhao S, Margariti A, Georgoulis M, ve ark. Serum levels of advanced glycation end-products (AGEs) and the decoy soluble receptor for AGEs (sRAGE) can identify non-alcoholic fatty liver disease in age-, sex-and BMI-matched normo-glycemic adults. *Metabolism*. 2018;83:120-7.
211. Boden G. High-or low-carbohydrate diets: which is better for weight loss, insulin resistance, and fatty livers? *Gastroenterology*. 2009;136(5):1490-2.
212. Mendoza-Herrera K, Aradillas-García C, Mejía-Díaz MA, Alegría-Torres JA, Garay-Sevilla ME, Luevano-Contreras C. Association of dietary advanced glycation end products with metabolic syndrome in young Mexican adults. *Medicines*. 2018;5(4):128-37.

213. Arslan S, Kırağı D, Kadayıfçılar S, Samur G. Diyabetik Makula Ödemi ile Diyet İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGEs) ve Oksidatif Stres Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. SAK 2021;6(1):1-22.
214. Erim B. Üniversite Öğrencilerinde İleri Glikasyon Son Ürünleri Alım Düzeyinin Belirlenmesi. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. 2021;6(3):75-9.
215. Watzinger C, Nonnenmacher T, Grafetstätter M, Sowah SA, Ulrich CM, Kauczor H-U, ve ark. Dietary factors in relation to liver fat content: a cross-sectional study. *Nutrients*. 2020;12(3):825.
216. Salehi-Sahlabadi A, Sadat S, Beigrezaei S, Pourmasomi M, Feizi A, Ghiasvand R, ve ark. Dietary patterns and risk of non-alcoholic fatty liver disease. *BMC gastroenterology*. 2021;21:1-12.
217. Besler HT RN, Ayaz A, Büyüktuncer-Demirel Z, Gökmen-Özel H, Eroğlu-Samur G. Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi. Ankara2015.
218. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, ve ark. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation*. 2000;102(18):2284-99.
219. Xie Y, Tian H, Xiang B, Li D, Liu J, Cai Z, ve ark. Total polyunsaturated fatty acid intake and the risk of non-alcoholic fatty liver disease in Chinese Han adults: a secondary analysis based on a case-control study. *BMC gastroenterology*. 2021;21:1-10.
220. López-Bautista F, Barbero-Becerra VJ, Ríos MY, Ramírez-Cisneros MÁ, Sánchez-Pérez CA, Ramos-Ostos MH, ve ark. Dietary consumption and serum pattern of bioactive fatty acids in NAFLD patients. *Ann Hepatol*. 2020;19(5):482-8.
221. Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, Unalp-Arida A, Colvin R, Johnson RJ, ve ark. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51(6):1961-71.
222. Kouvari M, Boutari C, Chrysohoou C, Fragkopoulou E, Antonopoulou S, Tousoulis D, ve ark. Mediterranean diet is inversely associated with steatosis and fibrosis and decreases ten-year diabetes and cardiovascular risk in NAFLD subjects: Results from the ATTICA prospective cohort study. *Clin Nutr*. 2021;40(5):3314-24.

8. EKLER

EK-1: Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul İzni



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557-972

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 23 HAZİRAN 2020 SALI
Toplantı No : 2020/12
Proje No : GO 20/280 (Değerlendirme Tarihi: 31.03.2020)
Karar No : 2020/12-05

Üniversitemiz Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü öğretim üyelerinden Dr. Öğr. Üyesi Mehmet FİSUNOĞLU'nun sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Gülay Sain GÜVEN, Prof. Dr. Hatice Yasemin BALABAN, Arş. Gör. Tuğçe Tekin GÜLER, Dr. Tevhide ŞAHİN ile birlikte çalışacakları ve Arş. Gör. Nur Bengü ERDEM'in doktora tezi olan, GO 20/280 kayıt numaralı, "*Nonalkolik Steatohepatitli Hastalarda Enerji ve Yağ İçeriği Azaltılmış Diyetin İleri Glikasyon Son Ürünleri Üzerine Etkisi*" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 24 Haziran 2020–24 Mart 2022 tarihleri arasında geçerli olmak üzere etik açıdan uygun bulunmuştur. Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

| | | | |
|----------------------------------|----------|-----------------------------------|-------|
| 1. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN | (Başkan) | 9. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR | (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Sevdâ F. MÜFTÜOĞLU | (Üye) | 10. Doç. Dr. Can Ebru KURT | (Üye) |
| İZİNLİ | | | |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARA | (Üye) | 11. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL | (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Mehmet SAĞLAM | (Üye) | 12. Dr. Öğr. Üyesi Özay GÖKÖZ | (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEŞ | (Üye) | 13. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR | (Üye) |
| İZİNLİ | | | |
| 6. Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU | (Üye) | 14. Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGELEN | |
| 7. Prof. Dr. M. Özgür UYANIK | (Üye) | 15. Av. Meltem ONURLU | (Üye) |
| 8. Doç. Dr. Gözde GİRGİN | (Üye) | | |

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
06100 Sıhhiye-Ankara
Telefon: _____ • Faks: _____ • E-posta: _____

Ayrıntılı Bilgi için:

Tarih: 20/12/2022 13:10
 Sayı: E-16969/557-010.01.04-
 00002576099



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KURUL KARARI (TEK İMZALI)

13.12.2022

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet FİSUNOĞLU
 Sağlık Bilimleri Fakültesi
 Beslenme ve Diyetetik Bölümü
 Öğretim Üyesi

Kurulumuzun 23.06.2020 tarihli toplantısında GO 20/280 kayıt numarası ile onaylanmış olan, "*Nonalkolik Steatohepatitli Hastalarda Enerji ve Yağ İçeriği Azaltılmış Diyetin İleri Glikasyon Son Ürünleri Üzerine Etkisi*" başlıklı projemiz için vermiş olduğunuz 29.06.2022 tarihli protokol revizyonu, kişi eklenmesi, başlık değişikliği ve süre uzatma dilekçeniz Kurulumuzun 13.12.2022 tarihli toplantısında değerlendirilmiş ve uygun bulunmuştur. Üniversitemiz Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. İlkey S. İDİLMAN araştırmacı olarak projeye eklenmiş, Çalışmanın yeni başlığı "*Hepatosteatozlu Hastalarda Enerji ve Yağ İçeriği Azaltılmış Diyetin İleri Glikasyon Son Ürünleri Üzerine Etkisi*" olarak değiştirilmiş, Projenin yeni sonlanım tarihi 23 Eylül 2023 olarak belirlenmiş ve kayıtlarımıza eklenmiştir.

Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

Prof. Dr. Nüket PAKSOY ERBAYDAR
 Kurul Başkanı

Evrakın elektronik imzalı suretine <https://www.turkiye.gov.tr/hu-ebys> adresinden 59fda637-7eb2-4e6b-bd8a-0b88faf611ae k
 Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu'na uygun olarak Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır.
 Ek: Toplantı Tutanağı

Tarih: 26/12/2022 12:22
 Sayı: E-16969537-030.01.04
 00002571854



00002571854



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

13/12/2022 Tarih ve 2022/21 Numaralı Toplantı

Katılım Tutanağı

Prof. Dr. Nüket
 PAKSOY ERBAYDAR
 Kurul Başkanı

Prof. Dr. Güzide Burça
 AYDIN
 Kurul Üyesi

Prof. Dr. Mehmet Özgür
 UYANIK
 Kurul Üyesi

Prof. Dr. Ayşe KİN
 İŞLER
 Kurul Üyesi

Prof. Dr. Sibel
 PEHLİVAN
 Kurul Üyesi

Prof. Dr. Burcu Balam
 DOĞU
 Kurul Üyesi

Prof. Dr. Tolga
 YILDIRIM
 Kurul Üyesi

Prof. Dr. Hande GÜNEY
 DENİZ
 Kurul Üyesi

Doç. Dr. Betül ÇELEBİ
 SALTİK
 Kurul Üyesi

Doç. Dr. Merve BATUK
 Kurul Üyesi

İZİNLİ
 Doç. Dr. Gülten İŞİK
 KOÇ
 Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Müge
 DEMİR
 Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Burcu
 Ersöz ALAN
 Kurul Üyesi

İZİNLİ
 Av. Buket ÇINAR
 Kurul Üyesi

Evrakın elektronik imzalı suretine <https://www.turkiye.gov.tr/hu-ebys> adresinden 1e494628-3ef1-441e-85de-12290dc321
 Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu'na uygun olarak Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır.

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
 06100 Sıhhiye - ANKARA
 Telefon: E - Posta:

EK-2: Aydınlatılmış Onam Formu

**ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM
FORMU
DİYET GRUBU**

(Hekimin Açıklaması)

Hepatosteatoz hastalığıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “**Hepatosteatozlu Hastalarda Enerji ve Yağ İçeriği Azaltılmış Diyetin İleri Glikasyon Son Ürünleri Üzerine Etkisi**” dir. Çalışmamızın amacı hepatosteatoz tedavisinde yapacağımız diyetin hastalığın metabolik parametreleri, inflamatuvar belirteçler ve antropometrik ölçümlerinize etkisinin değerlendirilmesidir. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Çalışmalar devam etmekle birlikte, günümüzde hepatosteatoz tanısı olan bireylerin tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir ilaç tedavisi bulunmamakta, tedavinin temelini vücut ağırlığı kaybını içeren yaşam tarzı değişiklikleri (diyet ve fiziksel aktivite) ve metabolik parametrelerin düzeltilmesi oluşturmaktadır. Beslenme açısından kılavuzlarda genel olarak yağ alımının kısıtlanması, glisemik indeksi düşük karbonhidratların tüketiminin arttırılması ve enerji alımının kısıtlanması gibi öneriler verilmektedir. Biz de bu çalışmamızda hastalığın rutin tedavisinde uygulanan sizin yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarınıza göre ayarlanmış, enerji gereksinmesinin altında (kilo vermenize yardımcı olması açısından), az yağlı ve az kolesterolü veya buna ek olarak yağsız tavada pişirme yöntemlerinin kısıtlanacağı iki beslenme program hazırlayarak, bunu takip edeceğiz. Diyetinize uyumu ve kilo kaybınızı takip etmek, gerektiği durumda diyetin içeriğini yukarıda açıkladığımız ilkelere sadık kalarak değiştirmek için çalışma süresince (3 ay) on dört gün aralıklarla sizi Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümüne çağıracağız (toplamda 8 defa). Bu ziyaretlere gelirken toplu taşıma kullanmanız gerekirse masraflar araştırmacılar tarafından karşılanacak. Ziyaretlerde vücut ağırlığı ölçümünüz, vücut kompozisyonu

analiziniz, beslenme ve fiziksel aktivite kayıtlarınız kontrolü yapılacak olup, toplamda 30 dakika zamanınızı alacaktır.

Çalışmada Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Biyokimya laboratuvarlarında rutinde bakılan göstergelere ek olarak, CML,RAGE,sRAGE, iştah hormonları, adiponektin,leptin serum antioksidan kapasiteniz ile TNF- α ,IL-6,IL-10 inflamatuvar ve preinflamatuvar faktörlerinize ve MDA düzeylerine bakacağız. Bu testlerin yapılması için çalışma başında ve sonunda sizden fazladan 1 tüp kan alınacaktır. Bu testler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel İç Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Dahiliye Bilimi ve Gastroenteroloji Bilim Dallarının ortak katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Çalışma süresince Prof. Dr. Gülay SAİN GÜVEN ve Prof. Dr. Hatice Yasemin BALABAN veya Dr. Tevhide ŞAHİN tarafından takip edileceksiniz. Beslenme programı ise Dr. Öğr. Üyesi Mehmet FİSUNOĞLU, Araş. Gör. Nur Bengü ERDEM veya Araş. Gör. Tuğçe TEKİN GÜLER tarafından düzenlenecektir.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır. 3-) Yine az bir ihtimalle yanak içinden aldığımız sürüntü sonrası enfeksiyon gözlenebilir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler,etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Prof. Dr. Gülay SAİN GÜVEN, Prof. Dr. Hatice Yasemin BALABAN veya Dr. Tevhide ŞAHİN tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç

Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Dahiliye Bilim Dalı ve Gastroenteroloji Bölümü Bilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağını bilincindeyim*) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Dahiliye Bilim Dalından araştırmacı olan Prof. Dr. Gülay SAİN GÜVEN’i (iş) Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalından Prof. Dr. Hatice Yasemin BALABAN (iş) ve (cep) no’lu telefonda, araştırmayla ilgili sorum olduğumda Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik bölümünden Dr. Öğr. Üyesi. Mehmet FİSUNOĞLU’nu (iş) ve (cep) no’lu telefonda Araş.Gör. Nur Bengü ERDEM’i (iş) ve Araş.Gör. Tuğçe TEKİN GÜLER’i (iş) no’lu telefonlardan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde ‘‘katılımcı’’ olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

EK-3: Anket Formu**HEPATOSTEATOZLU HASTALARDA ENERJİ VE YAĞ İÇERİĞİ AZALTILMIŞ DİYETİN İLERİ GLİKASYON SON ÜRÜNLERİ ÜZERİNE ETKİSİ****Tarih:.....****Anket no:****Çalışma Grubu:** 1. Enerjisi Azaltılmış Diyet 2. Enerjisi ve AGE içeriği azaltılmış diyet**A) GENEL ÖZELLİKLER:****1)Adı Soyadı:****2)Yaş (yıl):****3)Cinsiyet:****4)Medeni Durum:** 1.Bekar 2.Evli**5)Eğitim Durumu:** 1.Okuryazar değil 2.Okuryazar 3.İlkokul 4.Ortaokul
5.Lise 6.Lisans 7. Lisansüstü**6)Meslek:****7) Telefon:****B) GENEL BESLENME DURUMU**

8) Günde kaç öğün tüketirsiniz? Ana öğün Ara öğün

9) Ana öğünleri atlar mısınız? 1) Evet 2) Hayır 3) Bazen

10) Öğünlerinizi genellikle nerede yersiniz? 1. Evde
2. Restoran/café vb.
3. İşyeri/ yemekhane
4. Kendim getiririm11) Ev dışında ne sıklıkla yemek yersiniz? 1.Her gün
2. Haftada 3-5 kere
3. Haftada 1-2
4. 15 günde 1
5. Ayda 1
6. Ayda 1'den az
7. Hiçbir zaman

12) Uyguladığınız özel bir diyet var mı? 1)Evet 2)Hayır

13) Cevabınız evet ise uyguladığınız diyet türünü belirtiniz.
.....

14) Pişirme yöntemlerinden hangisi ya da hangilerini uyguluyorsunuz?

1) Fırında pişirme 2) Haşlama 3) Izgara 4) Kızartma 5) Buharda pişirme
6) Kavrma 7)Kendi suyunda pişirme

15) Günde kaç saatinizi TV karşısında geçiriyorsunuz?

16) Günde kaç saatinizi bilgisayar karşısında geçiriyorsunuz?

17) Son 1 yıl içerisinde alkollü içecek tüketiminiz oldu mu? 1) Evet Türü.....
2)Hayır

18) Cevabınız evet ise ne sıklıkla tükettiğinizi belirtiniz?

1.hergün.....

2.haftada **5-6** kez

3.haftada **3-4** kez

4.haftada **2-3** kez

5.haftada **1** kez

6 ayda **2-3**kez

7.ayda **1**kez veya

dahaseyrek

C) ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

| Antropometrik ölçüm | 0.hafta | 2.hafta | 4.hafta | 6.hafta | 8.hafta | 10.hafta | 12.hafta |
|-----------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|----------|
| Bel çevresi (cm) | | | | | | | |
| Kalça çevresi (cm) | | | | | | | |
| Bel/kalça oranı | | | | | | | |
| Sistolik/Diyastolik Basınç (mmHg) | | | | | | | |

D)FİZİKSEL AKTİVİTE KAYIT FORMU

Sabah saat kaçta uyandınız? Bir gece önce kaçta yatmıştınız? Uyandıktan sonra
sırasıyla neler yaptınız?

| FAALİYET KOD | A A T | AKİK A | AALİ YET | A A T | AKİK A | AALİ YET |
|--|-----------------------------|--------------|--------------|-------------|--------------|--------------|
| | Uyku..... | | 0-14 5-29 | | | 0-14 5-29 |
| Uzanarak yapılan işler | 0 | 0-44 5-59 | | 2 | 0-44 5-59 | |
| (dinlenme, TV izleme, kitap-gazete okuma, müzik dinleme) | 1 | 0-14 5-29 | | 3 | 0-14 5-29 | |
| Oturarak yapılan işler | | 0-44 5-59 | | | 0-44 5-59 | |
| Ofis işleri (daktilo, bilgisayar, masa başı işler) | | 0-14 5-29 | | | 0-14 5-29 | |
| Ev işleri (sebze ayıklama, örgü örme, dikiş dikme, ütü) | 2 | 0-44 | | 4 | 0-44 | |
| Diğer (araba- traktör sürme, resim yapma, müzik aleti çalma, kağıt oynama, halı dokuma, ayakkabı boyama, balık tutma vb.) | | 5-59 | | | 5-59 | |
| Ayakta yapılan HAFİF aktiviteler | | 0-14 5-29 | | | 0-14 5-29 | |
| Ev temizleme, çocuk bakımı, yemek pişirme, çamaşır yıkama, bulaşık yıkama vb | 3 | 0-44 5-59 | | 5 | 0-44 5-59 | |

Marangoz işleri,
fırıncı, çöpçü, terzi vb.

Ayakta yapılan

ORTA
aktiviteler.....
.....

Yürüme orta
hızda (yükü-yüksüz) ,
bahçe bostan işleri,
mekanize tarla işleri,
hayvan bakımı-besleme-
tımara, süt sağma,
kuyudan su çekme, boya
işleri vb.

Ayakta yapılan

AĞIR
aktiviteler.....
.....

Tarla işleri (hasat,
gübreleme, harman,
kazma vb.)
Ağaç , odun
kesme

Yük taşıma,
hamallık, inşaat işleri

HAFİF
egzersiz/spor
faaliyetleri.....
.....

Aerobik, hızlı
yürüme

ORTA
egzersiz/spor
faaliyetleri.....
.....

Voleybol, tenis,
dans, bilardo

AĞIR
egzersiz/spor
faaliyetleri.....
.....

| | | |
|---|------|--|
| | | |
| | 0-14 | |
| | 5-29 | |
| | 0-44 | |
| 4 | | |
| | 5-59 | |
| | 0-14 | |
| | 5-29 | |
| | 0-44 | |
| 5 | | |
| | 5-59 | |
| | 0-14 | |
| | 5-29 | |
| 6 | | |
| | 0-44 | |
| | 5-59 | |
| | 0-14 | |
| | 5-29 | |
| 7 | | |
| | 0-44 | |
| | 5-59 | |
| 8 | | |
| | 0-14 | |
| | 5-29 | |

| | | |
|---|------|--|
| | | |
| | 0-14 | |
| | 5-29 | |
| | 0-44 | |
| 6 | | |
| | 5-59 | |
| | 0-14 | |
| | 5-29 | |
| | 0-44 | |
| 7 | | |
| | 5-59 | |
| | 0-14 | |
| | 5-29 | |
| 8 | | |
| | 0-44 | |
| | 5-59 | |
| | 0-14 | |
| | 5-29 | |
| 9 | | |
| | 0-44 | |
| | 5-59 | |
| | 0-14 | |
| 0 | | |
| | 5-29 | |

Basketbol, futbol, kürek, yüzme, squash (duvar tenisi), uzun mesafe koşu,uzakdoğu sporları, vücut geliştirme

DİKKAT:
FAALİYET
BÖLÜMÜNDEKİ TÜM
KUTULAR UYGUN
OLAN FAALİYET
KODLARI İLE
DOLDURULMALIDIR!
BOŞ SATIR
KALMAMALIDIR

| | | | | | |
|---|------|--|---|------|--|
| | 0-44 | | | 0-44 | |
| | 5-59 | | | 5-59 | |
| | 0-14 | | | 0-14 | |
| 9 | 5-29 | | 1 | 5-29 | |
| | 0-44 | | | 0-44 | |
| | 5-59 | | | 5-59 | |
| | | | | | |
| 0 | 0-14 | | 2 | 0-14 | |
| | 5-29 | | | 5-29 | |
| | 0-44 | | | 0-44 | |
| | 5-59 | | | 5-59 | |
| 1 | 0-14 | | 3 | 0-14 | |
| | 5-29 | | | 5-29 | |
| | 0-44 | | | 0-44 | |
| | 5-59 | | | 5-59 | |

EK-4: Enerjisi Azaltılmış Az Yağlı ve Az Kolesterolü Standart AGE İçerikli Diyet

1700 KKal AZ YAĞLI AZ KOLESTEROLLÜ STANDART DİYET
(13058ku/gün)

Sabah: Çay (şekersiz)

Beyaz peynir (iki parmak boyutunda,az yağlı)

Domates,salatalık (söğüş)

6-7 adet zeytin

3 ince dilim ekmek (kepekli)

Öğlen: 3 köfte büyüklüğünde tavuk (ızgara)

4 yemek kaşığı yoğurt (kaymaksız)

Salata (yağsız)

4 ince dilim ekmek (kepekli)

İkinci: 1 küçük boy muz

2 orta boy mandalina

Akşam: 1 kase çorba

10-12 yemek kaşığı zeytinyağlı sebze yemeği (susuz)

4 yemek kaşığı yoğurt (kaymaksız)

3 ince dilim ekmek (kepekli)

Gece : 1 orta boy elma

EK-5: Enerjisi ve AGE İçeriği Azaltılmış Az Yağlı ve Az Kolesterolü Diyet

1700 KKAL AZ YAĞLI AZ KOLESTEROLLÜ DÜŞÜK AGE

İÇERİKLİ DİYET (5735 ku/gün)

Sabah: Çay (şekersiz)

Beyaz peynir (iki parmak boyutunda, az yağlı)

Domates,salatalık (söğüş)

3 ince dilim ekmek (kepekli)

Öğlen: 3 köfte büyüklüğünde tavuk (haşlama)

2 yemek kaşığı pilav/3 yemek kaşığı makarna/3 yemek kaşığı bulgur

4 yemek kaşığı yoğurt (kaymaksız)

Salata (yağsız)

3 ince dilim ekmek (kepekli)

İkindi: 1 küçük boy muz

2 orta boy mandalina

Akşam: 1 küçük kase çorba

10-12 yemek kaşığı zeytinyağlı sebze yemeği (susuz)

4 yemek kaşığı yoğurt (kaymaksız)

3 ince dilim ekmek (kepekli)

Gece : 1 orta boy elma

EK-6: Çalışma Defteri Sayfası

BESİN TÜKETİM KAYIT FORMU

Tarih:/...../.....

| ÖGÜN | TÜKETİLENLER | İÇİNDEKİLER | ÖLÇÜ | MİKTAR (g) |
|--------|--------------|-------------|------|---------------|
| SABAH | | | | |
| KUŞLUK | | | | |
| ÖĞLE | | | | |
| İKİNDİ | | | | |
| AKŞAM | | | | |
| GECE | | | | |

EK-7: Kit Protokolleri



Human Carboxymethyl lysine ELISA Kit

USER INSTRUCTION

Cat.No E1413Hu

Standard Curve Range: 20-3000ng/ml

Sensitivity: 9.52ng/ml

Size: 96 wells / 48 wells

Storage: Store the reagents at 2-8°C. For over 6-month storage refer to the expiration date keep it at -20°C. Avoid repeated thaw cycles. If individual reagents are opened it is recommended that the kit be used within 1 month.

***This product is for research use only, not for use in diagnosis procedures. It's highly recommended to read this instruction entirely before use.**

Precision

Intra-Assay Precision (Precision within an assay) Three samples of known concentration were tested on one plate to assess intra-assay precision.

Inter-Assay Precision (Precision between assays) Three samples of known concentration were tested in separate assays to assess inter-assay precision.

$CV(\%) = SD/mean \times 100$

Intra-Assay: $CV < 8\%$

Inter-Assay: $CV < 10\%$

Intended Use

This sandwich kit is for the accurate quantitative detection of Human Carboxymethyl lysine (also known as CML) in serum, plasma, cell culture supernates, Ascites, tissue homogenates or other biological fluids.

Assay Principle

This kit is an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). The plate has been pre-coated with Human CML antibody. CML present in the sample is added and binds to antibodies coated on the wells. And then biotinylated Human CML Antibody is added and binds to CML in the sample. Then Streptavidin-HRP is added and binds to the Biotinylated CML antibody. After incubation

Tel: #202 5/F 2 Bldg, 501 Changsheng S Rd, Nanhui Dist, Jiaxing, Zhejiang, China
| Fax: | E-mail:

unbound Streptavidin-HRP is washed away during a washing step. Substrate solution is then added and color develops in proportion to the amount of Human CML. The reaction is terminated by addition of acidic stop solution and absorbance is measured at 450 nm.

Reagent Provided

| Components | Quantity (96T) | Quantity (48T) |
|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Standard Solution (3200ng/ml) | 0.5ml x1 | 0.5ml x1 |
| Pre-coated ELISA Plate | 12 * 8 well strips x1 | 12 * 4 well strips x1 |
| Standard Diluent | 3ml x1 | 3ml x1 |
| Streptavidin-HRP | 6ml x1 | 3ml x1 |
| Stop Solution | 6ml x1 | 3ml x1 |
| Substrate Solution A | 6ml x1 | 3ml x1 |
| Substrate Solution B | 6ml x1 | 3ml x1 |
| Wash Buffer Concentrate (25x) | 20ml x1 | 20ml x1 |
| Biotinylated Human CML Antibody | 1ml x1 | 1ml x1 |
| User Instruction | 1 | 1 |
| Plate Sealer | 2 pics | 2 pics |
| Zipper bag | 1 pic | 1 pic |

Material Required But Not Supplied

- 37°C±0.5°C incubator
- Absorbent paper
- Precision pipettes and disposable pipette tips
- Clean tubes
- Deionized or distilled water
- Microplate reader with 450 ± 10nm wavelength filter

Precautions

- Prior to use, the kit and sample should be warmed naturally to room temperature 30 minutes.
- This instruction must be strictly followed in the experiment.
- Once the desired number of strips has been removed, immediately reseal the bag to protect the remain from deterioration. Cover all reagents when not in use.
- Make sure pipetting order and rate of addition from well-to-well when pipetting reagents.
- Pipette tips and plate sealer in hand should be clean and disposable to avoid cross-contamination.

- Avoid using the reagents from different batches together.
- Substrate solution B is sensitive to light, don't expose substrate solution B to light for a long time.
- Stop solution contains acid. Please wear eye, hand and skin protection when using this material. Avoid contact of skin or mucous membranes with kit reagent.
- The kit should not be used beyond the expiration date.

Specimen Collection

Serum Allow serum to clot for 10-20 minutes at room temperature. Centrifuge at 2000-3000 RPM for 20 minutes. Collect the supernatant without sediment.

Plasma Collect plasma using EDTA or heparin as an anticoagulant. After mix 10-20 minutes, centrifuge samples for 20 minutes at 2000-3000 RPM. Collect the supernatant without sediment.

Urine/Ascites/ Cerebrospinal fluid Collect by sterile tube. Centrifuge at 2000-3000 RPM for 20 minutes. Collect the supernatant without sediment.

Cell culture supernatant Collect by sterile tubes. When detecting secrete components, centrifuge at 2000-3000 RPM for 20 minutes. Collect the supernatants. When detecting the components in the cell, use PBS (pH 7.2-7.4) to dilute cell suspension, the cell concentration of approximately 1 million/ml. Damage cells through repeated freeze-thaw cycles to let out the inside components. Centrifuge at 2000-3000 RPM for 20 minutes. Collect the supernatant without sediment.

Tissue Rinse tissues in ice-cold PBS (pH 7.4) to remove excess blood thoroughly and weigh before homogenization. Mince tissues and homogenize them in PBS (tissue weight (g): PBS (mL) volume=1:9) with a glass homogenizer on ice. To further break down the cells, you can sonicate the suspension with an ultrasonic cell disrupter or subject it to freeze-thaw cycles. The homogenates are then centrifuged for 5 minutes at 5000×g to get the supernatant.

Note

- Sample concentrations should be predicted before being used in the assay. If the sample concentration is not within the range of the standard curve, users must **contact us** to determine the optimal sample for their particular experiments.
- Samples to be used within 5 days should be stored at 2-8°C. Samples should be aliquoted or must be stored at -20°C within 1 month or -80°C within 6 months. Avoid repeated freeze thaw cycles.
- Samples should be brought to room temperature before starting the assay.
- Centrifuge to collect sample before use.
- Samples containing NaN₃ can't be tested as it inhibits the activity of Horse Radish Peroxidase (HRP).

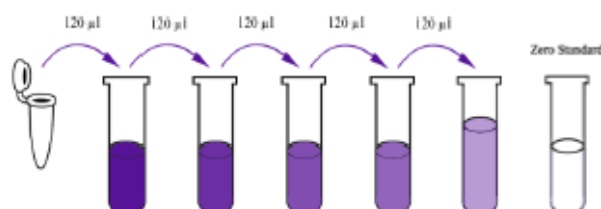
- Collect the supernatants carefully. When sediments occurred during storage, centrifugation should be performed again.
- Hemolysis can greatly impact the validity of test results. Take care to minimize hemolysis.

**Sample can't be diluted with this kit. Owing to the the material we use to prepare the kit, the sample matrix interference may falsely depress the specificity and accuracy of the assay.*

Reagent Preparation

- All reagents should be brought to room temperature before use.
- **Standard Reconstitution** the 120 μ l of the standard (3200ng/ml) with 120 μ l of standard diluent to generate a 1600ng/ml standard stock solution. Allow the standard to sit for 15 mins with gentle agitation prior to making dilutions. Prepare duplicate standard points by serially diluting the standard stock solution (1600ng/ml) 1:2 with standard diluent to produce 800ng/ml, 400ng/ml, 200ng/ml and 100ng/ml solutions. Standard diluent serves as the zero standard(0 ng/ml). Any remaining solution should be frozen at -20°C and used within one month. Dilution of standard solutions suggested are as follows:

| | | |
|-----------|---------------|--|
| 1600ng/ml | Standard No.5 | 120 μ l Original Standard + 120 μ l Standard Diluent |
| 800ng/ml | Standard No.4 | 120 μ l Standard No.5 + 120 μ l Standard Diluent |
| 400ng/ml | Standard No.3 | 120 μ l Standard No.4 + 120 μ l Standard Diluent |
| 200ng/ml | Standard No.2 | 120 μ l Standard No.3 + 120 μ l Standard Diluent |
| 100ng/ml | Standard No.1 | 120 μ l Standard No.2 + 120 μ l Standard Diluent |



| Standard Concentration | Standard No.5 | Standard No.4 | Standard No.3 | Standard No.2 | Standard No.1 |
|------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 3200ng/ml | 1600ng/ml | 800ng/ml | 400ng/ml | 200ng/ml | 100ng/ml |

- **Wash Buffer** Dilute 20ml of Wash Buffer Concentrate 25x into deionized or distilled water to yield 500 ml of 1x Wash Buffer. If crystals have formed in the concentrate, mix gently until the crystals have completely dissolved.

Assay Procedure

1. Prepare all reagents, standard solutions and samples as instructed. Bring all reagents to room temperature before use. The assay is performed at room temperature.
2. Determine the number of strips required for the assay. Insert the strips in the frames for use. The unused strips should be stored at 2-8°C.
3. Add 50µl standard to standard well. Note: Don't add biotinylated antibody to standard well because the standard solution contains biotinylated antibody.
4. Add 40µl sample to sample wells and then add 10µl anti-CML antibody to sample wells, then add 50µl streptavidin-HRP to sample wells and standard wells (Not blank control well). Mix well. Cover the plate with a sealer. Incubate 60 minutes at 37°C.
5. Remove the sealer and wash the plate 5 times with wash buffer. Soak wells with 300ul wash buffer for 30 seconds to 1 minute for each wash. For automated washing, aspirate or decant each well and wash 5 times with wash buffer. Blot the plate onto paper towels or other absorbent material.
6. Add 50µl substrate solution A to each well and then add 50µl substrate solution B to each well. Incubate plate covered with a new sealer for 10 minutes at 37°C in the dark.
7. Add 50µl Stop Solution to each well, the blue color will change into yellow immediately.
8. Determine the optical density (OD value) of each well immediately using a microplate reader set to 450 nm within 10 minutes after adding the stop solution.

Summary

1. Prepare all reagents, samples and standards.
2. Add sample and ELISA reagent into each well. Incubate for 1 hour at 37°C.
3. Wash the plate 5 times.
4. Add substrate solution A and B. Incubate for 10 minutes at 37°C.
5. Add stop solution and color develops.
6. Read the OD value within 10 minutes.

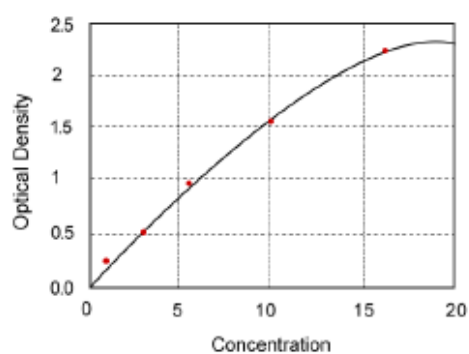
Calculation of Result

#202 5/F 2 Bldg, 501 Changsheng S Rd, Nanhu Dist, Jiaxing, Zhejiang, China
Tel: | Fax: | E-mail:

Construct a standard curve by plotting the average OD for each standard on the vertical (Y) axis against the concentration on the horizontal (X) axis and draw a best fit curve through the points on the graph. These calculations can be best performed with computer-based curve-fitting software and the best fit line can be determined by regression analysis.

Typical Data

This standard curve is only for demonstration purposes. A standard curve should be generated with each assay.



Troubleshooting

| Possible Case | Solution |
|--|--|
| High Background | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Improper washing • Substrate was contaminated • Non-specific binding of antibody • Plate are not be sealing incompletely • Incorrect incubation temperature • Substrate exposed to light prior to use • Contaminated wash buffer | <ul style="list-style-type: none"> • Increasing duration of soaking steps • Replace. Substrate should be clean and avoid crossed contamination by using the sealer • Replace another purified antibody or blocking buffer • Make sure to follow the instruction strictly • Incubate at room temperature • Keep substrate in a dark place • Use a clean buffers and sterile filter |
| Weak Signal | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Improper washing • Incorrect incubation temperature • Antibody are not enough • Reagent are contaminated • Pipette are not clean | <ul style="list-style-type: none"> • Increasing duration of soaking steps • Incubate at room temperature • Increase the concentration of the antibody • Use new one • Pipette should be clean |
| No Signal | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Reagent are contaminated • Sample prepared incorrectly • Antibody are not enough • Wash buffer contains sodium azide • HRP was not added | <ul style="list-style-type: none"> • Use new one • Make sure the sample workable/dilution • Increase the antibody concentration • Use a new wash buffer and avoid sodium azide in it • Add HRP according to the instruction |
| Poor Precision | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Imprecise/ inaccurate pipetting • Incomplete washing of the wells | <ul style="list-style-type: none"> • Check/ calibrate pipettes <p>Make sure wells are washed adequately by filling the wells with wash buffer and all residual antibody solutions crossed well before washing.</p> |



Optimize Your Research

Human soluble receptor for advanced glycation end products ELISA Kit

USER INSTRUCTION

Cat.No E0027Hu

Standard Curve Range: 0.05-20ng/ml

Sensitivity: 0.01ng/ml

Size: 96 wells / 48 wells

Storage: Store the reagents at 2-8°C. For over 6-month storage refer to the expiration date keep it at -20°C. Avoid repeated thaw cycles. If individual reagents are opened it is recommended that the kit be used within 1 month.

***This product is for research use only, not for use in diagnosis procedures. It's highly recommended to read this instruction entirely before use.**

Precision

Intra-Assay Precision (Precision within an assay) Three samples of known concentration were tested on one plate to assess intra-assay precision.

Inter-Assay Precision (Precision between assays) Three samples of known concentration were tested in separate assays to assess inter-assay precision.

$CV(\%) = SD/mean \times 100$

Intra-Assay: $CV < 8\%$

Inter-Assay: $CV < 10\%$

Intended Use

This sandwich kit is for the accurate quantitative detection of Human soluble receptor for advanced glycation end products (also known as sRAGE) in serum, plasma, cell culture supernates, Ascites, tissue homogenates or other biological fluids.

Assay Principle

This kit is an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). The plate has been pre-coated with Human sRAGE antibody. sRAGE present in the sample is added and binds to antibodies coated on the wells. And then biotinylated Human sRAGE Antibody is added and binds to sRAGE in the

#202 5/F 2 Bldg, 501 Changsheng S Rd, Nanhui Dist, Jiaxing, Zhejiang, China

Tel:

| Fax:

| E-mail:

sample. Then Streptavidin-HRP is added and binds to the Biotinylated sRAGE antibody. After incubation unbound Streptavidin-HRP is washed away during a washing step. Substrate solution is then added and color develops in proportion to the amount of Human sRAGE. The reaction is terminated by addition of acidic stop solution and absorbance is measured at 450 nm.

Reagent Provided

| Components | Quantity (96T) | Quantity (48T) |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Standard Solution (24ng/ml) | 0.5ml x1 | 0.5ml x1 |
| Pre-coated ELISA Plate | 12 * 8 well strips x1 | 12 * 4 well strips x1 |
| Standard Diluent | 3ml x1 | 3ml x1 |
| Streptavidin-HRP | 6ml x1 | 3ml x1 |
| Stop Solution | 6ml x1 | 3ml x1 |
| Substrate Solution A | 6ml x1 | 3ml x1 |
| Substrate Solution B | 6ml x1 | 3ml x1 |
| Wash Buffer Concentrate (25x) | 20ml x1 | 20ml x1 |
| Biotinylated Human sRAGE Antibody | 1ml x1 | 1ml x1 |
| User Instruction | 1 | 1 |
| Plate Sealer | 2 pics | 2 pics |
| Zipper bag | 1 pic | 1 pic |

Material Required But Not Supplied

- 37°C±0.5°C incubator
- Absorbent paper
- Precision pipettes and disposable pipette tips
- Clean tubes
- Deionized or distilled water
- Microplate reader with 450 ± 10nm wavelength filter

Precautions

- Prior to use, the kit and sample should be warmed naturally to room temperature 30 minutes.
- This instruction must be strictly followed in the experiment.
- Once the desired number of strips has been removed, immediately reseal the bag to protect the remain from deterioration. Cover all reagents when not in use.
- Make sure pipetting order and rate of addition from well-to-well when pipetting reagents.

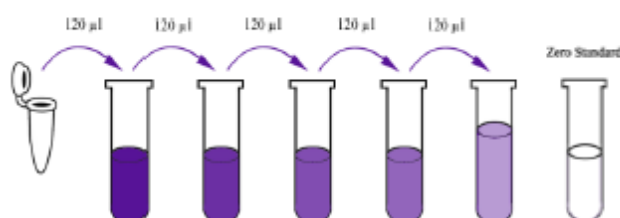
- Samples containing NaN_3 can't be tested as it inhibits the activity of Horse Radish Peroxidase (HRP).
- Collect the supernatants carefully. When sediments occurred during storage, centrifugation should be performed again.
- Hemolysis can greatly impact the validity of test results. Take care to minimize hemolysis.

**Sample can't be diluted with this kit. Owing to the the material we use to prepare the kit, the sample matrix interference may falsely depress the specificity and accuracy of the assay.*

Reagent Preparation

- All reagents should be brought to room temperature before use.
- **Standard Reconstitution** Reconstitute the 120 μl of the standard (24ng/ml) with 120 μl of standard diluent to generate a 12ng/ml standard stock solution. Allow the standard to sit for 15 mins with gentle agitation prior to making dilutions. Prepare duplicate standard points by serially diluting the standard stock solution (12ng/ml) 1:2 with standard diluent to produce 6ng/ml, 3ng/ml, 1.5ng/ml and 0.75ng/ml solutions. Standard diluent serves as the zero standard(0 ng/ml). Any remaining solution should be frozen at -20°C and used within one month. Dilution of standard solutions suggested are as follows:

| | | |
|-----------|---------------|--|
| 12ng/ml | Standard No.5 | 120 μl Original Standard + 120 μl Standard Diluent |
| 6ng/ml | Standard No.4 | 120 μl Standard No.5 + 120 μl Standard Diluent |
| 3ng/ml | Standard No.3 | 120 μl Standard No.4 + 120 μl Standard Diluent |
| 1.5ng/ml | Standard No.2 | 120 μl Standard No.3 + 120 μl Standard Diluent |
| 0.75ng/ml | Standard No.1 | 120 μl Standard No.2 + 120 μl Standard Diluent |



| Standard Concentration | Standard No.5 | Standard No.4 | Standard No.3 | Standard No.2 | Standard No.1 |
|------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 24ng/ml | 12ng/ml | 6ng/ml | 3ng/ml | 1.5ng/ml | 0.75ng/ml |

- **Wash Buffer** Dilute 20ml of Wash Buffer Concentrate 25x into deionized or distilled water to yield 500 ml of 1x Wash Buffer. If crystals have formed in the concentrate, mix gently until the crystals have completely dissolved.

#202 5/F 2 Bldg, 501 Changsheng S Rd, Nanhu Dist, Jiaxing, Zhejiang, China
Tel: | Fax: | E-mail:

Assay Procedure

1. Prepare all reagents, standard solutions and samples as instructed. Bring all reagents to room temperature before use. The assay is performed at room temperature.
2. Determine the number of strips required for the assay. Insert the strips in the frames for use. The unused strips should be stored at 2-8°C.
3. Add 50µl standard to standard well. Note: Don't add biotinylated antibody to standard well because the standard solution contains biotinylated antibody.
4. Add 40µl sample to sample wells and then add 10µl anti-sRAGE antibody to sample wells, then add 50µl streptavidin-HRP to sample wells and standard wells (Not blank control well). Mix well. Cover the plate with a sealer. Incubate 60 minutes at 37°C.
5. Remove the sealer and wash the plate 5 times with wash buffer. Soak wells with 300ul wash buffer for 30 seconds to 1 minute for each wash. For automated washing, aspirate or decant each well and wash 5 times with wash buffer. Blot the plate onto paper towels or other absorbent material.
6. Add 50µl substrate solution A to each well and then add 50µl substrate solution B to each well. Incubate plate covered with a new sealer for 10 minutes at 37°C in the dark.
7. Add 50µl Stop Solution to each well, the blue color will change into yellow immediately.
8. Determine the optical density (OD value) of each well immediately using a microplate reader set to 450 nm within 10 minutes after adding the stop solution.

Summary

1. Prepare all reagents, samples and standards.
2. Add sample and ELISA reagent into each well. Incubate for 1 hour at 37°C.
3. Wash the plate 5 times.
4. Add substrate solution A and B. Incubate for 10 minutes at 37°C.
5. Add stop solution and color develops.
6. Read the OD value within 10 minutes.

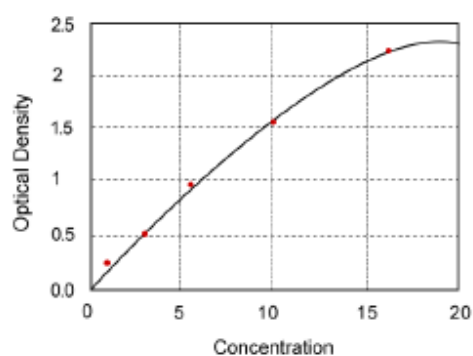
Calculation of Result

#202 5/F 2 Bldg, 501 Changsheng S Rd, Nanhu Dist, Jiaxing, Zhejiang, China
Tel: | Fax: | E-mail:

Construct a standard curve by plotting the average OD for each standard on the vertical (Y) axis against the concentration on the horizontal (X) axis and draw a best fit curve through the points on the graph. These calculations can be best performed with computer-based curve-fitting software and the best fit line can be determined by regression analysis.

Typical Data

This standard curve is only for demonstration purposes. A standard curve should be generated with each assay.



Troubleshooting

| Possible Case | Solution |
|--|--|
| High Background | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Improper washing • Substrate was contaminated • Non-specific binding of antibody • Plate are not be sealing incompletely • Incorrect incubation temperature • Substrate exposed to light prior to use • Contaminated wash buffer | <ul style="list-style-type: none"> • Increasing duration of soaking steps • Replace. Substrate should be clean and avoid crossed contamination by using the sealer • Replace another purified antibody or blocking buffer • Make sure to follow the instruction strictly • Incubate at room temperature • Keep substrate in a dark place • Use a clean buffers and sterile filter |
| Weak Signal | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Improper washing • Incorrect incubation temperature • Antibody are not enough • Reagent are contaminated • Pipette are not clean | <ul style="list-style-type: none"> • Increasing duration of soaking steps • Incubate at room temperature • Increase the concentration of the antibody • Use new one • Pipette should be clean |
| No Signal | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Reagent are contaminated • Sample prepared incorrectly • Antibody are not enough • Wash buffer contains sodium azide • HRP was not added | <ul style="list-style-type: none"> • Use new one • Make sure the sample workable/dilution • Increase the antibody concentration • Use a new wash buffer and avoid sodium azide in it • Add HRP according to the instruction |
| Poor Precision | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Imprecise/ inaccurate pipetting • Incomplete washing of the wells | <ul style="list-style-type: none"> • Check/ calibrate pipettes <p>Make sure wells are washed adequately by filling the wells with wash buffer and all residual antibody solutions crossed well before washing.</p> |

(FOR RESEARCH USE ONLY. DO NOT USE IT IN CLINICAL DIAGNOSTICS !)

Catalog No : E-EL-H0109

Product size: 96T/48T/24T/96T*5

Human TNF- α (Tumor Necrosis Factor Alpha) ELISA Kit

This manual must be read attentively and completely before using this product.

If you have any problems, please contact our Technical Service Center for help (info in the header of each page).

Phone:

Fax:

Email:

Website:

Please refer to specific expiry date from label on the side of box.

Please kindly provide us with the lot number (on the outside of the box) of the kit for more efficient service.

Contents

| | |
|-------------------------------|----|
| Intended use..... | 3 |
| Character..... | 3 |
| Test principle..... | 3 |
| Kit components & Storage..... | 4 |
| Other supplies required..... | 5 |
| Sample collection..... | 5 |
| Note..... | 6 |
| ■ Note for kit..... | 6 |
| ■ Note for sample..... | 6 |
| Dilution Method..... | 7 |
| Reagent preparation..... | 7 |
| Assay procedure..... | 8 |
| Calculation of results..... | 10 |
| Typical data..... | 10 |
| Performance..... | 11 |
| ■ Precision..... | 11 |
| ■ Recovery..... | 11 |
| ■ Linearity..... | 11 |
| Declaration..... | 12 |

7th Edition, revised in Apr, 2023

Intended use

This ELISA kit applies to the in vitro quantitative determination of Human TNF- α concentrations in serum, plasma and other biological fluids.

Character

| Item | |
|-----------------|--|
| Sensitivity | 4.69 pg/mL |
| Detection Range | 7.81-500 pg/mL |
| Specificity | This kit recognizes Human TNF- α in samples. No significant cross-reactivity or interference between Human TNF- α and analogues was observed |
| Repeatability | Coefficient of variation is < 10% |

Test principle

This ELISA kit uses the Sandwich-ELISA principle. The micro ELISA plate provided in this kit has been pre-coated with an antibody specific to Human TNF- α . Samples (or Standards) are added to the micro ELISA plate wells and combined with the specific antibody. Then a biotinylated detection antibody specific for Human TNF- α and Avidin-Horseradish Peroxidase (HRP) conjugate are added successively to each micro plate well and incubated. Free components are washed away. The substrate solution is added to each well. Only those wells that contain Human TNF- α , biotinylated detection antibody and Avidin-HRP conjugate will appear blue in color. The enzyme-substrate reaction is terminated by the addition of stop solution and the color turns yellow. The optical density (OD) is measured spectrophotometrically at a wavelength of 450 nm \pm 2 nm. The OD value is proportional to the concentration of Human TNF- α . You can calculate the concentration of Human TNF- α in the samples by comparing the OD of the samples to the standard curve.

Kit components & Storage

An unopened kit can be stored at 2-8°C for 1 month. If the kit is not supposed to be used within 1 week, store the items separately according to the following conditions once the kit is received.

| Item | Specifications | Storage |
|---|---|--------------------------------|
| Micro ELISA Plate (Dismountable) | 96T: 8 wells ×12 strips 48T: 8 wells ×6 strips 24T: 8 wells ×3 strips 96T*5: 5 plates, 96T | -20°C, 6 months |
| Reference Standard | 96T: 2 vials 48T/24T: 1 vial 96T*5: 10 vials | |
| Concentrated Biotinylated Detection Ab (100×) | 96T: 1 vial, 120 µL 48T/24T: 1 vial, 60 µL 96T*5: 5 vials, 120 µL | |
| Concentrated HRP Conjugate (100×) | 96T: 1 vial, 120 µL 48T/24T: 1 vial, 60 µL 96T*5: 5 vials, 120 µL | -20°C(shading light), 6 months |
| Reference Standard & Sample Diluent | 96T/48T/24T: 1 vial, 20 mL 96T*5: 5 vials, 20 mL | 2-8°C, 6 months |
| Biotinylated Detection Ab Diluent | 96T/48T/24T: 1 vial, 14 mL 96T*5: 5 vials, 14 mL | |
| HRP Conjugate Diluent | 96T/48T/24T: 1 vial, 14 mL 96T*5: 5 vials, 14 mL | |
| Concentrated Wash Buffer (25×) | 96T/48T/24T: 1 vial, 30 mL 96T*5: 5 vials, 30 mL | |
| Substrate Reagent | 96T/48T/24T: 1 vial, 10 mL 96T*5: 5 vials, 10 mL | 2-8°C(shading light) |
| Stop Solution | 96T/48T/24T: 1 vial, 10 mL 96T*5: 5 vials, 10 mL | 2-8°C |
| Plate Sealer | 96T/48T/24T: 5 pieces 96T*5: 25 pieces | |
| Product Description | 1 copy | |
| Certificate of Analysis | 1 copy | |

Note: All reagent bottle caps must be tightened to prevent evaporation and microbial pollution.
The volume of reagents in partial shipments is a little more than the volume marked on the label, please use accurate measuring equipment instead of directly pouring into the vial(s).

Other supplies required

Microplate reader with 450 nm wavelength filter
High-precision transfer pipette, EP tubes and disposable pipette tips
Incubator capable of maintaining 37°C
Deionized or distilled water
Absorbent paper
Loading slot

Sample collection

(More detailed information please view our website: <https://www.elabsience.com/List-detail-259.html>)

Serum: Allow samples to clot for 1 hour at room temperature or overnight at 2-8°C before centrifugation for 20 min at 1000×g at 2-8°C. Collect the supernatant to carry out the assay.

Plasma: Collect plasma using EDTA-Na₂ as an anticoagulant. Centrifuge samples for 15 min at 1000×g at 2-8°C within 30 min of collection. Collect the supernatant to carry out the assay.

Tissue homogenates: It is recommended to get detailed references from the literature before analyzing different tissue types. For general information, hemolyzed blood may affect the results, so the tissues should be minced into small pieces and rinsed in ice-cold PBS (0.01M, pH=7.4) to remove excess blood thoroughly. Tissue pieces should be weighed and then homogenized in PBS (tissue weight (g): PBS (mL) volume=1:9) with a glass homogenizer on ice. To further break down the cells, you can sonicate the suspension with an ultrasonic cell disrupter or subject it to freeze-thaw cycles. The homogenates are then centrifuged for 5-10 min at 5000×g at 2-8°C to get the supernatant.

Cell lysates: For adherent cells, gently wash the cells with moderate amount of pre-cooled PBS and dissociate the cells using trypsin. Collect the cell suspension into a centrifuge tube and centrifuge for 5 min at 1000×g. Discard the medium and wash the cells 3 times with pre-cooled PBS. For each 1×10⁶ cells, add 150-250 μL of pre-cooled PBS to keep the cells suspended. Repeat the freeze-thaw process several times or use an ultrasonic cell disrupter until the cells are fully lysed. Centrifuge for 10 min at 1500×g at 2-8°C. Remove the cell fragments, collect the supernatant to carry out the assay.

Cell culture supernatant or other biological fluids: Centrifuge samples for 20 min at 1000×g at 2-8°C. Collect the supernatant to carry out the assay.

Recommended reagents for sample preparation: 10×EDTA Anticoagulant (Cat No. E-EL-SR003), PMSF Protease Inhibitor (Cat No. E-EL-SR002), 0.25% Trypsin Solution (Cat No. EP-CM-L0043).

Note

■ Note for kit

- 1) For research use only. Not for use in diagnostic procedures.
- 2) Please wear lab coats, eye protection and latex gloves for protection. Please perform the experiment following the national security protocols of biological laboratories, especially when detecting blood samples or other bodily fluids.
- 3) A freshly opened ELISA plate may appear a water-like substance, which is normal and will not have any impact on the experimental results. Return the unused wells to the foil pouch and store according to the conditions suggested in the above table.
- 4) Do not reuse the reconstituted standard, biotinylated detection Ab working solution, HRP conjugate working solution. The unspent undiluted concentrated biotinylated detection Ab (100×) and other stock solutions should be stored according to the storage conditions in the above table.
- 5) The microplate reader should be able to be installed with a filter that can detect the wave length at 450 ± 2 nm. The optical density should be within 0-3.5. Follow the Instructions of the Microplate Reader for set-up and preheat it for 15 min before OD measurement.
- 6) Do not mix or substitute reagents with those from other lots or sources.
- 7) Change pipette tips in between adding of each standard level, between sample adding and between reagent adding. Also, use separate reservoirs for each reagent.
- 8) The kit should not be used beyond the expiration date on the kit label.

■ Note for sample:

- 1) Tubes for blood collection should be disposable and be non-endotoxin. Samples with high hemolysis or much lipid are not suitable for ELISA assay.
- 2) Samples should be assayed within 7 days when stored at $2-8^{\circ}\text{C}$, otherwise samples must be divided up and stored at -20°C (≤ 1 month) or -80°C (≤ 3 months). Avoid repeated freeze-thaw cycles. Prior to assay, the frozen samples should be slowly thawed and centrifuged to remove precipitates.
- 3) Please predict the concentration before assaying. If the sample concentration is not within the range of the standard curve, users must determine the optimal sample dilutions for their particular experiments.
- 4) If the sample type is not included in the manual, a preliminary experiment is suggested to verify the validity.
- 5) If a lysis buffer is used to prepare tissue homogenates or cell lysates, there is a possibility of causing a deviation due to the introduced chemical substance.
- 6) Some recombinant protein may not be detected due to a mismatching with the coated antibody or detection antibody.

Dilution Method

Please predict the concentration range of samples in advance, and determine the dilution ratio through preliminary experiments or technical support recommendations.

If your test sample needs dilution, please refer to the dilution method as follows:

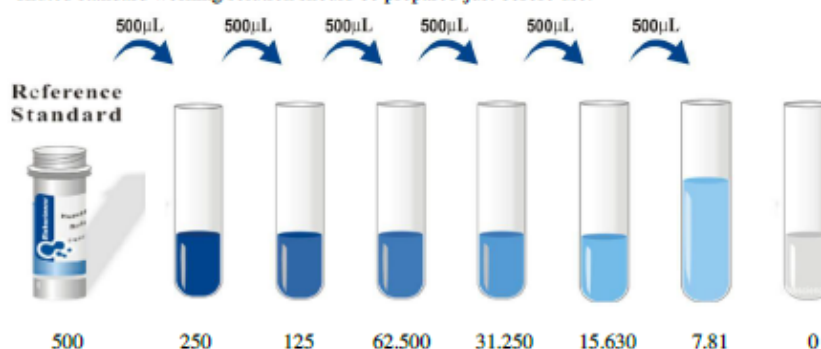
For 100 fold dilution: One-step dilution. Add 5 μL sample to 495 μL sample diluent to yield 100 fold dilution.

For 1000 fold dilution: Two-step dilution. Add 5 μL sample to 95 μL sample diluent to yield 20 fold dilution, then add 5 μL 20 fold diluted sample to 245 μL sample diluent, after this, the neat sample has been diluted at 1000 fold successfully.

For 100000 fold dilution: Three-step dilution. Add 5 μL sample to 195 μL sample diluent to yield 40 fold dilution, then add 5 μL 40 fold diluted sample to 245 μL sample diluent to yield 50 fold dilution, and finally add 5 μL 2000 fold diluted sample to 245 μL sample diluent, after this, the neat sample has been diluted at 100000 fold successfully.

Reagent preparation

1. Bring all reagents to room temperature (18-25°C) before use. If the kit will not be used up in one assay, please only take out the necessary strips and reagents for present experiment, and store the remaining strips and reagents at required condition.
2. **Wash Buffer:** Dilute 30 mL of Concentrated Wash Buffer with 720 mL of deionized or distilled water to prepare 750 mL of Wash Buffer. Note: if crystals have formed in the concentrate, warm it in a 40°C water bath and mix it gently until the crystals have completely dissolved.
3. **Standard working solution:** Centrifuge the standard at 10,000×g for 1 min. Add 1.0 mL of Reference Standard & Sample Diluent, let it stand for 10 min and invert it gently several times. After it dissolves fully, mix it thoroughly with a pipette. This reconstitution produces a working solution of 500 pg/mL (or add 1 mL of Reference Standard & Sample Diluent, let it stand for 1-2 min and then mix it thoroughly with a vortex meter of low speed. Bubbles generated during vortex could be removed by centrifuging at a relatively low speed). Then make serial dilutions as needed. The recommended dilution gradient is as follows: 500, 250, 125, 62.500, 31.250, 15.630, 7.81, 0 pg/mL. Dilution method: Take 7 EP tubes, add 500uL of Reference Standard & Sample Diluent to each tube. Pipette 500uL of the 500 pg/mL working solution to the first tube and mix up to produce a 250 pg/mL working solution. Pipette 500uL of the solution from the former tube into the latter one according to this step. The illustration below is for reference. Note: the last tube is regarded as a blank. Don't pipette solution into it from the former tube. Gradient diluted standard working solution should be prepared just before use.

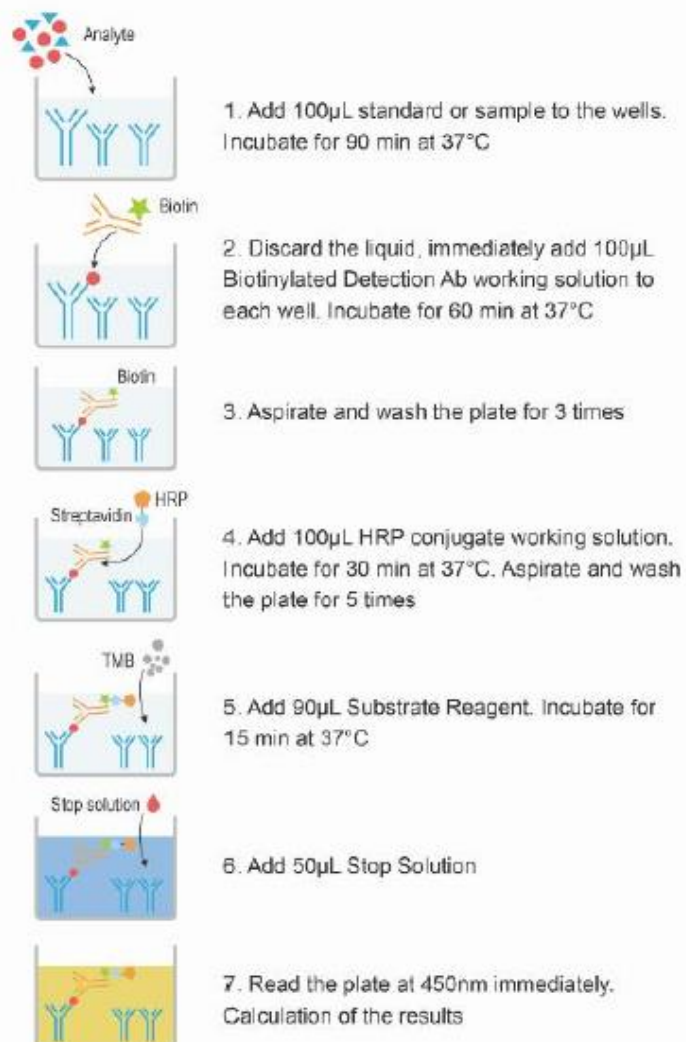


4. **Biotinylated Detection Ab working solution:** Calculate the required amount before the experiment (100 µL/well). In preparation, slightly more than calculated should be prepared. Centrifuge the Concentrated Biotinylated Detection Ab at 800×g for 1 min, then dilute the 100× Concentrated Biotinylated Detection Ab to 1× working solution with Biotinylated Detection Ab Diluent (Concentrated Biotinylated Detection Ab: Biotinylated Detection Ab Diluent= 1: 99). The working solution should be prepared just before use.
5. **Concentrated HRP Conjugate working solution:** HRP Conjugate is HRP conjugated avidin. Calculate the required amount before the experiment (100 µL/well). In preparation, slightly more than calculated should be prepared. Centrifuge the Concentrated HRP Conjugate at 800×g for 1 min, then dilute the 100× Concentrated HRP Conjugate to 1× working solution with HRP Conjugate Diluent (Concentrated HRP Conjugate: HRP Conjugate Diluent= 1: 99). The working solution should be prepared just before use.

Assay procedure

1. Determine wells for **diluted standard, blank and sample**. Add 100 μ L each dilution of standard, blank and sample into the appropriate wells (It is recommended that all samples and standards be assayed in duplicate. It is recommended to determine the dilution ratio of samples through preliminary experiments or technical support recommendations). Cover the plate with the sealer provided in the kit. Incubate for 90 min at 37°C. Note: solutions should be added to the bottom of the micro ELISA plate well, avoid touching the inside wall and causing foaming as much as possible.
2. Decant the liquid from each well, do not wash. Immediately add 100 μ L of **Biotinylated Detection Ab working solution** to each well. Cover the plate with a new sealer. Incubate for 1 hour at 37°C.
3. Decant the solution from each well, add 350 μ L of **wash buffer** to each well. Soak for 1 min and aspirate or decant the solution from each well and pat it dry against clean absorbent paper. Repeat this wash step 3 times. Note: a microplate washer can be used in this step and other wash steps. Make the tested strips in use immediately after the wash step. Do not allow wells to be dry.
4. Add 100 μ L of **HRP Conjugate working solution** to each well. Cover the plate with a new sealer. Incubate for 30 min at 37°C.
5. Decant the solution from each well, repeat the wash process for 5 times as conducted in step 3.
6. Add 90 μ L of **Substrate Reagent** to each well. Cover the plate with a new sealer. Incubate for about 15 min at 37°C. Protect the plate from light. Note: the reaction time can be shortened or extended according to the actual color change, but not more than 30 min. Preheat the Microplate Reader for about 15 min before OD measurement.
7. Add 50 μ L of **Stop Solution** to each well. Note: adding the stop solution should be done in the same order as the substrate solution.
8. Determine the optical density (OD value) of each well at once with a micro-plate reader set to 450 nm.

Assay Procedure Summary



Calculation of results

Average the duplicate readings for each standard and samples, then subtract the average zero standard optical density.

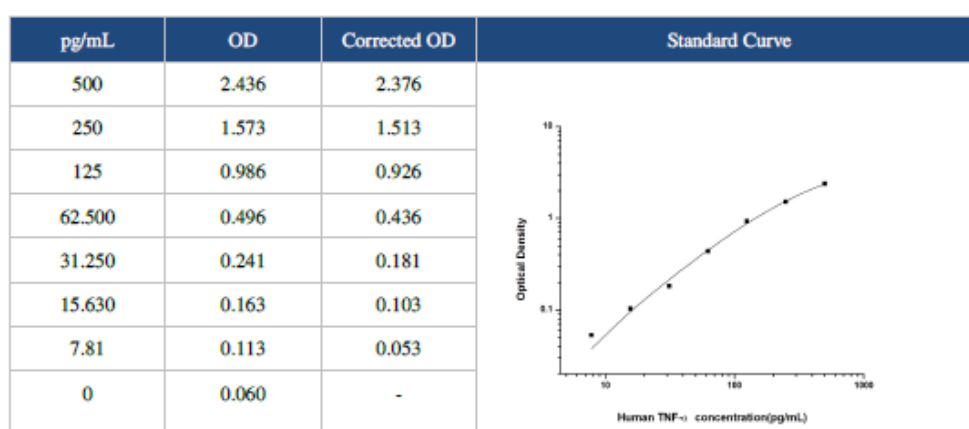
Plot a four parameter logistic curve on log-log axis, with standard concentration on the x-axis and OD values on the y-axis.

If the OD of the sample surpasses the upper limit of the standard curve, you should re-test it with an appropriate dilution.

The actual concentration is the calculated concentration multiplied by the dilution factor.

Typical data

As the OD values of the standard curve may vary according to the conditions of the actual assay performance (e.g. operator, pipetting technique, washing technique or temperature effects), the operator should establish a standard curve for each test. Typical standard curve and data is provided below for reference only.



Performance

■ Precision

Intra-assay Precision (Precision within an assay): 3 samples with low, mid range and high level Human TNF- α were tested 20 times on one plate, respectively.

Inter-assay Precision (Precision between assays): 3 samples with low, mid range and high level Human TNF- α were tested on 3 different plates, 20 replicates in each plate, respectively.

| Sample | Intra-assay Precision | | | Inter-assay Precision | | |
|--------------------|-----------------------|-------|--------|-----------------------|-------|--------|
| | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| n | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| Mean(pg/mL) | 24.10 | 79.50 | 183.00 | 22.70 | 86.50 | 177.40 |
| Standard deviation | 1.50 | 3.80 | 9.70 | 1.20 | 4.00 | 7.60 |
| C V (%) | 6.22 | 4.78 | 5.30 | 5.29 | 4.62 | 4.28 |

■ Recovery

The recovery of Human TNF- α spiked at three different levels in samples throughout the range of the assay was evaluated in various matrices.

| Sample Type | Range (%) | Average Recovery (%) |
|--------------------------|-----------|----------------------|
| Serum (n=8) | 86-100 | 92 |
| EDTA plasma (n=8) | 94-106 | 99 |
| Cell culture media (n=8) | 93-107 | 99 |

■ Linearity

Samples were spiked with high concentrations of Human TNF- α and diluted with Reference Standard & Sample Diluent to produce samples with values within the range of the assay.

| | | Serum (n=5) | EDTA plasma(n=5) | Cell culture media(n=5) |
|------|-------------|-------------|------------------|-------------------------|
| 1:2 | Range (%) | 92-105 | 84-97 | 88-99 |
| | Average (%) | 99 | 91 | 93 |
| 1:4 | Range (%) | 99-116 | 87-99 | 91-104 |
| | Average (%) | 107 | 93 | 98 |
| 1:8 | Range (%) | 97-113 | 81-93 | 92-109 |
| | Average (%) | 104 | 88 | 99 |
| 1:16 | Range (%) | 96-112 | 85-98 | 95-107 |
| | Average (%) | 103 | 90 | 100 |

Declaration

1. Limited by current conditions and scientific technology, we can't conduct comprehensive identification and analysis on all the raw material provided. So there might be some qualitative and technical risks for users using the kit.
2. This assay is designed to eliminate interference by factors present in biological samples. Until all factors have been tested in the ELISA immunoassay, the possibility of interference cannot be excluded.
3. The final experimental results will be closely related to the validity of products, operational skills of the operators, the experimental environments and so on. We are only responsible for the kit itself, but not for the samples consumed during the assay. The users should calculate the possible amount of the samples used in the whole test. Please reserve sufficient samples in advance.
4. To get the best results, please only use the reagents supplied by the manufacturer and strictly comply with the instructions.
5. Incorrect results may occur because of incorrect operations during the reagents preparation and loading, as well as incorrect parameter settings of the Micro-plate reader. Please read the instructions carefully and adjust the instrument prior to the experiment.
6. Even the same operator might get different results in two separate experiments. In order to get reproducible results, the operation of every step in the assay should be controlled.
7. Every kit has strictly passed QC test. However, results from end users might be inconsistent with our data due to some variables such as transportation conditions, different lab equipment, and so on. Intra-assay variance among kits from different batches might arise from the above reasons too.
8. Kits from different manufacturers or other methods for testing the same analyte could bring out inconsistent results, since we haven't compared our products with those from other manufacturers.
9. The kit is designed for research use only, we will not be responsible for any issues if the kit is applied in clinical diagnosis or any other related procedures.

EK-8: Tez Çalışması Orijinallik Raporu

NurBenguErdem-PhdTez

ORIGINALITY REPORT

10%

SIMILARITY INDEX

9%

INTERNET SOURCES

7%

PUBLICATIONS

%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

openaccess.hacettepe.edu.tr:8080

Internet Source

1%

2

acikbilim.yok.gov.tr

Internet Source

1%

3

openaccess.hacettepe.edu.tr

Internet Source

1%

4

www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080

Internet Source

1%

5

acikerisim.baskent.edu.tr:8080

Internet Source

1%

6

dspace.baskent.edu.tr:8080

Internet Source

1%

7

dergipark.org.tr

Internet Source

<1%

8

acikerisim.baskent.edu.tr

Internet Source

<1%

9

openaccess.acibadem.edu.tr:8080

Internet Source

<1%

EK-9: Dijital Makbuz

Digital Receipt

This receipt acknowledges that Turnitin received your paper. Below you will find the receipt information regarding your submission.

The first page of your submissions is displayed below.

Submission author: Nur Bengu Erdem
Assignment title: NurBenguErdem-PhdTez
Submission title: NurBenguErdem-PhdTez
File name: Nur_Beng_Erdem-_Doktora_Tez-Turnitin.docx
File size: 627.08K
Page count: 96
Word count: 23,710
Character count: 166,710
Submission date: 03-Sep-2024 02:17PM (UTC+0300)
Submission ID: 2443790309



9. ÖZGEÇMİŞ