

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

**NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞINDA FİZİKSEL
AKTİVİTE VE BESLENMENİN FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ 21
VE İRİSİN ÜZERİNE ETKİLERİ**

Merve İLHAN

**Toplum Beslenmesi Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

ANKARA

2018

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

**NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞINDA
FİZİKSEL AKTİVİTE VE BESLENMENİN FİBROBLAST
BÜYÜME FAKTÖRÜ 21 VE İRİSİN ÜZERİNE ETKİLERİ**

Merve İLHAN

**Toplum Beslenmesi Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Zeynep GÖKTAŞ**

ANKARA

2018

ONAY SAYFASI**NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞINDA FİZİKSEL AKTİVİTE VE
BESLENMENİN FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ 21 VE İRİSİN ÜZERİNE ETKİLERİ****Dyt. Merve İlhan****Doç. Dr. Zeynep Göktaş**

Bu tez çalışması 27.04.2018 tarihinde jürimiz tarafından "Toplum Beslenmesi Programı" nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:*Prof. Dr. Nurcan Yabancı Ayhan*

(imza)

*Ankara Üniversitesi***Tez Danışmanı:***Doç. Dr. Zeynep Göktaş*

(imza)

*Hacettepe Üniversitesi***Üye:***Doç. Dr. Derya Dikmen*

(imza)

Hacettepe Üniversitesi

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

23 Mayıs 2018*Prof. Dr. Diclehan Orhan***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 beyaz ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinleri yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

☒ **Tezimin/Raporumun Nisan 2023 tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum.**

(Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir)

Dyt. Merve İLHAN

ETİK BEYAN SAYFASI

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. ZEYNEP GÖKTAŞ danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Dyt. Merve İLHAN

TEŞEKKÜR

Gösterdiği sabır ve sağladığı moral desteği için, yüksek lisans eğitimim boyunca her aşamada yanımda olan, ihtiyaç duyduğum tüm anlarda yol gösteren, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum ve akademik hayatım boyunca örnek almaya devam edeceğim çok değerli danışmanım Doç. Dr. Zeynep Göktaş'a

Çalışmanın yürütülmesi sürecindeki katkılarından dolayı Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi doktorlarından Uzm. Dr. Evrim Kahramanoğlu Aksoy'a,

Tez yazım sürecim boyunca gösterdiği anlayış ve hoşgörü için değerli hocam Prof. Dr. Nurcan Yabancı Ayhan'a,

Oda arkadaşlarım başta olmak üzere, bu süreçte yanımda olan, destek ve yardımlarını esirgemeyen tüm arkadaşlarıma,

Onsuz günlere gelemeyeceğim, hayatım boyunca yanımda olup elinden gelen tüm desteği ve sabrı gösteren anneme sonsuz teşekkürlerimle.

ÖZET

İlhan, M., Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Fiziksel Aktivite ve Beslenmenin Fibroblast Büyüme Faktörü 21 ve İrisin Üzerine Etkileri, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Toplum Beslenmesi Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2018. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH)

kronik karaciğer hastalıklarının en yaygın nedenidir ve günümüzde NAYKH'nin en önemli tedavisi diyet ve fiziksel aktiviteyi içeren yaşam tarzı değişikliğidir. Bu çalışmanın amacı non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında fiziksel aktivite düzeyinin ve NAYKH ile uyumlu diyetin kanda hastalıkla ilişkili olan bazı biyokimyasal parametrelere, antropometrik ölçümlere ve serum irisin ve fibroblast büyüme faktörü (FGF21) düzeylerine etkisini incelemektir. Çalışmaya NAYKH tanısı almış, 17 kadın ve 16 erkek olmak üzere toplam 33 birey dahil edilmiştir. Bireylerin genel bilgileri, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite durumları ve 24 saatlik geriye dönük besin tüketim kayıtları anket yardımıyla alınmış ve sonrasında bireysel olarak NAYKH ile uyumlu diyet planlanmıştır. 4 haftalık tıbbi beslenme tedavisini (TBT) 9 erkek ve 8 kadın olmak üzere toplam 17 kişi tamamlamıştır. Başlangıçta ve 4 hafta sonunda bireylerden antropometrik ölçümleri ve kan örnekleri alınmıştır. Toplanan kan örneklerinde uygun ELISA kitleri yardımıyla irisin ve FGF21 serum proteinleri çalışılmıştır. Bireylerden 4 hafta boyunca, haftada 2 gün besin tüketim kaydı ve fiziksel aktivite kaydı alınmıştır. 4 haftalık TBT sonucunda erkeklerin vücut ağırlığı, beden kütle indeksi, bel çevresi, boyun çevresi, vücut yağ oranı, vücut yağ miktarı, ALT, AST ve GGT değerleri, kadınların ise, vücut ağırlığı, beden kütle indeksi, vücut yağ miktarı, ALT ve AST değerleri anlamlı olarak azalmıştır. Başlangıçta serum irisin düzeyi erkeklerde $6,3 \pm 2,10$ ng/mL, kadınlarda $4,3 \pm 0,77$ ng/mL iken, FGF21 düzeyi erkeklerde $166,6 \pm 91,95$ pg/mL kadınlarda $328,6 \pm 226,72$ pg/mL'dir. 4 hafta sonunda ise, serum irisin düzeyi erkeklerde $5,2 \pm 0,57$ ng/mL, kadınlarda $4,3 \pm 0,77$ ng/mL, FGF21 düzeyi erkeklerde $214,7 \pm 107,33$ pg/mL kadınlarda $244,1 \pm 131,21$ pg/mL olarak bulunmuştur. Bireylerin irisin ve FGF21 düzeyleri tıbbi beslenme tedavisine veya fiziksel aktivite durumuna göre değişiklik göstermemiştir. İrisin ve FGF21 gibi son yıllarda çalışılmaya başlanan moleküllerin NAYKH ile ilişkisinin anlaşılması için daha fazla çalışma gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: FGF21, irisin, NAYKH, diyet.

ABSTRACT

İlhan M. Effects of Physical Activity and Nutrition on Fibroblast Growth Factor 21 and Irisin in Non-alcoholic Fatty Liver Disease, Hacettepe University Institute of Health Sciences Community Nutrition Programme, Master of Sciences Thesis, Ankara, 2018.. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the

most common cause of chronic liver diseases. At the present time, the most important treatment of NAFLD is the lifestyle changes, which include diet and physical activity. The purpose of this study is to determine the effects of diet compatible with NAFLD and physical activity on serum irisin and FGF21 levels and some biochemical and anthropometric parameters in non-alcoholic fatty liver disease. A total of 33 subjects (16 males and 17 females) participated in the present study, which were diagnosed with NAFLD. General information, nutrition habits, physical activity status and 24-hour dietary recall were collected through questionnaire and a diet compatible with NAFLD was prescribed individually. A total of 17 subjects (9 males and 8 females) completed the 4 weeks medical nutrition therapy (MNT). At the beginning and at the end of 4 weeks, anthropometric measurements and blood samples were taken from the individuals. In the collected blood samples, serum irisin and FGF21 levels were quantified with commercial ELISA kits. Physical activity records and 2-day food records were collected for 4 weeks. As a result of 4 weeks MNT, body weight, body mass index, waist circumference, neck circumference, body fat ratio, body fat mass, ALT, AST and GGT of males and body weight, body mass index, body fat mass, ALT and AST of females were significantly decreased. At the beginning, FGF21 level was $166,6 \pm 91,95$ pg/mL in males and $328,6 \pm 226,72$ pg/mL in females, while serum irisin level was $6,3 \pm 2,10$ ng/mL in males and $4,3 \pm 0,77$ ng/mL in females. At the end of 4 weeks, serum FGF21 level was $214,7 \pm 107,33$ pg/mL in males and $244,1 \pm 131,21$ pg/mL in females, while serum irisin level was $5,2 \pm 0,57$ ng/mL in males and $4,3 \pm 0,77$ ng/mL in females. Irisin and FGF21 levels of subjects did not change according to MNT or physical activity status. Further studies are needed to understand the association of irisin and FGF21 with NAFLD.

Keywords: FGF21, irisin, NAFLD, diet.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar	xv
1. GİRİŞ	1
1.1. Kuramsal Yaklaşımlar	1
1.2. Amaç ve Varsayımlar	2
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	4
2.1.1. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Epidemiyolojisi	4
2.1.2. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Patogenezi	4
2.1.3. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Tanı	8
2.1.4. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Tedavi	9
2.2. İrisin	10
2.3. Fibroblast Büyüme Faktörü - 21	13
3. BİREYLER VE YÖNTEM	18
3.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi	18
3.2. Araştırmanın Genel Özellikleri	18
3.3. Verilerin Toplanması	20
3.3.1. Genel Bilgiler	20
3.3.2. Beslenme ve Fiziksel Aktivite Durumuna Dair Bilgiler	20
3.3.3. Antropometrik Ölçümler	20
3.3.4. 24 Saatlik Geriye Dönük Besin Tüketim Kaydı	22
3.3.5. Fiziksel Aktivite Kayıt Formu	22
3.3.6. Biyokimyasal Bulgular	23

3.3.7. Serum Proteinleri	23
3.4. Verilerin Değerlendirilmesi	25
4. BULGULAR	26
4.1. Bireylerin Genel Özellikleri	26
4.2. Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları ve Fiziksel Aktivite Durumları	28
4.3. Bireylerin Antropometrik Ölçümleri	32
4.4. Bireylerin Biyokimyasal Bulguları	36
4.5. Bireylerin Enerji ve Besin Ögesi Alımları	40
4.6. Bireylerin Serum Protein Düzeyleri	46
5. TARTIŞMA	59
5.1. Bireylerin Genel Özellikleri	59
5.2. Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları ve Fiziksel Aktivite Durumları	60
5.3. Bireylerin Antropometrik Özellikleri	62
5.4. Bireylerin Biyokimyasal Bulguları	63
5.5. Bireylerin Enerji ve Besin Ögesi Alımları	64
5.6. Bireylerin Serum Protein Düzeyleri	66
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	70
6.1. Sonuçlar	70
6.2. Öneriler	73
7. KAYNAKLAR	75
8. EKLER	85
EK-1: Aydınlatılmış Onam Formu	
EK-2: Tez Çalışması İle İlgili Etik Kurul İzinleri	
EK-3: Anket Formu	
EK-4: Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı Referans Değer Aralıkları	
EK-5: ELISA Kit Protokolleri	
EK-6: Tablolar	
EK-7: Tez Çalışması ile İlgili Bildiriler ve Yayınlar	
9. ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR

AASLD	Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACK	Asetil-Koenzim A Karboksilaz
ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanin Aminotransferaz
AMPK	Adenozin Monofosfat Aktive Protein Kinazı
ANOVA	Varyans Analizi
APG	Açlık Plazma Glikozu
AST	Aspartat Aminotransferaz
ATF-2	Aktive Edici Transkripsiyon Faktörü 2
BAD	Beyaz Adipoz Doku
BASL	Belçika Karaciğer Araştırmaları Derneği
BeBiS	Beslenme Bilgi Sistemi
BKİ	Beden Kütle İndeksi
BMH	Bazal Metabolizma Hızı
CD	Farklılaşma Kümesi
ChREBP	Karbonhidrata Yanıtlı Element Bağlayıcı Protein
CYP	Sitokrom P450
DAG	Diaçilgliserol
DHA	Dokosaheksaenoik Asit
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DNL	De Novo Lipogenez
EASD	Avrupa Diyabet Araştırmaları Derneği
EASL	Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği
EASO	Avrupa Obezite Araştırmaları Derneği
ELISA	Enzime Bağlı İmmünosorban Yöntem / Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EPA	Eikosapentaenoik Asit
FATP	Yağ Asidi Taşıyıcı Protein
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü

FGFR	Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü
FIAF	Açlıkla İndüklenen Adipoz Faktör
FNDC5	Fibronektin Domain İçeren Protein 5
FXR	Farnesoid X Reseptör
GCKR	Glikokinaz Regülator
GGT	Gama Glutamil Transpeptidaz
GLP-1	Glukagon-Benzeri Peptit-1
<i>H. pylori</i>	Helicobacter pylori
HIIT	Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersiz
HOMA-IR	Homeostatik Model Değerlendirme-İnsülin Direnci
IBAD	İnguinal Beyaz Adipoz Doku
ISR	Entegre Stres Yanıtı
KAD	Kahverengi Adipoz Doku
KASL	Kore Karaciğer Araştırmaları Derneği
KVH	Kardiyovasküler Hastalıklar
KZYA	Kısa Zincirli Yağ Asidi
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LKT	Lizofosfotidil Kolin Türleri
LPL	Lipoprotein Lipaz
LPS	Lipopolisakkarit
MAPK	Mitojen-Aktive Protein Kinaz
MCD	Metionin-Kolin Yetersizliği
MIST-1	Kas-Bağırsak-Mide Ekspresyonu 1
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
MS	Metabolik Sendrom
Myf5	Miyojenik Regülator Faktör 5
MYoD	Miyojenik Farklılaşma Antijeni
NAS	Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Aktivite Skoru
NASH	Non-Alkolik Steatohepatit
NAYKH	Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
OUA	Obstrüktif Uyku Apnesi

PAL	Fiziksel Aktivite Düzeyi
PAR	Fiziksel Aktivite Oranı
PGC-1α	Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptör-Gamma Koaktivatör 1 Alfa
PNPLA3	Patatin Benzeri Fosfolipaz Domain İçeren 3
PPAR	Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptör
PRDM16	PRD1-BF-1-RIZ1 Homolog Domain Protein İçeren Protein-16
PYY	Peptit YY
RBP-4	Retinol Bağlayıcı Protein - 4
SAF	Steatoz-Aktivite-Fibroz
SKD	Steraoil Koenzim-A Desatüraz
SOLLI	Aşırı Substrat Yükleme Lipotoksik Karaciğer Hasarı / Substrate Overload Lipotoxic Injury
SPSS	Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket Programı
SREBP-1c	Sterol Düzenleyici Element Bağlayıcı Protein 1c
TEH	Toplam Enerji Harcaması
TLR	Toll-Benzeri Reseptör
TM6SF2	Transmembran 6 Süperailisi Üyesi 2
Tmem26	Transmembran Protein 26
TZD	Tiazolidindion
UCP1	Ayrıştırma (Uncoupling) Proteinini 1
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
YAS	Yağ Asidi Sentetaz

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. NASH patogenezinde aşırı substrat yüklemesi lipotoksik hasarı (SOLLI) modeli	7
2.2. Termogenez ve adipozit kahverengileşmesi ile ilişkili yollar	12
3.1. Çalışmanın akış şeması	19
4.1. Erkeklerin fiziksel aktivite kayıtlarına göre toplam enerji harcamalarının haftalara göre değişimi	31
4.2. Kadınların fiziksel aktivite kayıtlarına göre toplam enerji harcamalarının haftalara göre değişimi	31
4.3. Erkeklerin besin tüketim kayıtlarına göre aldıkları enerjinin haftalara göre değişimi	45
4.4. Kadınların besin tüketim kayıtlarına göre aldıkları enerjinin haftalara göre değişimi	45
4.5. Başlangıçtaki FGF21 düzeyi ile başlangıçtaki irisin düzeyi arasında korelasyon grafiği	52
4.6. Başlangıçtaki FGF21 düzeyi ile başlangıçtaki yağsız vücut kütlesi arasında korelasyon grafiği	52
4.7. Başlangıçtaki FGF21 düzeyi ile başlangıçtaki vücut yağ oranı arasında korelasyon grafiği	53
4.8. Başlangıçtaki irisin düzeyi ile başlangıçtaki bel/kalça oranı arasında korelasyon grafiği	53
4.9. 4. hafta FGF21 düzeyi ile 4. hafta BKİ arasında korelasyon grafiği	54
4.10. 4. hafta FGF21 düzeyi ile 4. hafta vücut yağ miktarı arasında korelasyon grafiği	54
4.11. 4. hafta FGF21 düzeyi ile 4. hafta kalça çevresi arasında korelasyon grafiği	55
4.12. 4. hafta FGF21 düzeyi ile 4. hafta ALP düzeyi arasında korelasyon grafiği	55
4.13. 4. hafta irisin düzeyi ile 4. hafta bel/kalça oranı arasında korelasyon grafiği	56

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Beyaz, kahverengi ve bej adipoz dokunun karşılaştırılması	12
2.2. Hayvan modellerine göre FGF21'in genel özellikleri	16
3.1. BKİ değerlerine göre beslenme durumu sınıflaması	21
3.2. Bel çevresi ve bel/kalça oranına göre metabolik komplikasyon riskleri	21
3.3. PAL değerlerinin sınıflaması	23
4.1. Bireylerin cinsiyetlerine göre genel özelliklerinin dağılımı	26
4.2. Bireylerin cinsiyetlerine göre karaciğer dışı hastalıklarının dağılımı	27
4.3. Bireylerin cinsiyetlerine göre sigara ve alkol kullanma durumları	28
4.4. Bireylerin cinsiyetlerine göre genel beslenme alışkanlıkları	29
4.5. Bireylerin başlangıçta ve TBT boyunca alınan fiziksel aktivite kayıtlarına göre enerji harcamalarının ve fiziksel aktivite çeşitlerine harcadıkları sürenin ortalama ve standart sapma değerleri	30
4.6. Bireylerin başlangıçta ve TBT boyunca alınan fiziksel aktivite kayıtlarına göre PAL değerlerinin dağılımı	30
4.7. Erkeklerin başlangıçtaki ve 4. haftadaki antropometrik ölçümlerinin ortalama (x), standart sapma (SD), alt ve üst değerleri	33
4.8. Kadınların başlangıçtaki ve 4. haftadaki antropometrik ölçümlerinin ortalama, standart sapma, alt ve üst değerleri	34
4.9. Bireylerin cinsiyetlerine göre başlangıçtaki ve 4. haftadaki BKİ dağılımları	35
4.10. Bireylerin cinsiyetlerine göre başlangıçtaki ve 4. haftadaki bel, boyun çevresi ve bel/kalça oranı sınıflamalarının dağılımı	36
4.11. Bireylerin başlangıçtaki ve 4. haftadaki biyokimyasal bulgularının ortalama, standart sapma, alt ve üst değerleri	37
4.12. Bireylerin başlangıçtaki ve 4. haftadaki biyokimyasal bulgularının referans değerlere göre dağılımı	38
4.13. Bireylerin başlangıçtaki ve 4. haftadaki biyokimyasal bulgularının BKİ sınıflamalarına göre ortalama ve standart sapma değerleri	39
4.14. Erkeklerin başlangıçta ve TBT sürecinde alınan besin tüketim kayıtlarına göre günlük enerji ve makro besin ögesi alımlarının ortalama, standart sapma, alt ve üst değerleri	41
4.15. Erkeklerin başlangıçta ve TBT sürecinde alınan besin tüketim kayıtlarına göre günlük mikro besin ögesi alımlarının ortalama, standart sapma, alt ve üst değerleri	42

4.16.	Kadınların başlangıçta ve TBT sürecinde alınan besin tüketim kayıtlarına göre günlük enerji ve makro besin ögesi alımlarının ortalama, standart sapma, alt ve üst değerleri	43
4.17.	Kadınların başlangıçta ve TBT sürecinde alınan besin tüketim kayıtlarına göre günlük mikro besin ögesi alımlarının ortalama, standart sapma, alt ve üst değerleri	44
4.18.	Bireylerin TBT süresince verilen diyetin enerji ve makro besin ögesi miktarını karşılama yüzdelerinin ortalama, standart sapma, alt ve üst değerleri	46
4.19.	Bireylerin başlangıçtaki ve 4. haftadaki serum protein düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerleri	48
4.20.	Bireylerin başlangıçtaki serum proteinlerinin BKİ sınıflamalarına göre ortalama ve standart sapma değerleri	49
4.21.	Bireylerin 4. haftadaki serum proteinlerinin BKİ sınıflamalarına göre ortalama ve standart sapma değerleri	49
4.22.	Bireylerin başlangıçtaki serum proteinlerinin PAL değerlerinin sınıflamasına göre ortalama ve standart sapma değerleri	50
4.23.	Bireylerin 4. haftadaki serum proteinlerinin PAL değerlerinin sınıflamasına göre ortalama ve standart sapma değerleri	50
4.24.	Bireylerin makro besin ögesi alımları ile antropometrik ve biyokimyasal bulguları arasındaki ilişkiler	57

1. GİRİŞ

1.1. Kuramsal Yaklaşımlar

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) karaciğerde %5'in üzerinde trigliserit birikmesi olarak tanımlanmaktadır (1). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı için görüntüleme yöntemlerinde veya histolojide hepatik steatoz görülmesi ve aşırı alkol tüketimi, steatojenik ilaç kullanımı veya herediter hastalıklar gibi sekonder nedenlerin bulunmaması gerekmektedir (2). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı görülen hastaların bir kısmında steatohepatite ek olarak karaciğer hücre hasarı ve inflamasyon görülmektedir (1). Fibrozla birlikte veya fibroz olmaksızın hepatik steatoz, inflamasyon ve hepatosit hasarı görülmesi durumu non-alkolik steatohepatit (NASH) olarak adlandırılmaktadır (2). Mortalite, NASH veya fibroz varlığında önemli derecede artmaktadır (3). Karaciğer dışındaki birçok organ ve yolağı da etkileyen multisistemik bir hastalık olan NAYKH, sadece karaciğerle ilişkili morbidite ve mortaliteye neden olmamaktadır (4).

Batı ülkelerindeki kronik karaciğer hastalıklarının en yaygın nedeni olan NAYKH'nin 2030'da karaciğer transplantasyonunun en yaygın endikasyonu olması beklenmektedir (4). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı prevalansı Avrupa, Ortadoğu ve Japonya'da %20-30, Çin'de ise %15-30'dur. Yetişkin Amerikalıların üçte birinde NAYKH olduğu düşünülmektedir (5). Genel çocuk popülasyonundaki prevalans ise %7,6'dır (6). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı prevalansı ile obezite prevalansı arasında ilişki bulunmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde görülen sedanter yaşam tarzı ve Batı diyetinin yaygınlaşması NAYKH prevalansında artışa neden olmaktadır (5). Dünya genelinde kişi başına düşen gayri safi milli gelirle NAYKH prevalansı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Son yarım yüzyıldaki ekonomik gelişmeyle birlikte geleneksel besinlerin yerini daha yağlı, şekerli ve tuzlu besinlerin alması, kentleşmenin artması ve fiziksel aktivitenin azalması sonucu obezite, diyabet ve NAYKH epidemisi görülmektedir (7).

Günümüzde NAYKH/NASH için onaylı bir ilaç tedavisi bulunmamaktadır ve hayat tarzı değişikliği kritik bir rol oynamaktadır (1). Bu hastalar için geliştirilen en önemli öneriler obez veya hafif şişman kişilerde vücut ağırlığının azaltılması, dengeli

ve sağlıklı bir diyet, fiziksel aktiviteyi artırma ve alkolden ve gereksiz ilaç tedavisinden kaçınmadır (8).

İrisin, beyaz adipoz dokunun kahverengileşmesini sağlayarak enerji metabolizmasını düzenleyen, egzersizle ilişkili bir miyokindir (9). Akut ya da uzun dönemli egzersiz, iskelet kasında ve kardiyak kasta peroksizom proliferatör-aktif reseptör-gamma koaktivatör 1 alfa (PGC-1 α) ekspresyonunu arttırmakta, fibronektin domain içeren protein 5 (FNDC5) üretimini desteklemekte ve sonuçta FNDC5'ten proteolitik ayrılma ile irisin meydana gelmektedir (10). İrisin beyaz adipozitlerin yüzeyine bağlanarak ayrıştırma (uncoupling) proteini 1 (UCP-1) ekspresyonunu arttırmakta ve beyaz yağ hücrelerinin bej hücrelere dönüşümünü tetiklemektedir (11). İrisin NAYKH patojenezinde rolü olan glikoz homeostazı, insülin direnci ve obezite gibi mekanizmalarda iyileşme sağlamaktadır (12).

Fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF21), birincil olarak karaciğerden, daha az olarak da adipoz dokudan ve iskelet kasından salgılanan bir hormondur (13). Beyaz adipoz dokuda glikoz ve lipit metabolizmasında hepatokin olarak rol almaktadır (14). Fibroblast büyüme faktörü 21 hepatik lipit birikimini insülin bağımsız olarak azaltmakta, beyaz adipoz dokuda lipolizi inhibe etmekte ve dolaşımdaki serbest yağ asitlerini (SYA) azaltmaktadır. Ayrıca peroksizom proliferatör aktif reseptör α (PPAR α) ile ilişkili olarak yağ asidi β -oksidasyonunu da arttırmaktadır (15).

1.2. Amaç ve Varsayımlar

Bu çalışmanın amacı non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında fiziksel aktivite düzeyinin ve NAYKH ile uyumlu diyetin kanda hastalıkla ilişkili olan bazı biyokimyasal parametrelere, antropometrik ölçümlere ve serum irisin ve FGF21 düzeylerine etkisini incelemektir.

Çalışmanın varsayımları;

1. Beslenme ve fiziksel aktivite non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında serum irisin düzeyi ile ilişkilidir.
2. Beslenme ve fiziksel aktivite non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında serum FGF21 düzeyi ile ilişkilidir.

3. Diyet ve fiziksel aktivite non-alkolik yağlı karaciğer hastası bireylerde karaciğer enzim seviyelerini düşürür.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı basit steatozdan (hepatositlerde $\geq$ %5 yağ birikmesi) nekroinflamasyona ve fibroza ilerleyebilen bir hastalıktır (16). Çoğu hastada inflamasyon, fibroz veya doku hasarı olmayan NAYKH ya da basit steatoz görülmektedir. Ancak NAYKH'nin alt grubu olan NASH durumunda, inflamasyon, hepatositlerde balonlaşma ve çeşitli derecelerde fibroz gelişebilmektedir. İleri derece fibroz veya siroz görülen hastalar hepatoselüler karsinoma ve özafagial varis riski taşımaktadır (17).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ayrı bir metabolik hastalık olarak tanımlanmak yerine, metabolik sendromun karaciğerdeki yansıması olarak görülmektedir (18). Metabolik risk faktörleriyle, özellikle de obezite, tip 2 diyabet ve dislipidemi ile NAYKH sıkı bir ilişki göstermektedir (19).

2.1.1. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Epidemiyolojisi

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı prevalansı popülasyona, etnik kökene ve tanı yöntemine göre %6,3-33 arasında değişkenlik göstermektedir (17). Batı ülkelerinde NAYK hastalarının %20-30'unda NASH, yaklaşık %10'unda F3-F4 fibroz bulunmaktadır. Beden kütle indeksi (BKİ) $<25 \text{ kg/m}^2$ olan bireylerdeki NAYKH prevalansı yaklaşık %10'dur (20). Genel popülasyondaki NASH prevalansı ise tam olarak bilinmese de, %3-5 olduğu tahmin edilmektedir (17).

En yüksek NAYKH prevalansı 40-49 yaş arasında görülmektedir. Klinik olarak obez kişiler normal BKİ'ye sahip kişilerle karşılaştırıldığında prevalans 5 kat artmaktadır. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının NASH'e ilerlemesi tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalığa bağlı morbiditesi olanlarda daha yaygın görülmektedir (21).

2.1.2. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Patogenezi

Genetik ve epigenetik NAYKH gelişiminde kilit rol oynamaktadır. Aile çalışmaları birinci dereceden akrabalarında NAYKH olan bireylerin genel popülasyona göre çok daha yüksek risk altında olduğu göstermektedir. Son 10 yılda

yapılan çalışmalar NAYKH patolojisi ile birkaç tek nükleotit polimorfizminin ilişkili olduğunu göstermiştir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ile en güçlü ilişkiyi gösteren patatin-benzeri fosfolipaz domain içeren 3 (PNPLA3) gen varyantı I148M hidrolize trigliseritlerin ve retinil esterlerin enzimatik aktivitesinin azalması ve hepatositlerde trigliserit birikmesi ile ilişkiliyken, transmembran 6 süperailisi üyesi 2 (TM6SF2) gen varyantı E167K hepatik trigliserit içeriğini arttırmakta ve dolaşımdaki lipoproteinleri azaltmaktadır. Glikokinaz regülatorün (GCKR) yanlış anlamlı mutasyonu P446L ise, glikokinazın fruktoz-6-fosfata yanıt verme yeteneğini azaltmakta ve hepatik glikoz alımına neden olmaktadır. Ayrıca serum glikoz ve insülin seviyelerini düşürüp malonil Co-A'yı arttırarak, malonil Co-A'nın hepatik lipogenezde substrat olarak kullanılmasını sağlamakta, yağ asidi β -oksidasyonunu bloke etmekte ve hepatik yağ birikimine neden olmaktadır (22, 23).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının kompleks bir patogenezi bulunmaktadır. En çok obezite, insülin direnci, diyabet, karaciğer nekroinflamasyonu ve pro- ve anti-inflamatuvar sitokin/adipokinlerde dengesizlik ile ilişki gösterdiği düşünülmektedir (24). Hastalığın patogenezindeki potansiyel mekanizmaları açıklayan 'çoklu vuruş hipotezi'ne göre diyet alışkanlıkları, çevresel ve genetik faktörler insülin direnci oluşumuna ve adipozit proliferasyonu ile birlikte obeziteye sebep olabilmekte, intestinal mikrobiyomu değiştirebilmektedir. İnsülin direnci steatoz/NASH gelişiminde kilit noktalardan biridir ve artmış hepatik de novo lipogenez (DNL), adipoz dokudan lipoliz inhibisyonunun bozulması ve karaciğere yağ asidi akışının artması ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca adipokinlerin ve inflamatuvar sitokinlerin üretimini ve sekresyonunu değiştirerek adipoz doku disfonksiyonuna yol açabilmektedir (25).

Karaciğerde yağ asidi birikimi, aşırı besin alımını takiben periferik lipoliz yoluyla (serbest yağ asidi) ve glikozdan yağ asidi sentezlenen kompleks bir yolak olan DNL'nin artması ile olmaktadır. Karaciğerde serbest yağ asidi alım hızı serum yağ asidi konsantrasyonuna ve hepatositlerin yağ asidi alabilmesine göre değişmektedir. Yağ asidi alımına esas olarak dahil olan yağ asidi taşıyıcı proteinler (FATP) ve yağ asidi translokaz NAYKH'de fazla eksprese edilmektedir (26). Non-alkolik steatohepatit patogenezi için geliştirilen 'aşırı substrat yüklemesi lipotoksik karaciğer hasarı (SOLLI)' modeline göre, patogenezdaki anormalliklerin

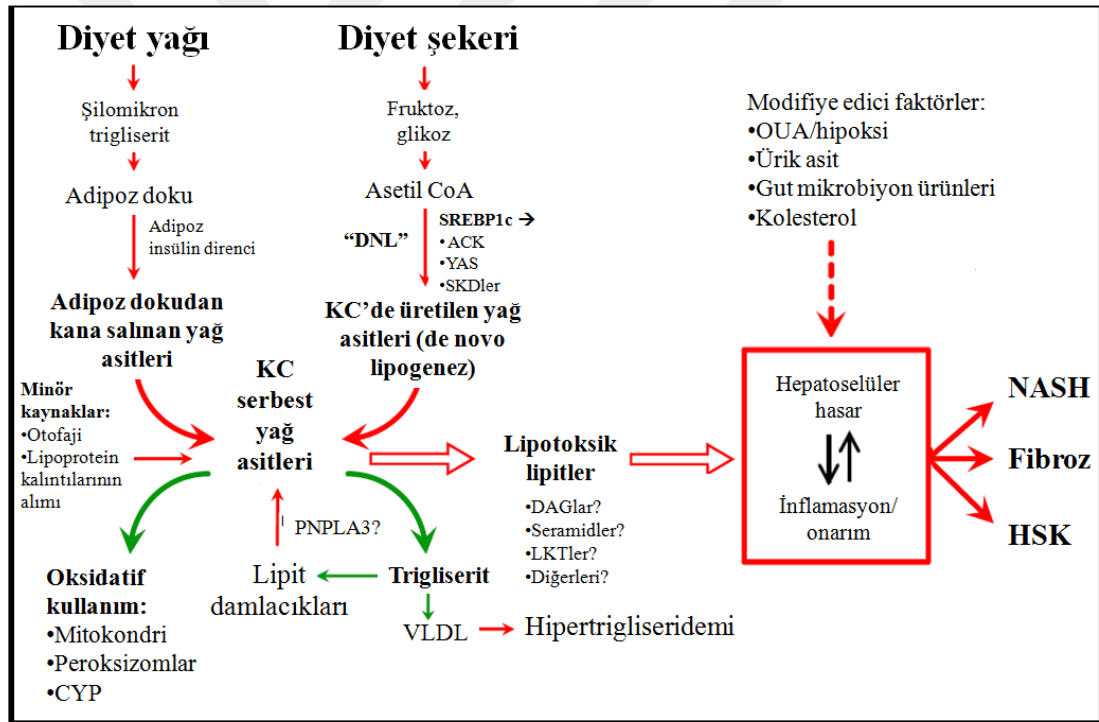
sebebi diyetle aşırı karbonhidrat ve yağ alımıdır. Bu modele göre, karbonhidrat, de novo lipogenez ve ekspresyonu transkripsiyon faktörü sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 1c (SREBP-1c) tarafından düzenlenen enzimler yoluyla yağ asitlerine dönüştürülür. Karaciğerdeki yağ asitleri mitokondride oksidasyona uğrar veya tekrar trigliseride çevrilerek çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) olarak kana salınır. Karbonhidrat ve yağın aşırı alımıyla birlikte yağ asidi kullanım yollarının bozulması diaçilgliseroller, seramidler, lipofosfotidil kolin türleri gibi lipotoksik maddelerin oluşmasına ve endoplazmik retikulum stresi, mitokondriyal disfonksiyon, hepatoselüler hasar, inflamasyon ve NASH'de görülen histolojik fenotipe neden olan apoptozise neden olmaktadır. Şekil 2.1.'de SOLLI modelinin şematik anlatımı özetlenmektedir (27).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında görülen intrahepatik lipit birikimi, tüm vücutta lipolizin, karaciğerde serbest yağ asitleri alımının ve VLDL'nin artması gibi lipit metabolizması anormalliklerine yol açabilmektedir. Lipit metabolizmasındaki bu değişikliklerin sinyal yollarını etkileyen leptin, adiponektin, resistin, visfatin ve retinol bağlayıcı protein - 4 (RBP-4) gibi adipokinlerin üretiminde anormallik görülmesi ile de bağlantısı bulunmaktadır (16).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı/non-alkolik steatohepatit karaciğer dışı hastalıklara da neden olmaktadır. NAYKH ile iskemik kalp hastalıkları, obstrüktif uyku apnesi ve kolorektal neoplazi arasında da ilişki olduğunu gösterilmiştir (20).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı patogenezinde rol aldığı düşünülen faktörlerden biri de intestinal mikrobiyotadır. Disbiyoz 5 farklı durum üzerinden steatohepatite ve fibroza neden olabilmektedir. Birinci durumda disbiyoz nedeniyle kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) peptit YY'nin (PYY) ve glukagon-benzeri peptit-1'in (GLP-1) salınmasına neden olmaktadır. Ayrıca KZYA karaciğerde adenosin monofosfat aktive protein kinazı (AMPK) inhibe etmekte ve β -oksidasyonun azalmasıyla hepatik SYA birikimi görülmektedir. İkinci olarak, disbiyoz açlıkla indüklenen adipoz faktör (FIAF) sekresyonunu inhibe etmekte ve dolaşımdaki şilomikronlardan ve VLDL'den trigliseridin serbest bırakılmasından sorumlu olan endotelial lipoprotein lipaz (LPL) inhibe olmaktadır. Dolaşımdaki FIAF düzeyinin azalması, karbonhidrata yanıtı element bağlayıcı protein (ChREBP) ve SREBP-1c hepatik lipojenik enzimlerin transaktivasyonu ile sonuçlanmakta ve adipozitlerde ve

karaciğerde trigliserit birikimi görülmektedir. Üçüncü olarak, lipopolisakkarit (LPS) üretimi, endotelial hücrelerde Toll-benzeri reseptör (TLR) 4'ü, dendritik hücrelerde ise TLR9'u aktive ederek inflamazomları ve proinflamatuvar sitokinleri indüklemektedir. Lipopolisakkaritler ayrıca Kupffer hücrelerini ve karaciğer uydu hücrelerini direkt olarak etkileyerek steatohepatitin fibroza dönmesine neden olmaktadır. Dördüncü etki mekanizması disbiyoz durumunda endojen alkol üretiminin ve sıkı bağlantıların (tight junctions) bozulmasıyla intestinal geçirgenliğin artması üzerindendir. Bu durumda endotoksinler ve etanol direkt olarak karaciğere etki etmektedir. Son olarak ise, intestinal mikrobiyota diyetle alınan fosfatidilkolini koline ve hepatotoksik trimetilamine dönüştürerek diyet kolininin kullanılabilirliğini azaltır ve karaciğerde VLDL atımını inhibe ederek steatozu uyarır (28, 29).



Şekil 2.1. NASH patogenezinde aşırı substrat yüklemesi lipotoksik hasarı (SOLI) modeli (27) ACK, asetil-koenzim A karboksilaz; CYP, sitokrom P450; DNL, de novo lipogenez; HSK, hepatoselüler karsinoma; LKT, lizofosfatidil kolon türleri; OUA, obstrüktif uyku apnesi; PNPLA3, patatin benzeri fosfolipaz domain içeren 3; SKD, steroil koenzim-A desaturaz; VLDL, çok düşük dansiteli lipoprotein; YAS, yağ asidi sentetaz.

2.1.3. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Tanı

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısının konulabilmesi için hepatik virüs enfeksiyonları, steatojenik ilaç kullanımı ya da hereditör hastalıkların dışlanmış olması ve alkol tüketiminin erkeklerde ≤ 30 g/gün, kadınlarda ise ≤ 20 g/gün olması gerekmektedir (30). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı genellikle karaciğer dışı nedenlerle karaciğer biyokimyasal testlerinde anormallik görülmesi ile ortaya çıkmaktadır. Basit steatoz görülen hastaların %50'sinde, ileri derece NAYKH görülen hastaların ise %80'inde karaciğer enzim seviyeleri yüksek seyretmektedir. Serum aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri genelde 1,5-4 kat yükselmekte, nadiren de normal sınırın 10 katına çıkmaktadır. Gama glutamil transpeptidaz (GGT) ve alkalen fosfataz (ALP) seviyeleri yükselebile de, NAYKH'ye bağlı siroz dışında serum protrombin zamanı, bilirubin düzeyi ve serum albümin düzeyi normaldir. NAYK hastalarının %30-50'sinde hiperglisemi ve dislipidemi görülebilmektedir. Laboratuvar bulguları ve klinik bulgular hastalığın ciddiyeti ile korelasyon göstermemektedir (31). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında bilgisayarlı tomografide, karaciğer dansitesinde düşüklükle birlikte hepatomegali görülmektedir. Karaciğerin histolojik incelenmesinde ise, makro veziküler steatoz, orta derecede lobular ve portal inflamasyon ve farklı derecelerde fibroz görülebilmektedir (32).

Karaciğer enzimlerinde yükselme olan asemptomatik hastaların taranmasında en yaygın kullanılan yöntem ultrasonografidir. Karaciğer yağlanması ultrasonografik bulguları arasında hepatomegali, karaciğer parankimasının ekojenitesinde diffüz artış ve vasküler küntleşme bulunmaktadır (18). Son yıllarda NAYKH tanısının konmasında, büyük popülasyonlarda karaciğer biyopsisinin kısıtlılıklarından dolayı, serum biyomarkerlarının ölçülmesi ve ultrason-bazlı elastografi teknikleri gibi invaziv olmayan yöntemlerin kullanılabileceği söylenmektedir (33), ancak karaciğer biyopsisinin otoriteler tarafından zorunlu olarak görüldüğü, klinik değerlendirmeye ek olarak yapılan biyopsinin hastalığın histolojik modelinin değerlendirilmesinde kullanılan NAYKH Aktivite Skoru (NAS) ve Steatoz-Aktivite-Fibroz (SAF) Skoru gibi skorlarda kullanıldığı ve biyopsi ile fibroz derecesinin doğru olarak belirlendiği de savunulmaktadır (34).

2.1.4. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Tedavi

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı tedavisinde altın standart hedeflenen ağırlığa ulaşılan kadar tıbbi beslenme tedavisi ile aşamalı olarak ağırlık kaybetmek ve fiziksel aktiviteyi artırarak karaciğer enzim düzeylerini ve karaciğer yağ miktarını azaltmak, insülin duyarlılığını iyileştirmek ve hepatik fibroz ve inflamasyon seviyesini düşürmektir (35). Ağırlık kaybı NAYKH tedavisinde ilk sırada gelmektedir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastaları genellikle yüksek enerji, karbonhidrat ve yağ içeren diyetler tüketmektedir. Yaşam tarzı değişikliği ile birlikte %7-10 ağırlık kaybı karaciğer steatozunu ve fibrozu azaltmakta, NASH'in remisyona girmesini sağlamaktadır (16, 36). Ağırlık kaybının $\geq$ %5 olması steatoz ve kardiyovasküler değişkenlerde iyileşme sağlarken, $\geq$ %7 ağırlık kaybında NASH durumundaki histolojik bulgulara azalma görülmektedir. Düzenli olarak orta yoğunlukta aerobik egzersiz yapılması da tüm vücutta lipit oksidasyonunu ve kardiyometabolik risk profilini iyileştirmekte ve NAYK hastalarını diyabet gelişiminden koruyabilmektedir (37). Sedanter olarak geçirilen sürenin azaltılması da egzersizle eşit öneme sahiptir (38). Ancak hastaların yalnızca <%50'si yaşam tarzı değişikliğini kalıcı hale getirebilmektedir (37).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının diyet tedavisinde karbonhidrat, şeker ve doymuş/trans yağ asitlerinin azaltılması önerilmekte, özellikle omega-3 yağ asitleri ve E vitamini olmak üzere çoğu vitamin ve minerale dikkat edilmesi vurgulanmaktadır (35). Diyetin bileşimi ve yağ asitlerinin türü yağ asidi sentezinde etkili olan genlerin ekspresyonunu doğrudan etkileyerek hepatik DNL üzerinde etkili olmaktadır. Hayvan modellerinde çoklu doymamış yağ asitleri SREBP-1c'yi azaltırken, doymuş yağ asitleri ekspresyonunu stimüle etmektedir (39).

Yüksek antioksidan ve lif içeriği, dengeli bir lipit profili ve düşük miktarda basit şeker içeriği ile karakterize olan Akdeniz diyetinin, NAYKH tedavisi için optimal olduğu düşünülmektedir (40). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalarında yapılan çalışmalarda Akdeniz diyetine uyum arttıkça insülin direnci, steatoz ve steatohepatitin azaldığı, NASH hastalarında Akdeniz diyetine uyumun basit steatoz görülen hastalardan daha düşük olduğu görülmüştür (41).

Fruktoz NAYKH gelişiminin primer nedeni olmasa da, popülasyon bazında fruktoz alımının azaltılmasının, epideminin önlenmesinde önemli olabileceği

düşünülmektedir (42). Sükroz, glikoz ve fruktozdan gelen enerjinin toplam enerjinin %20'sinden fazlası olması durumunda açlık plazma trigliseritleri, özellikle de VLDL lipoproteinleri artmaktadır. Ayrıca sükroz ve fruktoz postprandiyal trigliserit düzeyini de arttırabilmektedir. Amerikan Kalp Derneği diyetle eklenmiş şeker alımının total enerji alımının %10'unu geçmemesini önermektedir. Eklenmiş şeker için günlük üst sınır kadınlarda 25 g, erkeklerde 36 g'dır (43). Ancak Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010 verilerine göre 31-50 yaş grubu için kadınlarda günlük şeker tüketimi 21,0 g, bal, reçel, pekmez vb. şekerli besin tüketimi 9,2 g'dır. Erkeklerde ise, günlük şeker tüketimi 27,9 g, bal, reçel, pekmez vb. şekerli besin tüketimi 9,2 g'dır (44).

E vitamini intrinsik apoptotik yolları bloke ederek ve oksidatif strese karşı koruyarak karaciğer hasarına karşı koruma sağlamaktadır (45). E vitamini NAYKH tedavisinde Birleşik Devletler'de %70, Fransa'da %31, Romanya'da %78 oranında kullanılmaktadır (46). Ancak uzun dönem yüksek dozda E vitamini kullanılması prostat kanseri riski ve mortalitede artışla ilişkili olduğundan dolayı bu konuda çelişkiler bulunmaktadır (47). Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği (AASLD), diyabetik NASH hastalarına, karaciğer biyopsisi yapılmadan tanı alan NAYK hastalarına ve NASH sirozu veya kriptojenik sirozu (bariz bir etiyojisi olmayan siroz) bulunanlara E vitaminini önermemektedir (2).

Omega-3 yağ asitlerinin PPAR'lar, SREPB-1c ve ChREBP gibi transkripsiyon faktörleri üzerinde etkili olduğu ve NAYKH tedavisinde yarar sağlayabileceği düşünülmektedir (48). Sistemik inflamasyon ve NASH parametreleri açısından tüm omega-3 yağ asitleri aynı etkiyi göstermemektedir. Eikosapentaenoik asidin (EPA), dokosaheksaenoik aside (DHA) in vivo dönüşümü etkili bir biçimde gerçekleşmediğinden steatoz, inflamasyon ve fibroz gibi NASH göstergeleri için DHA'nın EPA'ya üstünlüğü bulunmaktadır (49).

2.2. İrisin

İsmi Yunan mitolojisindeki haber taşımakla görevli Tanrıça İris'ten alan irisin ilk olarak 2012 yılında Boström ve ark. tarafından tanımlanmıştır (50). İrisin 112 aminoasit içeren, 12 kDa ağırlığında bir proteindir (51).

Birçok hücrede enerji metabolizması ve mitokondriyal biyogenez ile ilişkili süreçlerde etkili bir transkripsiyonel koaktivatör olan peroksizom proliferatör-aktive reseptör γ (PPAR γ) koaktivatör-1 α (PGC1 α) egzersizle birlikte kaslardan indüklenmekte ve muskuler distrofiye ve denervasyona bağlı muskuler atrofiye direnç, anjiyogenez ve kas lifi tipi değişimi gibi yararlar sağlamaktadır (50).

PGC1 α , kaslardan fibronektin tip 3 domain içeren protein 5 (FNDC5) gen ekspresyonunu stimüle etmektedir (50). İrisinin öncüsü, *Fndc5* geninin kodladığı, beyin ile iskelet kasından eksprese edilen FNDC5 transmembran proteindir. FNDC5'ten hücre membranı düzeyindeki proteolitik ayrılmayla irisin meydana gelmektedir (52). İrisin salgılandıktan sonra adipoz dokuya sinyal göndermekte ve kahverengi benzeri (bej) adipoz doku oluşumunu desteklemektedir (53).

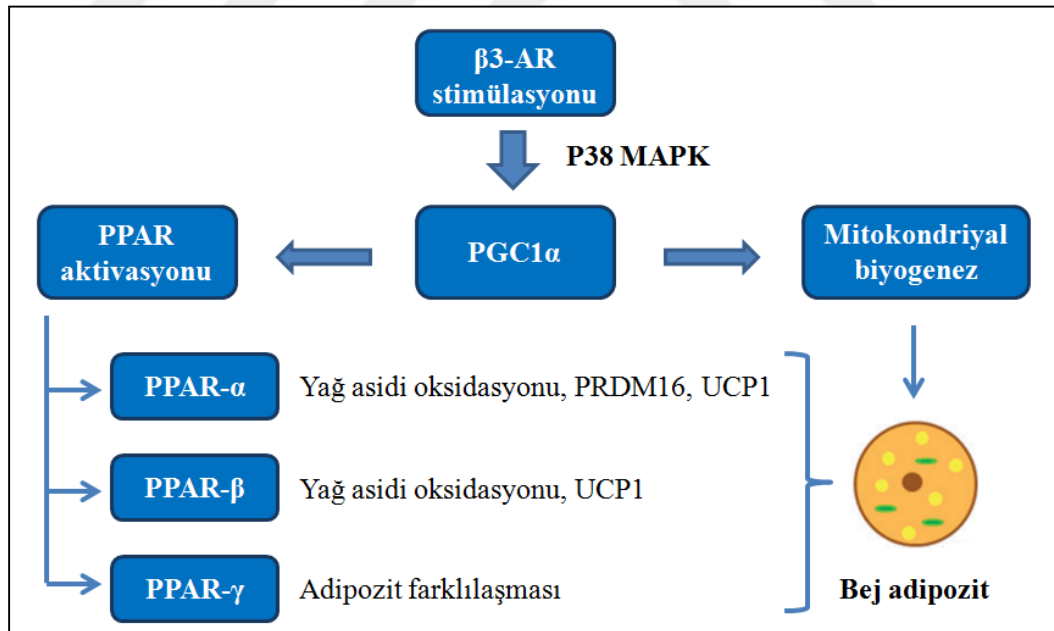
Beyaz adipoz doku enerji depolarken, UCP1 içeren çok sayıda mitokondri ile karakterize olan kahverengi adipoz doku termogenezin düzenlenmesine aracılık etmekte ve vücut ısısının korunmasına katkı sağlamaktadır (54). Tablo 2.1.'de beyaz, kahverengi ve bej adipoz dokunun karşılaştırılması görülmektedir (55).

Termogenez yolağında bulunan ana reseptör beta-3 adrenerjik reseptördür (β -3AR). P38 mitojen-aktive protein kinaz (p38 MAPK) aktive edici transkripsiyon faktörü 2 (ATF-2)'yi stimüle eder ve PGC1 α transkripsiyonunu sağlar (55). Soğuğa maruziyetle birlikte fare iskelet kasında ve kahverengi adipoz dokusunda PGC1 α mRNA ekspresyonu ve UCP1 regülasyonu artmaktadır. FNDC5 adipozitlerde UCP1 protein ekspresyonunu arttırırken, kahverengi adipoz dokuda görülene benzer şekilde yüksek mitokondri yoğunluğu sağlamaktadır (56). Ayrıca kahverengi adipoz dokudaki Elov13, Cox7a ve Otop1 gibi genlerin regülasyonunu arttırırken, beyaz adipoz dokudan leptin üretimini de azaltmaktadır (51). Şekil 2.2.'de termogenez ve adipozitlerin kahverengileşmesi ile ilişkili yollar şematize edilmiştir (55).

Tablo 2.1. Beyaz, kahverengi ve bej adipoz dokunun karşılaştırılması (55).

	Beyaz Adipoz Doku	Kahverengi Adipoz Doku	Bej Adipoz Doku
Köken	Myf5- hücreleri	Myf5+ hücreleri	Myf5- hücreleri (farklılaşma yoluyla)
Fonksiyon	Enerji depolaması ve endokrin doku	Termogenez ve endokrin doku	Adaptif termogenez (uyaran altında)
Fenotip	Beyaz yağ fenotipi	Kahverengi yağ fenotipi	Uyaran altında kahverengi yağ fenotipi edinebilen beyaz yağ fenotipi
Mitokondri	Düşük	Bol	Mevcut (stimulasyon sırasında)
UCP1 ekspresyonu	Yok	Mevcut	Mevcut (uyaran altında)
Protein markerları	LPL, leptin, adiponektin	PGC1 α , PRDM16	CD137, PRDM16, Tmem26

CD137, farklılaşma kümesi 137; LPL, lipoprotein lipaz; Myf5, miyojenik regülatör faktör 5; PGC1 α , peroksizom proliferatör aktive reseptör γ koaktivatör 1 α ; PRDM16, PRD1-BF-1-RIZ1 homolog domain protein içeren protein-16; Tmem26, transmembran protein 26; UCP1, ayrıştırma proteini 1.

**Şekil 2.2.** Termogenez ve adipozit kahverengileşmesi ile ilişkili yollar (55)
PRDM16, PRD1-BF-1-RIZ1 homolog domain protein içeren protein-16; UCP1, ayrıştırma proteini.

İrisin kana iskelet kası, adipoz doku, kalp kası, böbrek, karaciğer, akciğer, mide, dil, rektum, beyin, optik sinir gibi birçok bölgeden salgılanmaktadır. Ayrıca insan serebrospinal sıvısında, anne sütünde ve tükürükte de bulunmaktadır (56). Ancak irisin sentezi majör olarak iskelet kası, kalp kası ve adipoz dokuda gerçekleşmektedir (51). İrisin, miyotüplerdeki çok sayıda pro-miyojenik ve egzersize yanıtı genin ekspresyonunu indüklemektedir. Farelere enjekte edildiğinde protein sentezini arttırarak ve uydu hücreleri aktive ederek anlamlı derecede hipertrofi sağlaması irisinin pro-miyojenik rolü olabileceğini düşündürmektedir (52).

İrisinin hepatik steatoz gelişimine ve NASH'in ilerlemesine karşı koruyucu olabileceği ileri sürülmektedir (57). İrisin ekspresyonu hepatik yıldız hücrelerin aktivasyonuna paralel olarak artmaktadır ve irisin tedavisi ile de aktive hepatik yıldız hücrelerdeki fibrojenik markerlarda artış görülmektedir. İrisin safra kesesinde de yüksek miktarda bulunduğundan hepatobilier sistemin irisin klirensinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (52).

Çalışmalar NAYKH'de irisin düzeyleri ile ilgili çelişkili sonuçlar göstermektedir. Zhang ve ark. (58) tarafından yapılan bir çalışmada yüksek intrahepatik trigliserit içeriği düşük irisin düzeyleri ile ilişkili bulunurken, Polyzos ve ark. (59) tarafından yapılan başka bir çalışmada irisin düzeylerinin NAYK hastalarında portal inflamasyon ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir.

2.3. Fibroblast Büyüme Faktörü - 21

Fibroblast büyüme faktörlerinin 21'inci olan FGF21 ilk olarak 2000 yılında fare embriyosunda tanımlanmıştır (60). 2005 yılında ise, obez ve diyabetik farelerde hipoglisemiye veya ağırlık kazanımına neden olmadan plazma glikoz ve trigliserit düzeylerini normale yakın seviyelere getirdiği tespit edilmiştir (61). FGF21 ekspresyonu başlıca karaciğer ve adipoz dokuda gerçekleşmektedir. Ancak pankreas, iskelet kası, kalp, böbrekler ve testislerden da az miktarda eksprese edilmektedir (62).

FGF21 sinyalizasyonu klasik intraselüler FGF reseptör (FGFR) sinyal yolağını kullanmaktadır. Ancak diğer FGF'lerin aksine FGF21 direkt olarak FGFR'ye bağlanmamakta, FGFR ko-reseptörü olan ve karaciğer, yağ dokusu ve

santral sinir sisteminden fazla miktarda eksprese edilen transmembran reseptör β -Klotho ile fonksiyon göstermektedir (63).

FGF21 normal şartlarda en çok karaciğerden eksprese edilse de, hücrel stres durumunda bazı memeli dokularından da eksprese edilebilmektedir. Ayrıca dokuları stresten korumak amacıyla karaciğer ve adipoz dokudan strese bağlı salgılandığında, adiponektin ve kortikosteron salgılanmasını stimüle edebilmektedir. Entegre stres yanıtı (ISR) yolağındaki stres kinazlar, ATF4 transkripsiyon faktörünü aktive etmekte ve FGF21 ekspresyonu uyarılmaktadır. FGF21'in metabolik ekspresyonu ise bu durumun aksine PPAR α ve diğer bazı transkripsiyon faktörleri ile düzenlenmektedir. *FGF21* geninin metabolik ve strese bağlı aktivasyonu farklı mekanizmalarla gerçekleşse de, her iki durumu da AMPK aktivasyonu ile birlikte FGFR1/ β -klotho reseptör sinyalizasyonu kontrol etmektedir (64).

Fibroblast büyüme faktörü 21 birçok fizyolojik ve patojenik olayda rol oynayan pleiotropik bir düzenleyicidir (65). FGF21 açlık ve beslenme durumunda glikoz ve lipid metabolizmasının kontrolünde kritik rol oynamaktadır. Ayrıca, termogenez sürecini iyileştirerek soğuğa maruz kalındığında vücut sıcaklığının korunmasında etkili olmakta, obezite, diyabet, karaciğer hastalıkları, kas atrofisi ve böbrek hastalıkları gibi hastalıkların patogeneze ve tedavisine dahil olmaktadır (66). Diğer hormonların aksine, birçok fizyolojik değişiklikte tüm organizmanın adaptasyonunu sağlayan sistemik bir peptid hormon olan FGF21, sadece tek bir organa etki etmemekte ya da tek bir fizyolojik süreçte etkili olmamaktadır. Çevresel uyaranlara ve üretildiği bölgeye bağlı olarak klasik bir endokrin hormon olarak veya otokrin faktör olarak fonksiyon göstermektedir. Tablo 2.2.'de FGF21 ile ilgili hayvan modellerinden elde edilen bilgilere genel bir bakış sunulmaktadır (67).

Soğuk gibi çevresel stres faktörleri, açlık, malnütrisyon, yüksek yağlı diyet, obezite ve aminoasit eksikliği gibi beslenmeye bağlı faktörler, otofaji eksikliği, mitokondriyal DNA mutasyonları ve metformin gibi mitokondriyal stres faktörleri ve egzersiz karaciğer, iskelet kası, beyaz adipoz doku ve kahverengi adipoz dokudan FGF21 ekspresyonunu arttırmaktadır. Bunun sonucunda bu stres faktörlerine adaptasyon için termogenez, adipoz dokularda kahverengileşme, lipoliz, glikoz alımı, insülin salınımı, ketogenez, kemik kaybı ve yağ asidi oksidasyonu artmakta, yağ

asidi sentezi ise azalmaktadır (68). FGF21 saatler içerisinde glikoz düşürücü etkisini göstermektedir (69).



Tablo 2.2. Hayvan modellerine göre FGF21'in genel özellikleri (67).

Doku	Uyaran	Transkripsiyonel faktörler	Sinyal	Hedef doku	Etki
Karaciğer	Açlık, ketojenik diyet, MCD diyeti, şükroz, aminoasit yetersizliği	PPAR α , ChREBP, FXR, ATF4	Endokrin, parakrin?	Karaciğer, adipoz doku, kalp, beyin	↑ SYA oksidasyonu, ↑ inflamasyon, ↑ ayrıştırma, ↓ kardiyak hipertrofi, ↑ glikoz toleransı, ↑ enerji harcaması, ↓ verimlilik
KAD	Soğuğa maruziyet	ATF2	Otokrin, parakrin	BAD	↑ Ayrıştırma
IBAD	Soğuğa maruziyet	ATF2	Otokrin, parakrin	IBAD	↑ Ayrıştırma
Gonadal	TZD, açlık sonrası	PPAR γ	Otokrin, parakrin	Gonadal BAD	↑ Adipozit farklılaşması ve büyümesi
BAD	serbest beslenme				
Kas	Miyopati, oksidatif stres	ATF4	Endokrin	Adipoz doku	↑ Ayrıştırma
Pankreas	Pankreatit	MIST1	Otokrin, parakrin	Pankreatik asiner doku	↓ İnflamasyon, ↑ adacık hücrelerin sağ kalımı
Kalp	Kardiyomiyopati	MYoD/ATF2	Otokrin, endokrin	Kalp	↓ Kardiyak hipertrofi, ↓ oksidatif stres

ATF, aktive edici transkripsiyon faktörü; BAD, beyaz adipoz doku; ChREBP, karbonhidrata yanıtı element bağlayıcı protein; FXR, farnesoid x reseptör; IBAD, inguinal beyaz adipoz doku; KAD, kahverengi adipoz doku; MCD diyeti, metionin-kolin yetersiz diyet; MIST1, kas-bağırsak-mide ekspresyonu 1; MYoD, miyojenik farklılaşma antijeni, PPAR, peroksizom proliferatör aktive reseptör; SYA, serbest yağ asidi; TZD, tiazolidindion.

Soğuğa maruziyetle birlikte, sempatik sinir sistemi, adipozit yüzeyindeki $\beta 3$ -adrenerjik reseptörleri uyaran katekolaminleri salgılayarak kahverengi yağ dokusunu aktive etmektedir. FGF21 enjeksiyonu ile kahverengi yağ dokusu miktarında ve UCP1 ekspresyonunda artış görülmektedir. FGF21'in ağırlık kaybı etkisinin UCP1 gen ekspresyonu durdurulmuş farelerde de devam etmesi bu etkinin kahverengi yağ dokusu aktivasyonundan bağımsız olduğunu düşündürmektedir (63).

Obezite ile ilişkili metabolik bozukluk durumlarında sistemik olarak FGF21 uygulanması ağırlık kaybını tetiklemekte, kan glikoz ve trigliserit düzeylerini düşürmekte, insülin direncini iyileştirmekte, kahverengi adipozitlerin sayısını arttırmakta ve β hücre fonksiyonlarını ve miktarını korumaktadır (65). FGF21 insülin duyarlılığı üzerindeki akut etkisini adipoz dokuyu uyarak sağlamaktadır. Ancak enerji harcamasını arttırmadaki ve vücut ağırlığını azaltmadaki kronik etkisini santral sinir sisteminin termogenezi uyarmasıyla adipoz doku dışındaki dokular üzerinden gerçekleştirdiği düşünülmektedir (70).

3. BİREYLER VE YÖNTEM

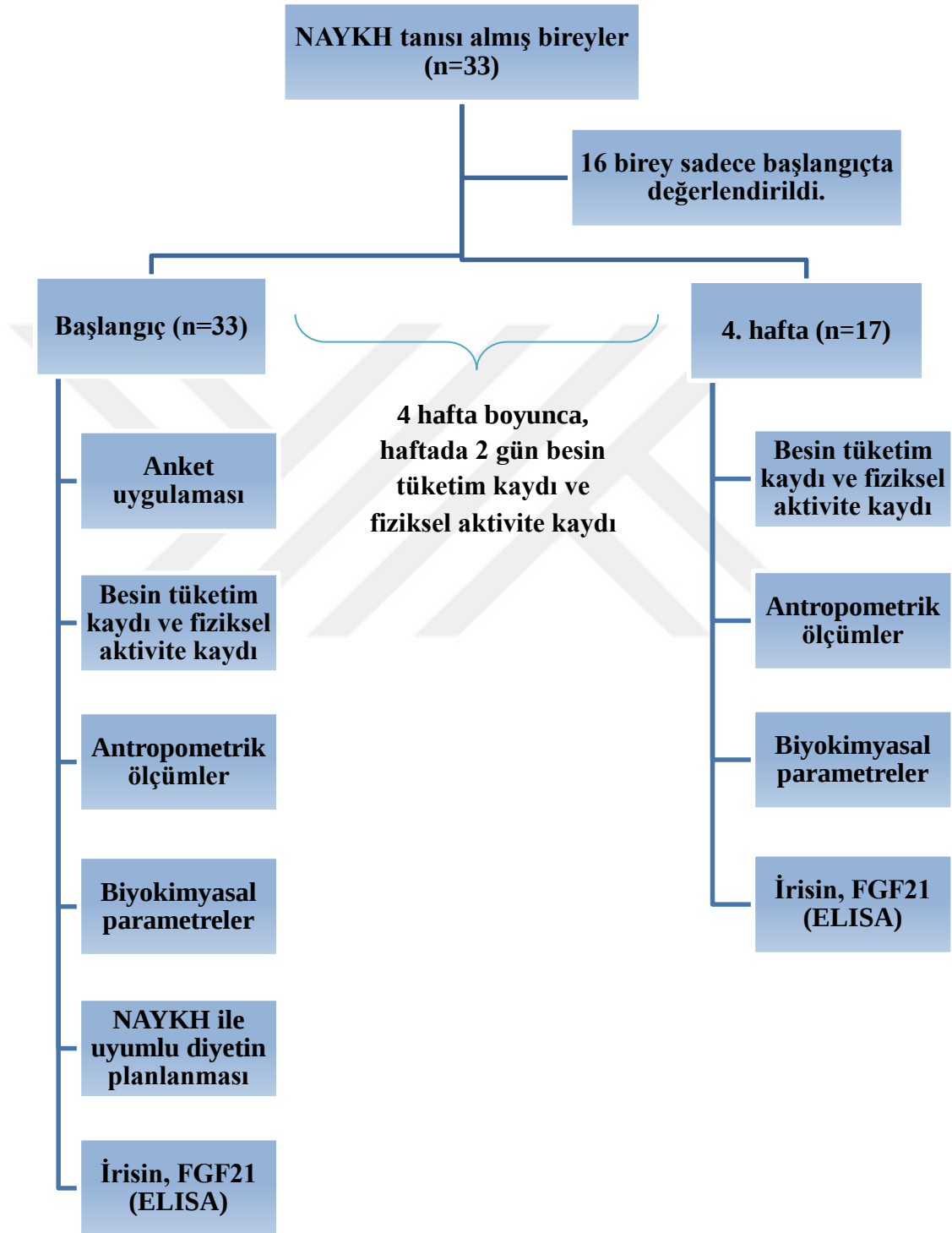
3.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Araştırmaya Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Bölümü'ne başvurmuş, gerekli muayeneler ve testler sonucunda NAYKH tanısı almış, 19-64 yaş aralığındaki, sedanter 17 kadın ve 16 erkek olmak üzere 33 birey dahil edilmiştir. Abdominal veya bariyatrik cerrahi geçirmiş olma, otoimmün hastalık bulundurma, virütik hepatit hastalık bulundurma, mental hastalık bulundurma ve gebelik dışlama kriteri olarak kabul edilmiştir. Bireylerin kişisel beyanına dayalı olarak, herhangi bir diyet uygulayan veya fiziksel olarak aktif olduğunu belirten bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir. Kasım 2016 – Aralık 2017 tarihlerinde yürütülen çalışmaya dahil edilen bireylere anket uygulanması, tıbbi beslenme tedavisinin planlanması, antropometrik ölçümler ve kan örneklerinde serum proteinlerinin çalışılması Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü'nde gerçekleştirilmiştir.

3.2. Araştırmanın Genel Özellikleri

Araştırma kriterlerine uygun olan bireyler çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra gönüllülük esasına dayalı olarak araştırmacıya yönlendirilmiştir. Bireyler aydınlatılmış onam formunu (EK – 1) imzaladıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir. Başlangıçta bireylerden kan örneği alınmış, antropometrik ölçümler yapılmış ve hastalıklarına uygun tıbbi beslenme tedavisi planlanmıştır. Bireylerden 4 hafta boyunca, haftada 2 gün besin tüketim kaydı ve fiziksel aktivite kaydı tutması istenmiş ve kaydın nasıl tutulacağı anlatılmıştır. Besin tüketim kayıtlarının ve fiziksel aktivite kayıtlarının aynı güne ait olmasına dikkat edilmiştir. Kayıtlar 4 hafta boyunca telefonla toplanmıştır. Bireyler 4 hafta sonrasında kontrole çağırılmış ve tekrar kan alınarak antropometrik ölçümler tekrarlanmıştır. Araştırmaya katılan 33 kişiden 16'sı 4 haftalık diyet programına uyum sağlayamadığı için, başlangıç ve 4. hafta parametrelerinin karşılaştırılması, 4 haftalık tıbbi beslenme tedavisini tamamlayan 9 erkek ve 8 kadın olmak üzere toplam 17 kişi üzerinden yapılmıştır. Şekil 3.1.'de çalışmanın akış şeması görülmektedir.

Bu araştırma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 16969557-878 sayı, 2016/17 toplantı no ve GO 16/540-02 karar no ile etik açıdan uygun bulunarak onaylanmıştır (EK-2).



Şekil 3.1. Çalışmanın akış şeması.

3.3. Verilerin Toplanması

Tüm katılımcılara başlangıçta 6 bölümden oluşan anket formu yüz yüze olarak uygulanmıştır (EK-3). Uygulanan anket genel bilgiler, beslenme ve fiziksel aktivite durumuna dair bilgiler, sigara ve alkol alışkanlığı, antropometrik ölçümler, 24 saatlik geriye dönük besin tüketim kaydı ve fiziksel aktivite kayıt formu bölümlerinden oluşmaktadır.

3.3.1. Genel Bilgiler

Bireylerin yaşı, cinsiyeti, medeni durumu, eğitim durumu, mesleği, hekim tarafından tanısı konmuş olan hastalıkları, hastalık varsa kontrol parametresi olarak hastalığa uygun diyet yapma durumu, diyetin türü ve diyeti öneren kişi sorgulanmıştır. Ayrıca, bireylerin sigara içme durumu, sigarayı bırakanlar ve halen içenler için sigara içme süresi ve sayısı ile birlikte alkol tüketme durumu ve tüketenler için tüketilen alkolün türü ve miktarı sorgulanmıştır.

3.3.2. Beslenme ve Fiziksel Aktivite Alışkanlıklarına Dair Bilgiler

Bu bölümde bireylerin günlük olarak tükettikleri ana ve ara öğün sayısı, ana öğünleri atlama durumu, ev dışında yemek yeme sıklığı ve sedanterlik için kontrol parametresi olarak düzenli fiziksel aktivite yapma durumu sorgulanmıştır.

3.3.3. Antropometrik Ölçümler

Başlangıçta tüm bireylerin vücut ağırlığı, boy uzunluğu, bel çevresi, kalça çevresi, boyun çevresi, vücut yağ oranı ve miktarı, yağsız vücut dokusu miktarı ve total vücut suyu miktarı ölçülmüştür. Boy uzunluğu dışındaki tüm antropometrik ölçümler 4. haftada tekrarlanmıştır. Antropometrik ölçümlerin tamamı araştırmacı tarafından yapılmıştır.

Vücut ağırlığı, vücut yağı, yağsız vücut dokusu ve total vücut suyu bioelektrik impedans yöntemi ile TANITA TBF 215 kullanılarak ölçülmüştür. Kıyafetler için vücut ağırlığından 0,7 kg düşürülmüştür. Bireylerin ölçümden önceki 10-12 saat herhangi bir yiyecek veya içecek tüketmemelerine, ölçüm sırasında

üzerlerinde metal veya kalp pili bulunmamasına, ölçümden önceki 24 saat boyunca alkol almamalarına dikkat edilmiştir.

Boy uzunluğu ayaklar yan yana ve baş Frankfort düzleminde iken stadiometre ile ölçülmüştür. Bel çevresi en alt kaburga kemiği ile krista iliak arasındaki orta noktanın çevresinden, kalça çevresi en yüksek noktanın çevresinden ölçülmüştür (71). Boyun çevresi krikoid kartilajın altından, servikal omurganın ortasından ölçülmüştür (72). Çevre ölçümlerinde 1 mm duyarlıklı esnemez mezür kullanılmıştır.

Kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle beden kütle indeksi (BKİ) (73), bel çevresinin kalça çevresine bölünmesiyle ise bel/kalça oranı hesaplanmıştır. Tablo 3.1.'de BKİ değerlendirilmesinde kullanılan WHO sınıflaması görülmektedir (73).

Tablo 3.1. BKİ değerlerine göre beslenme durumu sınıflaması (73).

BKİ (kg/m ²)	Beslenme Durumu
<18	Zayıf
18,5-24,9	Normal
25-29,9	Hafif şişman
30.0-34,9	Obez; I. Derece
≥35,0	Obez; II. derece ve üzeri

Tablo 3.2.'de bel çevresi ve bel/kalça oranı için kesim noktaları ve metabolik komplikasyon riskleri görülmektedir (74).

Tablo 3.2. Bel çevresi ve bel/kalça oranına göre metabolik komplikasyon riskleri (74).

	Kesim noktası	Komplikasyon riski
Bel çevresi		
Erkek	>94 cm	Risk
	>102 cm	Yüksek risk
Kadın	>80 cm	Risk
	>88 cm	Yüksek risk
Bel/kalça oranı		
Erkek	≥0.90	Yüksek risk
Kadın	≥0.85	Yüksek risk

Boyun çevresinin erkeklerde >37 cm, kadınlarda >34 cm olması kardiyovasküler hastalık riski için bir gösterge olarak kabul edilmiştir (72).

Bazal metabolizma hızının (BMH) hesaplanmasında WHO/FAO/UNU formülü kullanılmıştır (75). BMH, vücut ağırlığı yerine BKİ'nin <30 kg/m² olması halinde ideal ağırlık (Formül 3.1.), BKİ'nin ≥ 30 kg/m² olması halinde ise düzeltilmiş ağırlık (Formül 3.2.) konularak Formül 3.3.'ün çözülmesi ile elde edilmiştir (76).

$$\text{İdeal BKİ (kg/m}^2\text{)} * \text{Boy uzunluğu (cm)} \quad (3.1.)$$

$$(\text{Vücut ağırlığı} - \text{İdeal ağırlık}) * 0,25 + \text{İdeal ağırlık} \quad (3.2.)$$

$$\text{Erkek,} \quad (3.3.)$$

$$18-30 \text{ yaş: } 15,057 * \text{Vücut ağırlığı} + 692,2$$

$$30-60 \text{ yaş: } 11,472 * \text{Vücut ağırlığı} + 873,1$$

$$>60 \text{ yaş: } 11,711 * \text{Vücut ağırlığı} + 587,7$$

Kadın,

$$18-30 \text{ yaş: } 14,818 * \text{Vücut ağırlığı} + 486,6$$

$$30-60 \text{ yaş: } 8,126 * \text{Vücut ağırlığı} + 845,6$$

$$>60 \text{ yaş: } 9,082 * \text{Vücut ağırlığı} + 658,5$$

3.3.4. 24 Saatlik Geriye Dönük Besin Tüketim Kaydı

Bireylerin başlangıçtaki besleme durumlarını saptamak amacıyla 24 saatlik geriye dönük besin tüketim kaydı alınmıştır. Besin tüketim kaydının alınmasında Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu'ndan yararlanılmıştır (77). Yemeklerin içeriklerinin belirlenmesinde ise, standart yemek tarifeleri kullanılmıştır (78, 79).

3.3.5. Fiziksel Aktivite Kayıt Formu

Bireylerin başlangıçtaki fiziksel aktivite durumlarını saptamak amacıyla bir önceki günün 24 saatini kapsayan fiziksel aktivite kayıt formu kullanılmış ve bireyin faaliyetleri 15 dakikalık aralıklarla belirlenmiştir. Alınan fiziksel aktivite kayıtlarına göre Formül 3.4.'ün çözülmesi ile bireylerin toplam enerji harcaması (TEH) (kkal/gün) hesaplanmıştır (75). Formül 3.5.'in çözülmesiyle ise, bireylerin fiziksel aktivite düzeyi (PAL) elde edilmiştir. PAL değerlerinin sınıflaması Tablo 3.3.'te görülmektedir (75).

Fiziksel aktivite oranı (PAR) değeri*Ortalama süre (dk/gün)*BMH (dk) (3.4.)
 Toplam enerji harcaması(kkal/gün) / Bazal metabolizma hızı (kkal/gün) (3.5.)

Tablo 3.3. PAL değerlerinin sınıflaması (75).

PAL değeri	Fiziksel Aktivite Durumu
1,40-1,69	Sedanter
1,70-1,99	Orta derecede aktif
2,00-2,40	Yüksek derecede aktif

3.3.6. Biyokimyasal Bulgular

Başlangıçtaki tüm bireylerden ve 4 hafta sonra kontrole gelen bireylerden 10-12 saat açlık sonrası kan örnekleri toplanmıştır. Ayrıca kanların bir kısmı santrifüj edilip analizlere kadar -80°C’de saklanmıştır. Hasta dosyalarından NAYKH’ye özgü biyokimyasal bulgulardan alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), gamaglutamiltransferaz (GGT), total bilirubin, direkt bilirubin ve açlık plazma glikozu bakılmıştır. Biyokimyasal bulguların değerlendirilmesinde Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı’nın referans değer aralıkları kullanılmıştır (EK-4).

3.3.7. Serum Proteinleri

Toplanan kanların bir kısmı santrifüj edilip analizlere kadar -80°C’de saklanmıştır. Serum örneklerinde, ELISA yöntemiyle, kitlerin prosedürlerine uygun olarak irisin (Elabscience Biotechnology, ABD, Katalog E-EL-H2254) ve FGF-21 (Boster Biological Technology, Pleasanton CA, ABD, Katalog # EK0994) çalışılmıştır (EK-5). Serum örneklerinin analizleri Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü laboratuvarlarında, araştırmacı tarafından yapılmıştır.

İrisin

+4°C’de çözdürülen kan serum örnekleri 2000 rpm’de 20 saniye santrifüj edilmiştir. 30 mL konsantre yıkama tamponu distile su ile dilüe edilerek 750 mL yıkama tamponu hazırlanmıştır. 2000 rpm’de 1 dakika santrifüj edilen standarda 1,0

mL referans standart dilüenti eklenmiş ve standardın tamamen çözünmesi sağlanmıştır. Seri dilüsyon ile 10 ng/mL, 5 ng/mL, 2,5 ng/mL, 1,25 ng/mL, 0,63 ng/mL, 0,32 ng/mL ve 0,16 ng/mL'lik standartlar hazırlanmıştır. Standartlar ve serum örnekleri duplike olarak, her kuyuda 100 µL olacak şekilde ELISA kit plakasına yüklenmiştir. Plaka üzeri kapatılarak 37°C'de 90 dk inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrasında kuyuların içleri boşaltılarak, her bir kuyuya, stok solüsyondan dilüe edilen 100 µL biyotinlenmiş antikor çalışma solüsyonu eklenmiştir. Plakanın üzeri kapatılarak 37°C'de 1 saat inkübe edilmiştir. Plakadaki solüsyon boşaltılarak her kuyu 350 µL yıkama tamponu ile yıkanmıştır. Yıkama aşaması 3 kez tekrarlandıktan sonra, her kuyuya konsantre solüsyondan dilüe edilen 100 µL HRP (yaban turpu peroksidaz) konjuge çalışma solüsyonu eklenmiştir. Plakanın üzeri kapatılarak 37°C'de 30 dk inkübe edilmiştir. Plakadaki solüsyon boşaltılıp, yıkama aşaması 5 kez tekrarlanmıştır. Sonrasında her kuyuya 90 µL substrat belirteci eklenmiştir. Plakanın üzeri kapatılıp 37°C'de 15 dk inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrasında 50 µL durdurma solüsyonu eklenmiş ve 450 nm'ye ayarlanmış mikro-plaka okuyucuda örneklerin optik yoğunluğu belirlenmiştir.

FGF-21

+4°C'de çözdürülen kan serum örnekleri 2000 rpm'de 20 saniye santrifüj edilmiştir. 2000 rpm'de 1 dakika santrifüj edilen 0,2 mL standarda 0,8 mL örnek dilüent tamponu eklenmiş ve standardın tamamen çözünmesi sağlanmıştır. Seri dilüsyon ile 2000 pg/mL, 1000 pg/mL, 500 pg/mL, 250 pg/mL, 125 pg/mL, 62,5 pg/mL, 31,25 pg/mL'lik standartlar hazırlanmıştır. Kuyulara duplike olarak 0,1 mL standart veya 0,1 mL serum örneği yüklendikten sonra üzeri kapatılıp 37°C'de 90 dk inkübe edilmiştir. Plakanın içindekiler boşaltıldıktan sonra her bir kuyuya 0,1 mL biyotinlenmiş anti-insan FGF21 antikor çalışma solüsyonu eklenmiştir. Plakanın üzeri tekrar kapatılarak 37°C'de 60 dk inkübe edilmiştir. Plakanın içindeki solüsyon boşaltılarak 0,01M PBS ile 3 kez yıkama yapılmıştır. Yıkama sonrası her bir kuyuya 0,1 mL ABC çalışma solüsyonu eklenip üzeri kapatılarak 37°C'de 30 dk inkübe edilmiştir. Sonrasında solüsyon boşaltılarak 0,01M PBS ile 5 kez yıkama yapılmıştır. 90 µL TMB renk verici ajan eklendikten sonra 37°C'de 20 dk inkübe edilmiştir. Her kuyuya 0,1 mL TMB durdurucu solüsyon eklendikten sonra absorbans değeri 450 nm olan mikro-plaka okuyucuda örneklerin optik yoğunluğu belirlenmiştir.

3.4. Tıbbi Beslenme Tedavisi

Bireylerin hesaplanan BMH değerleri ve fiziksel aktivite durumları göz önünde bulundurularak toplam enerji harcamaları hesaplanmıştır (Bkz. Formül 3.3-3.4.). Diyet enerjisi, ağırlığı normalin üzerinde olan bireylerde toplam enerji harcamasının 150-200 kkal altı olacak şekilde belirlenmiştir. Diyetin makro besin örüntüsü enerjinin %55-60'ı karbonhidrat, %12-15'i protein, %20-25'i yağdan gelecek şekilde düzenlenmiştir. Bireylere doymuş yağ alımını kısıtlama, işlenmiş/paketli ürünlerden, alkolden, hazır meşrubatlardan, gazlı/şekerli içeceklerden, fazla miktarda şeker ve yağ içeren tatlılardan ve sofr şekerinden kaçınma gibi NAYKH'de uyulması gereken diyet ilkeleri anlatılmıştır.

3.5. Verilerin Değerlendirilmesi

Verilerin istatistiksel analizlerinin yapılmasında Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket Programı (SPSS) versiyon 25'ten yararlanılmıştır. Tanımlayıcı veriler ortalama ($\bar{x}$), standart sapma (SD), alt ve üst değerler, sayı (S) ve yüzde (%) ile ifade edilmiştir. Dağılımın normalitesi Levene's test ile değerlendirilmiştir. İki bağımsız grubun verilerinin ortalamalarının karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t-testi, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında ANOVA ve post-hoc testleri uygulanmıştır. Post-hoc testleri varyasyonların normal olduğu durumlarda LSD, normal olmadığı durumlarda ise Games Howell testi ile değerlendirilmiştir. Nominal verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi uygulanmıştır. Veriler arasındaki korelasyon analizlerinde Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p değeri %95 güven aralığında <0,05 olarak kabul edilmiştir. Besin tüketim kayıtlarının değerlendirilmesinde Beslenme Bilgi Sistemi (BeBiS) versiyon 7.1 kullanılmış ve bireylerin günlük enerji ve besin ögesi alımları belirlenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Bireylerin Genel Özellikleri

Çalışmaya NAYKH tanısı almış, 19-64 yaş aralığındaki 16 erkek ve 17 kadın olmak üzere toplam 33 kişi gönüllü olarak dahil edilmiştir. Bireylerin genel özellikleri Tablo 4.1.'de görülmektedir. Çalışmaya katılan erkeklerin yaş ortalaması $42,9 \pm 11,39$ yıl, kadınların ise $47,2 \pm 9,28$ yıldır. Her iki cinsiyette de bireylerin tamamına yakınının evli olduğu görülmektedir. Erkeklerin yarısı lise mezunuyken kadınların %58,8'i ilkokul mezunudur. Erkeklerin %31,3'ü emekli, kadınların %70,5'i ev hanımıdır. Bireylerin yaşı ve medeni durumu cinsiyetler arasında anlamlı farklılık göstermezken, eğitim durumunda anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,006$).

Tablo 4.1. Bireylerin cinsiyetlerine göre genel özelliklerinin dağılımı.

	Erkek (n=16)		Kadın (n=17)		P
Yaş (yıl) ($\bar{x} \pm SD$)	42,9 $\pm$ 11,39		47,2 $\pm$ 9,28		>0,05 ^a
Medeni durum	S	%	S	%	
Evli	15	93,8	15	88,2	
Bekar	1	6,2	2	11,8	
					>0,05 ^b
Eğitim durumu	S	%	S	%	
İlkokul mezunu	4	25,0	10	58,8	
Ortaokul mezunu	-	-	4	23,5	
Lise mezunu	8	50,0	2	11,7	
Üniversite mezunu	3	18,8	1	3,0	
Lisansüstü mezunu	1	6,2	-	-	
					0,006 ^{b,*}
Meslek	S	%	S	%	
Ev hanımı	-	-	12	70,5	
Serbest meslek	4	25,0	2	11,8	
Memur	2	12,5	1	5,9	
Ücretli	4	25,0	1	5,9	
Emekli	5	31,3	-	-	
İşçi	1	6,2	-	-	
Öğrenci	-	-	1	5,9	

^a t testi

^b Ki-kare testi

* $p < 0,05$

Tamamı NAYKH tanısı almış olan katılımcılarda karaciğer dışı hastalık görülme oranı erkeklerde %50,0, kadınlarda %82,4 olarak bulunmuştur. Erkeklerde NAYKH ile birlikte en sık görülen hastalıklar kardiyovasküler hastalıklar ve ülser/gastrit/reflü iken, kadınlarda kardiyovasküler hastalıklar ve diyabettir. Kadınlarda NAYKH dışında bir hastalığa sahip olma oranı ($p=0,049$), diyabet görülme oranı ($p=0,006$) ve kas-iskelet hastalıkları görülme oranı ($p=0,039$) erkeklerden anlamlı olarak daha yüksekken, diğer hastalıklar açısından cinsiyetler arasında farklılık görülmemiştir. Tablo 4.2.'de bireylerin sahip oldukları hastalıkların cinsiyetlere göre dağılımı görülmektedir.

Tablo 4.2. Bireylerin cinsiyetlerine göre karaciğer dışı hastalıklarının dağılımı.

Hastalık Durumu	Erkek (n=16)				Kadın (n=17)				p ^a
	Var		Yok		Var		Yok		
	S	%	S	%	S	%	S	%	
Toplam hastalık durumu	8	50,0	8	50,0	14	82,4	3	17,6	0,049*
Kardiyovasküler hastalıklar	4	25,0	12	75,0	7	41,2	10	58,8	>0,05
Tip 2 diyabet	-	-	16	100,0	8	47,1	9	52,9	0,006*
Ülser/gastrit/reflü	4	25,0	12	75,0	3	17,6	14	82,4	>0,05
Anemi	1	6,2	15	93,8	2	11,8	15	88,2	>0,05
Kas-iskelet sistemi hastalıkları	-	-	16	100,0	3	17,6	14	82,4	0,039*
Hipotiroidi	2	12,5	14	87,5	1	5,9	16	94,1	>0,05
Alerji/astım	1	6,2	15	93,8	1	5,9	16	94,1	>0,05

^a Ki-kare testi

* $p<0,05$

Tablo 4.3.'te bireylerin sigara ve alkol kullanma durumları görülmektedir. Erkeklerin yarısına yakını, kadınların ise çoğu hiç sigara içmemiştir. Kadınlar arasında alkol kullanan birey bulunmazken, erkeklerde alkol kullanma oranı %18,8 olarak görülmüştür. Ancak alkol kullanan bireylerin hiçbirinin günlük alkol alımı NAYKH tanısı almalarını engelleyecek düzeyde değildir.

Tablo 4.3. Bireylerin cinsiyetlerine göre sigara ve alkol kullanma durumları.

Sigara ve Alkol Kullanma Durumu	Erkek (n=16)		Kadın (n=17)		P
Sigara içme durumu	S	%	S	%	
Hiç içmedim	7	43,7	14	82,3	
İçtim bıraktım	3	18,8	1	5,9	
Halen içiyorum	6	37,5	2	11,8	
					>0,05 ^a
Günde içilen sigara sayısı* ($\bar{x}\pm SD$)	19,3 $\pm$ 11,86		11,5 $\pm$ 12,02		>0,05 ^b
Toplam sigara içme süresi *(yıl) ($\bar{x}\pm SD$)	15,7 $\pm$ 15,00		11,0 $\pm$ 12,73		>0,05 ^b
Alkol kullanma durumu	S	%	S	%	
Hayır	13	81,2	17	100,0	
Evet	3	18,8	-	-	
					>0,05 ^a

^aKi-kare testi^bt testi

*Sadece sigara içen bireylerin değerleri dahil edilmiştir.

4.2. Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları ve Fiziksel Aktivite Durumları

Tablo 4.4.'te bireylerin genel beslenme alışkanlıkları görülmektedir. Tüketilen ana ve ara öğün sayısı cinsiyetler arasında farklılık göstermemektedir. Erkeklerde ana öğünleri bazen atladıklarını belirtenler %43,7 iken her zaman atladıklarını belirtenler %25,0'tir. Kadınlarda ise ana öğünleri bazen atlama oranı %17,6, her zaman atlama oranı %41,2'dir. Hem erkeklerde hem de kadınlarda en sık atlanan öğün öğle öğünü olurken, akşam öğününün hiç atlanmadığı görülmüştür. Ana ve ara öğün sayıları, öğün atlama durumları, atlanan öğünler ve ev dışında yeme sıklıkları her iki cinsiyet için de benzerdir.

Tablo 4.4. Bireylerin cinsiyetlerine göre genel beslenme alışkanlıkları.

Beslenme Alışkanlıkları	Erkek (n=16)		Kadın (n=17)		P
Ana öğün sayısı ($\bar{x} \pm SD$)	2,6 $\pm$ 0,50		2,5 $\pm$ 0,51		>0,05 ^a
Ara öğün sayısı ($\bar{x} \pm SD$)	1,2 $\pm$ 0,91		1,3 $\pm$ 0,77		>0,05 ^a
Öğün atlama durumu	S	%	S	%	
Hayır	5	31,3	7	41,2	
Bazen	7	43,7	3	17,6	
Evet	4	25,0	7	41,2	
					>0,05 ^b
Atlanan öğünler	S	%	S	%	
Sabah	4	36,4	3	30,0	
Öğle	7	63,6	7	70,0	
					>0,05 ^b
Ev dışında yeme sıklığı	S	%	S	%	
Her gün	6	37,4	1	5,9	
Haftada 1-6 kez	5	31,3	3	17,6	
15 günde 1 veya daha az kez	2	12,5	8	47,1	
Hiçbir zaman	3	18,8	5	29,4	
					>0,05 ^b

^at testi^bKi-kare testi

Tablo 4.5.'te bireylerden 4 hafta boyunca alınan fiziksel aktivite kayıtlarına göre enerji harcamaları ve fiziksel aktivite çeşitlerine harcadıkları süre, Tablo 4.6.'da ise, bireylerin PAL değerine göre sınıflamaları görülmektedir. Başlangıçta bireylerin en çok vakit ayırdıkları fiziksel aktivite oturarak yapılan işler olurken TBT boyunca alınan kayıtlara göre en çok vakit harcanan fiziksel aktivite uyku olmuştur. Başlangıçta oturarak yapılan işlere ayrılan süre TBT boyunca ayrılan süreden fazla olurken ($p=0,006$), TBT boyunca uzanarak yapılan işlere ayrılan süre de başlangıçtan daha yüksek ($p=0,006$) bulunmuştur. Diğer aktivitelere ayrılan süreler arasında ise fark gözlenmemiştir. PAL değerlerine göre başlangıçta erkeklerin %62,5'i kadınların ise %43,8'i sedanter bulunmuştur. TBT boyunca ise erkeklerin tamamı sedanterken, kadınlardaki sedanterlik oranı %37,5'e düşmüştür. Ancak enerji harcaması veya PAL değerlerinin sınıflanması açısından başlangıç ve TBT süreci arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Tablo 4.5. Bireylerin başlangıçta ve TBT boyunca alınan fiziksel aktivite kayıtlarına göre enerji harcamalarının ve fiziksel aktivite çeşitlerine harcadıkları sürenin ortalama ve standart sapma değerleri.

	Başlangıç ($\bar{x} \pm SD$) (n=32) ^a	TBT sonrası ^b ($\bar{x} \pm SD$) (n=15)	p ^c
Enerji harcaması (kkal/gün)			
Erkek	2790,0±258,54	2639,9±276,95	>0,05
Kadın	2335,9±174,15	2284,2±150,60	>0,05
Fiziksel aktivite çeşidi (dk)			
Uyku	465,9±97,13	497,0±63,01	>0,05
Uzanarak yapılan işler	69,8±105,83	254,1±185,11	0,006*
Oturarak yapılan işler	623,4±238,09	367,8±185,71	0,006*
Ayakta yapılan hafif aktiviteler	258,8±161,78	266,7±148,95	>0,05
Ayakta yapılan orta aktiviteler	21,1±34,47	31,4±51,64	>0,05
Ayakta yapılan ağır aktiviteler	0,0±0,00	8,0±19,39	>0,05
Hafif egzersiz/spor faaliyetleri	0,9±5,30	10,1±21,33	>0,05
Orta egzersiz/spor faaliyetleri	0,00±0,00	0,0±0,00	>0,05
Ağır egzersiz/spor faaliyetleri	0,0±0,00	4,8±11,94	>0,05

^a Başlangıçta 1 kişinin fiziksel aktivite kaydı alınamamıştır.

^b 4 hafta boyunca alınan kayıtların ortalaması verilmiştir.

^c Eşleştirilmiş t testi 15 kişi üzerinden yapılmıştır.

*p<0,05

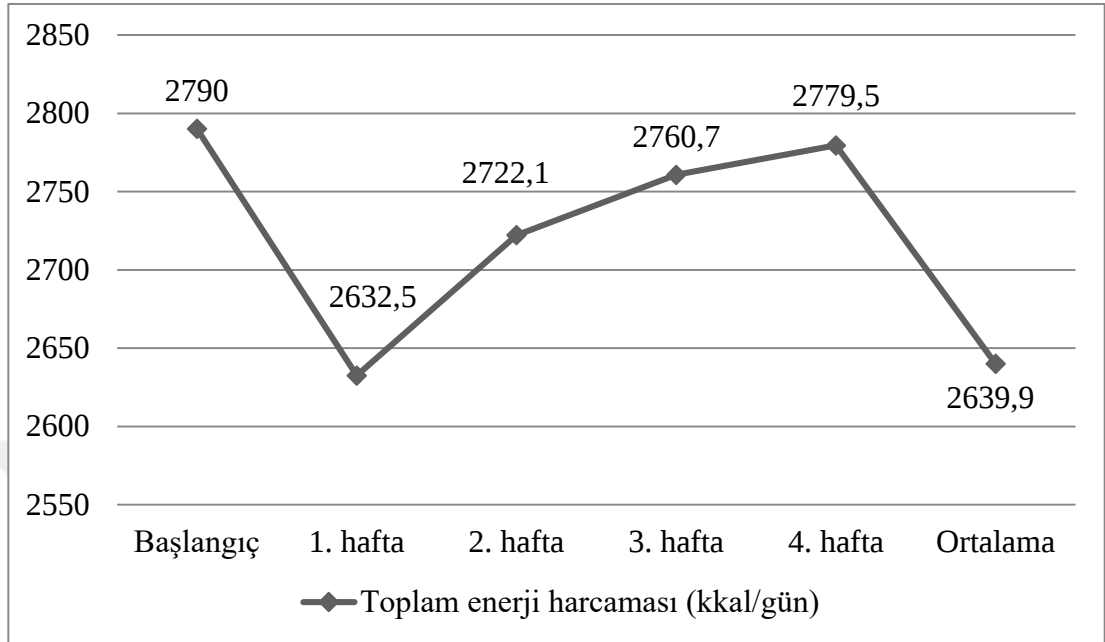
Tablo 4.6. Bireylerin başlangıçta ve TBT boyunca alınan fiziksel aktivite kayıtlarına göre PAL değerlerinin dağılımı.

	Erkek				Kadın			
	Başlangıç (n=16)		TBT sonrası ^a (n=7)		Başlangıç (n=16)		TBT sonrası ^a (n=8)	
PAL sınıflaması	S	%	S	%	S	%	S	%
Sedanter	10	62,5	7	100,0	7	43,8	3	37,5
Orta aktif	6	37,5	-	-	9	56,2	5	62,5
Toplam	16	100,0	7	100,0	16	100,0	8	100,0

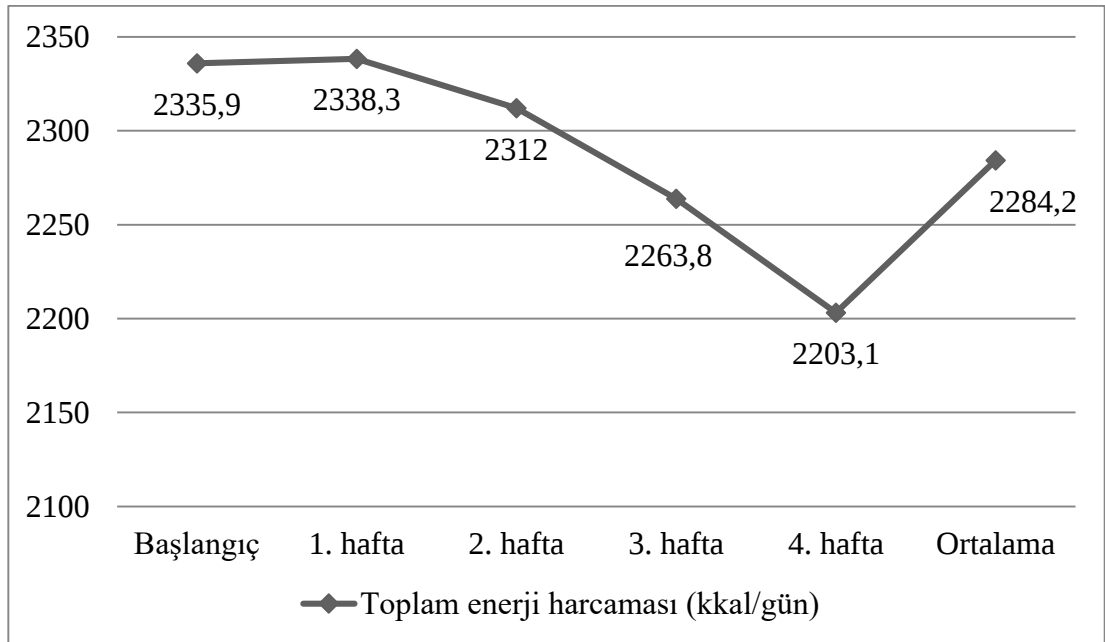
^a 4 hafta boyunca alınan kayıtların ortalaması verilmiştir.

Şekil 4.1.'de erkeklerin, Şekil 4.2.'de kadınların fiziksel aktivite kayıtlarına göre harcadıkları enerjinin haftalara göre değişimi görülmektedir. Toplam enerji

harcaması, her iki cinsiyette de haftalar arasında farklılık göstermemiştir. Bireylerin toplam enerji harcamaları haftalık olarak Ek Tablo 1.'de verilmiştir (Bkz. EK-6).



Şekil 4.1. Erkeklerin fiziksel aktivite kayıtlarına göre toplam enerji harcamalarının haftalara göre değişimi.



Şekil 4.2. Kadınların fiziksel aktivite kayıtlarına göre toplam enerji harcamalarının haftalara göre değişimi.

4.3. Bireylerin Antropometrik Ölçümleri

Tablo 4.7.'de erkeklerin, Tablo 4.8.'de ise, kadınların antropometrik ölçümlerinin ortalama ve standart sapma değerleri görülmektedir. Erkeklerin beden kütle indeksi başlangıçta $31,5 \pm 4,92 \text{ kg/m}^2$ iken 4 haftalık TBT sonucunda $30,5 \pm 4,51 \text{ kg/m}^2$ olmuştur. Kadınların beden kütle indeksi ise başlangıçta $33,6 \pm 3,31 \text{ kg/m}^2$, 4. haftada $32,8 \pm 3,43 \text{ kg/m}^2$ olarak bulunmuştur. 4 haftalık TBT sonucunda kadınların vücut ağırlığında ($p=0,019$) ve BKİ'sinde ($p=0,017$) anlamlı azalma görülürken, erkeklerde vücut ağırlığında ($p=0,001$), BKİ'de ($p=0,001$), bel çevresinde ($p=0,001$), boyun çevresinde ($p=0,008$), vücut yağ oranında ($p=0,006$) ve vücut yağ miktarında ($p=0,001$) anlamlı azalma görülmüştür.

Tablo 4.9.'da bireylerin başlangıçtaki ve 4. haftadaki BKİ değerlerine göre sınıflamaları görülmektedir. Başlangıçta erkeklerin %43,7'si I. derece obezken, %25,0'i II. derece ve üzerinde obezdir. Kadınlarda ise I. derece obez olma oranı %58,8 iken, II. derece ve üzerinde obez olma oranı %35,3 olarak görülmüştür. 4. haftada ise, erkeklerin yarısından fazlası hafif şişman grubundayken, kadınların çoğunluğu I. derece obezdir. Hem başlangıçta hem de 4. hafta BKİ dağılımlarında cinsiyetler arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Tablo 4.7. Erkeklerin başlangıçtaki ve 4. haftadaki antropometrik ölçümlerinin ortalama ($\bar{x}$), standart sapma (SD), alt ve üst değerleri.

Antropometrik Ölçümler	Erkek			
	Başlangıç (n=16)		4. hafta (n=9)	
	$\bar{x} \pm SD$	Alt-Üst	$\bar{x} \pm SD$	Alt-Üst
Vücut ağırlığı (kg)	87,6 $\pm$ 13,96	61,1-110,1	84,7 $\pm$ 12,90	60,0-105,1
Beden kütle indeksi (kg/m ²)	31,5 $\pm$ 4,92	24,8-40,4	30,49 $\pm$ 4,51	24,3-38,6
Bel çevresi (cm)	106,2 $\pm$ 12,38	84,0-125,0	102,0 $\pm$ 11,42	81,0-121,0
Kalça çevresi (cm)	109,6 $\pm$ 7,73	96,0-121,0	107,7 $\pm$ 7,08	95,5-120,5
Bel/kalça oranı	0,97 $\pm$ 0,56	0,88-1,07	0,95 $\pm$ 0,73	0,85-1,11
Boyun çevresi (cm)	43,4 $\pm$ 3,51	38,0-49,0	42,0 $\pm$ 3,19	37,5-47,0
Vücut yağ oranı (%)	31,5 $\pm$ 5,45	24,6-39,6	29,8 $\pm$ 6,22	23,0-39,0
Vücut yağ miktarı (kg)	28,2 $\pm$ 8,90	15,5-43,6	25,9 $\pm$ 9,02	13,8-41,0
Yağsız vücut kütlesi (kg)	59,4 $\pm$ 6,11	45,6-66,5	58,9 $\pm$ 5,35	46,2-64,1

^a Eşleştirilmiş t testi 9 kişi üzerinden yapılmıştır.

*p<0,05

Tablo 4.8. Kadınların başlangıçtaki ve 4. haftadaki antropometrik ölçümlerinin ortalama, standart sapma, alt ve üst değerleri.

Antropometrik Ölçümler	Kadın				
	Başlangıç (n=17)		4. hafta (n=8)		
	$\bar{x} \pm SD$	Alt-Üst	$\bar{x} \pm SD$	Alt-Üst	p^a
Vücut ağırlığı (kg)	80,2 $\pm$ 7,90	71,2-92,2	78,2 $\pm$ 8,11	68,9-88,5	0,019*
Beden kütle indeksi (kg/m ²)	33,6 $\pm$ 3,31	30,1-39,7	32,8 $\pm$ 3,43	28,3-37,8	0,017*
Bel çevresi (cm)	100,4 $\pm$ 7,48	90,0-111,0	97,9 $\pm$ 6,98	86,0-108,0	>0,05
Kalça çevresi (cm)	116,4 $\pm$ 6,05	107,0-126,0	115,8 $\pm$ 6,97	106,0-124,0	>0,05
Bel/kalça oranı	0,86 $\pm$ 0,04	0,80-0,92	0,85 $\pm$ 0,03	0,81-0,90	>0,05
Boyun çevresi (cm)	37,5 $\pm$ 2,46	34,5-43,0	36,8 $\pm$ 1,73	34,0-40,0	>0,05
Vücut yağ oranı (%)	42,5 $\pm$ 3,35	38,8-49,0	41,2 $\pm$ 3,79	37,1-47,3	>0,05
Vücut yağ miktarı (kg)	34,2 $\pm$ 5,87	27,6-45,2	32,4 $\pm$ 6,03	26,9-41,6	0,044*
Yağsız vücut kütlesi (kg)	46,0 $\pm$ 2,94	43,2-52,4	45,7 $\pm$ 3,11	41,8-51,5	>0,05

^a Eşleştirilmiş t testi 8 kişi üzerinden yapılmıştır.

*p<0,05

Tablo 4.9. Bireylerin cinsiyetlerine göre başlangıçtaki ve 4. haftadaki BKİ dağılımları.

BKİ Sınıflaması	Başlangıç (n=33)				4. hafta (n=17) ^a			
	Erkek (n=16)		Kadın (n=17)		Erkek (n=9)		Kadın (n=8)	
	S	%	S	%	S	%	S	%
Hafif şişman	5	31,3	1	5,9	6	66,7	1	12,5
Obez; I. derece	7	43,7	10	58,8	2	22,2	5	62,5
Obez; II. derece ve üzeri	4	25,0	6	35,3	1	11,1	2	25,0
<i>p</i> >0,05 ^b				<i>p</i> >0,05 ^b				

^a 17 kişi üzerinden hesaplanmıştır.

^b Ki-kare testi

Tablo 4.10.'da bireylerin antropometrik özelliklerinin sınıflamalarının dağılımı verilmiştir. Başlangıçta bel ve boyun çevresi ve bel/kalça oranı açısından bireylerin büyük çoğunluğunun risk altında olduğu görülmektedir. Boyun çevresi ve bel/kalça oranı dağılımı açısından cinsiyetler arasında fark görülmezken, bel çevresinde hem başlangıçta ($p=0,017$) hem de 4. haftada ($p=0,043$) anlamlı fark vardır.

Tablo 4.10. Bireylerin cinsiyetlerine göre başlangıçtaki ve 4. haftadaki bel, boyun çevresi ve bel/kalça oranı sınıflamalarının dağılımı.

	Başlangıç (n=33)				4. hafta(n=17) ^a			
	Erkek (n=16)		Kadın (n=17)		Erkek (n=9)		Kadın (n=8)	
Bel Çevresi Sınıflaması	S	%	S	%	S	%	S	%
Normal	2	12,5	-	-	2	22,2	-	-
Riskli	3	18,8	-	-	4	44,4	1	12,5
Yüksek riskli	11	68,8	17	100,0	3	33,4	7	87,5
	$p=0,017^{b,*}$				$p=0,043^{b,*}$			
Boyun Çevresi Sınıflaması	S	%	S	%	S	%	S	%
Normal	-	-	-	-	-	-	1	12,5
Riskli	16	100,0	17	100,0	9	100,0	7	87,5
	$p>0,05^b$				$p>0,05^b$			
Bel/Kalça Oranı Sınıflaması	S	%	S	%	S	%	S	%
Normal	1	6,3	4	23,5	2	22,2	4	50,0
Yüksek riskli	15	93,7	13	76,5	7	78,2	4	50,0
	$p>0,05^b$				$p>0,05^b$			

^a 17 kişi üzerinden hesaplanmıştır.

^b Ki-kare testi

* $p<0,05$

4.4. Bireylerin Biyokimyasal Bulguları

Tablo 4.11.'de bireylerin başlangıçtaki ve 4. haftadaki biyokimyasal bulgularının ortalama, standart sapma, alt ve üst değerleri görülmektedir. 4 haftalık TBT sonucunda ALT ($p=0,005$), AST ($p=0,003$) ve erkeklerin GGT ($p=0,016$) değerlerinde anlamlı bir düşüş görülmüştür. ALP ve açlık plazma glikozunda da bir azalma görülmektedir ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 4.12.'de bireylerin biyokimyasal bulgularının referans değerlere göre değerlendirilmesi görülmektedir. Başlangıçta bireylerin ALT için %12,1'i, AST için %18,2'si, GGT için %27,3'ü, APG için %42,5'i referans değer aralığındayken, bu oran 4. haftada ALT için %29,4, AST için %23,5, GGT için %64,7 ve APG için %76,5 olmuştur.

Tablo 4.13.'te bireylerin başlangıçtaki ve 4. haftadaki biyokimyasal bulgularının BKİ değerlerinin sınıflamasına göre ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir. Ne başlangıçta ne de TBT sonucunda, biyokimyasal bulgularda BKİ sınıflamasına göre anlamlı bir farklılık görülmüştür.

Tablo 4.11. Bireylerin başlangıçtaki ve 4. haftadaki biyokimyasal bulgularının ortalaması, standart sapma, alt ve üst değerleri.

Biyokimyasal Bulgular	Başlangıç (n=33)		4. hafta (n=17)		p ^a
	($\bar{x} \pm SD$)	Alt-Üst	($\bar{x} \pm SD$)	Alt-Üst	
ALT (U/L)	96,0 $\pm$ 55,52	41,0-287,0	57,6 $\pm$ 23,05	24,0-134,0	0,005*
AST (U/L)	58,0 $\pm$ 28,70	27,0-149,0	35,1 $\pm$ 14,55	15,0-84,0	0,003*
ALP (U/L)	102,1 $\pm$ 40,64	54,0-236,0	97,4 $\pm$ 47,10	48,0-264,0	>0,05
GGT (U/L)	99,8 $\pm$ 49,46	35,0-231,0	52,6 $\pm$ 15,18	37,0-85,0	0,016*
	107,9 $\pm$ 111,70	21,0-432,0	67,1 $\pm$ 65,39	18,0-223,0	>0,05
Total bilirubin (mg/dL)	0,69 $\pm$ 0,28	0,29-1,42	0,79 $\pm$ 0,21	0,40-1,29	>0,05
Direkt bilirubin (mg/dL)	0,24 $\pm$ 0,11	0,07-0,63	0,29 $\pm$ 0,71	0,16-0,45	>0,05
Açlık plazma glikozu (mg/dL)	120,6 $\pm$ 58,74	68,0-301,0	99,5 $\pm$ 12,55	74,0-131,0	>0,05

^a Eşleştirilmiş t testi 17 kişi üzerinden yapılmıştır.

*p<0,05

Tablo 4.12. Bireylerin başlangıçtaki ve 4. haftadaki biyokimyasal bulgularının referans değerlere göre dağılımı.

Biyokimyasal Bulgular	Başlangıç (n=33)												4. hafta (n=17)			
	Referans değerler	Referansın altı		Referans değer aralığında		Referansın üstü		Referansın altı		Referans değer aralığında		Referansın üstü				
		S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%			
ALT (U/L)	0-49	-	-	4	12,1	29	87,9	-	-	5	29,4	12	70,6			
AST (U/L)	0-37	-	-	6	18,2	27	81,8	-	-	13	76,5	4	23,5			
ALP (U/L)	45-129	-	-	26	78,8	7	21,2	-	-	16	94,1	1	5,9			
GGT (U/L)	0-73	-	-	9	27,3	24	72,7	-	-	11	64,7	6	35,3			
	Erkek															
	Kadın															
Total bilirubin (mg/dL)	0,3-1,3	1	3,0	30	90,9	2	6,1	-	-	17	100,0	-	-			
Direkt bilirubin (mg/dL)	<0,5	-	-	32	97,0	1	3,0	-	-	17	100,0	-	-			
Açlık plazma glikozu (mg/dL)	70-99	1	3,0	14	42,5	18	54,5	-	-	13	76,5	4	23,5			

Tablo 4.13. Bireylerin başlangıçtaki ve 4. haftadaki biyokimyasal bulgularının BKİ sınıflamalarına göre ortalama ve standart sapma değerleri.

Biyokimyasal Bulgular	Hafif şişman	Obez; I. Derece	Obez; II. derece ve üzeri	p ^a
	($\bar{x}\pm$ SD)	($\bar{x}\pm$ SD)	($\bar{x}\pm$ SD)	
Başlangıç				
ALT (U/L)	126,3±96,87	84,6±40,09	97,2±45,09	>0,05
AST (U/L)	74,7±50,95	52,0±15,73	58,1±28,17	>0,05
ALP (U/L)	116,0±45,55	102,1±46,90	93,7±24,57	>0,05
GGT (U/L)	132,2±66,44	92,3±37,29	72,5±26,21	>0,05
	432,0	77,0±68,04	105,5±93,11	>0,05
Total bilirubin (mg/dL)	0,55±0,12	0,75±0,34	0,66±0,18	>0,05
Direkt bilirubin (mg/dL)	0,20±0,06	0,25±0,14	0,24±0,07	>0,05
Açlık plazma glikozu (mg/dL)	92,4±9,16	117,3±50,62	143,2±80,42	>0,05
4. hafta				
ALT (U/L)	52,3±16,39	63,0±32,46	57,2±9,01	>0,05
AST (U/L)	29,2±7,86	40,3±19,96	36,7±9,60	>0,05
ALP (U/L)	92,2±25,96	106,1±71,12	89,1±9,33	>0,05
GGT (U/L)	54,1±17,55	49,5±16,26	50,0	-
	18,0	84,9±78,82	47,2±17,27	-
Total bilirubin (mg/dL)	0,89±0,24	0,72±0,17	0,71±0,21	>0,05
Direkt bilirubin (mg/dL)	0,32±0,75	0,27±0,06	0,25±0,06	>0,05
Açlık plazma glikozu (mg/dL)	94,2±3,42	100,7±14,41	109,2±18,94	>0,05

^a ANOVA testi

4.5. Bireylerin Enerji ve Besin Ögesi Alımları

Erkeklerin başlangıçta ve TBT boyunca alınan besin tüketim kayıtlarına göre enerji ve makro besin ögesi alımları Tablo 4.14.'te, mikro besin ögesi alımları ise, Tablo 4.15'te görülmektedir. Kadınların başlangıçta ve TBT boyunca alınan besin tüketim kayıtlarına göre enerji ve makro besin ögesi alımları Tablo 4.16.'da, mikro besin ögesi alımları ise, Tablo 4.17'de görülmektedir. Başlangıçta günlük alınan enerjinin karbonhidrat, protein ve yağdan gelen yüzdeleri sırasıyla erkeklerde $46,6 \pm 7,44$; $14,2 \pm 3,54$ ve $39,1 \pm 6,67$ iken, kadınlarda $45,2 \pm 15,25$, $14,2 \pm 3,64$ ve $40,4 \pm 12,70$ 'dir. TBT süreci ile başlangıç durumu karşılaştırıldığında erkeklerde günlük alınan enerji miktarı, toplam yağ miktarı, tekli ve çoklu doymamış yağ asidi miktarı, doymuş yağ asidi miktarı, omega-3 ve omega-6 yağ asidi miktarı ve tekli doymamış yağ asidi yüzdesi anlamlı olarak azalmıştır. Enerjinin karbonhidrattan gelen yüzdesi değişmezken yağdan gelen yüzde azalmış, proteinden gelen yüzde ise artmıştır. Kadınlarda ise, başlangıca göre enerji ve potasyum alımı anlamlı olarak azalırken, tiamin ve B₆ vitamini artmıştır. Kadınlarda enerjinin karbonhidrattan gelen yüzdesindeki artma ve yağdan gelen yüzdesindeki azalma anlamlı bulunmazken proteinden gelen yüzde anlamlı olarak artmıştır. Bireylerin TBT sürecindeki enerji, makro ve mikro besin ögesi alımları, haftalık olarak Ek Tablo 2.-17. arasında görülmektedir (Bkz. EK-6).

Tablo 4.14. Erkeklerin başlangıçta ve TBT sürecinde alınan besin tüketim kayıtlarına göre günlük enerji ve makro besin ögesi alımlarının ortalaması, standart sapma, alt ve üst değerleri.

	Başlangıç (n=16)		TBT sonrası ^a (n=9)		p ^b
	($\bar{x} \pm SD$)	Alt-Üst	($\bar{x} \pm SD$)	Alt-Üst	
Enerji (kcal)	1769,7 $\pm$ 569,4	893,0-2920,4	1451,8 $\pm$ 369,34	979,5-2023,7	0,015*
Karbonhidrat (g)	198,4 $\pm$ 63,75	107,2-318,4	166,8 $\pm$ 41,82	108,0-234,0	>0,05
Karbonhidrat (%)	46,6 $\pm$ 7,44	31,0-59,0	47,5 $\pm$ 5,66	38,0-55,0	>0,05
Protein (g)	61,0 $\pm$ 25,05	25,8-119,2	72,8 $\pm$ 21,17	46,3-112,2	>0,05
Protein (%)	14,2 $\pm$ 3,54	11,0-24,0	20,6 $\pm$ 2,16	18,6-25,0	0,005*
Yağ (g)	79,2 $\pm$ 31,94	32,1-139,0	51,9 $\pm$ 16,87	33,1-79,5	0,002*
Yağ (%)	39,1 $\pm$ 6,67	28,0-53,0	31,7 $\pm$ 5,50	24,8-40,6	0,007*
Fruktoz (g)	15,7 $\pm$ 11,58	0,9-32,5	14,6 $\pm$ 5,02	9,1-24,1	>0,05
Fruktoz (%)	4,2 $\pm$ 4,01	0,3-14,0	4,3 $\pm$ 1,71	1,9-6,8	>0,05
Lif (g)	24,9 $\pm$ 7,84	8,1-34,9	30,7 $\pm$ 10,21	16,1-51,0	>0,05
Çoklu doymamış yağ asidi (g)	18,1 $\pm$ 9,21	5,6-32,7	13,7 $\pm$ 4,57	5,1-18,9	0,013*
Çoklu doymamış yağ asidi (%)	9,3 $\pm$ 2,07	6,1-11,9	8,5 $\pm$ 2,41	4,2-12,2	>0,05
Tekli doymamış yağ asidi (g)	28,9 $\pm$ 11,23	12,1-49,3	17,9 $\pm$ 5,57	10,3-25,8	0,001*
Tekli doymamış yağ asidi (%)	16,4 $\pm$ 4,51	10,2-24,4	11,1 $\pm$ 2,38	7,1-14,0	0,003*
Doymuş yağ asidi (g)	26,8 $\pm$ 14,86	9,0-54,4	16,3 $\pm$ 8,20	7,5-29,8	0,011*
Doymuş yağ asidi (%)	13,4 $\pm$ 4,96	8,2-23,4	9,9 $\pm$ 3,22	5,7-13,8	>0,05
Kolesterol (mg)	257,8 $\pm$ 195,91	72,8-750,6	249,7 $\pm$ 116,17	119,3-444,1	>0,05
Omega-3 yağ asitleri (g)	1,6 $\pm$ 1,04	0,5-4,6	1,2 $\pm$ 0,55	0,6-2,2	0,042*
Omega-6 yağ asitleri (g)	16,4 $\pm$ 8,58	4,4-31,5	12,4 $\pm$ 4,25	4,3-17,8	0,015*

^a 4 hafta boyunca alınan kayıtların ortalaması verilmiştir. ^b Eşleştirilmiş t testi 9 kişi üzerinden yapılmıştır.

*p<0,05

Tablo 4.15. Erkeklerin başlangıçta ve TBT sürecinde alınan besin tüketim kayıtlarına göre günlük mikro besin ögesi alımlarının ortalama, standart sapma, alt ve üst değerleri.

	Başlangıç (n=16)		TBT sonrası ^a (n=9)		p ^b
	($\bar{x} \pm SD$)	Alt-Üst	($\bar{x} \pm SD$)	Alt-Üst	
A vitamini (µg)	1615,8±1655,97	132,1-6940,6	1453,2±651,44	795,7-2667,3	>0,05
Karoten (mg)	4,1±5,12	0,3-15,8	4,2±3,50	1,2-11,6	>0,05
E vitamini eşdeğeri (mg)	18,5±10,09	4,2-39,2	15,7±4,53	7,4-21,5	>0,05
Tiamin (mg)	0,87±0,27	0,42-1,26	1,07±0,27	0,67-1,55	>0,05
Riboflavin (mg)	1,35±0,55	0,63-2,60	1,62±0,46	1,01-2,35	>0,05
Niasin (mg)	12,3±5,24	3,6-19,9	15,4±3,91	8,5-22,6	>0,05
B ₆ vitamini (mg)	1,40±0,49	0,52-2,21	1,62±0,34	0,91-2,03	>0,05
B ₁₂ vitamini (µg)	3,1±2,96	0,45-11,9	1,8±2,50	1,8-10,1	>0,05
Folik asit (µg)	164,9±66,8	69,5-301,4	196,6±45,51	125,4-289,6	>0,05
C vitamini (mg)	146,9±107,4	11,4-350,4	166,5±74,76	53,4-327,3	>0,05
K vitamini (µg)	541,1±560,3	27,6-2065,8	592,2±359,40	315,7-1385,7	>0,05
Sodyum (mg)**	1876,3±887,12	104,0-2995,0	1804,5±604,93	1069,5-3021,4	>0,05
Potasyum (mg)	2693,3±1047,26	1036,0-4461,3	3197,4±938,37	1944,8-4927,2	>0,05
Kalsiyum (mg)	695,1±384,2	152,0-1464,8	868,0±323,13	375,3-1360,8	>0,05
Magnezyum (mg)	305,0±116,5	122,1-444,5	353,2±100,62	198,3-502,2	>0,05
Demir (mg)	14,7±9,13	5,1-36,1	15,2±5,38	8,6-25,5	>0,05
Çinko (mg)	9,1±3,41	4,2-15,8	10,9±2,83	7,4-16,1	>0,05

^a 4 hafta boyunca alınan kayıtların ortalaması verilmiştir.

^b Eşleştirilmiş t testi 9 kişi üzerinden yapılmıştır.

*p<0,05

**Besinlere eklenen tuzdan gelen sodyum dahil değildir.

Tablo 4.16. Kadınların başlangıçta ve TBT sürecinde alınan besin tüketim kayıtlarına göre günlük enerji ve makro besin ögesi alımlarının ortalama, standart sapma, alt ve üst değerleri.

	Başlangıç (n=17)		TBT sonrası ^a (n=8)		p ^b
	($\bar{x} \pm SD$)	Alt-Üst	($\bar{x} \pm SD$)	Alt-Üst	
Enerji (kkal)	1775,2±869,08	876,3-4253,2	1381,5±349,06	974,4-2124,6	0,035*
Karbonhidrat (g)	184,4±87,89	62,9-355,0	173,4±452,1	130,0-272,0	>0,05
Karbonhidrat (%)	45,2±15,25	8,0-65,0	51,3±3,28	47,0-57,0	>0,05
Protein (g)	64,8±49,95	27,4-235,6	62,8±16,06	43,6-93,9	>0,05
Protein (%)	14,2±3,64	9,0-22,0	19,0±2,12	16,4-22,4	0,013*
Yağ (g)	85,4±71,20	29,6-335,5	46,2±13,80	29,0-70,4	>0,05
Yağ (%)	40,4±12,70	25,0-69,0	29,8±4,19	23,1-36,3	>0,05
Fruktoz (g)	11,1±7,30	1,1-26,2	17,7±6,39	7,4-27,1	>0,05
Fruktoz (%)	2,9±2,21	0,4-6,9	5,1±1,37	3,0-7,4	>0,05
Lif (g)	22,3±10,52	6,4-44,7	33,4±9,08	21,8-46,1	>0,05
Çoklu doymamış yağ asidi (g)	18,5±10,90	5,5-46,3	13,3±5,84	4,3-23,0	>0,05
Çoklu doymamış yağ asidi (%)	9,7±4,39	4,9-16,6	8,4±2,47	4,0-10,7	>0,05
Tekli doymamış yağ asidi (g)	30,5±22,11	12,3-103,8	15,9±4,49	9,3-23,9	>0,05
Tekli doymamış yağ asidi (%)	15,3±4,51	9,5-21,9	10,6±2,66	6,1-13,7	>0,05
Doymuş yağ asidi (g)	28,9±33,94	4,6-153,9	13,2±3,94	7,5-21,3	>0,05
Doymuş yağ asidi (%)	14,5±9,62	3,9-32,5	8,5±0,84	6,9-9,7	>0,05
Kolesterol (mg)	295,3±270,96	0,0-1221,4	197,8±44,81	156,5-296,8	>0,05
Omega-3 yağ asitleri (g)	1,8±1,61	0,5-5,6	1,0±0,31	0,6-1,5	>0,05
Omega-6 yağ asitleri (g)	16,7±9,95	4,8-42,1	12,3±5,59	3,6-21,6	>0,05

^a 4 hafta boyunca alınan kayıtların ortalaması verilmiştir.

^b Eşleştirilmiş t testi 8 kişi üzerinden yapılmıştır.

*p<0,05

Tablo 4.17. Kadınların başlangıçta ve TBT sürecinde alınan besin tüketim kayıtlarına göre günlük mikro besin ögesi alımlarının ortalama, standart sapma, alt ve üst değerleri.

	Başlangıç (n=17)		TBT sonrası ^a (n=8)		<i>p</i> ^b
	($\bar{x} \pm SD$)	Alt-Üst	($\bar{x} \pm SD$)	Alt-Üst	
A vitamini (µg)	2416,7±2758,38	91,0-11397,4	2071,3±1028,31	910,3-3325,0	>0,05
Karoten (mg)	3,6±3,90	0,4-13,6	4,4±1,57	2,0-6,4	>0,05
E vitamini eşdeğeri (mg)	19,5±11,21	7,0-48,2	16,1±6,53	5,9-28,3	>0,05
Tiamin (mg)	0,82±0,31	0,34-1,30	1,15±0,30	0,76-1,69	0,005*
Riboflavin (mg)	1,46±0,97	0,54-4,20	1,46±0,36	1,01-2,07	>0,05
Niasin (mg)	12,5±7,50	4,7-28,0	13,6±4,37	9,6-23,4	>0,05
B ₆ vitamini (mg)	1,44±0,74	0,5-3,6	1,70±0,43	1,17-2,47	0,046*
B ₁₂ vitamini (µg)	6,6±10,68	0,0-41,3	3,5±1,52	1,8-6,0	>0,05
Folik asit (µg)	156,0±63,88	68,1-302,2	208,5±61,09	131,8-292,1	>0,05
C vitamini (mg)	140,2±109,37	23,5-424,3	515,7±168,71	104,6-306,5	>0,05
K vitamini (µg)	304,2±194,14	66,8-831,9	1736,1±452,03	231,4-702,0	>0,05
Sodyum (mg)**	2336,4±941,30	670,0-7329,0	3172,7±874,34	1193,5-2567,6	>0,05
Potasyum (mg)	2330,4±941,30	962,9-4009,6	3172,7±874,34	1904,7-4483,6	0,011*
Kalsiyum (mg)	773,3±729,5	236,9-3152,4	822,5±235,4	534,8-1289,1	>0,05
Magnezyum (mg)	265,7±113,48	110,2-542,2	356,3±94,82	248,5-531,6	>0,05
Demir (mg)	11,4±5,00	4,5-21,0	14,9±3,96	9,7-22,1	>0,05
Çinko (mg)	9,8±7,10	4,6-21,0	9,8±2,77	7,0-15,9	>0,05

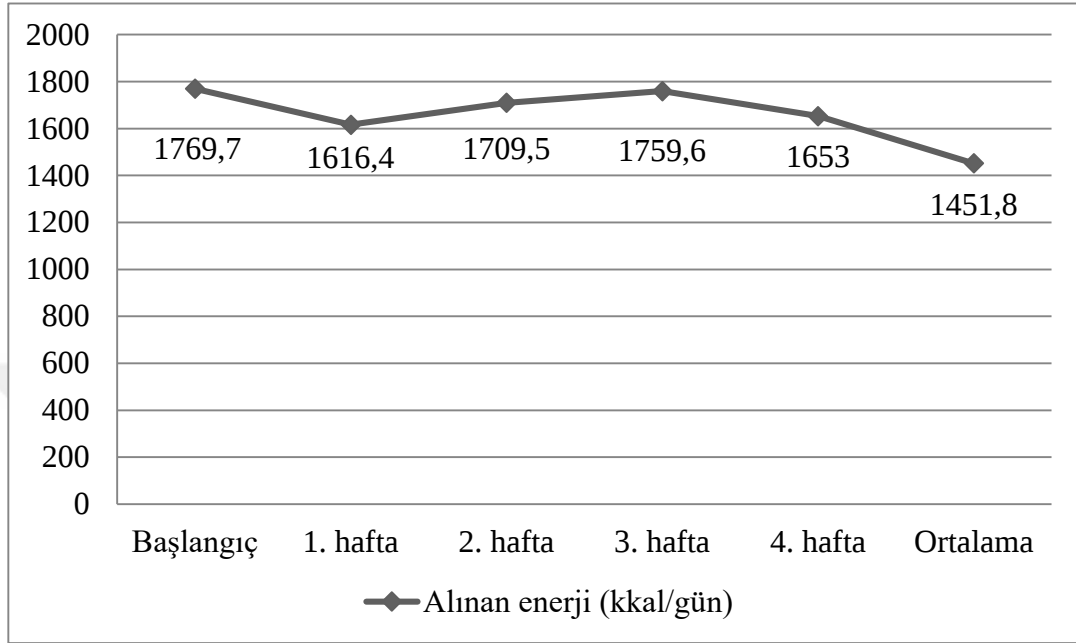
^a 4 hafta boyunca alınan kayıtların ortalaması verilmiştir.

^b Eşleştirilmiş t testi 8 kişi üzerinden yapılmıştır.

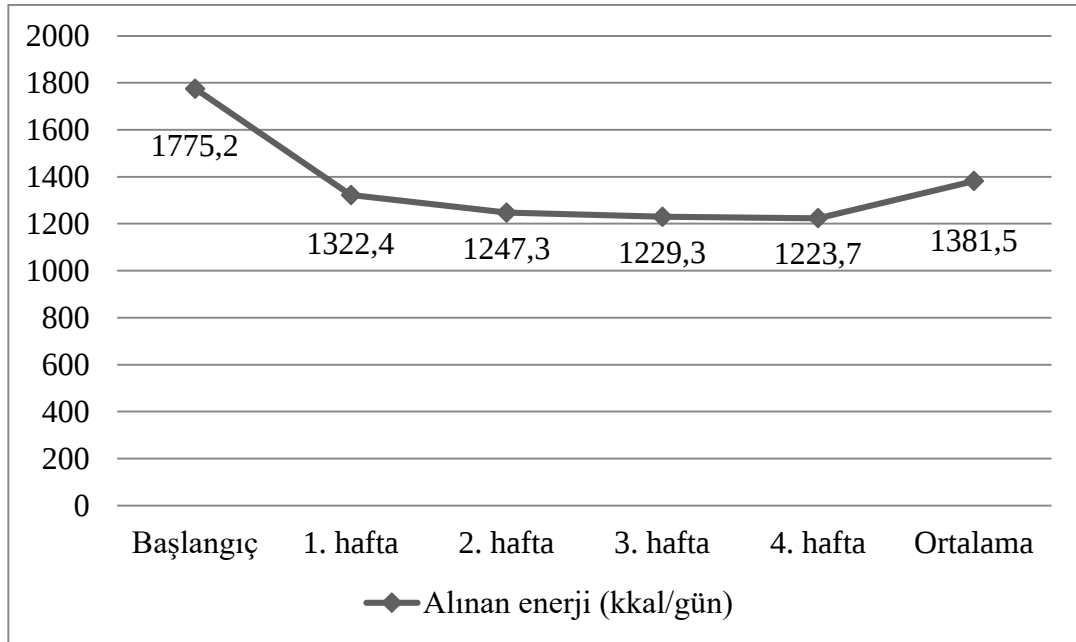
**p*<0,05

**Besinlere eklenen tuzdan gelen sodyum dahil değildir.

Şekil 4.3.'te erkeklerin, Şekil 4.4.'te ise, kadınların besin tüketim kayıtlarına göre aldıkları enerjinin haftalara göre değişimi görülmektedir. Her iki cinsiyette de, TBT süreci içinde enerji alımı anlamlı olarak değişiklik göstermemiştir.



Şekil 4.3. Erkeklerin besin tüketim kayıtlarına göre aldıkları enerjinin haftalara göre değişimi.



Şekil 4.4. Kadınların besin tüketim kayıtlarına göre aldıkları enerjinin haftalara göre değişimi.

Tablo 4.18.'de bireylerin verilen diyetin enerji, karbonhidrat, protein ve yağ miktarını karşılama yüzdeleri verilmiştir. Diyetle verilen enerjinin karşılanma yüzdesi erkeklerde $70,6 \pm 16,98$, kadınlarda $85,5 \pm 25,34$ 'tür. Erkeklerde diyetle verilen karbonhidratın karşılanma yüzdesi $54,1 \pm 12,60$ 'da kalmıştır.

Tablo 4.18. Bireylerin TBT süresince verilen diyetin enerji ve makro besin ögesi miktarını karşılama yüzdelerinin ortalama, standart sapma, alt ve üst değerleri.

Besin ögesi	Karşılama yüzdesi (%)			
	Erkek (n=9)		Kadın (n=8)	
	($\bar{x} \pm SD$)	Alt-Üst	($\bar{x} \pm SD$)	Alt-Üst
Enerji	$70,6 \pm 16,98$	45,3-95,1	$85,5 \pm 25,34$	60,7-143,5
Karbonhidrat	$54,1 \pm 12,60$	33,7-71,6	$72,1 \pm 23,18$	53,0-125,2
Protein	$95,0 \pm 23,52$	57,8-130,5	$99,7 \pm 27,48$	73,6-153,9
Yağ	$90,5 \pm 28,80$	59,1-139,5	$103,8 \pm 34,05$	66,0-171,8

4.6. Bireylerin Serum Protein Düzeyleri

Tablo 4.19.'da bireylerin serum irisin ve FGF21 düzeyleri görülmektedir. Başlangıçta erkeklerdeki serum irisin düzeyi $6,3 \pm 2,10$ ng/mL, FGF21 düzeyi $166,6 \pm 91,95$ pg/mL iken, 4. haftada irisin düzeyi $5,2 \pm 0,57$ ng/mL, FGF21 düzeyi $214,7 \pm 107,33$ pg/mL olarak bulunmuştur. Kadınların ise başlangıçta serum irisin düzeyi $4,3 \pm 0,77$ ng/mL, FGF21 düzeyi $328,6 \pm 226,72$ pg/mL iken, 4. haftada irisin düzeyi $5,2 \pm 0,57$ ng/mL, FGF21 düzeyi $244,1 \pm 131,21$ pg/mL olarak bulunmuştur. Her iki cinsiyet için de başlangıç ve 4. hafta arasında irisin ve FGF21 düzeyleri açısından fark görülmemiştir. Ancak başlangıçtaki FGF21 ve 4. hafta irisin düzeyleri cinsiyetler arasında anlamlı fark göstermektedir.

Tablo 4.20.'de bireylerin başlangıçtaki, Tablo 4.21'de ise 4. haftadaki serum proteinlerinin BKİ sınıflamasına göre ortalama ve standart sapma değerleri görülmektedir. Başlangıçtaki serum irisin ve FG21 düzeyleri her iki cinsiyet için de BKİ sınıflamasına göre değişiklik göstermemektedir. 4. haftada ise, gruptaki kişi sayısının az olması nedeniyle post-hoc testleri uygulanamamıştır.

Tablo 4.22.'de başlangıç için, Tablo 4.23.'te ise, 4. hafta için bireylerin PAL değeri sınıflamalarına serum irisin ve FGF21 düzeyleri görülmektedir. Fiziksel

aktivite durumuna göre bakıldığında bireylerin serum protein düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamaktadır.



Tablo 4.19. Bireylerin başlangıçtaki ve 4. haftadaki serum protein düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerleri.

Serum proteinleri	Başlangıç (n=33)		4. hafta (n=17)		<i>p^a</i>
	Erkek (n=16)	Kadın (n=17)	Erkek (n=9)	Kadın (n=8)	
	($\bar{x} \pm SD$)	($\bar{x} \pm SD$)	($\bar{x} \pm SD$)	($\bar{x} \pm SD$)	
İrisin (ng/mL)	6,3 $\pm$ 2,10	6,6 $\pm$ 4,57	5,2 $\pm$ 0,57	4,3 $\pm$ 0,77	>0,05
	<i>p</i> >0,05 ^b		<i>p</i> =0,014 ^{b,*}		
FGF21 (pg/mL)	166,6 $\pm$ 91,95	328,6 $\pm$ 226,72	214,7 $\pm$ 107,33	244,1 $\pm$ 131,21	>0,05
	<i>p</i> =0,013 ^{b,*}		<i>p</i> >0,05 ^b		

^a Eşleştirilmiş t testi^b t testi**p*<0,05

Tablo 4.20. Bireylerin başlangıçtaki serum proteinlerinin BKİ sınıflamalarına göre ortalama ve standart sapma değerleri.

Biyokimyasal Bulgular		Hafif şişman (n=6)		Obez; I. derece (n=17)		Obez; II. Derece ve üzeri (n=10)		p ^a
		($\bar{x} \pm SD$)		($\bar{x} \pm SD$)		($\bar{x} \pm SD$)		
İrisin (ng/mL)	Erkek	8,1 $\pm$ 2,99		5,4 $\pm$ 0,98		5,7 $\pm$ 0,24		>0,05
	Kadın	6,5		6,9 $\pm$ 5,98		6,1 $\pm$ 4,57		-
FGF 21 (pg/mL)	Erkek	208,2 $\pm$ 87,10		113,2 $\pm$ 52,80		208,0 $\pm$ 121,49		>0,05
	Kadın	250,1		346,8 $\pm$ 279,19		311,3 $\pm$ 148,03		-

^a ANOVA testi**Tablo 4.21.** Bireylerin 4. haftadaki serum proteinlerinin BKİ sınıflamalarına göre ortalama ve standart sapma değerleri.

Biyokimyasal Bulgular		Hafif şişman (n=7)		Obez; I. derece (n=7)		Obez; II. derece ve üzeri (n=3)	
		($\bar{x} \pm SD$)		($\bar{x} \pm SD$)		($\bar{x} \pm SD$)	
İrisin (ng/mL)	Erkek	5,3 $\pm$ 0,48		5,0 $\pm$ 1,11		5,1	
	Kadın	4,3		4,2 $\pm$ 0,99		4,6 $\pm$ 0,03	
FGF 21 (pg/mL)	Erkek	182,3 $\pm$ 79,87		201,0 $\pm$ 66,69		436,4	
	Kadın	290,2		218,1 $\pm$ 165,46		285,9 $\pm$ 44,99	

*Post-hoc testleri uygulanamamıştır.

Tablo 4.22. Bireylerin başlangıçtaki serum proteinlerinin PAL değerlerinin sınıflamasına göre ortalama ve standart sapma değerleri.

Biyokimyasal Bulgular	Sedanter (n=17)		Orta aktif (n=15)		p ^a
		($\bar{x}$ ±SD)		($\bar{x}$ ±SD)	
İrisin (ng/mL)	Erkek	6,0±1,88		6,9±2,49	>0,05
	Kadın	8,0±6,94		5,5±1,61	>0,05
FGF 21 (pg/mL)	Erkek	131,5±73,53		225,2±95,10	>0,05
	Kadın	293,7±285,3		370,2±191,39	>0,05

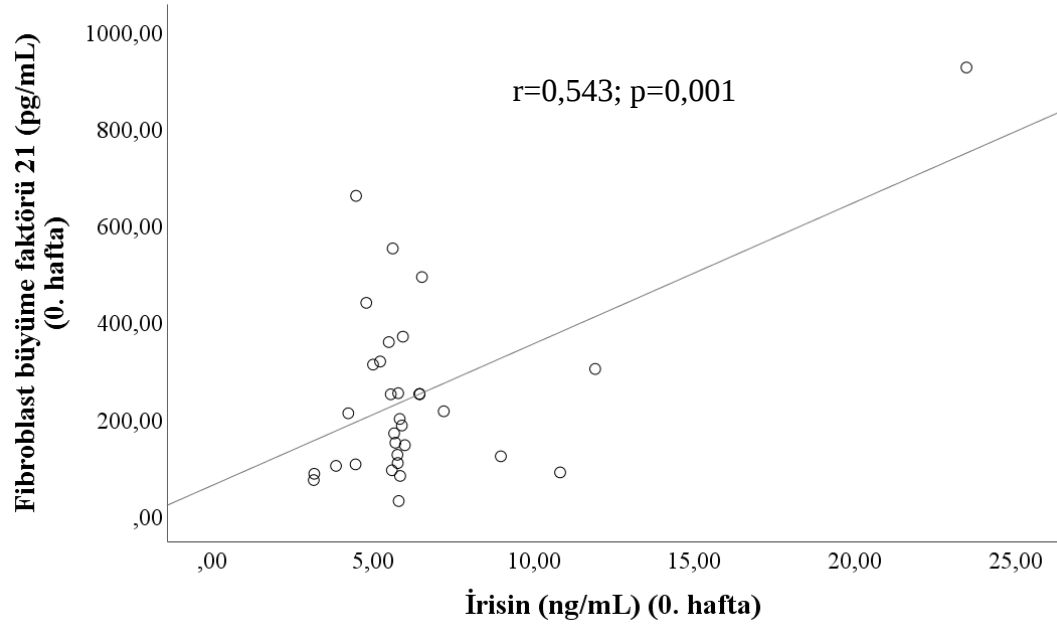
^a t testi**Tablo 4.23.** Bireylerin 4. haftadaki serum proteinlerinin PAL değerlerinin sınıflamasına göre ortalama ve standart sapma değerleri.

Biyokimyasal Bulgular	Sedanter (n=10)		Orta aktif (n=5)		p ^a
		($\bar{x}$ ±SD)		($\bar{x}$ ±SD)	
İrisin (ng/mL)	Erkek	5,2±0,60	-		>0,05
	Kadın	4,1±0,66	4,4±0,87		>0,05
FGF 21 (pg/mL)	Erkek	223,5±119,51	-		>0,05
	Kadın	173,4±141,06	286,5±119,14		>0,05

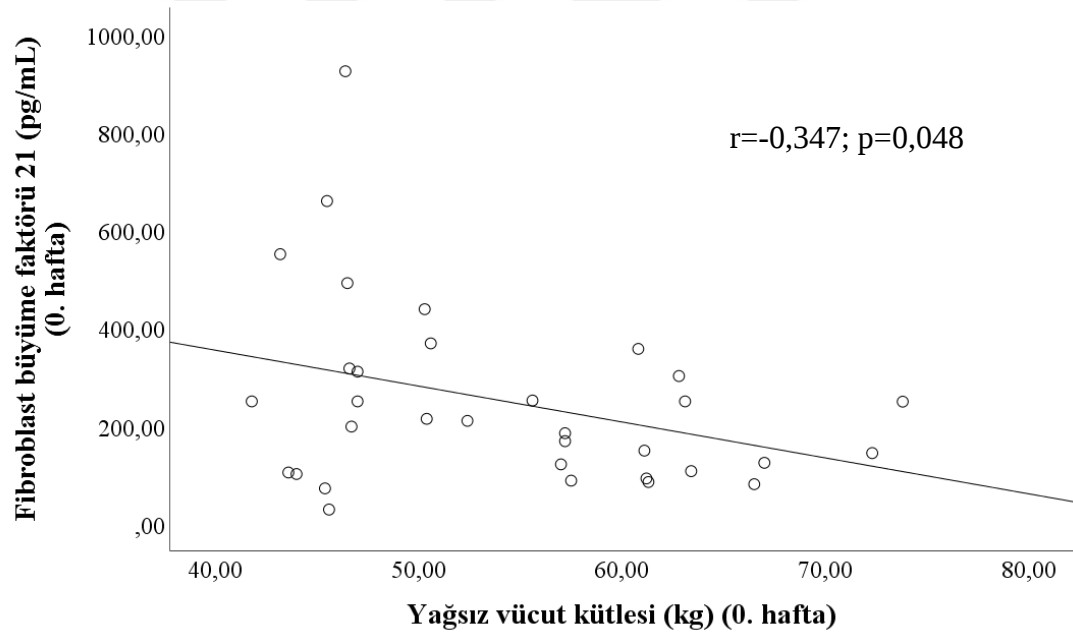
^a t testi

Serum protein düzeyleri ile diğer parametreler arasındaki ilişkilerden anlamlılık gösterenler Şekil 4.5.-Şekil 4.13. arasında görülmektedir.

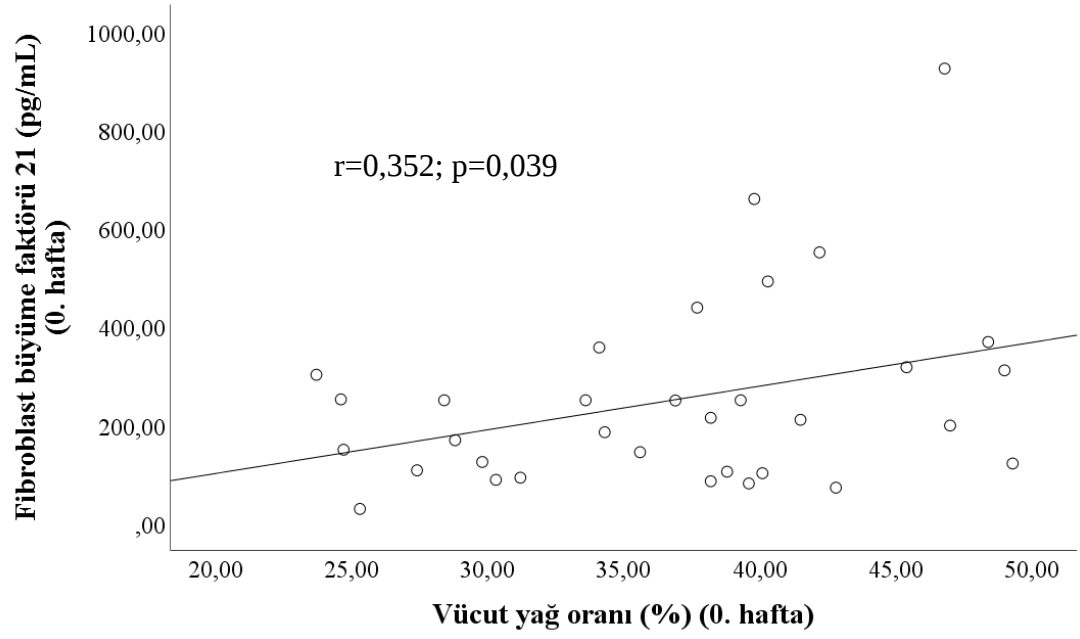
- Başlangıçtaki FGF21 düzeyi ile başlangıçtaki irisin düzeyi arasında pozitif kuvvetli ($r=0,543$; $p=0,001$) (Şekil 4.5.),
- Başlangıçtaki FGF21 düzeyi ile başlangıçtaki yağsız vücut kütlesi arasında negatif orta düzeyde ($r=-0,347$; $p=0,048$) (Şekil 4.6.),
- Başlangıçtaki FGF21 düzeyi ile başlangıçtaki vücut yağ oranı arasında pozitif orta düzeyde ($r=0,352$; $p=0,039$) (Şekil 4.7.),
- Başlangıçtaki irisin düzeyi ile başlangıçtaki bel/kalça oranı arasında pozitif orta düzeyde ($r=0,360$; $p=0,039$) (Şekil 4.8.),
- 4. hafta FGF21 düzeyi ile 4. hafta BKİ arasında pozitif kuvvetli ($r=0,556$; $p=0,021$) (Şekil 4.9.),
- 4. hafta FGF21 düzeyi ile 4. hafta vücut yağ miktarı arasında pozitif kuvvetli ($r=0,554$; $p=0,021$) (Şekil 4.10.),
- 4. hafta FGF21 düzeyi ile 4. hafta kalça çevresi arasında pozitif kuvvetli ($r=0,584$; $p=0,014$) (Şekil 4.11.),
- 4. hafta FGF21 düzeyi ile 4. hafta ALP düzeyi arasında negatif kuvvetli ($r=-0,557$; $p=0,020$) (Şekil 4.12.),
- 4. hafta irisin düzeyi ile 4. hafta bel/kalça oranı arasında pozitif kuvvetli ($r=0,634$; $p=0,006$) (Şekil 4.13.) ilişki görülmüştür.



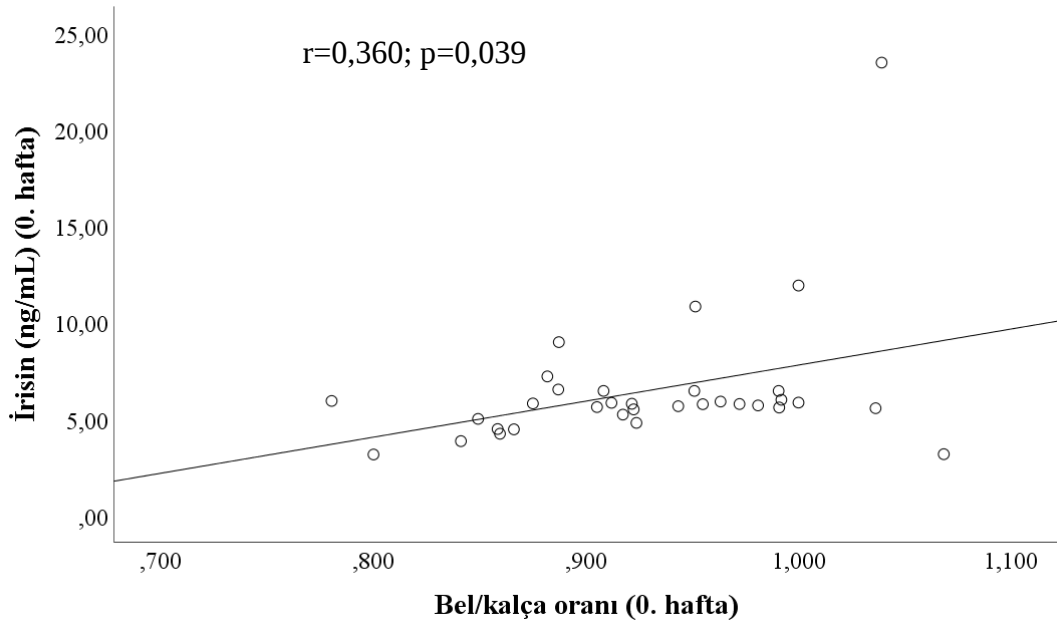
Şekil 4.5. Başlangıçtaki FGF21 düzeyi ile başlangıçtaki irisin düzeyi arasında korelasyon grafiği.



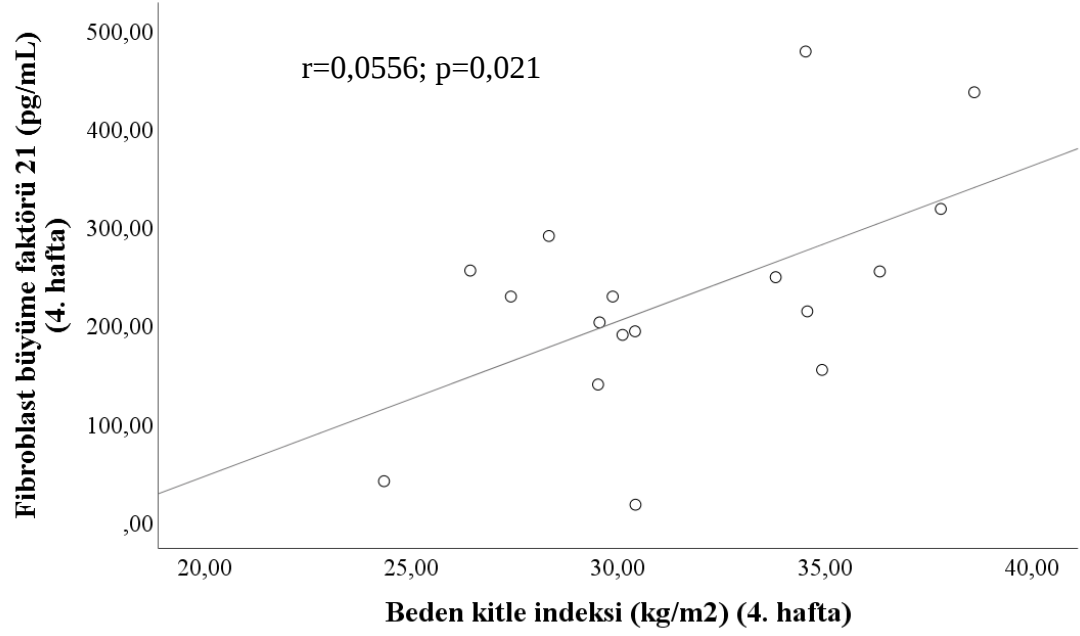
Şekil 4.6. Başlangıçtaki FGF21 düzeyi ile başlangıçtaki yağsız vücut kütlesi arasında korelasyon grafiği.



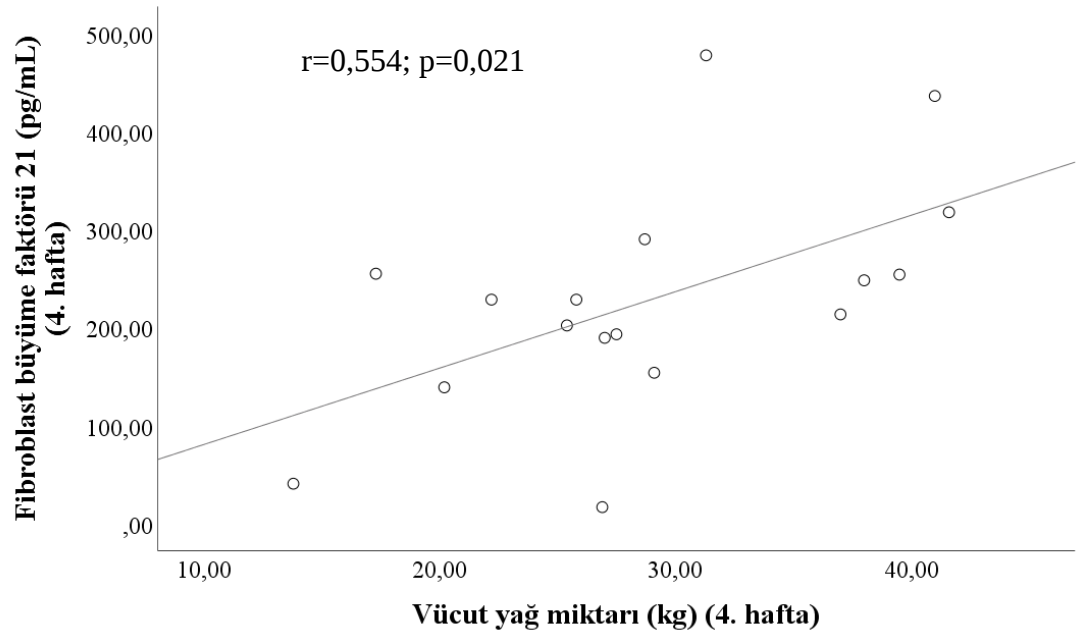
Şekil 4.7. Başlangıçtaki FGF21 düzeyi ile başlangıçtaki vücut yağ oranı arasında korelasyon grafiği.



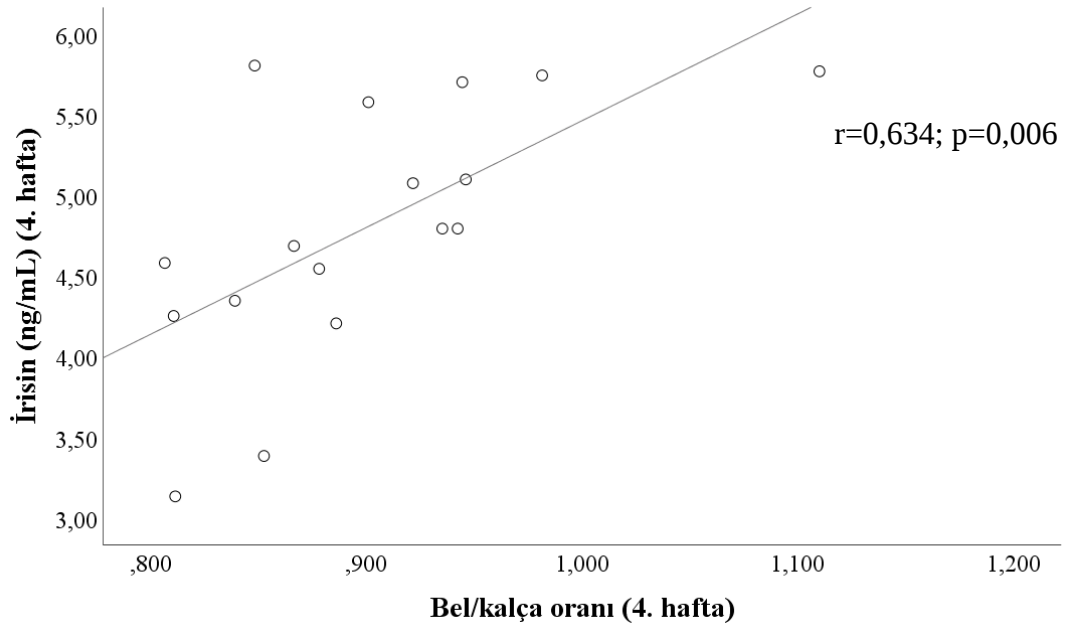
Şekil 4.8. Başlangıçtaki irisin düzeyi ile başlangıçtaki bel/kalça oranı arasında korelasyon grafiği.



Şekil 4.9. 4. hafta FGF21 düzeyi ile 4. hafta BKİ arasında korelasyon grafiği.



Şekil 4.10. 4. hafta FGF21 düzeyi ile 4. hafta vücut yağ miktarı arasında korelasyon grafiği.



Şekil 4.13. 4. hafta irisin düzeyi ile 4. hafta bel/kalça oranı arasında korelasyon grafiği.

Tablo 4.24’te bireylerin TBT sürecinde aldıkları makro besin öğeleri ile 4. haftadaki antropometrik ölçümleri ve biyokimyasal bulguları arasındaki ilişki görülmektedir. Bel/kalça oranı ile karbonhidrat yüzdesi arasında negatif kuvvetli ($p=0,005$, $r=-0,650$), protein yüzdesi arasında pozitif kuvvetli ($p=0,006$, $r=0,640$) ve doymuş yağ yüzdesi arasında pozitif kuvvetli ($p=0,028$, $r=0,531$) ilişki görülmüştür.

Tablo 4.24. Bireylerin makro besin ögesi alımları ile antropometrik ve biyokimyasal bulguları arasındaki ilişkiler (n=17).

		r^a	p^a
Karbonhidrat (%)	ALT (U/L)	0,137	0,627
	AST (U/L)	0,053	0,856
	İrisin (ng/mL)	-0,272	0,307
	FGF21 (pg/mL)	0,018	0,945
	BKİ (kg/m ²)	-0,020	0,939
	Bel/kalça oranı	-0,650	0,005*
	Vücut yağ oranı (%)	0,139	0,594
Protein (%)	ALT (U/L)	0,121	0,669
	AST (U/L)	-0,170	0,560
	İrisin (ng/mL)	0,423	0,102
	FGF21 (pg/mL)	-0,229	0,376
	BKİ (kg/m ²)	-0,302	0,238
	Bel/kalça oranı	0,640	0,006*
	Vücut yağ oranı (%)	-0,324	0,205
Yağ (%)	ALT (U/L)	-0,191	0,495
	AST (U/L)	0,045	0,877
	İrisin (ng/mL)	0,020	0,942
	FGF21 (pg/mL)	0,084	0,749
	BKİ (kg/m ²)	0,144	0,582
	Bel/kalça oranı	0,277	0,283
	Vücut yağ oranı (%)	0,001	0,998
Çoklu doymamış yağ asidi (%)	ALT (U/L)	-0,066	0,815
	AST (U/L)	0,072	0,808
	İrisin (ng/mL)	0,121	0,655
	FGF21 (pg/mL)	-0,216	0,405
	BKİ (kg/m ²)	0,078	0,767
	Bel/kalça oranı	-0,121	0,644
	Vücut yağ oranı (%)	-0,017	0,948
Tekli doymamış yağ asidi (%)	ALT (U/L)	-0,044	0,877
	AST (U/L)	0,141	0,630
	İrisin (ng/mL)	-0,140	0,606
	FGF21 (pg/mL)	0,218	0,400
	BKİ (kg/m ²)	0,154	0,554
	Bel/kalça oranı	0,054	0,835
	Vücut yağ oranı (%)	0,080	0,761

^a Pearson korelasyon testi

*p<0,05

Tablo 4.24. (devam) Bireylerin makro besin ögesi alımları ile antropometrik ve biyokimyasal bulguları arasındaki ilişki (n=17).

		r^a	p^a
Doymuş yağ asidi (%)	ALT (U/L)	-0,303	0,272
	AST (U/L)	-0,192	0,510
	İrisin (ng/mL)	0,059	0,829
	FGF21 (pg/mL)	0,221	0,393
	BKİ (kg/m ²)	0,107	0,682
	Bel/kalça oranı	0,531	0,028*
	Vücut yağ oranı (%)	-0,049	0,852
Fruktoz (%)	ALT (U/L)	0,155	0,596
	AST (U/L)	0,141	0,647
	İrisin (ng/mL)	-0,242	0,405
	FGF21 (pg/mL)	-0,049	0,863
	BKİ (kg/m ²)	0,321	0,209
	Bel/kalça oranı	-0,358	0,158
	Vücut yağ oranı (%)	0,205	0,429

^a Pearson korelasyon testi

*p<0,05

5. TARTIŞMA

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı basit steatozdan fibroza, NASH'e siroza ve hepatik karsinomaya kadar ilerleyebilen bir karaciğer hastalığıdır (3). Dünyadaki yetişkin popülasyonun yaklaşık %25'inde NAYKH görülmektedir. Son 20 yılda diğer kronik hastalıkların prevalansı sabit kalırken veya azalırken, NAYKH prevalansı iki katına çıkmıştır (1). Metabolik sendromun bir bileşeni olarak görülen NAYKH dünya genelindeki karaciğer hastalıklarının en önemli nedenlerinden biridir (80). Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması 2011 verilerine göre, erkeklerde karaciğer kanseri görülme oranı %3,3 ile 7. sırada gelmektedir (81).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkili dünya genelinde yayınlanan 11 rehber baz alınarak oluşturulan bir sistematik derlemeye göre, NAYKH ve obezite ile bağlantılı hastalıkların tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri farmakoterapiden önce gelmektedir. Bu yaşam tarzı değişikliği önerileri arasında genel olarak enerji kısıtlaması, makro besin ögesi kompozisyonunun düzenlenmesi, kahve tüketimi, fiziksel aktivite bulunmaktadır (82).

Bu çalışmada NAYKH tanısı almış bireylerde tıbbi beslenme tedavisinin ve fiziksel aktivite durumunun FGF21, irisin, diğer biyokimyasal bulgular ve antropometrik ölçümlerle ilişkisi incelenmiştir.

5.1. Bireylerin Genel Özellikleri

Çalışmaya yaşları 19-64 arasında değişen 16 erkek, 17 kadın olmak üzere toplam 33 kişi katılmıştır. Erkeklerin yaş ortalaması $42,9 \pm 11,39$ yıl, kadınların ise $47,2 \pm 9,28$ yıldır. NAYKH prevalansın en fazla görüldüğü yaş aralığının 40-49 yaş olduğu belirtilmektedir (21). NAYK hastalarında yapılan diğer çalışmalarda da yaş aralığının bu çalışmadakine benzer olduğu görülmektedir (83-86). Çalışmaya katılan bireylerin medeni durumu cinsiyetler arasından farklılık göstermezken, eğitim durumunda anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,006$) (Bkz. Tablo 4.1.).

Kadınların karaciğer hastalıkları dışında başka bir hastalığa sahip olma oranı (%82,5) erkeklerden (%50) anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p=0,049$). En sık rastlanan hastalıklar kadınlarda diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar iken, erkeklerde ülser/gastrit/reflü, ve kardiyovasküler hastalıklardır. NAYKH, metabolik sendrom, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve kronik böbrek

hastalıkları için bağımsız bir risk faktörüdür (87). NAYKH artmış KVH ile ilişkili bulunmuştur ve KVH için önemli bir öngösterge olduğu düşünülmektedir (88). *H. pylori* enfeksiyonunun, NAYKH'nin önemli bileşenlerinden biri olan insülin direncine sebebiyet veren faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir. *H. pylori* enfeksiyonu düşük seviyeli sistemik inflamasyona neden olarak inflamatuvar sitokinleri attırmakta ve insülin direncine neden olabilmektedir. Ayrıca gastrointestinal florada disbiyozu neden olarak ve LPS düzeyini artırarak lipoprotein aktivitesini düşürebilmekte ve dislipidemi oluşumunda rol oynayabilmektedir (89). Ancak *H. pylori* enfeksiyonunun NAYKH için bir risk faktörü olmadığını savunan çalışmalar da bulunmaktadır (90, 91).

Çalışmaya katılan erkeklerin %43,7'si, kadınların ise %82,3'ü daha önce hiç sigara kullanmamıştır. Sigara kullanımının hepatik fibroz derecesi ile ilişkisini araştıran bir çalışmada sigara içme geçmişinin ileri derecede karaciğer fibrozu ile ilişkili olduğu ve sigara kullanımının insülin direnci üzerindeki etkisinden dolayı NAYKH gelişiminde etkili olabileceği ileri sürülmüştür (92).

5.2. Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları ve Fiziksel Aktivite Durumları

Çalışmaya katılan bireylerin beslenme alışkanlıkları incelendiğinde, ana ve ara öğün sayısı, öğün atlama durumu, atlanan öğünler ve ev dışında yeme sıklığı açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmadığı görülmüştür (Bkz. Tablo 4.3.). Erkeklerin %37,5'i her gün ev dışında yemek yerken, kadınların %29,4'ü hiçbir zaman ev dışında yemek yememektedir.

Obezite ve NAYKH görülen hastalarda öğünlerde aşırı yemek yeme, gece yemek yeme, kahvaltıyı atlama ve çok hızlı yemek yeme gibi uygun olmayan beslenme alışkanlıkları görülmektedir. Gece çalışanlar ve vardiyalı çalışanlar obezite, metabolik sendrom ve karaciğer yağlanması açısından risk altındadır (93). Prospektif bir çalışmada, 5 yıl boyunca vardiyalı çalışmanın karaciğer yağlanması bulunan işçilerde, ALT'deki yükselmeyi daha da kötüleştirdiği bulunmuştur (94).

Bireylerin fiziksel aktivite kayıtlarına göre, başlangıçtaki ve TBT sürecindeki enerji harcamaları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Ancak bireylerin oturarak yapılan işlere ayırdıkları süre anlamlı olarak azalırken, uzanarak yapılan işlere ayırdıkları süre anlamlı olarak artmıştır. PAL değerlerine göre erkeklerin

başlangıçta yarısından fazlasının, TBT boyunca ise tamamının sedanter olduğu görülmüştür. Kadınlarda ise sedanterlik oranı TBT boyunca başlangıca göre azalmıştır. Ancak her iki cinsiyet için de, PAL değerlerinin sınıflanması açısından başlangıç ve TBT süreci arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Fiziksel aktivitenin NAYKH ve NAYKH ile ilişkili metabolik sendrom (MS) ve KVH gibi hastalıkların riskini ve karaciğer yağ miktarını azalttığını ve ağırlık kaybına yardımcı olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (95-99). Obezlerde yapılan bir çalışmada, 4 hafta boyunca orta yoğunluklu egzersiz veya yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz (HIIT) yapıldığında, her iki egzersiz yoğunluğunda da intrahepatik lipit içeriğinin azaldığı görülmüştür (97). Diyabeti olmayan, erkek NAYK hastalarında yapılan bir çalışmada da, 16 hafta, orta yoğunluklu egzersizin intrahepatoselüler yağı azalttığı görülmüştür (96). Uzun dönem egzersizin etkisini inceleyen bir çalışmada ise, 12 aylık orta-yüksek yoğunluklu egzersiz müdahalesi sonucunda intrahepatik trigliserit miktarı azalmıştır ve NAYK hastalarında, kontrol grubuna göre intrahepatik trigliseritte, bel çevresinde ve kan basıncında görülen azalmanın 1 yıl sonra da devam ettiği gösterilmiştir (99).

AASLD, egzersizin tek başına hepatik steatoza karşı koruyabileceğini veya hepatosteatozu azaltabileceğini ancak karaciğer histolojisi üzerindeki diğer etkilerinin belirsiz olduğunu belirtmektedir (2). Belçika Karaciğer Araştırmaları Derneği (BASL), NAYKH'de haftalık fiziksel aktivitenin 60 dk artırılmasını veya haftada en az 150-200 dk orta yoğunlukta aerobik egzersiz yapılmasını önermektedir. Ayrıca BASL, egzersizlerin düzenli yapılması ve tüm haftaya yayılması gerektiğini belirtmektedir (100). Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği de, hem aerobik egzersizin hem de kuvvet egzersizinin karaciğer yağ miktarını azaltmada etkili olduğunu ve egzersiz tipinin hastaların kişisel tercihine göre, uzun dönemde devamlılık sağlayabilecekleri şekilde seçilmesi gerektiğini ileri sürmektedir (101).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastası çocuklarda ve adolesanlarda yapılan bir meta-analiz çalışması da, haftada 3 gün, ≥ 60 dk/kez yapılan ağır veya orta-ağır yoğunlukta aerobik veya direnç egzersizinin, hepatik yağ içeriğini ve NAYKH prevalansını azalttığını göstermiştir. Ayrıca kardiyo-respiratuvar fitness ve kas gücündeki artışın hepatik yağ içeriğindeki düşüşle orantılı olduğu görülmüştür (102).

5.3. Bireylerin Antropometrik Özellikleri

Başlangıçta erkeklerin BKİ'si $31,5 \pm 4,92 \text{ kg/m}^2$, bel çevresi $106,2 \pm 12,38 \text{ cm}$, vücut yağ oranı ise $\%31,5 \pm 5,45$, kadınların BKİ'si $33,6 \pm 3,31 \text{ kg/m}^2$, bel çevresi $100,4 \pm 7,48 \text{ cm}$, vücut yağ oranı ise $\%42,5 \pm 3,35$ olarak bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.7 ve Tablo 4.8.). Antropometrik bulguların NAYK hastalarında yapılan diğer çalışmalarda da bu çalışmadakilere benzer olduğu görülmektedir (59, 103, 104).

Vücut yağ oranının erkeklerde $\%20$ 'nin, kadınlarda $\%25$ 'in üzerinde olmasının ve BKİ'nin $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ olmasının, NAYKH için bağımsız ön göstergeler olduğu düşünülmektedir (105). Bel çevresi android tip obezitenim, kalça çevresi ise jinoid tip obezitenin göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bel/kalça oranı ve boyun çevresi ise, android obezite ve obeziteye bağlı kronik hastalık riski açısından tanımlayıcıdır (71, 72). İran'da 1500 kişi ile yapılan bir çalışmaya göre, diyet örüntüsü NAYKH'nin önemli bir belirleyicisidir ancak bu etkiye aracılık eden bel çevresi olduğundan, bel çevresinin kontrol altına alınması gerekmektedir (103).

Başlangıçta BKİ sınıflamasına göre, her iki cinsiyette de normal aralıkta olan birey bulunmazken, erkeklerin $\%31,3$ 'ü hafif şişman, $\%43,7$ 'si I. derece obez ve $\%25,0$ 'i II. derece ve üzerinde obez olarak bulunmuştur. Kadınların ise, $\%5,9$ 'u hafif şişman, $\%58,8$ 'i I. derece obez, $\%35,3$ 'ü II. derece ve üzerinde obezdir. 4. haftada ise, her iki cinsiyette de II. derece ve üzerinde obez olan bireylerin oranı azalırken, hafif şişman bireylerin oranı artmıştır (Bkz. Tablo 4.9.). Başlangıçtaki antropometrik ölçümlere göre, sadece erkeklerin $\%12,5$ 'inin bel çevresi, $\%6,3$ 'ünün bel/kalça oranı, kadınların ise $\%23,5$ 'inin bel/kalça oranı normal aralıkta bulunmuş, geriye kalan bireylerin risk aralığında olduğu görülmüştür. 4. haftada ise, erkeklerin bel çevresine göre, kadınların boyun çevresine göre ve her iki cinsiyetin de bel/kalça oranına göre normal aralıkta olma oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. Bel çevresi sınıflaması başlangıçta ve 4. haftada cinsiyetler arasında anlamlı fark gösterirken, boyun çevresi ve bel/kalça oranı sınıflamasında fark gözlenmemiştir (Bkz. Tablo 4.10.).

4 haftalık TBT'nin sonucunda erkeklerin vücut ağırlığında, BKİ'sinde, bel çevresinde, boyun çevresinde, vücut yağ oranında ve vücut yağ miktarında, kadınların ise, vücut ağırlığında, BKİ'sinde ve vücut yağ miktarında anlamlı bir azalma görülmüştür. Erkeklerin kalça çevresi ve bel/kalça oranında ve kadınların bel

çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, boyun çevresi ve vücut yağ oranında ise azalma görülse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (bkz. Tablo 4.7. ve Tablo 4.8.).

Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği, steatozda iyileşme görülmesi için vücut ağırlığında %3-5 kayıp olması gerektiğini söylemektedir. Ancak fibroz gibi histopatolojik durumların düzelmesi için bu oranın %7-10'a çıkması gerektiğini vurgulamaktadır (2). Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL), Avrupa Obezite Araştırmaları Derneği (EASO) ve Avrupa Diyabet Araştırmaları Derneği (EASD) hafif kilolu ve obezlerde karaciğer enzimlerinde ve histolojisinde iyileşme için %7-10'luk bir ağırlık kaybının hedeflenmesini önermektedir (101). Kore Karaciğer Araştırmaları Derneği (KASL) de buna benzer olarak, hepatik inflamasyonun iyileşmesi için %7-10'dan daha fazla ağırlık kaybı görülmesi gerektiğini belirtmektedir (106).

5.4. Bireylerin Biyokimyasal Bulguları

Başlangıçtaki biyokimyasal bulgulara göre, bireylerin çoğunluğunun ALT, AST, GGT ve açlık plazma glikozu değerinin referans aralığın üzerinde olduğu görülmüştür. Total bilirubin, direkt bilirubin ve ALP ise, çoğunlukta referans değer aralığındadır (Bkz. Tablo 4.12).

Bireylerin başlangıçtaki ALT düzeyi $96,0 \pm 55,52$ U/L, AST düzeyi $58,0 \pm 28,70$ U/L olarak bulunmuştur. Ancak NAYK hastalarında yapılmış ve transaminaz düzeylerini bu çalışmadakinden daha düşük tespit eden çalışmalar da bulunmaktadır (107, 108). 4. haftada ise, ALT düzeyi $57,6 \pm 23,05$ 'e, AST düzeyi $35,1 \pm 14,55$ 'e gerilemiştir (Bkz. Tablo 4.11.).

4 haftalık TBT sonucunda, tüm bireylerin ALT, AST değerlerinde ve erkeklerin GGT değerinde anlamlı bir azalma görülürken, ALP ve açlık plazma glikozunda görülen istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma görülmüştür. Kadınların GGT değerinde, erkeklerin GGT değerindeki azalmaya yakın bir düşüş görülse de, bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasının, kadınların GGT değerlerinin çok geniş bir aralığa yayılmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (Bkz. Tablo 4.11). Tıbbi beslenme tedavisi ile, bireylerin çoğunun, ALT dışında kalan tüm biyokimyasal bulguları referans değer aralığına gerilemiştir. ALT değeri

referans değerin üstünde olan bireylerin oranı ise, %87,9'dan %70,6'ya düşmüştür (Bkz. Tablo 4.12.).

Bireylerin başlangıçtaki ve 4. haftadaki biyokimyasal bulguları BKİ değerlerine göre sınıflandırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Bireyler BKİ'ye göre sınıflandırıldığında, gruplara düşen kişi sayısının azalmasının bu çalışmada farklılık görülmemesine neden olabileceği düşünülmektedir.

5.5. Bireylerin Enerji ve Besin Ögesi Alımları

Erkeklerin enerji alımı başlangıçta $17697 \pm 569,4$ kkal/gün, TBT boyunca ise, $1451,8 \pm 369,34$ kkal/gün olarak bulunmuştur. Kadınların günlük aldıkları enerji miktarı ise, başlangıçta $1775,2 \pm 869,08$ kkal/gün, diyet boyunca $1381,5 \pm 349,06$ kkal/gün'dür. başlangıçta alınan enerjinin karbonhidrat, protein ve yağdan gelen oranları sırasıyla erkeklerde %46,6 $\pm$ 7,4, %14,2 $\pm$ 3,54 ve %39,1 $\pm$ 6,67, kadınlarda %45,2 $\pm$ 15,25, %14,2 $\pm$ 3,64, %40,4 $\pm$ 12,70'tir (Bkz. Tablo 4.18. ve Tablo 4.19.).

Tıbbi beslenme tedavisi boyunca verilen enerjinin, erkekler %70,6 $\pm$ 16,98'ini, kadınlar ise, %85,5 $\pm$ 25,34'ünü karşılaştırmıştır. Diyetle verilen karbonhidratın karşılanma oranı erkeklerde %54,1 $\pm$ 12,60'da kalırken, bu oran kadınlarda %72,1 $\pm$ 23,18 olarak bulunmuştur. Diyetle verilen protein ve yağın karşılanma oranları ise, yaklaşık olarak %100'e yakındır. Ancak verilen karbonhidratın yeteri kadar karşılanmaması, makro besin öğelerinin enerjiye yaptıkları katkı oranlarının etkilenmesine neden olmuştur. Protein ve yağ miktar olarak dengeli tüketilmiş olsa da, karbonhidrat oranındaki düşüklük enerjinin protein ve yağdan gelen oranının artmasına neden olmuştur.

Bireylerin besin tüketim kayıtları karşılaştırıldığında, başlangıç durumuna göre TBT boyunca aldıkları enerjinin anlamlı olarak azaldığı, enerjinin proteinden gelen oranının ise anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Ayrıca erkeklerin yağ alımlarında da anlamlı bir düşüş olmuştur.

Tip 2 diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmada hayvansal veya bitkisel protein alımının artmasıyla birlikte, karaciğer miktarında vücut ağırlığından bağımsız bir düşüş gerçekleşmekte, insülin direnci ve hepatik nekroinflamasyon markerlarında azalma görülmektedir (109).

Yüksek TDYA veya yüksek ÇDYA içeren hipokalorik diyetlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, her iki diyet türünde de, vücut ağırlığı, BKİ, yağ miktarı, bel çevresi, sistolik kan basıncı, total kolesterol, LDL kolesterol, insülin ve HOMA-IR değerleri düşmüş, ALT, AST ve GGT değerlerinde iyileşme görülmüştür (110). Düşük yağlı ve düşük karbonhidratlı hipokalorik diyetlerin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise, NAYK hastalarında düşük karbonhidratlı ile diyet BKİ, vücut ağırlığı, yağ miktarı, bel/kalça oranı, bel çevresi, sistolik kan basıncı, total kolesterol, LDL kolesterol, HOMA, insülin, glikoz, trigliserit, ALT ve GGT seviyelerinde azalma görülmüştür. Düşük yağlı diyetle ise, düşük karbonhidratlı diyetle görülen değişikliklere ek olarak AST'de de azalma görülmüştür (111).

DASH diyeti, liften, sebze-meyveden ve düşük yağlı süt ürünlerinden zenginken, içerdiği yağ miktarı düşüktür (112). DASH diyetinin NAYKH'de ağırlık kaybına etkisini inceleyen bir çalışmada, ALT, ALP, insülin ve HOMA-IR anlamlı olarak azalmıştır (113).

Tip 2 diyabetli NAYK hastalarında yapılan bir çalışmada diyetle birlikte ve egzersiz yapıldığında ALP, ALT, AST, GGT, HOMA-IR ve BKİ'de kontrol grubuna göre anlamlı azalma görülmüştür. BKİ'deki %15 azalma ile karaciğerde ve insülin direncinde iyileşme gerçekleşmiştir (114).

NAYK hastası adolesanlarda yapılan bir çalışmada ise, glikoz veya fruktoz içeren içecekler karşılaştırılmıştır. 4 haftanın sonunda vücut ağırlığında veya hepatik yağ miktarında değişme görülmemiştir ancak fruktoz yerine glikozlu içecek içen grupta adipoz insülin duyarlılığında, yüksek duyarlılık CRP'de (hs-CRP) ve LDL oksidasyonunda iyileşme görülmüştür. Diyetle alınan fruktoz miktarının azaltılmasının ateroskleroz gelişimini etkileyebileceği düşünülmektedir (115).

Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği, diyetle enerji kısıtlaması yapılmasını ve fazla miktarda eklenmiş fruktoz içeren yiyecek ve içecekler ve işlenmiş besinler gibi NAYKH'yi tetikleyen besinlerden kaçınılmasını önermektedir. Makro besin ögesi kompozisyonunun da Akdeniz Diyeti'ne benzer şekilde olması gerektiğini belirtmektedir (101).

5.6. Bireylerin Serum Protein Düzeyleri

Bu çalışmada NAYK hastası bireylerin serum irisin ve FGF21 düzeyleri incelenmiştir. İrisin beyaz adipoz doku hücrelerinde yağ tüketimini ve enerji üretimini tetikleyerek obezitenin kontrol edilmesine ve glikoz homeostazının sağlanmasına yardımcı olmaktadır (116).

Bu çalışmada, erkeklerin başlangıçtaki serum irisin düzeyi $6,3 \pm 2,10$ ng/mL, 4. haftadaki serum irisin düzeyi $5,2 \pm 0,57$ ng/mL'dir. Kadınların serum irisin düzeyleri ise, başlangıçta $6,6 \pm 4,57$ ng/mL, 4. haftada $4,3 \pm 0,77$ ng/mL'dir (Bkz. Tablo 4.23.). Bireyler BKİ değerlerine göre sınıflandırıldıklarında serum irisin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Polyzos ve ark. (59) irisin düzeylerinin obez kontrol bireylerinde ($33,7 \pm 2,7$ ng/mL), NAYK hastalarında ($30,5 \pm 1,5$ ng/mL) ve NASH hastalarında ($35,8 \pm 1,9$ ng/mL) zayıf bireylere göre ($47,7 \pm 2,0$ ng/mL) daha düşük olduğunu göstermiştir. Ancak NAYKH/NASH hastaları ve obezler arasında irisin düzeylerinin benzer olduğunu belirtmiştir. Benzer şekilde Shanaki ve ark. (117) NAYK hastalarındaki ($2,18 \mu\text{g/mL}$ ($0,89-3,17$)), tip 2 diyabet hastalarındaki ($1,96 \mu\text{g/mL}$ ($1,32-3,32$)) ve NAYKH+tip 2 diyabet hastalarındaki ($1,45 \mu\text{g/mL}$ ($0,061-2,95$)) irisin düzeyini sağlıklı kontrollerden daha düşük bulmuştur. Zhang ve ark. (58) ise, obez bireylerde karaciğer enzimlerinin ve karaciğer trigliserit içeriğinin irisin konsantrasyonu ile ters orantılı olduğunu göstermiştir. Ancak buna zıt olarak, Rizk ve ark. (118) irisin düzeyi ile BKİ, serum trigliseritleri, HOMA-IR ve karaciğer enzimleri arasında pozitif ilişki bulmuştur. Choi ve ark. da (116) NAYKH'deki irisin düzeyini sağlıklı bireylere göre daha düşük olarak bulmuştur.

Bu çalışma popülasyonunda hem non-diyabetik hem de diyabetik bireyler bulunmaktadır. Bu durumun serum protein düzeyleri ve NAYKH arasındaki ilişkinin net olarak görülmesini engellemiş olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle ileriki çalışmalarda, bu durum göz önünde bulundurularak hastaların eşlik eden diğer hastalıklarına göre alt gruplara ayrılması önerilmektedir.

Bu çalışmada, 4. haftadaki serum irisin düzeyleri için, cinsiyetler arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Erkeklerin irisin düzeyinin kadınlardan daha yüksek olduğu görülmektedir ($p=0,014$). Prediyabetik yetişkinlerde (119) ve sağlıklı bireylerde (120) yapılan bir çalışmalarda, buna zıt olarak erkeklerin irisin

düzeylerinin daha düşük olduğu görülmüştür. Literatürde irisinin cinsiyetler arasında farklılık göstermesinin vücut kompozisyonundaki farklılıktan ve steroid cinsiyet hormonlarından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (119).

İrisin düzeyleri her iki cinsiyet için de TBT sonrasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Anastasilakis ve ark. (120) da toplam enerji alımının, makro besin ögesi alımının veya diyet kalitesinin irisin düzeylerini etkilemediğini göstermiştir. Aynı şekilde Park ve ark. da (121) irisin seviyesinin diyet kalitesinden etkilenmediğini ancak BKİ, yağ miktarı, bel çevresi ve bel/kalça oranı ile pozitif ilişki gösterdiğini bulmuştur. Bu çalışmada da başlangıçtaki serum irisin düzeyleri ile bel/kalça oranı arasında pozitif ilişki bulunmuştur.

Bir çalışma ise, ad libitum enerji alımının artmasının ertesi sabah daha düşük irisin konsantrasyonu görülmesi ile ilişkili olduğunu söylemektedir (122). Başka bir çalışma da, omega-3 takviyesi yapıldıktan sonra koroner arter hastalarında irisin seviyesinin arttığı görülmüştür (123).

Bireyler PAL değerlerine göre sınıflandırıldığında ise, irisin düzeylerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. İrisin düzeyinin akut egzersizden sonra arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (120, 124, 125). Ancak bir çalışmada egzersizi taklit eden bir uygulama yapılan bireylerde iskelet kasından irisin sekresyonunun artmadığı görülmüştür (126). Uzun dönemli egzersizin irisin düzeyine etkilerini inceleyen bir çalışmada da dinlenme irisin konsantrasyonunun 4 haftalık sprint egzersizinden sonra azaldığı görülmüştür. Bu durumun egzersizle birlikte irisin reseptörlerinde duyarlılığın artmasından veya PGC-1 α ve FNDC5 ekspresyonunda artış sağlayan IL-6'da görülen azalmadan kaynaklanabileceği belirtilmektedir (127). Ancak bu konuda henüz net bir açıklama bulunmamaktadır.

FGF21 düzeyleri erkeklerde başlangıçta 166,6 $\pm$ 91,95 pg/mL, 4. haftada 214,7 $\pm$ 107,33 pg/mL'dir. Kadınlarda ise, başlangıçta 328,6 $\pm$ 226,72 pg/mL, 4. haftada 244,1 $\pm$ 131,21pg/mL'dir (Bkz. Tablo 4.23.). NAYKH'de yapılan bir çalışmada açlık serum FGF21 düzeyleri 1,9 $\pm$ 0,6 ng/mL olarak bulunmuştur (128). Li ve ark. (129) yaptığı prospektif bir çalışmada ise, başlangıçtaki serum FGF21 düzeyi sonrasında NAYK hastası olanlarda (319,12 pg/mL (172,65-518,78)) olmayanlara (199,10 pg/mL (123,56-322,80)) göre daha yüksek bulunmuştur. Kralisch ve ark. (130) ise, tip 2 diyabetli hastaların FGF21 düzeyini (141,8 ng/mL) kontrol grubuna

göre (66,7 ng./mL) daha yüksek bulmuştur. Benzer şekilde polikistik over hastalarında yapılan bir çalışmada da, polikistik overden bağımsız olarak FGF21 düzeyi ile insülin direncinin ilişkili olduğu ve FGF21'in obez bireylerde normal ağırlıktaki bireylerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (131).

Bireyler BKİ değerlerine göre sınıflandırıldıklarında, irisinde olduğu gibi, FGF21'de de gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Bisgaard ve ark. (132) yaptığı çalışmada da FGF21 ile BKİ ve vücut yağ oranı arasında ilişki görülmemiştir. Ancak 4. haftadaki FGF21 düzeyi ile antropometrik ölçümler arasındaki korelasyonlar incelendiğinde, FGF21'in BKİ, vücut yağ miktarı ve kalça çevresi ile pozitif kuvvetli ilişki gösterdiği görülmektedir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastası çocuklarda yapılan bir çalışmada da, FGF21'in BKİ ile korelasyon gösterdiği ve obez çocuklardaki FGF21 düzeyinin normal ağırlıklı çocuklara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (133). Bu çalışmada BKİ ile korelasyon olmasına rağmen BKİ sınıflamasına göre serum FGF21 düzeyinde farklılık görülmemesi kişi sayısının az olmasına bağlanabilmektedir.

FGF21'in insülin duyarlılığını ve enerji harcamasını arttıran etkileri ile obezite ve NAYKH gibi durumlarda serum seviyelerinin yükselmesi birlikte ele alındığında, 'FGF21 direnci' kavramı ileri sürülmektedir. Kontrol farelerinde akut, devamlı FGF21 infüzyonu hepatik glikoz alımını azaltırken, *ob/ob* farelerde bu etkinin görülmemesi ile obezitenin FGF21 direnci görülen bir durum olduğu hipotezi ortaya atılmıştır. Ancak bu konuda henüz yeterli veri bulunmamaktadır (134).

Başlangıçta erkeklerin serum FGF21 düzeyleri, kadınlarınkine göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ancak 4. haftada bu anlamlı farklılık kaybolmuştur. Bisgaard ve ark. da (132) Danimarkalı çocuk ve adolesanlarda yaptıkları bir çalışmada kızların serum FGF21 düzeylerini erkeklere göre daha yüksek bulmuştur. Ayrıca FGF21 trigliseritle korelasyon göstermiştir ve kızların trigliserit seviyesinin daha yüksek olmasının FGF21'deki farkı açıklayabileceği öne sürülmüştür (132).

İrisin gibi FGF21 de egzersizle birlikte indüklenmektedir (135, 136). Ancak PAL değerleri sınıflamalarında FGF21 düzeyleri arasında da anlamlı farklılık görülmemiştir. Bu çalışmada serum irislin ve FGF21 düzeyleri 10-12 saat açlık sonrasında, dinlenme durumunda toplanan kanlardan ölçülmüştür. İrisin ve FGF21 ise, akut egzersizle tetiklenmektedir ve serum seviyeleri zamanla düşmektedir. Bu

çalışmada fiziksel aktivitenin irisin ve FGF21 üzerindeki etkisinin görülmemesinin bu durumdan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

FGF21'in ana düzenleyicisi PPAR α olsa da, FGF21 geninin transaktivasyonunun PPAR α 'dan bağımsız olarak diyetten de etkilenebileceği düşünülmektedir. Yüksek dekstroza, düşük protein, metionin kısıtlaması, bütirik asit ve lipoik asit gibi kısa zincirli yağ asitlerinin FGF21 ekspresyonunu tetikleyebileceği öne sürülmektedir (62). Ancak bu çalışmada tıbbi beslenme tedavisinden sonra serum FGF21 düzeyleri arasında bir farklılık görülmemiştir.

Bireylerin başlangıçtaki serum irisin ve FGF21 düzeyleri arasında anlamlı bir pozitif ilişki olduğu görülmüştür. İrisin PPAR α sinyal yolağında etkili olduğundan ve PPAR α *FGF21* gen regülasyonunu arttırdığından, irisinin hepatik yağ birikimini FGF21 üzerinden düzenlediği düşünülmektedir (58).

Bu çalışmada, TBT sonucunda NAYKH'de görülen antropometrik ve biyokimyasal değişiklikler literatürle benzerlik göstermektedir. Ancak irisin ve FGF21 düzeyi ile ilgili bazı sonuçlarda literatürde çelişkiler bulunmaktadır. Kullanılan kitlerdeki veya yöntemlerdeki farklılık, bu çalışmadaki örneklem sayısının düşük olması, özellikle çalışmaya devam edemeyen bireyler nedeniyle TBT grubunda az kişinin kalması, daha önce yapılan bazı çalışmaların tek bir cinsiyet üzerinde yapılması gibi farklılıkların sonuçlarda etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, bireylerin genelinin özellikle de kadın katılımcıların eğitim düzeyinin düşük olması nedeniyle besin tüketim kayıtlarının ve fiziksel aktivite kayıtlarının toplanmasında yaşanan güçlükler çalışmanın zayıf yanını oluşturmaktadır. İrisin ve FGF21 son yıllarda yoğun olarak çalışılan moleküller olmakla birlikte, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığındaki işlevlerinin ve önemlerinin tam olarak anlaşılabilmesi için geniş popülasyonlardaki durum saptama çalışmalarına da, kontrollü çalışmalara da daha fazla gerek duyulmaktadır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

Bu çalışma non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında fiziksel aktivite ve beslenmenin, serum irisin ve FGF21 düzeyleri üzerine etkisini incelemek amacıyla planlanmış olup, aşağıda sıralanan sonuçlar elde edilmiştir.

1. Çalışmaya gerekli muayeneler ve testler sonucunda NAYKH tanısı almış, 16 erkek ve 17 kadın olmak üzere toplam 33 birey dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan erkeklerin yaş ortalaması $42,9 \pm 11,39$ yıl, kadınların yaş ortalaması $47,24 \pm 9,28$ yıldır. Yaş ortalaması açısından cinsiyetler arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır.
2. Çalışmaya katılan erkeklerin %93,8'i, kadınların ise %88,2'si evlidir. Erkeklerin %50,0'si lise mezunuyken kadınların %58,8'i, ilkökul mezunudur. Erkeklerin %31,3'ü emekli, kadınların %70,5'i ev hanımıdır. Medeni durum cinsiyetler arasında anlamlı farklılık göstermezken, eğitim durumu cinsiyetlere göre farklılık göstermektedir ($p=0,006$).
3. Bireylerin karaciğer hastalığı dışı bir hastalığa sahip olma oranı erkekler için %50,0, kadınlar için %82,4'tür. Bu oranın kadınlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmektedir ($p=0,049$). Erkeklerde %25 ülser/gastrit/reflü, %25 kardiyovasküler hastalıklar görülürken, kadınlarda %47,1 diyabet, %41,2 KVVH bulunmaktadır. Kadınlarda diyabet görülme oranı erkeklerden daha yüksektir ($p=0,006$). Ancak diğer hastalıkların görülme oranı açısından cinsiyetler arasında fark bulunmamaktadır.
4. Erkeklerin 31,3'ü, kadınların %41,2'si öğün atlamamaktadır. En sık atlanan öğün her iki cinsiyet için de öğle öğünüdür. Erkeklerin %37,4'ü her gün ev dışında yerken, kadınların %47,1', 15 günde bir kez veya daha az sıklıkta ev dışında yemektir. Ana ve ara öğün sayıları, öğün atlama durumları ve ev dışında yeme sıklıkları cinsiyetler arasında farklılık göstermemektedir.
5. Başlangıçta oturarak yapılan işlere ayrılan süre TBT boyunca ayrılan süreden daha fazlayken ($p=0,006$), TBT boyunda uzanarak yapılan işlere ayrılan süre başlangıçtaki süreden daha yüksek olmuştur. Başlangıçta

erkeklerin %62,5'i sedanter, %37,5'i orta düzeyde aktif bulunurken, kadınların %43,8'i sedanter, %56,2'si orta düzeyde aktiftir. TBT sürecinde ise, erkeklerin tamamı sedanterken, kadınların %37,5'i sedanter bulunmuştur. Her iki cinsiyet için de günlük harcanan enerji miktarı tıbbi beslenme tedavisinden sonra değişmemiştir.

6. Erkeklerin BKİ'si başlangıçta $31,5 \pm 4,92 \text{ kg/m}^2$, 4. haftada $30,49 \pm 4,51 \text{ kg/m}^2$, bel çevresi başlangıçta $106,2 \pm 12,38 \text{ cm}$, 4. haftada $102,0 \pm 11,42 \text{ cm}$, boyun çevresi başlangıçta $43,4 \pm 3,51 \text{ cm}$, 4. haftada $42,0 \pm 3,19 \text{ cm}$, vücut yağ oranı başlangıçta %31,5 $\pm$ 5,45, 4. haftada %29,8 $\pm$ 6,22'dir. Vücut ağırlığı ($p=0,001$), BKİ ($p=0,001$), bel çevresi ($p=0,001$), boyun çevresi ($p=0,008$), vücut yağ oranı ($p=0,006$), vücut yağ miktarı ($p=0,001$) tıbbi beslenme tedavisinden sonra anlamlı olarak azalmıştır.
7. Kadınların BKİ'si başlangıçta $33,6 \pm 3,31 \text{ kg/m}^2$, 4. haftada $32,8 \pm 3,43 \text{ kg/m}^2$, bel çevresi başlangıçta $100,4 \pm 7,48 \text{ cm}$, 4. haftada $97,9 \pm 6,98 \text{ cm}$, boyun çevresi başlangıçta $37,5 \pm 2,46 \text{ cm}$, 4. haftada $36,8 \pm 1,73 \text{ cm}$, vücut yağ miktarı başlangıçta $34,2 \pm 5,87 \text{ kg}$, 4. haftada $32,4 \pm 6,03 \text{ kg}$ 'dır. Vücut ağırlığı ($p=0,019$), BKİ ($p=0,017$) ve vücut yağ miktarı ($p=0,044$) TBT sonucunda anlamlı olarak azalmıştır.
8. Başlangıçta erkeklerin %43,7'si I. derece obez, %25,0'i II. derece ve üzerinde obezdir. Kadınların ise %58,8'i I. derece obez, %35,3'ü II. derece ve üzerinde obez olarak görülmüştür. 4. haftada ise, erkeklerin %55,6'sı hafif şişman grubundayken, kadınların 62,5'i I. derece obezdir. Hem başlangıçtaki hem de 4. haftadaki BKİ dağılımlarında cinsiyetler arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.
9. Başlangıçta erkeklerin %12,5'inin bel çevresi, %6,3'ünün bel/kalça oranı normal aralıktayken, tamamının boyun çevresi riskli aralıktadır. Kadınların ise sadece %23,5'inin bel/kalça oranı normalken, bel çevresi ve boyun çevresine göre tamamı risk altındadır. Bel çevresi cinsiyetler arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0,017$).
10. 4. haftada erkeklerin %22,2'si bel çevresi ve bel/kalça oranı açısından, kadınların ise %12,5'i boyun çevresi, %50,0'si bel/kalça oranı açısından

normal aralıkta bulunmuştur. Bel çevresi sınıflaması cinsiyetler arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0,043$).

11. Bireylerin ALT değerleri başlangıçta $96,0 \pm 55,52$ U/L, 4. haftada $57,6 \pm 23,05$ U/L'dir. AST değerleri ise, başlangıçta $58,0 \pm 28,70$, 4. haftada $35,1 \pm 14,55$ U/L'dir.
12. Tıbbi beslenme tedavisi sonucunda ALT ($p=0,005$), AST ($p=0,003$) ve erkeklerin GGT ($p=0,016$) değerlerinde anlamlı bir azalma görülmüştür.
13. Tıbbi beslenme tedavisi sonucunda ALP ve APG ortalama değerlerinde azalma görülmüştür ancak bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
14. Bireylerin başlangıçtaki ve 4. haftadaki biyokimyasal bulgularında BKİ değerlerinin sınıflamasına göre anlamlı bir farklılık görülmemiştir.
15. Erkeklerin enerji alımları başlangıçta $1769,7 \pm 596,4$ kkal/gün, TBT sürecinde $1451,8 \pm 369,34$ kkal/gün'dür. Başlangıçta enerjinin %46,6 $\pm$ 7,44'ü karbonhidrattan, %14,2 $\pm$ 3,54'ü proteinden, %39,1 $\pm$ 6,67'si yağdan gelmektedir. TBT sürecinde ise, %47,5 $\pm$ 5,66'sı karbonhidrattan, %20,6 $\pm$ 2,16'sı proteinden, %31,7 $\pm$ 5,50'si yağdan gelmiştir.
16. Tıbbi beslenme tedavisi boyunca erkeklerin aldıkları enerji ($p=0,015$), yağ miktarı ($p=0,002$) ve yağ oranı ($p=0,007$) başlangıça göre azalırken, protein oranı artmıştır ($p=0,005$).
17. Kadınların enerji alımları başlangıçta $1775,2 \pm 869,08$ kkal/gün, TBT sürecinde $1381,5 \pm 349,06$ kkal/gün'dür. Başlangıçta enerjinin %45,2 $\pm$ 15,25'i karbonhidrattan, %14,2 $\pm$ 3,64'ü proteinden, %40,4 $\pm$ 12,70'i yağdan gelmektedir. TBT sürecinde ise, %51,3 $\pm$ 3,28'i karbonhidrattan, %19,0 $\pm$ 2,12'si proteinden, %29,8 $\pm$ 4,19'u yağdan gelmiştir.
18. Tıbbi beslenme tedavisi boyunca kadınların aldıkları enerji ($p=0,035$) azalırken, protein oranı ($p=0,013$) artmıştır.
19. Erkeklerin başlangıçtaki serum irisin düzeyi $6,3 \pm 2,10$ ng/mL, 4. haftada irisin düzeyi $5,2 \pm 0,57$ ng/mL'dir.
20. Kadınların başlangıçtaki serum irisin düzeyi $4,3 \pm 0,77$ ng/mL, 4. haftadaki irisin düzeyi $5,2 \pm 0,57$ ng/mL'dir.

21. Erkeklerin başlangıçtaki FGF21 düzeyi $166,6 \pm 91,95$ pg/mL, 4. haftadaki FGF21 düzeyi $214,7 \pm 107,33$ pg/m'dir.
22. Kadınların başlangıçtaki FGF21 düzeyi $328,6 \pm 226,72$ pg/mL, 4. haftadaki FGF21 düzeyi $244,1 \pm 131,21$ pg/mL olarak bulunmuştur.
23. Her iki cinsiyette de, serum irisin ve FGF21 düzeylerinde, başlangıç ve 4. hafta arasında anlamlı farklılık görülmemiştir.
24. Başlangıçtaki serum FGF21 düzeyi kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,013$).
25. 4. haftadaki serum irisin düzeyi erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,014$).
26. Serum irisin ve FGF21 düzeyleri BKİ değerlerinin sınıflamasına göre farklılık göstermemiştir.
27. Serum irisin ve FGF21 düzeyleri PAL değerlerinin sınıflamasına göre farklılık göstermemiştir.
28. Başlangıçta serum irisin ve FGF21 düzeyleri arasında anlamlı korelasyon görülmüştür ($r=0,543$; $p=0,001$).
29. Başlangıçta FGF21 düzeyleri ile yağsız vücut kütlesi, vücut yağ oranı arasında anlamlı korelasyon bulunmaktadır ($p<0,05$).
30. Başlangıçta irisin düzeyleri ile bel/kalça oranı arasında anlamlı korelasyon bulunmaktadır ($r=0,360$; $p=0,039$).
31. 4. haftada FGF21 düzeyleri ile BKİ, vücut yağ miktarı, kalça çevresi ve ALP düzeyi arasında anlamlı korelasyon görülmüştür ($p<0,05$).
32. 4. haftada irisin düzeyleri ile bel/kalça oranı arasında anlamlı ilişki görülmüştür ($r=0,634$; $p=0,006$).

6.2. Öneriler

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, basit steatozdan NASH'e, siroza ve hepatoselüler karsinomaya kadar ilerleyebilen bir hastalıktır ve diğer karaciğer hastalıklarının en yaygın nedenleri arasında gelmektedir.

Günümüzde NAYKH için onaylı bir farmakolojik tedavi olmadığı için, hastalığın tedavisindeki en etkili yöntem diyeti ve fiziksel aktiviteyi de kapsayan yaşam tarzı değişikliğidir. Özellikle tıbbi beslenme tedavisi hastalığın

yönetilmesinde büyük rol oynamaktadır. Ayrıca beslenme alışkanlıklarında yapılacak değişiklikler NAYKH'nin oluşmadan önlenmesini sağlayabilmektedir. NAYKH için risk faktörlerini taşıyan veya yeni tanı alan hastaların vakit kaybedilmeden bir diyetisyene yönlendirilmesi ve tıbbi beslenme tedavisine başlaması, hastalığın neden olduğu ve potansiyel olarak neden olabileceği hasarlar açısından oldukça önem taşımaktadır.

Obezite NAYKH riskini arttırmaktadır ve ağırlık kaybıyla birlikte hastalığın komplikasyonlarında düzelme görülmektedir. Bu nedenle vücut ağırlığı olması gerekenden fazla olan bireylerde kademeli olarak ağırlık kaybına gidilmeli, abdominal yağlanma göstergesi olan bel çevresi gibi antropometrik bulgular risk sınırlarından normal aralıklara çekilmelidir.

Günlük alınan enerjinin kısıtlanmasının yanında diyetin kompozisyonu da NAYKH'de önem taşımaktadır. Aşırı yağ alımından kaçınılması ile birlikte yağ örüntüsüne de dikkat edilmeli, trans ve doymuş yağ asitlerinin alımı azaltılmalıdır. Batı tarzı diyetin yaygınlaşması ile birlikte tüketimi artan fruktozun da NAYKH gelişiminde etkili olabileceği belirtilmektedir. Bu nedenle işlenmiş, paketli gıdaların ve fruktoz eklenmiş yiyecek ve içeceklerin alımı önlenmelidir. Bunların yanı sıra NAYKH'de alkol alımının da olmaması gerekmektedir. Daha az doymuş yağ ve daha fazla sebze-meyve alımı ile karakterize olan Akdeniz diyetinin NAYKH için yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Diyetle birlikte egzersizin de NAYKH'de önemli olduğu bilinmektedir. Egzersizle birlikte karaciğerdeki yağ miktarında azalma görülmektedir. Bu nedenle hastalara düzenli ve hayat boyu devam ettirebilecekleri egzersizler önerilmelidir. Ayrıca bireylerin fiziksel aktivitelerini arttırmalarını kolaylaştıracak ve teşvik edecek çevresel düzenlemelerin yapılması da, başta NAYKH olmak üzere birçok kronik hastalıktan korunmada ve tedavi sürecinde etkili olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan AG, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(6):467-73.
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005-23.
3. Weiss J, Rau M, Geier A. Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation, and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(26):447-52.
4. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S47-64.
5. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(11):686-90.
6. Anderson EL, Howe LD, Jones HE, Higgins JP, Lawlor DA, Fraser A. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140908.
7. Zhu JZ, Dai YN, Wang YM, Zhou QY, Yu CH, Li YM. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and economy. *Dig Dis Sci*. 2015;60(11):3194-202.
8. Nonalcoholic Steatohepatitis. Maryland: National Institutes of Health; 2006. Contract No.: 07-4921.
9. Chen JQ, Huang YY, Gusdon AM, Qu S. Irisin: a new molecular marker and target in metabolic disorder. *Lipids Health Dis*. 2015;14:2.
10. Chen N, Li Q, Liu J, Jia S. Irisin, an exercise-induced myokine as a metabolic regulator: an updated narrative review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(1):51-9.
11. Sanchez-Delgado G, Martinez-Tellez B, Olza J, Aguilera CM, Gil A, Ruiz JR. Role of exercise in the activation of brown adipose tissue. *Ann Nutr Metab*. 2015;67(1):21-32.
12. Arias-Loste MT, Ranchal I, Romero-Gomez M, Crespo J. Irisin, a link among fatty liver disease, physical inactivity and insulin resistance. *Int J Mol Sci*. 2014;15(12):23163-78.
13. Jung TW, Yoo HJ, Choi KM. Implication of hepatokines in metabolic disorders and cardiovascular diseases. *BBA Clin*. 2016;5:108-13.
14. Itoh N, Nakayama Y, Konishi M. Roles of FGFs As paracrine or endocrine signals in liver development, health, and disease. *Front Cell Dev Biol*. 2016;4:30.

15. Liu J, Xu Y, Hu Y, Wang G. The role of fibroblast growth factor 21 in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease and implications for therapy. *Metabolism*. 2015;64(3):380-90.
16. Katsiki N, Mikhailidis DP, Mantzoros CS. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: An update. *Metabolism*. 2016;65(8):1109-23.
17. Stal P. Liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease - diagnostic challenge with prognostic significance. *World J Gastroenterol*. 2015;21(39):11077-87.
18. Tarantino G, Finelli C. What about non-alcoholic fatty liver disease as a new criterion to define metabolic syndrome? *World J Gastroenterol*. 2013;19(22):3375-84.
19. Streba LA, Vere CC, Rogoveanu I, Streba CT. Nonalcoholic fatty liver disease, metabolic risk factors, and hepatocellular carcinoma: an open question. *World J Gastroenterol*. 2015;21(14):4103-10.
20. Fan JG, Kim SU, Wong VW. New trends on obesity and NAFLD in Asia. *J Hepatol*. 2017;67(4):862-73.
21. Pappachan JM, Antonio FA, Edavalath M, Mukherjee A. Non-alcoholic fatty liver disease: a diabetologist's perspective. *Endocrine*. 2014;45(3):344-53.
22. Seko Y, Yamaguchi K, Itoh Y. The genetic backgrounds in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin J Gastroenterol*. 2018;11(2):97-102.
23. Del Campo JA, Gallego-Duran R, Gallego P, Grande L. Genetic and epigenetic regulation in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Int J Mol Sci*. 2018;19(3).
24. Petta S, Valenti L, Svegliati-Baroni G, Ruscica M, Pipitone RM, Dongiovanni P, et al. Fibronectin type III domain-containing protein 5 rs3480 A>G polymorphism, irisin, and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(8):2660-9.
25. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016;65(8):1038-48.
26. Reccia I, Kumar J, Akladios C, Virdis F, Pai M, Habib N, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: A sign of systemic disease. *Metabolism*. 2017;72:94-108.
27. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med*. 2017;15(1):45.
28. Doulberis M, Kotronis G, Gialamprinou D, Kountouras J, Katsinelos P. Non-alcoholic fatty liver disease: An update with special focus on the role of gut microbiota. *Metabolism*. 2017;71:182-97.
29. Leung C, Rivera L, Furness JB, Angus PW. The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(7):412-25.
30. Cao G, Yi T, Liu Q, Wang M, Tang S. Alcohol consumption and risk of fatty liver disease: a meta-analysis. *PeerJ*. 2016;4:e2633.
31. Abd El-Kader SM, El-Den Ashmawy EM. Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management. *World J Hepatol*. 2015;7(6):846-58.

32. Sherigar JM, Castro J, Yin YM, Guss D, Mohanty SR. Glycogenic hepatopathy: A narrative review. *World J Hepatol.* 2018;10(2):172-85.
33. Castera L. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: Non-invasive tests are enough. *Liver Int.* 2018;38 Suppl 1:67-70.
34. Bedossa P. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: Why liver biopsy is essential. *Liver Int.* 2018;38 Suppl 1:64-6.
35. Al-Dayyat HaM, Rayyan YM, Tayyem RF. Non-alcoholic fatty liver disease and associated dietary and lifestyle risk factors. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 2018.
36. Nseir W, Hellou E, Assy N. Role of diet and lifestyle changes in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(28):9338-44.
37. 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(4):885-904.
38. Mahady SE, George J. Exercise and diet in the management of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism.* 2016;65(8):1172-82.
39. Dongiovanni P, Valenti L. A nutrigenomic approach to non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7).
40. Suarez M, Boque N, Del Bas JM, Mayneris-Perxachs J, Arola L, Caimari A. Mediterranean diet and multi-ingredient-based interventions for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients.* 2017;9(10).
41. Aller R, Izaola O, de la Fuente B, De Luis Roman DA. Mediterranean diet is associated with liver histology in patients with non alcoholic fatty liver disease. *Nutricion hospitalaria.* 2015;32(6):2518-24.
42. Vos MB, Lavine JE. Dietary fructose in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2013;57(6):2525-31.
43. Johnson RK, Appel LJ, Brands M, Howard BV, Lefevre M, Lustig RH, et al. Dietary sugars intake and cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2009;120(11):1011-20.
44. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010 Beslenme durumu ve alışkanlıklarının değerlendirilmesi sonuç raporu. Ankara: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü; 2014.
45. Younossi ZM, Loomba R, Rinella ME, Bugianesi E, Marchesini G, Neuschwander-Tetri BA, et al. Current and future therapeutic regimens for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Hepatology.* 2017.
46. Serfaty L. Management of patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in real life. *Liver Int.* 2018;38 Suppl 1:52-5.
47. Issa D, Patel V, Sanyal AJ. Future therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2018;38 Suppl 1:56-63.

48. Scorletti E, Byrne CD. Omega-3 fatty acids and non-alcoholic fatty liver disease: Evidence of efficacy and mechanism of action. *Molecular aspects of medicine*. 2018.
49. Jump DB, Lytle KA, Depner CM, Tripathy S. Omega-3 polyunsaturated fatty acids as a treatment strategy for nonalcoholic fatty liver disease. *Pharmacology & Therapeutics*. 2018;181:108-25.
50. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382):463-8.
51. Aydin S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides*. 2014;56:94-110.
52. Polyzos SA, Anastasilakis AD, Efstathiadou ZA, Makras P, Perakakis N, Kountouras J, et al. Irisin in metabolic diseases. *Endocrine*. 2018;59(2):260-74.
53. Bostrom PA, Fernandez-Real JM, Mantzoros C. Irisin in humans: recent advances and questions for future research. *Metabolism*. 2014;63(2):178-80.
54. Elsen M, Raschke S, Eckel J. Browning of white fat: does irisin play a role in humans? *J Endocrinol*. 2014;222(1):R25-38.
55. Bargut TCL, Souza-Mello V, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Browning of white adipose tissue: lessons from experimental models. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2017;31(1).
56. Hofmann T, Elbelt U, Stengel A. Irisin as a muscle-derived hormone stimulating thermogenesis--a critical update. *Peptides*. 2014;54:89-100.
57. Boutari C, Tziomalos K, Athyros VG. The adipokines in the pathogenesis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hippokratia*. 2016;20(4):259-63.
58. Zhang HJ, Zhang XF, Ma ZM, Pan LL, Chen Z, Han HW, et al. Irisin is inversely associated with intrahepatic triglyceride contents in obese adults. *J Hepatol*. 2013;59(3):557-62.
59. Polyzos SA, Kountouras J, Anastasilakis AD, Geladari EV, Mantzoros CS. Irisin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2014;63(2):207-17.
60. Nishimura T, Nakatake Y, Konishi M, Itoh N. Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1492(1):203-6.
61. Kharitonov A, Shiyanova TL, Koester A, Ford AM, Micanovic R, Galbreath EJ, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest*. 2005;115(6):1627-35.
62. Erickson A, Moreau R. The regulation of FGF21 gene expression by metabolic factors and nutrients. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016;30(1).
63. Straub L, Wolfrum C. FGF21, energy expenditure and weight loss - How much brown fat do you need? *Mol Metab*. 2015;4(9):605-9.

64. Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Integrated stress response stimulates FGF21 expression: Systemic enhancer of longevity. *Cell Signal*. 2017;40:10-21.
65. Xie T, Leung PS. Fibroblast growth factor 21: a regulator of metabolic disease and health span. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2017;313(3):E292-E302.
66. Kim KH, Lee MS. FGF21 as a mediator of adaptive responses to stress and metabolic benefits of anti-diabetic drugs. *J Endocrinol*. 2015;226(1):R1-16.
67. Fisher FM, Maratos-Flier E. Understanding the physiology of FGF21. *Annu Rev Physiol*. 2016;78:223-41.
68. Kim KH, Lee MS. FGF21 as a Stress Hormone: The roles of FGF21 in stress adaptation and the treatment of metabolic diseases. *Diabetes Metab J*. 2014;38(4):245-51.
69. Gasser E, Moutos CP, Downes M, Evans RM. FGF1 - a new weapon to control type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(10):599-609.
70. BonDurant LD, Ameka M, Naber MC, Markan KR, Idiga SO, Acevedo MR, et al. FGF21 regulates metabolism through adipose-dependent and -independent mechanisms. *Cell metabolism*. 2017;25(4):935-44.e4.
71. Baysal A, Aksoy M, Besler HT, Bozkurt N, Keçecioglu S, Mercanlıgil SM, et al. Beslenme Durumunun Saptanması. *Diyet El Kitabı*. 6. ed. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi; 2011. p. 67-142.
72. Saka M, Turker P, Ercan A, Kiziltan G, Bas M. Is neck circumference measurement an indicator for abdominal obesity? A pilot study on Turkish Adults. *Afr Health Sci*. 2014;14(3):570-5.
73. Bailey KV, Ferro-Luzzi A. Use of body mass index of adults in assessing individual and community nutritional status. *Bulletin of the World Health Organization*. 1995;73(5):673-80.
74. Organization WH. Waist Circumference and Waist-hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation, Geneva, 8-11 December 2008: World Health Organization; 2011.
75. Food, Nations AOotU, University UN, Organization WH. Human Energy Requirements: Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation : Rome, 17-24 October 2001: Food and Agricultural Organization of the United Nations; 2004.
76. Baysal A. Beslenme. 13. ed. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi; 2011. 92 p.
77. Rakıcıoğlu N, Acar Tek N, Ayaz A, Pekcan G. Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu Ölçü ve Miktarlar. 2. ed. Ankara: Ata Ofset Matbaacılık; 2009.
78. Dağ A. Yiyecek ve İçecek İşletmelerinde Standart Tarifeler Maliyet ve Hijyen Kontrolü. Ankara: Meteksan Matbaacılık; 2006.
79. Kutluay Merdol T. Toplu Beslenme Yapılan Kurumlar İçin Standart Yemek Tarifeleri. 4. ed. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi; 2011.

80. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
81. Ünal B, Ergör G, Dinç Horasan G, Kalaça S, Sözmen K. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması. Ankara: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu; 2013.
82. Zhu JZ, Hollis-Hansen K, Wan XY, Fei SJ, Pang XL, Meng FD, et al. Clinical guidelines of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2016;22(36):8226-33.
83. Dasarathy J, Varghese R, Feldman A, Khiyami A, McCullough AJ, Dasarathy S. Patients with nonalcoholic fatty liver disease have a low response rate to vitamin D supplementation. *J Nutr*. 2017;147(10):1938-46.
84. Kalinowski P, Paluszkiewicz R, Ziarkiewicz-Wroblewska B, Wroblewski T, Remiszewski P, Grodzicki M, et al. Liver function in patients with nonalcoholic fatty liver disease randomized to Roux-en-Y gastric bypass versus sleeve gastrectomy: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *Annals of surgery*. 2017;266(5):738-45.
85. Khavasi N, Somi MH, Khadem E, Faramarzi E, Ayati MH, Fazljou SMB, et al. Effect of daily caper fruit pickle consumption on disease regression in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a Double-blinded randomized clinical trial. *Advanced pharmaceutical bulletin*. 2017;7(4):645-50.
86. Rachakonda V, Wills R, DeLany JP, Kershaw EE, Behari J. Differential impact of weight loss on nonalcoholic fatty liver resolution in a North American cohort with obesity. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2017;25(8):1360-8.
87. Bang KB, Cho YK. Comorbidities and metabolic derangement of NAFLD. *Journal of Lifestyle Medicine*. 2015;5(1):7-13.
88. Lu H, Liu H, Hu F, Zou L, Luo S, Sun L. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Endocrinology*. 2013;2013:124958.
89. Cheng D-d, He C, Ai H-h, Huang Y, Lu N-h. The possible role of *Helicobacter pylori* infection in non-alcoholic fatty liver disease. *Frontiers in Microbiology*. 2017;8:743.
90. Baeg MK, Yoon SK, Ko SH, Noh YS, Lee IS, Choi MG. *Helicobacter pylori* infection is not associated with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(8):2592-600.
91. Polyzos SA, Kountouras J, Papatheodorou A, Patsiaoura K, Katsiki E, Zafeiriadou E, et al. *Helicobacter pylori* infection in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2013;62(1):121-6.
92. Zein CO, Unalp A, Colvin R, Liu YC, McCullough AJ. Smoking and severity of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2011;54(4):753-9.

93. 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):1756-67.
94. Lin YC, Chen PC. Persistent rotating shift work exposure is a tough second hit contributing to abnormal liver function among on-site workers having sonographic fatty liver. *Asia-Pacific journal of public health*. 2015;27(2):Np1765-74.
95. Gelli C, Tarocchi M, Abenavoli L, Di Renzo L, Galli A, De Lorenzo A. Effect of a counseling-supported treatment with the Mediterranean diet and physical activity on the severity of the non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23(17):3150-62.
96. Shojaee-Moradie F, Cuthbertson DJ, Barrett M, Jackson NC, Herring R, Thomas EL, et al. Exercise training reduces liver fat and increases rates of VLDL clearance but not VLDL production in NAFLD. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):4219-28.
97. Winn NC, Liu Y, Rector RS, Parks EJ, Ibdah JA, Kanaley JA. Energy-matched moderate and high intensity exercise training improves nonalcoholic fatty liver disease risk independent of changes in body mass or abdominal adiposity - A randomized trial. *Metabolism*. 2018;78:128-40.
98. Zhang HJ, He J, Pan LL, Ma ZM, Han CK, Chen CS, et al. Effects of moderate and vigorous exercise on nonalcoholic fatty liver disease: A randomized clinical trial. *JAMA internal medicine*. 2016;176(8):1074-82.
99. Zhang HJ, Pan LL, Ma ZM, Chen Z, Huang ZF, Sun Q, et al. Long-term effect of exercise on improving fatty liver and cardiovascular risk factors in obese adults: A 1-year follow-up study. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2017;19(2):284-9.
100. Francque S, Lanthier N, Verbeke L, Reynaert H, Van Steenkiste C, Vonghia L, et al. The Belgian Association for Study of the Liver guidance document on the management of adult and paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Acta gastro-enterologica Belgica*. 2018;81(1):55-81.
101. EASL-EASD-EASO Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402.
102. Medrano M, Cadenas-Sanchez C, Alvarez-Bueno C, Caverro-Redondo I, Ruiz JR, Ortega FB, et al. Evidence-based exercise recommendations to reduce hepatic fat content in youth- a systematic review and meta-analysis. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2018.
103. Ghaemi A, Hosseini N, Osati S, Naghizadeh MM, Dehghan A, Ehrampoush E, et al. Waist circumference is a mediator of dietary pattern in non-alcoholic fatty liver disease. *Scientific reports*. 2018;8(1):4788.
104. Gomez de la Cuesta S, Aller de la Fuente R, Tafur Sanchez C, Izaola O, Garcia Sanchez C, Mora N, et al. Analytical, anthropometric and dietary factors associated with the development of fibrosis in patients with

- nonalcoholic fatty liver disease. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*. 2018;110.
105. Hu XY, Li Y, Li LQ, Zheng Y, Lv JH, Huang SC, et al. Risk factors and biomarkers of non-alcoholic fatty liver disease: an observational cross-sectional population survey. *BMJ open*. 2018;8(4):e019974.
 106. KASL clinical practice guidelines: management of nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical and molecular hepatology*. 2013;19(4):325-48.
 107. Bernhardt P, Kratzer W, Schmidberger J, Graeter T, Gruener B. Laboratory parameters in lean NAFLD: comparison of subjects with lean NAFLD with obese subjects without hepatic steatosis. *BMC research notes*. 2018;11(1):101.
 108. Shukla V, Fatima J, Chaudhary S, Ali M, Mishra I. A Study of Endothelial Dysfunction in Patients of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2017;65(9):18-22.
 109. Markova M, Pivovarov O, Hornemann S, Sucher S, Frahn T, Wegner K, et al. Isocaloric diets high in animal or plant protein reduce liver fat and inflammation in individuals with type 2 diabetes. *Gastroenterology*. 2017;152(3):571-85 e8.
 110. Aller R, de Luis DA, Izaola O, de la Fuente B, Bachiller R. Effect of a high monounsaturated vs high polyunsaturated fat hypocaloric diets in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(7):1041-7.
 111. de Luis DA, Aller R, Izaola O, Gonzalez Sagrado M, Conde R. Effect of two different hypocaloric diets in transaminases and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease and obese patients. *Nutricion hospitalaria*. 2010;25(5):730-5.
 112. Hinderliter AL, Babyak MA, Sherwood A, Blumenthal JA. The DASH diet and insulin sensitivity. *Curr Hypertens Rep*. 2011;13(1):67-73.
 113. Razavi Zade M, Telkabadi MH, Bahmani F, Salehi B, Farshbaf S, Asemi Z. The effects of DASH diet on weight loss and metabolic status in adults with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial. *Liver Int*. 2016;36(4):563-71.
 114. Al-Jiffri O, Al-Sharif FM, Abd El-Kader SM, Ashmawy EM. Weight reduction improves markers of hepatic function and insulin resistance in type-2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver. *Afr Health Sci*. 2013;13(3):667-72.
 115. Jin R, Welsh JA, Le NA, Holzberg J, Sharma P, Martin DR, et al. Dietary fructose reduction improves markers of cardiovascular disease risk in Hispanic-American adolescents with NAFLD. *Nutrients*. 2014;6(8):3187-201.
 116. Choi ES, Kim MK, Song MK, Kim JM, Kim ES, Chung WJ, et al. Association between serum irisin levels and non-alcoholic fatty liver disease in health screen examinees. *PLoS One*. 2014;9(10):e110680.

117. Shanaki M, Moradi N, Emamgholipour S, Fadaei R, Poustchi H. Lower circulating irisin is associated with nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11 Suppl 1:S467-S72.
118. Rizk FH, Elshweikh SA, Abd El-Naby AY. Irisin levels in relation to metabolic and liver functions in Egyptian patients with metabolic syndrome. *Can J Physiol Pharmacol*. 2016;94(4):359-62.
119. Klangjareonchai T, Nimitphong H, Saetung S, Bhirommuang N, Samittarucksa R, Chanprasertyothin S, et al. Circulating sclerostin and irisin are related and interact with gender to influence adiposity in adults with prediabetes. *International journal of endocrinology*. 2014;2014:261545.
120. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Saridakis ZG, Kynigopoulos G, Skouvaklidou EC, Molyvas D, et al. Circulating irisin in healthy, young individuals: day-night rhythm, effects of food intake and exercise, and associations with gender, physical activity, diet, and body composition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):3247-55.
121. Park KH, Zaichenko L, Peter P, Davis CR, Crowell JA, Mantzoros CS. Diet quality is associated with circulating C-reactive protein but not irisin levels in humans. *Metabolism*. 2014;63(2):233-41.
122. Schlogl M, Piaggi P, Votruba SB, Walter M, Krakoff J, Thearle MS. Increased 24-hour ad libitum food intake is associated with lower plasma irisin concentrations the following morning in adult humans. *Appetite*. 2015;90:154-9.
123. Agh F, Mohammadzadeh Honarvar N, Djalali M, Nematipour E, Gholamhoseini S, Zarei M, et al. Omega-3 fatty acid could increase one of myokines in male patients with coronary artery disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Iran Med*. 2017;20(1):28-33.
124. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, et al. FNDc5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*. 2012;61(12):1725-38.
125. Tsuchiya Y, Ando D, Takamatsu K, Goto K. Resistance exercise induces a greater irisin response than endurance exercise. *Metabolism*. 2015;64(9):1042-50.
126. Kurdiova T, Balaz M, Mayer A, Maderova D, Belan V, Wolfrum C, et al. Exercise-mimicking treatment fails to increase Fndc5 mRNA & irisin secretion in primary human myotubes. *Peptides*. 2014;56:1-7.
127. Tsuchiya Y, Ijichi T, Goto K. Effect of sprint training on resting serum irisin concentration - Sprint training once daily vs. twice every other day. *Metabolism*. 2016;65(4):492-5.
128. Samson SL, Sathyanarayana P, Jogi M, Gonzalez EV, Gutierrez A, Krishnamurthy R, et al. Exenatide decreases hepatic fibroblast growth factor

- 21 resistance in non-alcoholic fatty liver disease in a mouse model of obesity and in a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2011;54(12):3093-100.
129. Li H, Dong K, Fang Q, Hou X, Zhou M, Bao Y, et al. High serum level of fibroblast growth factor 21 is an independent predictor of non-alcoholic fatty liver disease: a 3-year prospective study in China. *J Hepatol*. 2013;58(3):557-63.
 130. Kralisch S, Tonjes A, Krause K, Richter J, Lossner U, Kovacs P, et al. Fibroblast growth factor-21 serum concentrations are associated with metabolic and hepatic markers in humans. *J Endocrinol*. 2013;216(2):135-43.
 131. Olszanecka-Glinianowicz M, Madej P, Wdowczyk M, Owczarek A, Chudek J. Circulating FGF21 levels are related to nutritional status and metabolic but not hormonal disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(2):173-9.
 132. Bisgaard A, Sorensen K, Johannsen TH, Helge JW, Andersson AM, Juul A. Significant gender difference in serum levels of fibroblast growth factor 21 in Danish children and adolescents. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2014;2014(1):7.
 133. Reinehr T, Woelfle J, Wunsch R, Roth CL. Fibroblast growth factor 21 (FGF-21) and its relation to obesity, metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver in children: a longitudinal analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):2143-50.
 134. Fisher FM, Chui PC, Antonellis PJ, Bina HA, Kharitononkov A, Flier JS, et al. Obesity is a fibroblast growth factor 21 (FGF21)-resistant state. *Diabetes*. 2010;59(11):2781-9.
 135. Cuevas-Ramos D, Almeda-Valdes P, Meza-Arana CE, Brito-Cordova G, Gomez-Perez FJ, Mehta R, et al. Exercise increases serum fibroblast growth factor 21 (FGF21) levels. *PLoS One*. 2012;7(5):e38022.
 136. Kim KH, Kim SH, Min YK, Yang HM, Lee JB, Lee MS. Acute exercise induces FGF21 expression in mice and in healthy humans. *PLoS One*. 2013;8(5):e63517.

8. EKLER

EK-1: Aydınlatılmış Onam Formu

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

(Hekimin Açıklaması)

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Fiziksel Aktivite ve Beslenmenin Fibroblast Büyüme Faktörü 21 ve İrisin Üzerine Etkileri”dir.

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.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının kronik karaciğer hastalıklarının en yaygın nedenlerinden biri olmasıdır. Bu hastalığın tedavisinde uygun bir diyetle beslenme ve fiziksel aktiviteyi artırma kritik rol oynamaktadır. Bu araştırmayla diyetin ve/veya aerobik egzersizin NAYKH tanısı almış bireylerde serum irisin ve FGF21 düzeyine ve hastalıkla ilişkili bazı biyokimyasal parametrelere etkisini saptamayı amaçlamaktayız. Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Bölümü ve Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü’nün ortak katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Uzm. Dr. Evrim Kahramanoğlu Aksoy veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 10-20 ml (1-2 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Alınan kanda alanin aminotransferaz (ALT), asetil aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), gamaglutamiltransferaz (GGT), total bilirubin, direkt bilirubin, açlık plazma glikozu, TNF-alfa, IL-6, irisin ve FGF21 gibi maddelerin miktarı ölçülecektir. Ayrıca ilk ve son görüşmede Dyt. Merve İlhan tarafından boy uzunluğu, vücut ağırlığı, bel, kalça ve boyun çevresi ile vücut yağ ve kas oranı ölçümü yapılacaktır. Çalışma başlangıcında Dyt. Merve İlhan tarafından ağırlığınıza ve hastalığınıza uygun bir beslenme programı hazırlanacak ve eğitimi verilecektir. Bu beslenme programının enerji ve besin öğeleri ihtiyaçlarınıza göre ayarlanacaktır. NAYKH tanısı alan bireyler için rutin beslenme programları yağ içeriği azaltılmış olarak ve mümkünse ağırlık kaybını sağlayacak şekilde hazırlanır. Başlangıçta ve çalışma sonunda genel bilgiler, besin tüketim kaydı ve fiziksel aktivite kaydı içeren bir anket Dyt. Merve İlhan tarafından yüz yüze uygulanacaktır. Çalışma süresince, 4 hafta boyunca, haftada 2 gün fiziksel aktivite kaydınız ve besin tüketim kaydınız Dyt. Merve İlhan tarafından telefonla alınacaktır. Çalışma sonunda kan testleri tekrarlanacaktır.

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.

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 Uzm. Dr. Evrim Kahramanoğlu Aksoy tarafından Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Bölümü ve Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü'nde 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 olacağının 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 sorununun 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, Uzm. Dr. Evrim Kahramanoğlu Aksoy'u [REDACTED] (iş) veya [REDACTED] (cep) no'lu telefonlardan ve Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Bölümü adresinden veya Yrd. Doç. Dr. Zeynep Göktaş'ı [REDACTED] (iş) veya [REDACTED] (cep) no'lu telefonlardan ve HÜSBF Beslenme ve Diyetetik Bölümü adresinden 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 ilişkiye 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-2: Tez Çalışması İle İlgili Etik Kurul İzinleri



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

Sayı : 16969557 - 44

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 03.01.2017 SALI
Toplantı No : 2017/01
Proje No : GO 16/540 (Onay Tarihi 23.08.2016)
Karar No : GO 16/540- 16

Kurulumuzun 23.08.2016 tarihli toplantısında tıbbi etik açıdan uygun bulunan Üniversitemiz Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü öğretim üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Zeynep GÖKTAŞ' ın sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Seyfettin KÖKLÜ ile birlikte çalışacakları ve Dyt. Merve İLHAN' ın yüksek lisans tezi olan, GO 16/540 kayıt numaralı ve "Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Fiziksel Aktivite Ve Beslenmenin Fibroblast Büyüme Faktörü 21 Ve İrisin Üzerine Etkileri" başlıklı projeniz için vermiş olduğunuz 03.11.2016 tarihli protokol ve araştırma ekibi revizyonu dilekçeniz, Kurulumuzun 03.01.2017 tarihli toplantısında değerlendirilmiş olup, 01. 09. 2016 tarihli Resmi Gazetede yayınlanan 672 sayılı KHK dahilinde görevine son verilen Prof. Dr. Seyfettin KÖKLÜ'nin araştırma ekibinden çıkarılması, Uzm Dr. Evrim Kahramanoğlu AKSOY'un araştırma ekibine dahil edilmesi ve projede yapılan revizyon araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | |
|--|--|
| 1. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU (Başkan) | 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Üye) | 11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yücel SARA (Üye) | 12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Necdet SAĞLAM (Üye) | 13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye) | 14. Yrd. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye) |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye) | İZİNLİ |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye) | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye) |
| 8. Prof. Dr. Elmas Fırat YALÇIN (Üye) | 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye) |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye) | 17. Öğr. Gör. Meltem ŞENGEL (Üye) |
| | 18. Av. Meltem ONURLU (Üye) |

EK-2 (Devam): Tez Çalışması İle İlgili Etik Kurul İzinleri



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Ankara İli 2. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği
Sağlık Bilimleri Üniversitesi -
Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi

12 Aralık 2016

Sayı : 43278876-929-2837 - 7448

Konu : Klinik Çalışma İzni

Sayın: Uzm. Dr. Evrim KAHRAMANOĞLU AKSOY
Gastroenteroloji Uzmanı

İlgi:24.11.2016 tarih ve 7090 sayılı dilekçeniz.

"Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Fiziksel Aktivite ve Beslenmenin Fibroblast Büyüme Faktörü 21 ve İrisin Üzerine Etkileri" başlıklı prospektif klinik çalışmanızı hastanemizde uygulama talebiniz Eğitim Planlama Kurulunun 06.12.2016 tarih ve 136 no'lu toplantısında görüşülerek kabul edilmiş olup, çalışmanın Klinik Araştırmalar Yönetmeliğinin 23. maddesine istinaden Etik Kurul onayı alındıktan sonra başlatılması ve Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu Destek ve İdari Hizmetler Kurum Başkan Yardımcılığının Bilimsel Araştırmaların izinleri hakkındaki yazısı gereğince Genel Sekreterliğimiz Başvuru İnceleme Komisyonuna başvuru yapılmak üzere Eğitim ve Ar-Ge Birimine müracaat etmeniz hususunda;

Gereğini rica ederim.

Doç. Dr. Eyüp NORASANLI
Hastane Yöneticisi

EK-3: Anket Formu

NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞINDA FİZİKSEL AKTİVİTE VE BESLENMENİN FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ 21 VE İRİSİN ÜZERİNE ETKİLERİ

Katılımcı No: Hasta Dosya No: Tarih:/...../.....

A. GENEL BİLGİLER

1. **Adı Soyadı:**
2. **Doğum Tarihi:**
3. **Cinsiyet:** 1. Erkek 2. Kadın
4. **Ev Telefonu:** Cep Telefonu:
5. **Adres:**
.....
6. **Medeni durum:** 1. Evli 2. Bekar 3. Boşanmış/ Dul
7. **Eğitim durumu:** 1. Okur-yazar değil 2. Okur-yazar 3. İlkokul mezunu
4. Ortaokul mezunu 5. Lise mezunu 6. Lisans mezunu 7. Lisansüstü mezunu
8. **Meslek:** 1.Ev hanımı 2.Serbest meslek 3.Memur 4. Ücretli 5.Emekli
6. İşçi 7. Öğrenci 8. İşsiz 9. Diğer (.....)
9. **Hekim tarafından tanısı konulmuş bir sağlık sorununuz var mı? (Birden fazla cevap verilebilir)** 1. Hayır 2.Şişmanlık 3. Kalp-damar 4. Diyabet
5. Hipertansiyon 6. Ülser/gastrit/reflü 7. Anemi (Demir/B₁₂ yet) 8. Artrit, gut, romatizmal hast. 9. Böbrek hastalıkları 10. Kanser 11. Karaciğer/safra kesesi hast. 12. Osteoporoz 13. Göz 14. Tiroid 15.Nörolojik/psikiyatrik
16. Bağırsak 17. Hiperlipidemi 18. Alerji/astım
10. **Hastalığınızla ilgili diyet uyguluyor musunuz?** 1.Hayır (*B bölümüne geçiniz*)
2. Evet
11. **Cevabınız evet ise uyguladığınız diyet türünü belirtiniz?**
1.Zayıflama diyeti 2. Düşük yağ, düşük kolesterolli diyet 3. Düşük yağ, düşük kolesterol ve tuzsuz diyet 4.Tuzsuz-Sodyum kısıtlı diyet
5.Diyabetik diyet 6.Düşük posalı diyet 7. Yüksek posalı diyet 8.Pürinden kısıtlı diyet 9.Proteinden kısıtlı diyet 10.Diğer: (.....)
12. **Diyeti kim önerdi?** 1.Doktor 2. Diyetisyen 3.Diğer: (.....)

B. BESLENME VE FİZİKSEL AKTİVİTE DURUMUNA DAİR BİLGİLER

1. Günde kaç öğün tüketirsiniz? a) ana öğün b) ara öğün
2. Ana öğünleri (sabah, öğle, akşam) atlar mısınız? 1. Evet 2. Bazen 3. Hayır
3. Cevabınız 'evet' veya 'bazen' ise genellikle hangi öğünü atlarsınız?
1. Sabah 2. Öğle 3. Akşam
4. Ev dışında ne sıklıkla yemek yersiniz? 1. Her gün 2. Haftada 5-6 kez
3. Haftada 3-4 kez 4. Haftada 1-2 kez 5. 15 günde 1 kez
6. Ayda 1 kez 7. Ayda 1'den az 8. Hiçbir zaman
5. Düzenli egzersiz yapıyor musunuz?
1. Evet (Türü:....., Sıklığı:.....kez/hafta, Süresi:.....dakika/hafta)
2. Hayır

C. SİĞARA VE ALKOL ALIŞKANLIĞI

1. Sigara kullanıyor musunuz?
1. Hayır hiç içmedim 2. İçtim, bıraktım 3. Halen içiyorum
Adet:.....adet/gün Toplam sigara içme süresi:.....yıl (*içip bırakan ve halen içenler için*)
2. Alkol tüketiyor musunuz? (Son 1 yıla ve genelde olan duruma göre cevaplayınız.) 1. Hayır 2. Evet
3. Cevabınız 'evet' ise,
 - a) Ne sıklıkla tüketiyorsunuz?
1. Her gün 2. Haftada 5-6 kez 3. Haftada 3-4 kez 4. Haftada 1-2 kez
5. 15 günde 1 kez 6. Ayda 1 kez 7. Ayda 1'den az
 - b) Ne kadar tüketiyorsunuz? ml/ay
 - c) Genellikle ne tür alkol tüketiyorsunuz?
1. Bira 2. Şarap 3. Viski 4. Cin 5. Rakı
6. Votka 7. Tekila 8. Konyak 9. Likör
10. Diğer (.....)

D. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

	0. hafta	4. hafta
Ağırlık (kg)		
Boy uzunluğu (cm)		
Bel çevresi (cm)		
Kalça çevresi (cm)		
Bel/kalça oranı		
Boyun çevresi (cm)		
Total vücut yağ oranı (%)		

E. 24 SAATLİK GERİYE DÖNÜK BESİN TÜKETİM KAYDI

Anket No:

TARİH:/...../.....

1. Hafta içi

2. Hafta Sonu

ÖĞÜN	BESİN ADI	İÇİNDEKİLER	Ev Ölçüsü	Net Miktar (g)
SABAHA				
KUŞLUK				
ÖĞLE				
İKİNDİ				
AKŞAM				
GECE				

F. FİZİKSEL AKTİVİTE KAYIT FORMU

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

TARİH:/...../.....

FAALİYET	KOD
Uyku	1
Uzanarak yapılan işler (dinlenme, TV izleme, kitap-gazete okuma, müzik dinleme)	2
Oturarak yapılan işler Ofis işleri (daktilo, bilgisayar, masa başı işler) Ev işleri (sebze ayıklama, örgü örme, dikiş dikme, ütü) Diğer (araba-traktör sürme, resim yapma, müzik aleti çalma, kağıt oynama, halı dokuma, ayakkabı boyama, balık tutma vb.)	3
Ayakta yapılan HAFİF aktiviteler Ev temizleme, çocuk bakımı, yemek pişirme, çamaşır yıkama, bulaşık yıkama vb Marangoz işleri, fırıncı, çöpçü, terzi vb.	4
Ayakta yapılan ORTA aktiviteler Yürüme orta hızda (yükli-yüksüz) , bahçe bostan işleri, mekanize tarla işleri, hayvan bakımı-besleme- tımar, süt sağma, kuyudan su çekme, boya işleri vb.	5
Ayakta yapılan AĞIR aktiviteler Tarla işleri (hasat, gübreleme, harman, kazma vb.) Ağaç , odun kesme Yük taşıma, hamallık, inşaat işleri	6
HAFİF egzersiz/spor faaliyetleri Aerobik, hızlı yürüme	7
ORTA egzersiz/spor faaliyetleri Voleybol, tenis, dans, bilardo	8
AĞIR egzersiz/spor faaliyetleri Basketbol, futbol, kürek, yüzme, squash (duvar tenisi), uzun mesafe koşu,uzakdoğu sporları,vücut geliştirme	9
DİKKAT: FAALİYET BÖLÜMÜNDEKİ TÜM KUTULAR UYGUN OLAN FAALİYET KODLARI İLE DOLDURULMALIDIR! BOŞ SATIR KALMAMALIDIR!	

SAAT		DAKİKA	FAALİYET
00	:	00-14	
	:	15-29	
	:	30-44	
	:	45-59	
01	:	00-14	
	:	15-29	
	:	30-44	
	:	45-59	
02	:	00-14	
	:	15-29	
	:	30-44	
	:	45-59	
03	:	00-14	
	:	15-29	
	:	30-44	
	:	45-59	
04	:	00-14	
	:	15-29	
	:	30-44	
	:	45-59	
05	:	00-14	
	:	15-29	
	:	30-44	
	:	45-59	
06	:	00-14	
	:	15-29	
	:	30-44	
	:	45-59	
07	:	00-14	
	:	15-29	
	:	30-44	
	:	45-59	
08	:	00-14	
	:	15-29	
	:	30-44	
	:	45-59	
09	:	00-14	
	:	15-29	
	:	30-44	
	:	45-59	
10	:	00-14	
	:	15-29	
	:	30-44	
	:	45-59	
11	:	00-14	
	:	15-29	
	:	30-44	
	:	45-59	

SAAT		DAKİKA	FAALİYET
12	:	00-14	
	:	15-29	
	:	30-44	
	:	45-59	
13	:	00-14	
	:	15-29	
	:	30-44	
	:	45-59	
14	:	00-14	
	:	15-29	
	:	30-44	
	:	45-59	
15	:	00-14	
	:	15-29	
	:	30-44	
	:	45-59	
16	:	00-14	
	:	15-29	
	:	30-44	
	:	45-59	
17	:	00-14	
	:	15-29	
	:	30-44	
	:	45-59	
18	:	00-14	
	:	15-29	
	:	30-44	
	:	45-59	
19	:	00-14	
	:	15-29	
	:	30-44	
	:	45-59	
20	:	00-14	
	:	15-29	
	:	30-44	
	:	45-59	
21	:	00-14	
	:	15-29	
	:	30-44	
	:	45-59	
22	:	00-14	
	:	15-29	
	:	30-44	
	:	45-59	
23	:	00-14	
	:	15-29	
	:	30-44	
	:	45-59	

EK-4: Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı
Referans Değer Aralıkları

Biyokimyasal Bulgular	Referans Değerler
ALT (U/L)	0-49
AST (U/L)	0-37
GGT (U/L)	
Erkek	0-73
Kadın	0-38
ALP (U/L)	45-129
Total bilirubin (mg/dL)	0,3-1,3
Direkt bilirubin (mg/dL)	0,5
Açlık plazma glikozu (mg/dL)	70-99

EK-5: ELISA Kit Protokolleri

Elabscience®

7th Edition, revised in April, 2017

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

Human FNDC5(Fibronectin type III domain-containing protein 5) ELISA Kit

Synonyms: FRCP2, Irisin

Catalog No : E-EL-H2254

96T

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: 240-252-7368(USA) 240-252-7376(USA)

Email: techsupport@elabscience.com

Website: www.elabscience.com

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

Intended use

This ELISA kit applies to the in vitro quantitative determination of Human FNDC5 concentrations in serum, plasma and other biological fluids.

Specification

- Sensitivity: 0.10 ng/mL
- Detection Range: 0.16-10 ng/mL
- Specificity: This kit recognizes Human FNDC5 in samples. No Significant cross-reactivity or interference between Human FNDC5 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 FNDC5. Standards or samples are added to the micro ELISA plate wells and combined with the specific antibody. Then a biotinylated detection antibody specific for Human FNDC5 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 FNDC5, 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 FNDC5. You can calculate the concentration of Human FNDC5 in the samples by comparing the OD of the samples to the standard curve.

Kit components & Storage

An unopened kit can be stored at 4°C for 1 month. If the kit is not used within 1 month, store the items separately according to the following conditions once the kit is received.

Item	Specifications	Storage
Micro ELISA Plate (Dismountable)	8 wells ×12 strips	-20°C, 6 months
Reference Standard	2 vials	
Concentrated Biotinylated Detection Ab (100×)	1 vial, 120 µL	
Concentrated HRP Conjugate (100×)	1 vial, 120 µL	-20°C(shading light), 6 months
Reference Standard & Sample Diluent	1 vial, 20 mL	4°C, 6 months
Biotinylated Detection Ab Diluent	1 vial, 14 mL	
HRP Conjugate Diluent	1 vial, 14 mL	
Concentrated Wash Buffer (25×)	1 vial, 30 mL	
Substrate Reagent	1 vial, 10 mL	4°C(shading light)
Stop Solution	1 vial, 10 mL	4°C
Plate Sealer	5 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 for Wash Buffer

Note

1. 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.
2. A freshly opened ELISA Plate may appear to have a water-like substance, which is normal and will not have any impact on the experimental results.
3. Do not reuse the diluted standard, biotinylated detection Ab working solution, concentrated 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.
4. The microplate reader should have a 450(±10 nm) filter installed and a detector that can detect the wavelength. The optical density should be within 0~3.5.
5. Do not mix or use components from other lots.
6. Change pipette tips in between adding standards, in between sample additions, and in between reagent additions. Also, use separate reservoirs for each reagent.

Sample collection

Serum: Allow samples to clot for 2 hours at room temperature or overnight at 4°C before centrifugation for 15 min at 1000×g at 2~8°C. Collect the supernatant to carry out the assay. Blood collection tubes should be disposable and be non-endotoxin.

Plasma: Collect plasma using EDTA or heparin 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. Hemolysed samples are not suitable for ELISA assay!

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 1×10^6 cells, add 150-250 μ L of pre-cooled PBS to keep the cells suspended. Repeat the freeze-thaw process several times until the cells are fully lysed. Centrifuge for 10min at 1500×g at 4°C. Remove the cell fragments, collect the supernatant to carry out the assay. Avoid repeated freeze-thaw cycles.

Tissue homogenates: It is recommended to get detailed references from the literature before analyzing different tissue types. For general information, hemolysed 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 min at 5000×g to get the supernatant.

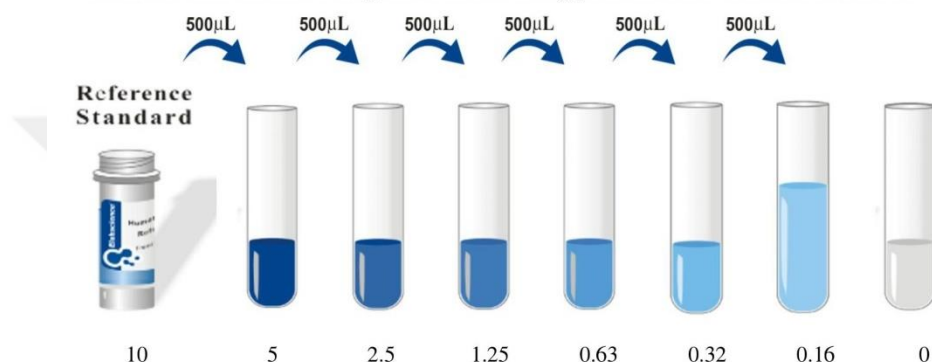
Cell culture supernatant or other biological fluids: Centrifuge samples for 20 min at 1000×g at 2~ 8°C. Collect the supernatant to carry out the assay.

Note for sample:

1. Samples should be assayed within 7 days when stored at 4°C, otherwise samples must be divided up and stored at -20°C (≤ 1 month) or -80°C (≤ 3 months). Avoid repeated freeze-thaw cycles.
2. 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.
3. If the sample type is not included in the manual, a preliminary experiment is suggested to verify the validity.
4. If a lysis buffer is used to prepare tissue homogenates or cell culture supernatant, there is a possibility of causing a deviation due to the introduced chemical substance.
5. Some recombinant protein may not be detected due to a mismatching with the coated antibody or detection antibody.

Reagent preparation

1. Bring all reagents to room temperature (18–25°C) before use. Follow the Microplate reader manual for set-up and preheat it for 15 min before OD measurement.
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 10 ng/mL. Then make serial dilutions as needed. The recommended dilution gradient is as follows: 10, 5, 2.5, 1.25, 0.63, 0.32, 0.16, 0 ng/mL.
Dilution method: Take 7 EP tubes, add 500uL of Reference Standard & Sample Diluent to each tube. Pipette 500uL of the 10 ng/mL working solution to the first tube and mix up to produce a 5 ng/mL working solution. Pipette 500uL of the solution from the former tube into the latter one according to these steps. 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.



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 stock tube before use, dilute the 100× Concentrated Biotinylated Detection Ab to 1× working solution with Biotinylated Detection Ab Diluent.
5. **Concentrated HRP Conjugate working solution:** Calculate the required amount before the experiment (100 μL/well). In preparation, slightly more than calculated should be prepared. Dilute the 100× Concentrated HRP Conjugate to 1× working solution with Concentrated HRP Conjugate Diluent.

Assay procedure (A brief assay procedure is on the 11th page)

1. Add the **Standard working solution** to the first two columns: Each concentration of the solution is added in duplicate, to one well each, side by side (100 uL for each well). Add the samples to the other wells (100 uL for each well). 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. Remove the liquid out of each well, do not wash. Immediately add 100 µL of **Biotinylated Detection Ab working solution** to each well. Cover with the Plate sealer. Gently mix up. Incubate for 1 hour at 37°C.
3. Aspirate or decant the solution from each well, add 350 uL of **wash buffer** to each well. Soak for 1~2 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.
4. Add 100 µL of **HRP Conjugate working solution** to each well. Cover with the Plate sealer. Incubate for 30 min at 37°C.
5. Aspirate or decant the solution from each well, repeat the wash process for five times as conducted in step 3.
6. Add 90 µL of **Substrate Reagent** to each well. Cover with a new plate 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 30min.
7. Add 50 µL 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.

Calculation of results

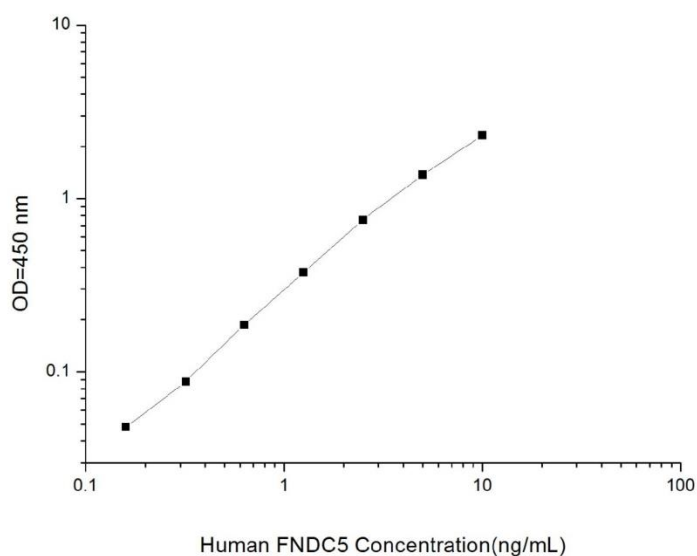
Average the duplicate readings for each standard and samples, then subtract the average zero standard optical density. Plot a four-parameter logistic curve on log-log graph paper, with standard concentration on the x-axis and OD values on the y-axis.

If the samples have been diluted, the concentration calculated from the standard curve must be multiplied by the dilution factor. 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.

Concentration(ng/mL)	10	5	2.5	1.25	0.63	0.32	0.16	0
OD	2.449	1.633	0.946	0.435	0.274	0.191	0.142	0.09
Corrected OD	2.359	1.543	0.856	0.345	0.184	0.101	0.052	-



Precision

Intra-assay Precision (Precision within an assay): 3 samples with low, mid range and high level Human FNDC5 were tested 20 times on one plate, respectively.

Inter-assay Precision (Precision between assays): 3 samples with low, mid range and high level Human FNDC5 were tested on 3 different plates, 20 replicates in each plate.

Sample	Intra-assay Precision			Inter-assay Precision		
	1	2	3	1	2	3
n	20	20	20	20	20	20
Mean(ng/mL)	0.51	0.87	4.57	0.51	0.86	4.33
Standard deviation	0.03	0.05	0.14	0.03	0.05	0.23
C V (%)	5.88	5.75	3.06	5.88	5.81	5.31

Recovery

The recovery of Human FNDC5 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=5)	87-101	93
EDTA plasma (n=5)	90-102	96

Linearity

Samples were spiked with high concentrations of Human FNDC5 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)
1:2	Range (%)	93-109	85-96
	Average (%)	101	91
1:4	Range (%)	87-100	83-96
	Average (%)	93	89
1:8	Range (%)	88-101	80-94
	Average (%)	94	86
1:16	Range (%)	91-107	86-96
	Average (%)	98	91

Troubleshooting

Problem	Causes	Solutions
Poor standard curve	Inaccurate pipetting	Check pipettes.
	Improper standard dilution	Ensure briefly spin the vial of standard and dissolve the powder thoroughly by gentle mixing.
	Wells are not completely aspirated	Completely aspirate wells in between steps.
Low signal	Insufficient incubation time	Ensure sufficient incubation time.
	Incorrect assay temperature	Use recommended incubation temperature. Bring substrate to room temperature before use.
	Inadequate reagent volumes	Check pipettes and ensure correct preparation.
	Improper dilution	
	HRP conjugate inactive or TMB failure	Mix HRP conjugate and TMB, rapid coloring.
Deep color but low value	Plate reader setting is not optimal	Verify the wavelength and filter setting on the Microplate reader.
		Open the Microplate Reader ahead to pre-heat.
Large CV	Inaccurate pipetting	Check pipettes.
High background	Concentration of target protein is too high	Use recommended dilution factor.
	Plate is insufficiently washed	Review the manual for proper wash. If using a plate washer, check that all ports are unobstructed.
	Contaminated wash buffer	Prepare fresh wash buffer.
Low sensitivity	Improper storage of the ELISA kit	All the reagents should be stored according to the instructions.
	Stop solution is not added	Stop solution should be added to each well before measurement.

SUMMARY

1. Add 100 μ L standard or sample to each well. Incubate for 90 min at 37°C.
2. Remove the liquid. Add 100 μ L Biotinylated Detection Ab. Incubate for 1 hour at 37°C.
3. Aspirate and wash 3 times.
4. Add 100 μ L HRP Conjugate. Incubate for 30 min at 37°C.
5. Aspirate and wash 5 times.
6. Add 90 μ L Substrate Reagent. Incubate for 15 min at 37°C.
7. Add 50 μ L Stop Solution. Read at 450 nm immediately.
8. Calculation of results.

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. The final experimental results will be closely related to the validity of products, operational skills of the operators and the experimental environments. Please make sure that sufficient samples are available.
3. To get the best results, please only use the reagents supplied by the manufacturer and strictly comply with the instructions!
4. 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.
5. 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.
6. 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 equipments, and so on. Intra-assay variance among kits from different batches might arise from the above reasons, too.
7. Valid period: 6 months.

EK-5 (Devam): ELISA Kit Protokolleri



BOSTER BIOLOGICAL TECHNOLOGY
3942 B Valley Ave, Pleasanton, CA 94566

Phone: 888-466-3604 Fax: 925-215-2184 Email: boster@bosterbio.com Web: www.bosterbio.com

Human FGF21 PicoKine™ ELISA Kit

Catalog Number: EK0994

Size: 96wells/kit, with removable strips.

Sandwich High Sensitivity ELISA kit for Quantitative Detection of Human FGF21.
96wells/kit, with removable strips.

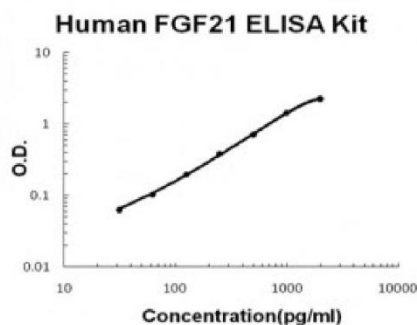
Typical Data Obtained from Human FGF21

(TMB reaction incubate at 37°C for 20-25min)

Concentration(pg/ml)	0	31.2	62.5	125	250	500	1000	2000
O.D.	0.017	0.063	0.103	0.195	0.385	0.712	1.422	2.240

Typical Human FGF21 PicoKine™ ELISA Kit Standard Curve

This standard curve was generated at Boster for demonstration purpose only. A standard curve must be run with each assay.



Range	31.2pg/ml-2000pg/ml
Sensitivity	<10pg/ml
Specificity	Natural and recombinant Human FGF21
Cross-reactivity	There is no detectable cross-reactivity with other relevant proteins.

Storage

Store at 4°C for 6 months, at -20°C for 12 months. Avoid multiple freeze-thaw cycles(Shipped with wet ice.)

Intra/Inter Assay 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.

Sample	Intra-Assay Precision			Inter-Assay Precision		
	1	2	3	1	2	3
n	16	16	16	24	24	24
Mean(pg/ml)	256	645	1478	247	649	1426
Standard deviation	11.52	21.93	69.47	24.45	48.03	89.84
CV(%)	4.5	3.4	4.7	9.9	7.4	6.3

Assay Principle

Boster's Human FGF21 ELISA Kit was based on standard sandwich enzyme-linked immune-sorbent assay technology. A monoclonal antibody from mouse specific for FGF21 has been precoated onto 96-well plates. Standards(Expression system for standard: E.coli; Immunogen sequence: H29-S209) and test samples are added to the wells, a biotinylated detection polyclonal antibody from goat specific for FGF21 is added subsequently and then followed by washing with PBS or TBS buffer. Avidin-Biotin-Peroxidase Complex was added and unbound conjugates were washed away with PBS or TBS buffer. HRP substrate TMB was used to visualize HRP enzymatic reaction. TMB was catalyzed by HRP to produce a blue color product that changed into yellow after adding acidic stop solution. The density of yellow is proportional to the Human FGF21 amount of sample captured in plate.

Kit Components

Materials included in the kit

Catalog number	Description	Quantity
EK0994-CAP	96-well plate precoated with anti-Human FGF21 antibody	1
EK0994-ST	lyophilized recombinant Human FGF21 standard	10ng/tubex2
EK0994-DA	biotinylated anti-Human FGF21 antibody	130ul(dilution 1:100)
AR1103	Avidin-Biotin-Peroxidase Complex(ABC)	130ul(dilution 1:100)
AR1106-1	sample diluent buffer	30ml
AR1106-2	antibody diluent buffer	12ml
AR1106-3	ABC diluent buffer	12ml
AR1104	TMB color developing agent	10ml
AR1105	TMB stop solution	10ml
PLA-SEA	Adhesive cover	4

AR0030-E	PBS washing buffer	Powder for 1000ml
----------	--------------------	-------------------

Washing buffer Preparation: Dissolve AR0030-E to 1000ml distilled water and adjust pH to 7.2~7.6. Finally, adjust the total volume to 1L.

Materials Required But Not Provided

1. Microplate reader in standard size.
2. Automated plate washer.
3. Adjustable pipettes and pipette tips. Multichannel pipettes are recommended in the condition of large amount of samples in the detection.
4. Clean tubes and Eppendorf tubes.

Notice Before Application

Please read the following instructions before starting the experiment.

1. To inspect the validity of experiment operation and the appropriateness of sample dilution proportion, pilot experiment using standards and a small number of samples is recommended.
2. The TMB Color Developing agent is colorless and transparent before using, contact us freely if it is not the case.
3. Before using the Kit, spin tubes and bring down all components to the bottom of tubes.
4. Duplicate well assay is recommended for both standard and sample testing.
5. Don't let 96-well plate dry, for dry plate will inactivate active components on plate.
6. Don't reuse tips and tubes to avoid cross contamination.
7. Avoid using the reagents from different batches together.
8. In order to avoid marginal effect of plate incubation due to temperature difference (reaction may be stronger in the marginal wells), it is suggested that the diluted ABC and TMB solution will be pre-warmed in 37°C for 30 min before using.
9. Take precautionary measures to prevent operator contamination (such as saliva and other body fluids) of kit reagents while running this assay.

Preparation

1. Sample Preparation and Storage

Store samples to be assayed within 24 hours at 2-8°C. For long-term storage, aliquot and freeze samples at -20°C. Avoid repeated freeze-thaw cycles.

- **Cell lysates:** After sufficient splitting, there should be no obvious cell sediment. Centrifuge cell lysates at approximately 10000 X g for 5 min. Collect the cell lysate supernates to go ahead.
- **Serum:** Allow the serum to clot in a serum separator tube (about 4 hours) at room temperature. Centrifuge at approximately 1000 X g for 15 min. Analyze the serum immediately or aliquot and store samples at -20°C.
- **Cell culture supernates:** Remove particulates by centrifugation, assay immediately or aliquot and store samples at -20°C.
- **Plasma:** Collect plasma using heparin or EDTA as an anticoagulant. Centrifuge for 15 min at 1500 x g within 30 min of collection. Assay immediately or aliquot and store samples at -20°C.

2. Sample Dilution Guideline

The user needs to estimate the concentration of the target protein in the sample and select a proper dilution factor so that the diluted target protein concentration falls near the middle of

the linear regime in the standard curve. Dilute the sample using the provided diluent buffer. The following is a guideline for sample dilution. Several trials may be necessary in practice. **The sample must be well mixed with the diluents buffer.**

- **High target protein concentration (20000pg/ml-200000pg/ml).** The working dilution is 1:100. i.e. Add 1µl sample into 99 µl sample diluent buffer.
- **Medium target protein concentration (2000pg/ml-20000pg/ml).** The working dilution is 1:10. i.e. Add 10µl sample into 90 µl sample diluent buffer.
- **Low target protein concentration (31.2pg/ml-2000pg/ml).** The working dilution is 1:2. i.e. Add 50µl sample to 50 µl sample diluent buffer.
- **Very Low target protein concentration (0pg/ml-31.2pg/ml).** No dilution necessary, or the working dilution is 1:2.

3. Reagent Preparation and Storage

A. Reconstitution of the Human FGF21 standard: FGF21 standard solution should be prepared no more than 2 hours prior to the experiment. Two tubes of FGF21 standard (10ng/tube) are included in each kit. Use one tube for each experiment.

- a. 10000pg/ml of Human FGF21 standard solution: Add 1ml sample diluent buffer into one tube, keep the tube at room temperature for 10 min and mix thoroughly.
- b. 2000pg/ml of Human FGF21 standard solution: Add 0.2ml of the above FGF21 standard solution into 0.8 ml sample diluent buffer and mix thoroughly.
- c. 1000pg/ml→31.25pg/ml of Human FGF21 standard solutions: Label 6 Eppendorf tubes with 1000pg/ml, 500pg/ml, 250pg/ml, 125pg/ml, 62.5pg/ml, 31.25pg/ml respectively. Aliquot 0.3ml of the sample diluent buffer into each tube. Add 0.3ml of the above 2000pg/ml FGF21 standard solution into 1st tube and mix. Transfer 0.3ml from 1st tube to 2nd tube and mix. Transfer 0.3ml from 2nd tube to 3rd tube and mix, and so on.

Note: The standard solutions are best used within 2 hours. The 10000pg/ml standard solution should be stored at 4°C for up to 12 hours, or at -20°C for up to 48 hours. Avoid repeated freeze-thaw cycles.

B. Preparation of biotinylated anti-Human FGF21 antibody working solution: The solution should be prepared no more than 2 hours prior to the experiment.

- a. The total volume should be: 0.1ml/well x (the number of wells). (Allowing 0.1-0.2 ml more than total volume)
- b. Biotinylated anti-Human FGF21 antibody should be diluted in 1:100 with the antibody diluent buffer and mixed thoroughly. (i.e. Add 1µl Biotinylated anti-Human FGF21 antibody to 99µl antibody diluent buffer.)

C. Preparation of Avidin-Biotin-Peroxidase Complex (ABC) working solution: The solution should be prepared no more than 1 hour prior to the experiment.

- a. The total volume should be: 0.1ml/well x (the number of wells). (Allowing 0.1-0.2 ml more than total volume)
- b. Avidin- Biotin-Peroxidase Complex (ABC) should be diluted in 1:100 with the ABC dilution buffer and mixed thoroughly. (i.e. Add 1µl ABC to 99µl ABC diluent buffer.)

Assay Procedure

The ABC working solution TMB color developing agent and TMB stop solution must be kept warm at 37°C for 30 min before use. When diluting samples and reagents, they must be mixed completely and evenly. Standard FGF21 detection curve should be prepared for each experiment. The user will decide sample dilution fold by crude estimation of FGF21 amount in samples.

1. Aliquot 0.1ml per well of the 2000pg/ml, 1000pg/ml, 500pg/ml, 250pg/ml, 125pg/ml, 62.5pg/ml, 31.25pg/ml Human FGF21 standard solutions into the precoated 96-well plate.

the linear regime in the standard curve. Dilute the sample using the provided diluent buffer. The following is a guideline for sample dilution. Several trials may be necessary in practice. **The sample must be well mixed with the diluents buffer.**

- **High target protein concentration (20000pg/ml-200000pg/ml).** The working dilution is 1:100. i.e. Add 1µl sample into 99 µl sample diluent buffer.
- **Medium target protein concentration (2000pg/ml-20000pg/ml).** The working dilution is 1:10. i.e. Add 10µl sample into 90 µl sample diluent buffer.
- **Low target protein concentration (31.2pg/ml-2000pg/ml).** The working dilution is 1:2. i.e. Add 50µl sample to 50 µl sample diluent buffer.
- **Very Low target protein concentration (0pg/ml-31.2pg/ml).** No dilution necessary, or the working dilution is 1:2.

3. Reagent Preparation and Storage

- A. Reconstitution of the Human FGF21 standard: FGF21 standard solution should be prepared no more than 2 hours prior to the experiment. Two tubes of FGF21 standard (10ng/tube) are included in each kit. Use one tube for each experiment.
- 10000pg/ml of Human FGF21 standard solution: Add 1ml sample diluent buffer into one tube, keep the tube at room temperature for 10 min and mix thoroughly.
 - 2000pg/ml of Human FGF21 standard solution: Add 0.2ml of the above FGF21 standard solution into 0.8 ml sample diluent buffer and mix thoroughly.
 - 1000pg/ml→31.25pg/ml of Human FGF21 standard solutions: Label 6 Eppendorf tubes with 1000pg/ml, 500pg/ml, 250pg/ml, 125pg/ml, 62.5pg/ml, 31.25pg/ml respectively. Aliquot 0.3ml of the sample diluent buffer into each tube. Add 0.3ml of the above 2000pg/ml FGF21 standard solution into 1st tube and mix. Transfer 0.3ml from 1st tube to 2nd tube and mix. Transfer 0.3ml from 2nd tube to 3rd tube and mix, and so on.

Note: The standard solutions are best used within 2 hours. The 10000pg/ml standard solution should be stored at 4°C for up to 12 hours, or at -20°C for up to 48 hours. Avoid repeated freeze-thaw cycles.

- B. Preparation of biotinylated anti-Human FGF21 antibody working solution: The solution should be prepared no more than 2 hours prior to the experiment.
- The total volume should be: 0.1ml/well x (the number of wells). (Allowing 0.1-0.2 ml more than total volume)
 - Biotinylated anti-Human FGF21 antibody should be diluted in 1:100 with the antibody diluent buffer and mixed thoroughly. (i.e. Add 1µl Biotinylated anti-Human FGF21 antibody to 99µl antibody diluent buffer.)
- C. Preparation of Avidin-Biotin-Peroxidase Complex (ABC) working solution: The solution should be prepared no more than 1 hour prior to the experiment.
- The total volume should be: 0.1ml/well x (the number of wells). (Allowing 0.1-0.2 ml more than total volume)
 - Avidin- Biotin-Peroxidase Complex (ABC) should be diluted in 1:100 with the ABC dilution buffer and mixed thoroughly. (i.e. Add 1µl ABC to 99µl ABC diluent buffer.)

Assay Procedure

The ABC working solution TMB color developing agent and TMB stop solution must be kept warm at 37°C for 30 min before use. When diluting samples and reagents, they must be mixed completely and evenly. Standard FGF21 detection curve should be prepared for each experiment. The user will decide sample dilution fold by crude estimation of FGF21 amount in samples.

1. Aliquot 0.1ml per well of the 2000pg/ml, 1000pg/ml, 500pg/ml, 250pg/ml, 125pg/ml, 62.5pg/ml, 31.25pg/ml Human FGF21 standard solutions into the precoated 96-well plate.

Add 0.1ml of the sample diluent buffer into the control well (Zero well). Add 0.1ml of each properly diluted sample of Human cell culture supernates, cell lysates, serum or plasma (heparin, EDTA) to each empty well. **See “Sample Dilution Guideline” above for details.** It is recommended that each Human FGF21 standard solution and each sample be measured in duplicate.

2. Seal the plate with a new adhesive cover provided and incubate at 37°C for 90 min.
3. Remove the cover, discard plate content, and blot the plate onto paper towels or other absorbent material. Do NOT let the wells completely dry at any time.
4. Add 0.1ml of biotinylated anti-Human FGF21 antibody working solution into each well, seal the plate with a new adhesive cover provided and incubate at 37°C for 60 min.
5. Wash plate 3 times with 0.01M TBS or 0.01M PBS, and each time let washing buffer stay in the wells for 1 min. Discard the washing buffer and blot the plate onto paper towels or other absorbent material. (**Plate Washing Method:** Discard the solution in the plate without touching the side walls. Blot the plate onto paper towels or other absorbent material. Soak each well with at least 0.3 ml PBS or TBS buffer for 1~2 minutes. Repeat this process two additional times for a total of THREE washes. Note: For automated washing, aspirate all wells and wash THREE times with PBS or TBS buffer, overfilling wells with PBS or TBS buffer. Blot the plate onto paper towels or other absorbent material.)
6. Add 0.1ml of prepared ABC working solution into each well, seal the plate with a new adhesive cover provided and incubate at 37°C for 30 min.
7. Wash plate 5 times with 0.01M TBS or 0.01M PBS, and each time let washing buffer stay in the wells for 1-2 min. Discard the washing buffer and blot the plate onto paper towels or other absorbent material. (See Step 5 for plate washing method.)
8. Add 90µl of prepared TMB color developing agent into each well, seal the plate with a new adhesive cover and incubate at 37°C in dark for 20-25min (**Note:** For reference only, the optimal incubation time should be determined by end user. And the shades of blue can be seen in the wells with the four most concentrated Human FGF21 standard solutions; the other wells show no obvious color).
9. Add 0.1ml of prepared TMB stop solution into each well. The color changes into yellow immediately.
10. Read the O.D. absorbance at 450nm in a microplate reader within 30 min after adding the stop solution.

For calculation, (the relative O.D.450) = (the O.D.450 of each well) – (the O.D.450 of Zero well). The standard curve can be plotted as the relative O.D.450 of each standard solution (Y) vs. the respective concentration of the standard solution (X). The Human FGF21 concentration of the samples can be interpolated from the standard curve.

Note: if the samples measured were diluted, multiply the dilution factor to the concentrations from interpolation to obtain the concentration before dilution.

Summary

1. Add samples and standards and incubate the plate at 37°C for 90 min. Do not wash.
2. Add biotinylated antibodies and incubate the plate at 37°C for 60 min. Wash plate 3 times with 0.01M TBS.
3. Add ABC working solution and incubate the plate at 37°C for 30 min. Wash plate 5 times with 0.01M TBS.
4. Add TMB color developing agent and incubate the plate at 37°C in dark for 20-25min.
5. Add TMB stop solution and read.

Background

Fibroblast growth factor 21 is a protein that in humans is encoded by the FGF21 gene. By genomic sequence analysis, Nishimura et al.(2000) identified the FGF21 gene within the 5-prime flanking region of the FUT1 gene on chromosome 19. The protein encoded by this gene is a member of the fibroblast growth factor(FGF) family. FGF family members possess broad mitogenic and cell survival activities and are involved in a variety of biological processes including embryonic development, cell

growth, morphogenesis, tissue repair, tumor growth and invasion. FGF21 stimulates glucose uptake in adipocytes but not in other cell types. This effect is additive to the activity of insulin. FGF21 treatment of adipocytes is associated with phosphorylation of FRS2, a protein linking FGF receptors to the Ras/MAP kinase pathway. FGF21 injection in ob/ob mice results in an increase in Glut1 in adipose tissue. FGF21 also protects animals from diet-induced obesity when overexpressed in transgenic mice and lowers blood glucose and triglyceride levels when administered to diabetic rodents.

EK-6: Tablolar

Ek Tablo 1. Bireylerin TBT sürecinde alınan fiziksel aktivite kayıtlarına göre harcadıkları enerjinin ortalama, standart sapma, alt ve üst değerleri.

	Erkek ($\bar{x}\pm SD$) (n=7) ^a	Kadın ($\bar{x}\pm SD$) (n=8) ^a
Enerji harcaması (kkal/gün)		
1. hafta	2632,5±88,69	2338,3±110,26
2. hafta	2722,1±383,99	2312,0±133,73
3. hafta	2760,7±408,19	2263,8±233,95
4. hafta	2779,5±209,65	2203,1±128,75

^a 1 erkek ve 1 kadın bireyin fiziksel aktivite kaydı TBT sürecinde alınamamıştır.

Ek Tablo 2. Erkeklerin 1. haftada alınan besin tüketim kayıtlarına göre günlük enerji ve makro besin ögesi alımlarının ortalama, standart sapma, alt ve üst değerleri.

	1. hafta^a (n=16)	
	($\bar{x}\pm SD$)	Alt-Üst
Enerji (kkal)	1616,4±386,10	1064,2-2217,2
Karbonhidrat (g)	194,8±34,11	135,0-249,0
Karbonhidrat (%)	50,7±6,93	38,0-63,0
Protein (g)	78,5±23,38	54,0-120,0
Protein (%)	19,9±1,89	17,0-22,5
Yağ (g)	51,2±15,42	26,5±68,2
Yağ (%)	28,1±4,74	18,5-35,5
Fruktoz (g)	18,3±7,67	7,5-30,5
Fruktoz (%)	4,7±2,28	2,0-7,9
Lif (g)	34,6±9,98	22,9-49,7
Çoklu doymamış yağ asidi (g)	14,4±4,16	7,9-18,2
Çoklu doymamış yağ asidi (%)	8,1±2,10	4,9-11,1
Tekli doymamış yağ asidi (g)	16,5±4,74	5,8-19,8
Tekli doymamış yağ asidi (%)	9,2±2,43	4,2-11,6
Doymuş yağ asidi (g)	16,1±8,41	6,7-27,6
Doymuş yağ asidi (%)	8,6±3,29	4,4-13,7
Kolesterol (mg)	263,6±172,81	6,0-536,4
Omega-3 yağ asitleri (g)	1,2±0,39	0,7-1,7
Omega-6 yağ asitleri (g)	13,2±3,96	7,2-16,8

^a 1. haftada alınan kayıtların ortalaması verilmiştir.

Ek Tablo 3. Erkeklerin 1. haftada alınan besin tüketim kayıtlarına göre günlük mikro besin ögesi alımlarının ortalama, standart sapma, alt ve üst değerleri.

	1. hafta^a (n=16)	
	($\bar{x}\pm SD$)	Alt-Üst
A vitamini (µg)	1935,8±1177,15	569,7-4304,3
Karoten (mg)	6,3±5,78	0,8-17,7
E vitamini eşdeğeri (mg)	18,1±4,78	7,9-22,9
Tiamin (mg)	1,20±0,26	0,83-1,61
Riboflavin (mg)	1,82±0,45	1,07-2,28
Niasin (mg)	14,7±4,32	9,5-22,7
B ₆ vitamini (mg)	1,7±0,38	1,1-2,3
B ₁₂ vitamini (µg)	5,3±3,28	0,8-9,8
Folik asit (µg)	229,1±47,98	175,9-295,4
C vitamini (mg)	223,0±115,85	50,7-409,0
K vitamini (µg)	787,4±494,17	7,9-22,9
Sodyum (mg)*	2041,6±360,28	1473,7-2591,9
Potasyum (mg)	3838,7±1157,83	2074,5-5706,9
Kalsiyum (mg)	1038,6±351,71	416,0-1475,1
Magnezyum (mg)	412,2±86,06	270,5-533,4
Demir (mg)	18,0±5,02	11,7-24,1
Çinko (mg)	12,2±2,86	8,9-17,3

^a 1. haftada alınan kayıtların ortalaması verilmiştir.

*Besinlere eklenen tuzdan gelen sodyum dahil değildir.

Ek Tablo 4. Kadınların 1. haftada alınan besin tüketim kayıtlarına göre günlük enerji ve makro besin ögesi alımlarının ortalama, standart sapma, alt ve üst değerleri.

	1. hafta^a (n=17)	
	($\bar{x} \pm SD$)	Alt-Üst
Enerji (kcal)	1322,4±145,79	1110,6-1508,3
Karbonhidrat (g)	159,8±21,67	121,0-186,0
Karbonhidrat (%)	49,4±4,20	44,0-58,0
Protein (g)	64,8±13,70	48,7-86,1
Protein (%)	20,4±3,67	16,0-25,5
Yağ (g)	44,8±9,05	32,6-57,0
Yağ (%)	30,1±5,41	24,0-38,0
Fruktoz (g)	17,2±4,08	13,4-24,6
Fruktoz (%)	5,3±1,47	3,5-7,4
Lif (g)	35,1±8,02	24,6-47,9
Çoklu doymamış yağ asidi (g)	11,4±4,51	4,7-17,7
Çoklu doymamış yağ asidi (%)	7,7±2,9	3,8-11,1
Tekli doymamış yağ asidi (g)	16,4±5,26	9,0-27,4
Tekli doymamış yağ asidi (%)	11,2±3,44	6,1-17,3
Doymuş yağ asidi (g)	13,3±3,10	8,3-18,6
Doymuş yağ asidi (%)	9,0±2,02	6,7-11,9
Kolesterol (mg)	205,1±50,29	148,8-318,1
Omega-3 yağ asitleri (g)	1,1±0,32	0,7-1,6
Omega-6 yağ asitleri (g)	10,3±4,29	4,0-16,2

^a 1. haftada alınan kayıtların ortalaması verilmiştir.

Ek Tablo 5. Kadınların 1. haftada alınan besin tüketim kayıtlarına göre günlük mikro besin ögesi alımlarının ortalama, standart sapma, alt ve üst değerleri.

	1. hafta^a (n=17)	
	($\bar{x} \pm SD$)	Alt-Üst
A vitamini (µg)	1930,3±1116,53	715,3-3817,9
Karoten (mg)	4,3±1,80	2,1-7,5
E vitamini eşdeğeri (mg)	13,9±4,72	8,3-20,1
Tiamin (mg)	1,15±0,24	0,73-1,74
Riboflavin (mg)	1,48±0,23	1,09-1,79
Niasin (mg)	13,8±3,86	10,3-21,9
B ₆ vitamini (mg)	1,8±0,36	1,2-2,4
B ₁₂ vitamini (µg)	3,4±1,32	1,6-5,6
Folik asit (µg)	220,4±65,28	130,5-302,5
C vitamini (mg)	186,8±64,84	113,0-302,2
K vitamini (µg)	491,1±226,5	268,0-826,6
Sodyum (mg)*	1486,7±425,99	1026,5-2205,9
Potasyum (mg)	3233,6±640,06	2243,0-4182,1
Kalsiyum (mg)	805,6±134,34	624,8-1000,9
Magnezyum (mg)	356,1±78,98	219,0-466,8
Demir (mg)	14,6±3,44	9,4-19,0
Çinko (mg)	9,7±1,33	7,5-11,6

^a 1. haftada alınan kayıtların ortalaması verilmiştir.

*Besinlere eklenen tuzdan gelen sodyum dahil değildir.

Ek Tablo 6. Erkeklerin 2. haftada alınan besin tüketim kayıtlarına göre günlük enerji ve makro besin ögesi alımlarının ortalama, standart sapma, alt ve üst değerleri.

	2. hafta^a (n=16)	
	($\bar{x} \pm SD$)	Alt-Üst
Enerji (kkal)	1709,5 $\pm$ 463,15	1082,3-2269,6
Karbonhidrat (g)	188,1 $\pm$ 64,5	93,0-293,0
Karbonhidrat (%)	44,7 $\pm$ 7,99	32,0-54,0
Protein (g)	86,7 $\pm$ 21,76	56,1-112,0
Protein (%)	21,3 $\pm$ 4,66	13,5-28,5
Yağ (g)	61,9 $\pm$ 18,99	39,5-85,9
Yağ (%)	32,6 $\pm$ 4,88	24,5-40,0
Fruktoz (g)	12,4 $\pm$ 8,21	2,9-25,8
Fruktoz (%)	2,9 $\pm$ 1,91	1,0-6,2
Lif (g)	34,0 $\pm$ 12,95	15,5-53,0
Çoklu doymamış yağ asidi (g)	16,9 $\pm$ 6,05	9,8-26,4
Çoklu doymamış yağ asidi (%)	8,9 $\pm$ 2,06	5,1-12,3
Tekli doymamış yağ asidi (g)	20,3 $\pm$ 6,20	11,0-27,2
Tekli doymamış yağ asidi (%)	10,8 $\pm$ 2,48	8,2-15,6
Doymuş yağ asidi (g)	19,9 $\pm$ 9,26	8,6-34,3
Doymuş yağ asidi (%)	10,4 $\pm$ 3,50	5,3-14,7
Kolesterol (mg)	269,0 $\pm$ 104,74	71,9-385,5
Omega-3 yağ asitleri (g)	1,4 $\pm$ 1,14	0,6-4,3
Omega-6 yağ asitleri (g)	15,4 $\pm$ 6,56	5,4-25,3

^a 2. haftada alınan kayıtların ortalaması verilmiştir.

Ek Tablo 7. Erkeklerin 2. haftada alınan besin tüketim kayıtlarına göre günlük mikro besin ögesi alımlarının ortalama, standart sapma, alt ve üst değerleri.

	2. hafta^a (n=16)	
	($\bar{x}\pm SD$)	Alt-Üst
A vitamini (µg)	1430,4±658,85	637,9-2265,4
Karoten (mg)	3,9±3,42	0,5-10,5
E vitamini eşdeğeri (mg)	17,8±6,62	8,9-28,5
Tiamin (mg)	1,19±0,36	0,82-1,75
Riboflavin (mg)	1,76±0,49	1,02-2,36
Niasin (mg)	18,6±8,80	7,3-33,5
B ₆ vitamini (mg)	1,8±0,37	1,4-2,5
B ₁₂ vitamini (µg)	5,0±3,18	1,1-10,3
Folik asit (µg)	215,6±63,85	117,6-312,9
C vitamini (mg)	148,0±96,38	13,3-325,3
K vitamini (µg)	580,6±374,25	327,2-1420,4
Sodyum (mg)*	2099,0±563,73	1373,8-2958,0
Potasyum (mg)	3346,3±965,46	2051,0-4726,8
Kalsiyum (mg)	987,0±395,91	341,8-1457,2
Magnezyum (mg)	418,0±118,97	208,1-589,4
Demir (mg)	17,3±6,44	9,0-27,8
Çinko (mg)	12,4±4,41	5,7-18,3

^a 2. haftada alınan kayıtların ortalaması verilmiştir.

*Besinlere eklenen tuzdan gelen sodyum dahil değildir.

Ek Tablo 8. Kadınların 2. haftada alınan besin tüketim kayıtlarına göre günlük enerji ve makro besin ögesi alımlarının ortalama, standart sapma, alt ve üst değerleri.

	2. hafta^a (n=17)	
	($\bar{x} \pm SD$)	Alt-Üst
Enerji (kcal)	1247,3 $\pm$ 221,78	947,2-1625,7
Karbonhidrat (g)	155,1 $\pm$ 25,97	110,0-188,0
Karbonhidrat (%)	51,4 $\pm$ 5,34	43,0-57,0
Protein (g)	54,4 $\pm$ 10,46	39,6-66,5
Protein (%)	18,1 $\pm$ 2,60	14,0-21,0
Yağ (g)	43,4 $\pm$ 16,22	28,0-79,1
Yağ (%)	30,6 $\pm$ 7,11	23,5-43,5
Fruktoz (g)	18,6 $\pm$ 5,32	6,2-10,9
Fruktoz (%)	6,0 $\pm$ 1,62	3,6-7,8
Lif (g)	31,4 $\pm$ 11,30	19,7-50,3
Çoklu doymamış yağ asidi (g)	11,1 $\pm$ 5,86	3,3-19,1
Çoklu doymamış yağ asidi (%)	7,6 $\pm$ 3,30	3,1-11,6
Tekli doymamış yağ asidi (g)	16,6 $\pm$ 6,77	9,1-31,5
Tekli doymamış yağ asidi (%)	12,1 $\pm$ 3,98	6,4-17,5
Doymuş yağ asidi (g)	12,1 $\pm$ 5,37	5,2-23,0
Doymuş yağ asidi (%)	8,6 $\pm$ 3,02	4,8-12,7
Kolesterol (mg)	198,4 $\pm$ 85,18	73,4-333,2
Omega-3 yağ asitleri (g)	0,9 $\pm$ 0,20	0,7-1,3
Omega-6 yağ asitleri (g)	10,2 $\pm$ 5,72	2,6-17,8

^a 2. haftada alınan kayıtların ortalaması verilmiştir.

Ek Tablo 9. Kadınların 2. haftada alınan besin tüketim kayıtlarına göre günlük mikro besin ögesi alımlarının ortalama, standart sapma, alt ve üst değerleri.

	2. hafta^a (n=17)	
	($\bar{x} \pm SD$)	Alt-Üst
A vitamini (µg)	1586,8±1229,96	300,5-4067,0
Karoten (mg)	4,2±2,96	0,9-10,2
E vitamini eşdeğeri (mg)	14,5±6,44	5,3-23,0
Tiamin (mg)	1,05±0,23	0,79-1,36
Riboflavin (mg)	1,42±0,41	0,95-1,99
Niasin (mg)	11,0±1,78	7,9-13,1
B ₆ vitamini (mg)	1,5±0,41	0,9-2,1
B ₁₂ vitamini (µg)	3,1±1,49	1,3-5,8
Folik asit (µg)	209,9±81,51	109,1-337,3
C vitamini (mg)	195,7±60,44	133,3-284,7
K vitamini (µg)	501,2±167,96	281,2-738,8
Sodyum (mg)*	1701,7±622,03	800,5-2581,7
Potasyum (mg)	3021,2±847,49	2140,1-4592,0
Kalsiyum (mg)	764,3±251,96	477,9-1168,3
Magnezyum (mg)	319,1±87,75	184,9-437,0
Demir (mg)	13,6±4,00	9,3-19,1
Çinko (mg)	9,0±1,85	6,2±10,9

^a 2. haftada alınan kayıtların ortalaması verilmiştir.

*Besinlere eklenen tuzdan gelen sodyum dahil değildir.

Ek Tablo 10. Erkeklerin 3. haftada alınan besin tüketim kayıtlarına göre günlük enerji ve makro besin ögesi alımlarının ortalama, standart sapma, alt ve üst değerleri.

	3. hafta^a (n=16)	
	($\bar{x} \pm SD$)	Alt-Üst
Enerji (kkal)	1759,6 $\pm$ 490,72	1160,4-2549,6
Karbonhidrat (g)	204,9 $\pm$ 63,34	134,0-322,0
Karbonhidrat (%)	48,7 $\pm$ 10,34	26,0-60,0
Protein (g)	79,3 $\pm$ 21,11	55,6-117,5
Protein (%)	18,7 $\pm$ 3,68	15,0-26,5
Yağ (g)	59,4 $\pm$ 20,80	26,4-90,1
Yağ (%)	29,8 $\pm$ 6,78	20,0-44,0
Fruktoz (g)	15,3 $\pm$ 7,30	4,3-27,8
Fruktoz (%)	3,6 $\pm$ 1,57	0,7-5,4
Lif (g)	38,1 $\pm$ 12,23	20,5-57,3
Çoklu doymamış yağ asidi (g)	18,0 $\pm$ 5,45	8,7-24,7
Çoklu doymamış yağ asidi (%)	9,4 $\pm$ 2,79	6,6-14,5
Tekli doymamış yağ asidi (g)	19,2 $\pm$ 7,24	8,2-29,5
Tekli doymamış yağ asidi (%)	9,8 $\pm$ 2,83	6,4-14,1
Doymuş yağ asidi (g)	17,5 $\pm$ 8,99	6,7-33,7
Doymuş yağ asidi (%)	8,6 $\pm$ 2,67	5,2-12,8
Kolesterol (mg)	241,2 $\pm$ 124,33	40,9-480,2
Omega-3 yağ asitleri (g)	1,3 $\pm$ 0,72	0,5-2,8
Omega-6 yağ asitleri (g)	16,5 $\pm$ 5,46	6,4-23,5

^a 3. haftada alınan kayıtların ortalaması verilmiştir.

Ek Tablo 11. Erkeklerin 3. haftada alınan besin tüketim kayıtlarına göre günlük mikro besin ögesi alımlarının ortalama, standart sapma, alt ve üst değerleri.

	3. hafta^a (n=16)	
	($\bar{x}\pm SD$)	Alt-Üst
A vitamini (µg)	1582,1±825,04	503,2-3052,0
Karoten (mg)	4,0±3,18	1,5-10,1
E vitamini eşdeğeri (mg)	20,9±6,57	10,3-30,7
Tiamin (mg)	1,3±0,34	0,7-1,7
Riboflavin (mg)	1,6±0,47	1,0-2,5
Niasin (mg)	19,5±5,87	11,5-27,0
B ₆ vitamini (mg)	1,9±0,55	1,3-3,1
B ₁₂ vitamini (µg)	4,6±3,14	1,7-11,8
Folik asit (µg)	209,6±45,88	164,3-302,8
C vitamini (mg)	178,6±87,54	60,8-332,0
K vitamini (µg)	640,9±341,34	310,6-1404,7
Sodyum (mg)*	1764,3±519,69	1201,8-2626,8
Potasyum (mg)	3557,2±715,26	2679,0-4858,9
Kalsiyum (mg)	825,2±262,41	404,8-1196,0
Magnezyum (mg)	403,3±102,56	271,1-551,5
Demir (mg)	17,7±5,35	11,7-29,2
Çinko (mg)	12,0±2,11	8,6-14,2

^a 3. haftada alınan kayıtların ortalaması verilmiştir.

*Besinlere eklenen tuzdan gelen sodyum dahil değildir.

Ek Tablo 12. Kadınların 3. haftada alınan besin tüketim kayıtlarına göre günlük enerji ve makro besin ögesi alımlarının ortalama, standart sapma, alt ve üst değerleri.

	3. hafta^a (n=17)	
	($\bar{x} \pm SD$)	Alt-Üst
Enerji (kkal)	1229,3 $\pm$ 279,7	886,9-1642,1
Karbonhidrat (g)	156,1 $\pm$ 39,50	91,0-231,0
Karbonhidrat (%)	51,9 $\pm$ 4,87	42,0-58,0
Protein (g)	56,3 $\pm$ 13,71	37,1-78,2
Protein (%)	19,0 $\pm$ 2,85	15,0-22,5
Yağ (g)	40,1 $\pm$ 10,58	25,9-58,9
Yağ (%)	29,2 $\pm$ 4,87	23,5-37,0
Fruktoz (g)	14,0 $\pm$ 7,04	4,0-23,3
Fruktoz (%)	4,5 $\pm$ 2,27	1,7-8,5
Lif (g)	29,4 $\pm$ 7,16	21,0-44,4
Çoklu doymamış yağ asidi (g)	10,8 $\pm$ 5,07	3,5-17,8
Çoklu doymamış yağ asidi (%)	7,6 $\pm$ 2,61	3,5-11,0
Tekli doymamış yağ asidi (g)	14,2 $\pm$ 4,10	9,9-23,0
Tekli doymamış yağ asidi (%)	10,6 $\pm$ 2,80	7,0-15,1
Doymuş yağ asidi (g)	11,8 $\pm$ 3,08	7,5-16,6
Doymuş yağ asidi (%)	8,7 $\pm$ 1,66	7,0-11,4
Kolesterol (mg)	185,8 $\pm$ 45,13	128,0-254,4
Omega-3 yağ asitleri (g)	0,9 $\pm$ 0,46	0,5-1,9
Omega-6 yağ asitleri (g)	9,8 $\pm$ 4,72	3,0-16,6

^a 3. haftada alınan kayıtların ortalaması verilmiştir.

Ek Tablo 13. Kadınların 3. haftada alınan besin tüketim kayıtlarına göre günlük mikro besin ögesi alımlarının ortalama, standart sapma, alt ve üst değerleri.

	3. hafta^a (n=17)	
	($\bar{x} \pm SD$)	Alt-Üst
A vitamini (µg)	2122,3±1387,1	500,1-4234,5
Karoten (mg)	4,6±2,74	1,4-8,8
E vitamini eşdeğeri (mg)	12,7±4,80	4,7-18,7
Tiamin (mg)	1,03±0,22	0,70-1,40
Riboflavin (mg)	1,30±0,37	0,78-1,84
Niasin (mg)	13,3±3,51	8,8-18,4
B ₆ vitamini (mg)	1,4±0,39	0,9-2,2
B ₁₂ vitamini (µg)	3,8±3,13	1,6-11,4
Folik asit (µg)	185,0±57,29	93,0-279,1
C vitamini (mg)	162,6±50,80	60,4-239,3
K vitamini (µg)	495,6±216,72	129,4-800,6
Sodyum (mg)*	1540,3±234,0	1159,2-1869,5
Potasyum (mg)	2738,9±956,10	1321,2-4567,6
Kalsiyum (mg)	653,8±181,01	424,8-945,1
Magnezyum (mg)	316,4±66,73	239,5-426,7
Demir (mg)	13,9±3,55	8,8-19,0
Çinko (mg)	9,1±1,90	6,1-11,4

^a 3. haftada alınan kayıtların ortalaması verilmiştir.

*Besinlere eklenen tuzdan gelen sodyum dahil değildir.

Ek Tablo 14. Erkeklerin 4. haftada alınan besin tüketim kayıtlarına göre günlük enerji ve makro besin ögesi alımlarının ortalama, standart sapma, alt ve üst değerleri.

	4. hafta^a (n=16)	
	($\bar{x} \pm SD$)	Alt-Üst
Enerji (kkal)	1653,0 $\pm$ 361,61	1062,4-2194,3
Karbonhidrat (g)	197,7 $\pm$ 54,96	124,0-291,0
Karbonhidrat (%)	49,3 $\pm$ 8,02	37,0-60,0
Protein (g)	74,8 $\pm$ 15,89	49,3-105,0
Protein (%)	18,9 $\pm$ 3,52	14,0-24,5
Yağ (g)	56,2 $\pm$ 15,65	33,4-78,7
Yağ (%)	30,3 $\pm$ 6,27	22,0-43,0
Fruktoz (g)	17,5 $\pm$ 8,54	6,2-29,7
Fruktoz (%)	4,2 $\pm$ 2,02	1,9-8,4
Lif (g)	35,7 $\pm$ 7,37	24,6-47,6
Çoklu doymamış yağ asidi (g)	16,4 $\pm$ 5,88	8,3-25,7
Çoklu doymamış yağ asidi (%)	9,0 $\pm$ 2,89	5,2-14,4
Tekli doymamış yağ asidi (g)	18,3 $\pm$ 6,15	10,3-28,2
Tekli doymamış yağ asidi (%)	10,1 $\pm$ 3,09	5,2-15,1
Doymuş yağ asidi (g)	16,6 $\pm$ 7,71	6,6-31,3
Doymuş yağ asidi (%)	8,9 $\pm$ 3,23	4,5-13,0
Kolesterol (mg)	293,2 $\pm$ 105,55	175,3-509,2
Omega-3 yağ asitleri (g)	1,0 $\pm$ 0,28	0,7-1,5
Omega-6 yağ asitleri (g)	15,4 $\pm$ 5,75	7,5-24,5

^a 4. haftada alınan kayıtların ortalaması verilmiştir.

Ek Tablo 15. Erkeklerin 4. haftada alınan besin tüketim kayıtlarına göre günlük mikro besin ögesi alımlarının ortalama, standart sapma, alt ve üst değerleri.

	4. hafta^a (n=16)	
	($\bar{x} \pm SD$)	Alt-Üst
A vitamini (µg)	1898,9±1372,54	663,9-5178,2
Karoten (mg)	3,8±3,09	0,8-10,8
E vitamini eşdeğeri (mg)	18,7±6,98	10,1-32,7
Tiamin (mg)	1,17±0,27	0,82-1,73
Riboflavin (mg)	1,75±0,55	0,94-2,59
Niasin (mg)	15,2±5,80	7,7-25,0
B ₆ vitamini (mg)	1,8±0,34	1,4-2,6
B ₁₂ vitamini (µg)	4,2±2,09	1,3-8,5
Folik asit (µg)	203,6±37,75	140,7-271,3
C vitamini (mg)	190,4±98,26	59,0-364,3
K vitamini (µg)	518,8±220,23	289,9-1020,3
Sodyum (mg)*	2211,2±980,78	1465,9-4593,4
Potasyum (mg)	3504,8±701,44	2320,6-4301,8
Kalsiyum (mg)	952,0±438,03	247,8-1718,0
Magnezyum (mg)	383,0±81,64	279,8-525,2
Demir (mg)	15,5±3,38	11,6-19,9
Çinko (mg)	11,7±2,97	8,0-17,7

^a 4. haftada alınan kayıtların ortalaması verilmiştir.

*Besinlere eklenen tuzdan gelen sodyum dahil değildir.

Ek Tablo 16. Kadınların 4. haftada alınan besin tüketim kayıtlarına göre günlük enerji ve makro besin ögesi alımlarının ortalama, standart sapma, alt ve üst değerleri.

	4. hafta^a (n=17)	
	($\bar{x} \pm SD$)	Alt-Üst
Enerji (kcal)	1223,7 $\pm$ 269,34	831,0-1472,9
Karbonhidrat (g)	155,0 $\pm$ 33,98	110,0-206,0
Karbonhidrat (%)	52,1 $\pm$ 4,63	47,0-62,0
Protein (g)	54,6 $\pm$ 15,86	34,8-78,4
Protein (%)	18,8 $\pm$ 2,98	13,0-22,0
Yağ (g)	40,6 $\pm$ 13,23	27,1-60,9
Yağ (%)	29,5 $\pm$ 5,13	19,5-38,0
Fruktoz (g)	17,3 $\pm$ 9,85	2,2-29,3
Fruktoz (%)	5,4 $\pm$ 2,97	1,0-9,1
Lif (g)	30,2 $\pm$ 14,51	12,7-56,7
Çoklu doymamış yağ asidi (g)	11,3 $\pm$ 6,16	3,9-21,9
Çoklu doymamış yağ asidi (%)	8,1 $\pm$ 3,65	3,5-13,6
Tekli doymamış yağ asidi (g)	15,0 $\pm$ 5,34	7,7-24,3
Tekli doymamış yağ asidi (%)	11,2 $\pm$ 3,29	5,0-15,1
Doymuş yağ asidi (g)	11,2 $\pm$ 4,37	5,3-18,0
Doymuş yağ asidi (%)	8,1 $\pm$ 1,99	5,7-11,0
Kolesterol (mg)	110,6 $\pm$ 102,21	20,4-288,8
Omega-3 yağ asitleri (g)	0,9 $\pm$ 0,68	0,4-2,6
Omega-6 yağ asitleri (g)	10,4 $\pm$ 5,90	3,2-21,2

^a 4. haftada alınan kayıtların ortalaması verilmiştir.

Ek Tablo 17. Kadınların 4. haftada alınan besin tüketim kayıtlarına göre günlük mikro besin ögesi alımlarının ortalama, standart sapma, alt ve üst değerleri.

	4. hafta^a (n=17)	
	($\bar{x} \pm SD$)	Alt-Üst
A vitamini (µg)	1399,2±1179,53	183,8-3343,8
Karoten (mg)	2,9±1,34	0,5-4,5
E vitamini eşdeğeri (mg)	12,9±5,65	3,5-22,1
Tiamin (mg)	1,01±0,35	0,53-1,50
Riboflavin (mg)	1,25±0,38	0,67-1,84
Niasin (mg)	10,6±1,72	6,8-12,3
B ₆ vitamini (mg)	1,5±0,37	0,9-2,0
B ₁₂ vitamini (µg)	2,7±1,42	0,8-5,1
Folik asit (µg)	176,2±91,89	65,4-348,7
C vitamini (mg)	152,3±71,26	27,2-240,8
K vitamini (µg)	451,9±220,95	93,6-840,9
Sodyum (mg)*	1557,7±542,45	1002,4-2564,7
Potasyum (mg)	2696,0±919,28	1392,5-4103,8
Kalsiyum (mg)	755,9±271,73	384,8-1274,3
Magnezyum (mg)	310,3±107,26	166,5-498,6
Demir (mg)	12,4±4,68	6,1-21,1
Çinko (mg)	8,6±2,50	5,4-13,04

^a 4. haftada alınan kayıtların ortalaması verilmiştir.

*Besinlere eklenen tuzdan gelen sodyum dahil değildir.

EK-7: Tez Çalışması ile İlgili Bildiriler ve Yayınlar



IUNS 21st ICN
International Congress of Nutrition
“From Sciences to Nutrition Security”
Buenos Aires, Argentina, 15-20 October 2017 - Sheraton Buenos Aires Hotel & Convention Center
www.iuns-icn2017.com info@iuns-icn2017.com



SAN
Secretaría Argentina de Nutrición



IUNS
INTERNATIONAL UNION OF
NUTRITIONAL SCIENCES

Reference

144/1713

Title: Effects of low fat diet on body composition and blood parameters in non-alcoholic fatty liver disease: A pilot study

Authors: Merve İlhan¹, Zeynep Göktaş²

Affiliation: ¹BSc. Dietitian. Department of Nutrition and Dietetics. Hacettepe University. Ankara. Turkey.
²PhD. Dietitian. Department of Nutrition and Dietetics. Hacettepe University. Ankara. Turkey.

Background and Objectives:

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most widespread reason of chronic liver diseases in Western countries. Enhanced diet and increased physical activity is crucial for the treatment of NAFLD. The purpose of this study is to determine the effects of nutrition on body composition and some biochemical parameters in non-alcoholic fatty liver disease.

Methods:

A total of 9 sedentary adults aged between 19 to 64 years participated in this study. Subjects were evaluated at the beginning of the study and 4 weeks later. Data collected during each visit included height, weight, body fat mass, fat free mass, total body water and waist, hip and neck circumference. Anthropometric measurements were collected using bioelectrical impedance analysis (TANITA TBF-215). Serum blood samples were obtained from participants at the beginning and after 4 weeks to assess liver enzymes. During these measurements subjects were instructed to be fasted for at least 10 hours prior to testing. Diet which compatible with NAFLD was prescribed to each participant at the beginning. 2-day food records and physical activity records were collected from participants each week. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results:

A total of 6 female and 3 male subjects participated in this pilot study. Energy intakes of participants were found 1357 ± 337 kcal/day. 3 of 9 subjects were exceed the daily fat limit. A statistically significant reduction in body weight ($-2,32 \pm 2,19$ kg, $p < 0,05$), body mass index ($-0,91 \pm 0,85$ kg/m², $p < 0,05$), fat mass ($-1,87 \pm 1,91$ kg, $p < 0,05$), waist circumference ($-3,33 \pm 2,92$ cm, $p < 0,01$), waist to hip ratio ($-0,03$, $p < 0,05$) and neck circumference ($-1,00$ cm, $p < 0,05$) was observed after 4 weeks of diet treatment. Also there is a decline in liver enzymes (Alanine aminotransferase (ALT): $-21,20 \pm 13,41$ U/L, $p < 0,05$; Aspartate aminotransferase (AST): $-8,40 \pm 4,39$ U/L, $p < 0,05$; Alkaline phosphatase (ALP): $-11,60 \pm 20,74$ U/L, $p > 0,05$; Gamma-glutamyl transferase (GGT): $-28,00 \pm 33,79$ U/L, $p > 0,05$), however difference in ALP and GGT levels were not statistically significant.

Conclusions:

In conclusion, low fat diet can provide weight reduction, improvement in body composition and enhance in liver enzymes in NAFLD.

Keywords:

NAFLD, body composition, low fat diet

Conflict of Interest:

No conflict of interest.

9. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

- Adı Soyadı: Merve İlhan
- Doğum Yeri ve Tarihi: Yenimahalle - 29.11.1993
- Uyuğu: TC
- İletişim Adresi ve Telefonu: merve.ilhan11@hacettepe.edu.tr

0312 319 1450

II. Eğitim Bilgileri

- Yüksek Lisans (2015-2018): Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Toplum Beslenmesi Programı
- Lisans (2011-2015): Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü

III. Mesleki Deneyimi

- Araştırma Görevlisi (Nisan 2017-Halen): Ankara Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü

IV. Bilimsel Faaliyetler

- İlhan M, Göktaş Z. Effects of low fat diet on body composition and blood parameters in non-alcoholic fatty liver disease: A pilot study. IUNS 21st International Congress of Nutrition, Poster Bildiri: 144/1713, Buenos Aires, 2017.
- İlhan M, Tuğal D, Atakan MM, Ünver E, Demirci N, Cinemre A, Turnagöl HH. Adölesan Yüzücülerin Asidik ve Bazik Beslenme Durumlarının (PRAL) Değerlendirilmesi ve Vücut Kompozisyonları ile İlişkisinin İncelenmesi. Uluslar arası Balkan Spor Bilimleri Kongresi, Sözel Bildiri, Bursa, 2017.
- Tuğal D, İlhan M, Cinemre A, Ünver E, Atakan MM, Demirci N, Turnagöl HH. Adölesan Yüzücülerin Kan Demir Parametreleriyle Wingate Testi, Sıçrama ve Yüzme Performanslarının Değerlendirilmesi. Uluslar arası Balkan Spor Bilimleri Kongresi, Sözel Bildiri, Bursa, 2017.