

Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı ve Tıbbi Beslenme

Hande GÜNGÖR, Perim F. TÜRKER

Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara

GİRİŞ

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), karaciğerde trigliserid şeklinde aşırı yağ birikmesi (steatozis) ile tanımlanan bir durumdur. NAYKH'na sahip hasta grubunda aşırı yağlanmaya (steatohepatit) ek olarak karaciğer hücre hasarı ve inflamasyonu da görülmektedir. Obezite ile ilişkili insülin direnci NAYKH'nın patogenezi içinde en önemli faktörlerdendir. Ayrıca genetik yatkınlığa sahip bireylerde ilerleyici karaciğer hasarı ve steatoz ile birlikte artan oksidatif stres ve sitokin düzeyleri hastalığın gelişiminde önemli faktörlerdir. NAYKH'nda görülen basit yağlanma artışı kısa süreli morbidite ve mortalite ile ilişkili görülmemekle birlikte non alkolik steatohepatite (NASH) ilerlemesi siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinom (HCC) risklerini artırmaktadır. NAYKH insidansı ve prevalansı tüm dünyada artmaktadır. Dünya Gastroenteroloji Örgütü Rehberine göre NAYKH prevalansı son 20 yılda iki katına çıkmıştır (1). NAYKH tedavisinde, tıbbi beslenme tedavisinin bireysel olarak düzenlenmesi hastalığın ilerleyişinin engellenmesinde büyük önem taşımaktadır.

KARACİĞER YAĞLANMASI, NAYKH, NASH TANIMI

Karaciğer yağlanması, karaciğer ağırlığının %5'ten fazlasının yağ olması ve alkol ya da alkol dışı nedenler dahil olmak üzere

herhangi bir nedenle karaciğerde yağlanmanın saptandığı bütün klinik tablolar şeklinde tanımlanır (2). NAYKH, herhangi bir inflamasyon bulgusu olmayan basit steatozdan, belirgin fibrozis ve hatta siroz ile birlikte görülen inflamasyon aktivitesine kadar değişen çeşitli klinik durumları kapsayan bir kronik karaciğer hastalığıdır. NAYKH; hepatositler içerisinde trigliserit birikimi ile karakterizedir (3). Non alkolik steatoz (NAKY) da ise karaciğerde yağlanma görülmekte, fakat iltihabi infiltrasyon bulunmamaktadır. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığında histopatolojik olarak nekroinflamasyon bulgularının olmaması, nonalkolik karaciğer yağlanması ya da basit steatoz olarak adlandırılır (2). NASH, karaciğer hastalığının NAYKH'ndan daha ilerlemiş şeklidir. Çünkü NASH'da steatoza hepatik hasarı, hepatik balonlaşma, inflamatuvar hücrelerin hepatik infiltrasyonu, mallory cisimcikleri, megamitokondria ve fibrozis eşlik etmektedir. Bu durumun ilerlemesi karaciğer fibrozisini tetikler. Bu sebeple NAYKH ile NASH şeklinde seyreden ilerlemenin sonunda siroz ve karaciğer hasarına bağlı morbidite ve mortalite gelişim riski artar (2,4).

EPİDEMİYOLOJİ

NAYKH tüm dünyada en sık görülen karaciğer hastalığı haline gelmektedir. Genel popülasyonda NAYKH sıklığının batı

ülkelerinde %20-30 ve Asya ülkelerinde %15 olduğu tahmin edilmektedir. NAYKH'nın prevalansı yaş, cinsiyet ve ağırlık durumuna göre farklılık gösterir. NAYKH ve NASH çocuklar dahil her yaşta görülmektedir. Ancak steatozis prevalansı erişkinlerde %13-15'ten daha azdır ve obezite varlığında bu oran %30-80'lere kadar artar. NAYKH prevalansı yaşın ilerlemesiyle de artmaktadır. Bununla birlikte NAYKH, orta yaşlı kadınlara göre, 40-60 yaş arasında erkeklerde daha sık görülmektedir. NAYKH'nın prevalansı, obezite ve Tip II Diyabet (Tip II DM) gelişimiyle de artmaktadır. Karaciğer yağlanması görülme sıklığının obez hastalarda %30-100 arasında, Tip II DM'i olan hastalarda %10-75 arasında, hiperlipidemi gözlenen hastalarda ise %20-92 arasında saptandığı belirtilmektedir (5,6).

Genel popülasyonda NAYKH insidansı ile ilgili çok az veri bulunmaktadır. Dionysos Beslenme ve Karaciğer Çalışmasında 8.5 yıllık takipte ultrasonografi ile tespit edilen yaklaşık her 2 hastadan 1'inin kötü bir tabloya sahip olduğu belirtilmektedir (7). Ayrıca 8.5 yıllık takip sonrasında karaciğer yağlanması insidansı ve remisyon oranları yılda 1.000 kişide 18.5-55.0 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmalar; başlangıçta günde 20 gram etanol alımının, karaciğer yağlanması insidansını %17 artırdığını ortaya koymuştur (6).

ETİYOLOJİSİ

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı etiolojisinde diyabetes mellitus, obezite, hiperlipidemi, insülin direnci gibi metabolik, doğumsal, çevresel ve cerrahi nedenler yer almaktadır (Tablo 1).

RİSK FAKTÖRLERİ

NAYKH'da en önemli faktör obeziteye bağlı insülin direncidir. Buna ek olarak, oksidatif stres ve sitokinler steatoza sebep olarak ilerleyen karaciğer hasarı oluştururlar. Ayrıca hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite, tip II diyabet, uyku apnesi, pozitif aile öyküsü, beyaz ırk ve sedanter yaşam tarzı NAYKH ve NASH için önemli risk faktörleridir. NAYKH; obezite, diyabet ve metabolik sendroma sahip olan hastalarda daha sık görülür. Ayrıca, bu koşullar NASH ve karaciğer fibrozu için risk faktörleri olarak da tespit edilmiştir (5,9) (Tablo 2).

NAYKH riski yaşla birlikte artar. NAYKH'nın en yüksek görüldüğü oran 40-65 yaş arası erkeklerde (11). Ayrıca ailesinde NAYKH bulunanların daha yüksek riske sahip olduğu belirtilmiştir (12). Afrikalı Amerikanların Latin Amerika kökenlilere göre daha yüksek beden kitle indeksi (BKİ) ve deri altı yağ

Tablo 1. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı etiolojisi *(8)

Metabolik / Genetik	Cerrahi	Diğer
• Oksidatif Stres	• Obezite tedavisinde gastropleksi	• İnce bağırsak divertikülozu ve bakteriyel aşırı gelişim
• Bozulmuş sitokin metabolizması	• Geniş ince bağırsak rezeksiyonu (%40)	• Çevresel toksinler (zehirli mantarlar, organik çözücüler, fosfor)
• Mitokondri fonksiyon bozukluğu	• Jejuno-ileal bypass	• AIDS
• Diyabetes mellitus	• Biliopankreatik diversiyon	• Ciddi anemi
• İnsülin direnci		• İnflamatuvar barsak hastalıkları
• Obezite		• Kronik hepatit C
• Hiperlipidemi		• Gebelikte akut karaciğer yağlanması
• Disbetalipoproteinemi		• Total parenteral beslenme
• Ailevi hepatosteatoz		• Akut açlık/malnütrisyon
• Parsiyel lipodistrofi		• Hızlı ağırlık kaybı
• Weber-Christian hastalığı		
• Wilson hastalığı		
• Galaktozemi		
• Homosisteinüri		
• Glikojen depo hastalıkları		

*(8) Çolak Y, Tuncer İ. Nonalkolik Karaciğer Yağlanması ve Steatohepatit. İst Tıp Fak Derg. 2010; 73:3.

Tablo 2. NAYKH ile klinik ve yaşam tarzına ilişkin risk faktörleri *(10)

Klinik Risk Faktörleri
• Obezite
• İnsülin direnci (karaciğere bağlı mortalitenin bağımsız belirleyicisi)
• Tip 2 Diyabet (Tip 1 Diyabet de NAYKH için risk faktörü)
• Metabolik sendrom (artmış santral yağlanma, dislipidemi, hipertrigliseridemi, hipertansiyon, artmış açlık glikozu)
• Kardiyovasküler hastalıklar
• Endokrin (polikistik over sendromu, hipotiroidizm, hipopitüitarizm, hipogonadizm)
• Safra kesesi hastalıkları
• Pankreatik- duodenal rezeksiyonlar
• Obstrüktif uyku apnesi
• Açlık / Malnütrisyon
Yaşam Tarzı ile İlgili Risk Faktörleri
• Demografik özellikler [artan yaş, obezite ya da diyabetli kişilerin birinci derece akrabaları, erkek cinsiyet, etnik köken (özellikle beyaz köken)]
• Batı ülkeleri
• Batı diyetleri (yüksek enerji, yüksek doymuş yağ, yüksek trans yağ, azalmış n-3 yağ asidi, D vitamini, meyve ve sebze alımı)
• Fiziksel inaktivite

*(10) Conlon et al. Nutritional Management of Insulin Resistance Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). Nutrients. 2013; 5,4093-114.

dokusu ile daha düşük visseral yağ dokusuna sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca Afrikalı Amerikanların Latin Amerika kökenlilere göre daha düşük metabolik sendrom prevalansı gözlenmesine rağmen diyabet prevalansının iki grupta eşit oranlarda olduğu belirtilmektedir. Tüm bu sonuçlarla birlikte NAYKH Latin Amerika kökenlilerde %24 iken Afrikalı Amerikalılarda ise %10 olarak belirtilmektedir (13).

PATOFİZYOLOJİSİ

İnsülin Direnci

İnsülinin gerek endojen gerekse ekzojen etkisinin azalması ve hedef organlarda glukoregülatör rolünü yapamaması insülin direncidir. Plazma serbest yağ asitlerinin sürekli yüksek seyretmesinin, çeşitli mekanizmalarla glikozun periferik dokularda kullanılmasını engelleyerek insülin direncine sebep olduğu bilinmektedir. İnsülin direnci, periferik lipolizi ve yağ asitlerinin karaciğere girişini artırarak, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) yapımını azaltarak karaciğerde yağlanma-ya neden olabilir (14) (Şekil 1).

Oksidatif Stres

Lipit peroksidasyonu, serbest reaktif oksijen türlerinin artışı, glutatyon, E vitamini, beta-karoten ve C vitamini gibi antiok-

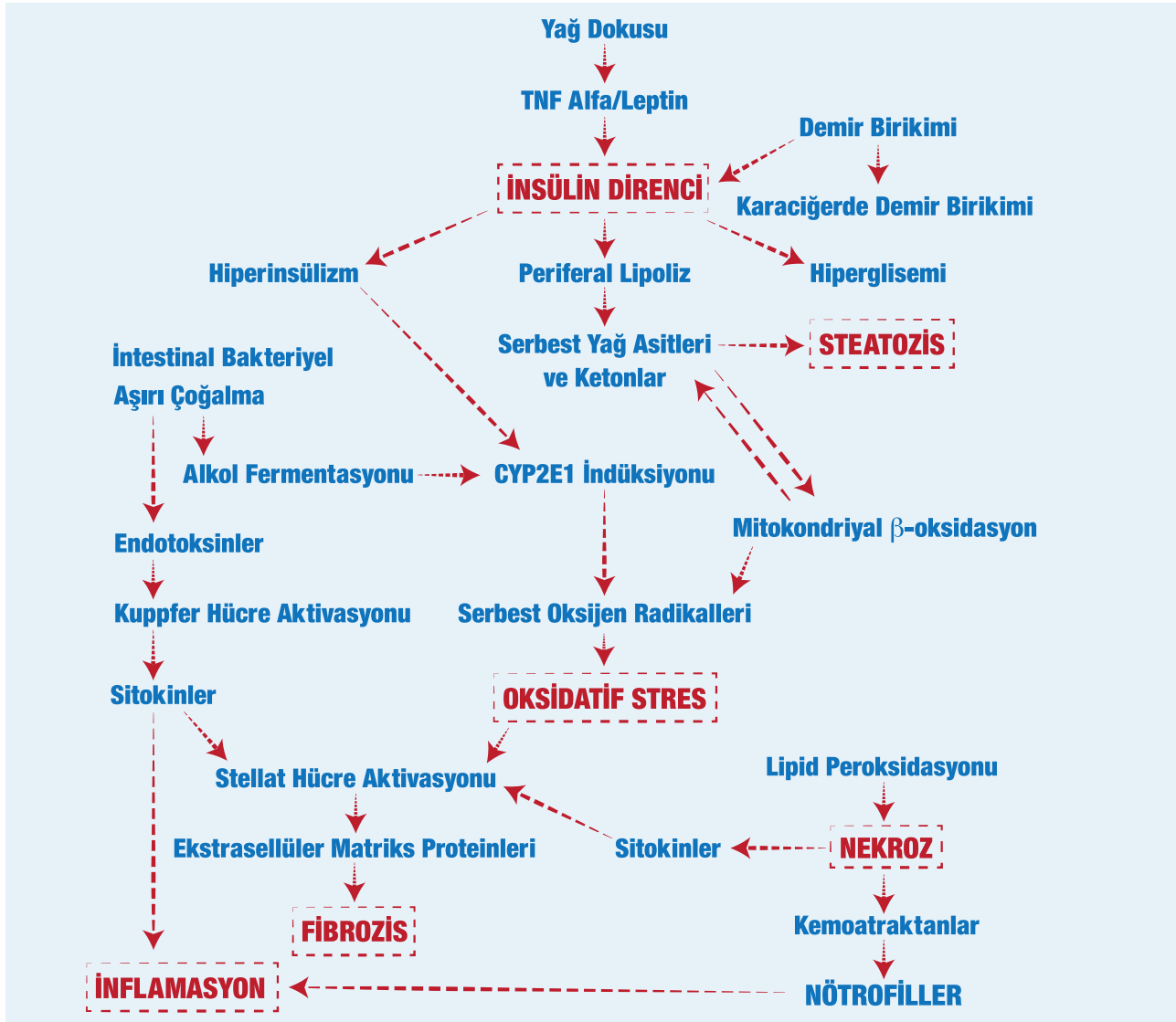
sidanların azalması ile karaciğer oksidatif hasara açık hale gelmektedir (11).

Mitokondri Fonksiyon Bozukluğu

Aşırı miktardaki intraselüler yağ asitleri, oksidatif stres, adenozin trifosfat azalması ve mitokondriyal disfonksiyon karaciğer hasarında önemlidir. Mitokondriyal disfonksiyon sebebiyle artan sitokin salınımı ve reaktif oksijen türleri, antioksidanların azalması ve lipit peroksidasyonu nekroinflamasyonu artırır (11).

Bozulmuş Sitokin Metabolizması

Bozulmuş sitokin metabolizması NASH'in önemli bir özelliğidir. Yapılan bir çalışmada NASH olan obez hastalarda serum tümör nekroz faktör (TNF) konsantrasyonları ve interleükin-8 (IL-8) gibi monosit üretimini arttıran, özellikle adipoz dokudan salgılanan, inflamatuvar sitokinlerin arttığını göstermektedir. Ayrıca adiponektin; karaciğer dokusu üzerinde doğrudan etki eden, glikoz üretimini inhibe eden ve güçlü bir anti-inflamatuvar, anti-TNF etki gösteren bir sitokindir. Düşük adiponektin seviyeleri yüksek visseral yağ ve insülin direnci sendromunun gelişmesi ile ilişkilendirilir (15). Son yıllarda leptinin de insülin direnci oluşumunda önemli mediatörler olduğu belirtilmektedir. Leptin iştahı baskılayan, termogene-



Şekil 1. NASH'ın patolojik mekanizması *(14)

*(14) Bayrakçı B, Günşar F. Nonalkolik Steatohepatit. Güncel Gastroenteroloji. Haziran 2005; 9/2:167-76.

zi artıran, vücutta yağ dağılımını ve metabolizmasını etkileyen bit sitokindir. Konjenital leptin eksikliği görülen bireylerde, ciddi obezite ve karaciğer yağlanması saptanması, leptinin enerji dengesini sağlamadaki önemini göstermektedir (14).

KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI

Hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir. Bazı hastalarda sağ üst kadranda ağrı, halsizlik bulunabilir. En sık muayene bulgusu hepatomegali olup, NAYKH olan hastaların %75'inde bulunur. Hastaların %25'inde splenomegali görülmektedir (16). Fizik muayene bulgularından en sık görülenler, obezite ve hepatomegalidir. Metabolik sendrom ile NAYKH'nın yakın

ilişkisi nedeni ile diyabet ve hiperlipidemiye sıklıkla rastlanır. Ancak ideal vücut ağırlığında, eşlik eden hastalığı bulunmayan yetişkin bireylerde ve çocuklarda bile NAYKH görülmesi mümkündür (2). Yapılan bir çalışmada Türk popülasyonunda NAYKH'na sahip bireylerin erken tanımlanması için ultrasonografik tespitin önemli olduğu belirtilmektedir (17).

Primer laboratuvar bulgusu ise transaminazlar düzeylerindeki yüksekliktir. Hastaların bir kısmında alkalen fosfataz (ALP) ve gama-glutamil (GGT) enzimlerinde yükseklik gözlenebilmektedir. Karaciğer biyopsisi steatohepatiti ve fibrozisi tespit etmede önemli rolü olduğundan tanıda altın standarttır (8) (Tablo 3).

Tablo 3. NASH ve fibrozis için yüksek riskli hastalar (12)

1. Şiddetli obezite (BKİ > 35 kg/ m ²)
2. İleri yaş (> 45 yaş) + diyabet/obezite veya AST/ALT oranı > 1
3. Genç yaş (< 45 yaş) + diyabet/obezite ve AST/ALT oranı > 1

BKİ: Beden kitle indeksi. AST: Aspartat aminotransferaz. ALT: Alanin aminotransferaz.

Genel popülasyonda karaciğer yağlanması tanısında en iyi yöntemlerden biri de karaciğer ultrasonografisidir. Ancak karaciğer ultrasonografisinin genel popülasyonda karaciğer yağlanması yaygınlığını belirlenmede iyi bir teknik olduğu bilirse de bu durum göz ardı edilmektedir (5).

NON ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ YAKLAŞIMI

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı tedavisinde metabolik sendrom, insülin direnci, obezite, tip 2 diyabet, hiperlipidemi gibi risk faktörlerini ortadan kaldırmak önemlidir. Bu sebeple bireylerin yaşam tarzı değişiklikleri ile ılımlı vücut ağırlık kaybı, enerji dengesinin sağlanması ve fiziksel aktivitenin artırılması steatoz üzerinde olumlu etki göstermektedir (2).

Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Yaşam tarzı değişikliklerinde beslenme, vücut ağırlık kontrolü ve fiziksel aktivite NAYKH tedavisinin temel taşıdır. Ayrıca tütün, alkol kullanımının durdurulması, ilaç bağımlılığı ve mesleki maruziyetten kaçınma gibi faktörler de yaşam tarzı değişiklikleri arasındadır (15).

Vücut ağırlığı kontrolü, fiziksel aktivite ve enerji gereksinimi

Obez kişilerde vücut ağırlığının %10'unun kaybı ile hepatik steatoz ve transaminaz düzeylerinde azalma görülür. Özellikle ideal vücut ağırlığının %30'unun üzerinde olan hastalarda vücut ağırlık kaybı; haftada 0.5-1 kg olacak şekilde önerilir. Hızlı ve kontrolsüz ağırlık kaybı, serbest yağ asitlerinin karaciğere akışını artırabilir ve hepatik steatoz azalırken lipit peroksidasyonun artışı gibi kötü seyreden prognoza neden olabilir. Bu sebeple bireylerde ılımlı vücut ağırlık kaybı sağlanmalıdır. Çocuklarda da haftalık 0.5 kg'ı aşmayan ağırlık kaybı sağlanmalıdır (18).

Vücut ağırlık kaybını hedef alan, dengeli bir enerji kısıtlamasının sağlanması ve fiziksel aktivitede artış temel tedavi yaklaşımıdır (1). Haftada 5 gün, günde en az 30 dakika, orta şiddette

fiziksel aktivite yapılması öneriler arasındadır. Fiziksel aktivitenin aerobik ağırlıklı olması, insülin duyarlılığının ve kas kütlelerinin artırılmasıyla enerji ve insülin direnci kontrolünü sağlamaktadır (15). NAYKH sahip hastaların enerji gereksinimleri, kuru ağırlık ya da ideal vücut ağırlığına göre 25-30 kkal/kg gün ya da Harris-Benedict formülleri kullanarak bazal metabolizma hızına (BMH) %20-40 eklenerek ayarlanmalıdır (19).

NON ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ

1. Karbonhidrat

Diyet karbonhidratları, kompleks karbonhidratlar ya da monosakkarit ve disakkaritler gibi basit karbonhidratlardan oluşmaktadır. Diyetle alınan karbonhidratlar özellikle şekerler do-laşan insülin miktarına, trigliserit konsantrasyonuna ve artan hepatik de novo lipogenez yoluna katkıda bulunurken ve fruktozun karaciğerde metabolizmasındaki lipogenik potansiyeli sebebiyle azalmış insülin duyarlılığına sebep olur (20).

Yetişkinlerde kabul edilebilir makro besin dağılım aralığı (AMDR)'na göre karbonhidrattan gelen enerji total enerjinin sayısının 45-65% arasında değişmektedir. Bu hastalarda önerilen karbonhidrat kaynakları; meyveler, sebzeler, tam tahıllar, baklagiller ve glisemik indeksi düşük besinlerdir (19).

Ancak NAYKH'nda kontrol edilemeyen karbonhidrat alımının hastalığın seyrini kötüleştirilmesi sebebiyle düşük karbonhidratlı diyetler, obezite ve NAYKH tedavisi için kullanılmaktadır. Bu şekilde hastalarda ağırlık kaybına teşvik, azalmış hepatik trigliserit içeriği ve gelişmiş metabolik parametreler gözlenir. Düşük karbonhidratlı diyetlerle uzun dönem tedavi ve insanlardaki sistemik insülin direnci arasındaki ilişki tam olarak açıklanmıştır (21). Özellikle ağırlık kaybı sağlamada kullanılan düşük enerjili diyetler, düşük karbonhidrat (<%40 karbonhidrat) ya da düşük yağ (<%30 yağ) içerir. Düşük karbonhidratlı diyetlerin, kısa zamanda (<6 ay) düşük yağlı diyetlere göre daha hızlı ağırlık kaybı sağladığı ancak iki diyetin de uzun dönemde benzer etkileri olduğu belirtilmiştir ve

uzun süre düşük karbonhidratlı diyet uygulamalarının olumsuz etkileri üzerinde de durulmuş ve düşük karbonhidratlı diyetlerle ilgili daha çok çalışmanın yapılması gerektiği de belirtilmiştir (10).

1.1 Fruktoz

Diyetle alınan fruktoz ile birlikte tetiklenen de novo lipogenez hepatik lipitleri, endojen yağ asidi sağlayarak ve yağ asitlerinin intrahepatik kullanımını artırarak NAYKH'na neden olabilmektedir (22). Ayrıca fruktoz kaynaklı karaciğer yağlanması oluşumunun, artmış reaktif oksijen türleri ve karaciğerde oksidan/antioksidan sistemde meydana gelen dengesizlik ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte hayvan deneylerinde fruktozun kronik alımının bakteriyel aşırı gelişime neden olduğu, bakteriyel translokasyonu, intestinal geçirgenliği, portal plazmaya geçen endotoksinleri ve kupffer hücrelerinin aktivasyonunu artırarak NAYKH gelişimine sebep olduğu belirtilmektedir (23).

Diyette yüksek miktarda fruktoz tüketiminin, NAYKH'nın primer risk faktörleri olan obezite ve diyabet riskini artırdığı belirtilmektedir. Ancak bu olumsuz etkiler alınan fruktoz kaynağına bağlı olarak değişmektedir. Bazı çalışmalara göre yüksek miktarda alınan sentetik fruktoz bazı olumsuz metabolik etkilere sebep olmaktadır. Ancak kaynağı meyve ya da bal olan fruktozun; fruktoz kaynağı olmaları dışında antioksidan, yüksek potasyum, su ve lif kaynağı da olmaları sebebiyle önerilen miktarda ya da fazla miktarda tüketiminde bu olumsuz etkiler görülmemekte ya da daha az oluşabilmektedir (22).

1.2 Posa

Genel popülasyonda posa gereksinimi 19-50 yaş arası kadınlar için 25 g/gün, erkekler için ise 38 g/gün olarak belirtilmektedir. Günlük tüketilen tahıl grubunun en az yarısının tam tahıllı besinleri içermesi gerektiği belirtilmektedir (19).

1.3 Glisemik İndeks

Glisemik indeksi düşük gıdaların ($GI < 55$), glisemik yanıtının daha yavaş olması ile iştah mekanizmasının ve enerji alımının kontrolünü sağlamada etkili olması sebebiyle, plazma glikoz ve total kolesterol seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (20). Ayrıca düşük glisemik yüklü diyetlerin vücut ağırlığında ve beden kütle indeksinin azalmasında anlamlı düzeyde etkin olduğu belirtilmiştir (24). Bu nedenle, glisemik indeks faktörü, NAYKH olan hastaların diyetlerinde dikkate alınması gereken önemli bir faktördür.

2. Yağ

Diyet ile yağ alımının artması, insülin direnci ve bozulmuş postprandiyal lipid metabolizması ile ilişkilidir. Batılı diyetler doymuş yağ ve omega 6 (n-6) çoklu doymamış yağ asidi (PUFA) içeren bitkisel yağlardan zengin, n-3 tekli doymamış yağ asidi (MUFA)'nden ise fakirdir (21).

Yağ gereksinimi, kabul edilebilir makro besin dağılım aralığına göre yetişkinlerde toplam enerji alımının %20-35'i, n-6 PUFA alımının enerjinin %5-10'u, alfa-linolenik asit alımı ise enerjinin %0.6-1.2'si kadar olmalıdır. Ayrıca eikosapentaenoik asit (EPA) ve/veya dokosaheksaenoik asit (DHA)'nın yeterli alımı kadınlarda 1.1 g/gün, erkeklerde 1.6 g/gün olmalıdır (19).

NASH hastalarının diyetlerinde, yağ alımının yüksek olması NAYKH'nın gelişimi veya ilerlemesi için bağımsız bir risk faktörü olabilmektedir. Kardiyovasküler riski azaltarak, insülin duyarlılığını artırmak ve metabolik sendromu önlemede Akdeniz diyetinin yararları desteklenmektedir (21). Meta-analiz çalışmalarında tekli doymamış yağ asidinin (MUFA) yüksek tüketiminin, yüksek HDL kolesterol ve düşük serum trigliserit düzeyi sağlayarak diyabetli hastalarda glisemik kontrolü geliştirdiği belirtilmiştir (25). Bu sebeple meyve, sebze, kurubaklagil ve tam tahıl ürünlerini içeren; posa, MUFA [n-9] (zeytinyağı, fındık, avokado gibi kaynaklar) ve n-3 yağ asitleri kaynaklarından zengin bir diyet tercih edilmelidir (2). Uzun zincirli yağ asitleri (LCT) ile orta zincirli yağ asitlerinin (MCT) yer değiştirilmesi karaciğer hücrelerini koruyucu etki gösterir (26).

Diyetle kolesterol alımı ve total kan kolesterol düzeyi NAYKH için bir risk faktörüdür. Bazı meta-analiz çalışmalarında yüksek kolesterol ve düşük HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) düzeyleri karaciğer hasarına yol açabileceğinden, NAYKH/NASH tedavisinde diyetle kolesterol alımının azaltılması desteklenmektedir (27).

3. Protein

Protein gereksinimi, bireyin vücut ağırlığı ve sağlık durumuna göre değişiklik göstermektedir. En son verilere göre, yetişkinlerde normal protein alımının enerji alımının yaklaşık %16-17'dir. Türk toplumunda ise sağlıklı bireyde protein alımının %12-15 arasında olduğu bilinmektedir (19). Ayrıca aşırı protein alımı, böbrek fonksiyonları üzerinde istenmeyen etkilere sebep olabilir (20). Karaciğer Hastalıkları için Amerikan Çalışma Birliği [Amerikan Association for The Study of Liver Diseases (AASLD)], NAYKH ile ilgili özel bir protein gereksinimi belirtmemektedir (19).

4. Vitamin ve Mineraller

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı patogeneğinde lipit peroksidasyonu ve antioksidan kapasitede fazla kullanıma bağlı baskılanmanın önemli olduğu, ancak hastalığın erken döneminde doku düzeyinde antioksidan kapasitenin iyi korunduğu saptanmıştır. Ayrıca doku lipit peroksidasyonu ve antioksidan kapasitede oluşan değişikliklerin periferde aynı düzeyde yansımadağı da belirtilmektedir (28).

NAYKH'nın şiddetinin tespitinde düşük D vitamini seviyeleri belirleyici faktördür. Düşük 25 hidroksi vitamin D [25 (OH) D] seviyesi ve yüksek parathormon (PTH) düzeyi NAYKH ile ilişkili bulunmuştur. NAYKH'nda yüksek 25 (OH) D seviyesi, düşük 25 (OH) D seviyesine göre daha düşük risk göstermektedir (29). Somon, uskumru, sardalya ve ton balığı gibi yağlı balıklar; yumurta sarısı, süt, brokoli, maydanoz, yeşil soğan D vitamini yönünden zengin kaynaklardır. Ancak hiçbir besin günlük D vitamini ihtiyacını karşılayacak miktara sahip değildir. Bu sebeple D vitamini seviyesinin artırılmasında güneş ışığı temel kaynaktır. Ancak D vitamini seviyelerinde yetersizlik gözlemlendiğinde ve kaynaklardan yeterince faydalanılamayan durumlarda doktor kontrolünde takviye edilmelidir (29). 1000 IU/gün D vitamini eklenmesi NAYKH tedavisinde önerilen miktardır (30).

E vitamini önemli bir antioksidan olup NASH olan hastalarda oksidatif stresi ve karaciğer hasarını potansiyel olarak azaltabilir. Alanin aminotransferaz (ALT) seviyeleri yüksek olan obez hastalarda ALT seviyeleri normal olanlar ile karşılaştırıldığında serum alfa tokoferol, askorbik asit ve beta karoten seviyelerinin düşük olduğu belirtilmektedir. NASH olan ve ağırlık kaybedemeyen obez çocuklarda E vitamini tedavisi ile serum aminotransferaz ve alkalin fosfatase seviyelerinde

önemli oranda azalma görülmektedir (16). Yoğun araştırmalara rağmen Amerika Gıda ve İlaç Dairesi [U.S. Food and Drug Administration (FDA)] NAYKH için bir öneride bulunmamaktadır. Ancak PIVENS çalışmasına göre 800 IU/gün E vitamini tedavisi faydalı bir standart uygulama haline gelmiştir (26).

Yapılan bir çalışmada NAYKH'nda E ve C vitamini kombinasyon tedavisinin ursodeoksikolik asite benzer şekilde güvenli, ucuz ve etkili bir seçenek olduğu ve bu hastalığın tedavisinde E ve C supplementlerinin uzman kontrolünde kullanılabileceği belirtilmiştir (31).

Karaciğer demirinin karaciğerde fibrozisi ve oksidatif stresi artırması nedeni ile NASH'de insülin direncine eşlik ettiği düşünülmektedir. NASH hastalarında yüksek serum ferritin seviyelerinin sıklıkla görüldüğü belirtilmektedir. NAYKH olan hastalarda demir azaltıcı tedavinin sonunda serum ALT seviyelerinin normale geldiği, açlık ve glikoz ile uyarılmış plazma insülin düzeylerinin azaldığı belirtilmektedir (16).

Amerika Birleşik Devletleri Sağlık ve İnsan Hizmetleri Departmanı [United States Department of Health and Human Services (USDHHS)] ve Amerika Birleşik Devletleri Tarım Departmanı [United States Department of Agriculture (USDA)] verilerine göre; sodyum gereksinimi genel popülasyonda <2.300 mg/gün, ≥51 yaş, hipertansiyon, diyabet ya da kronik böbrek hastalığı olanlarda <1.500 mg/gün olarak belirtilmiştir. Ayrıca diğer mikro besin öğelerinin alınımının önerilen besin tüketimi [Recommended Dietary Allowance (RDA)] ya da yeterli alım [Adequate Intake (AI)] önerileri doğrultusunda olduğu belirtilmektedir. (10). NAYKH'na sahip bireylere bazı beslenme önerilerinde bulunulmuştur (Tablo 4).

Tablo 4. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalarında beslenme önerileri *(25)

Diyet Önerileri	Yapılması Gerekenler	Yapılmaması Gerekenler
1. Enerji kısıtlaması (500-1000 kcal/açık): Düşük yağ (<%30)	1. Sebze (3-5 porsiyon/gün)	1. Fast food (mümkün olan en az)
2. Eğer düşük yağlı diyetle karar verildiyse: Daha fazla düşük glikemik indeksli besinler ile kurubaklagil, yağlı tohum, balık ve kümes hayvanları gibi protein kaynakları kullanılmalıdır.	2. Kurubaklagil (4 porsiyon/hafta)	2. Boş enerji kaynakları (kek, kurabiye, dondurma, şekerlemeler)
4. Trans yağ (<%1), doymuş yağ (<%7) ve kolesterol (<200 mg/gün) tüketimi azaltılmalıdır.	3. Meyve (2-4 porsiyon/gün)	3. İşlenmemiş kırmızı et (>300 g/hafta)
5. Tahıl kaynaklı çözünmez posa alımı artırılmalıdır (özellikle tam tahıl) (25 g/gün)	4. Tam tahıl ürünleri (günlük)	4. İşlenmiş et (>2/hafta)
	5. Yağlı tohum (4 porsiyon/hafta)	5. Patates cipsi (mümkün olan en az)
	6. Zeytinyağı	6. Patates
	7. Yağlı balık (tuna, somon, sardalye) (100 g en az 2 porsiyon/hafta)	7. Şeker- şekerli içecekler (mümkün olan en az)
	8. Az yağlı süt ürünleri	8. Tuz

*(25) Freidoony L, Kong I. D. Practical approaches to the nutritional management of nonalcoholic fatty liver disease. Integrative Medicine Research. 2014; 3:192-7.

5. Beslenme Desteği

5.1 Karnitin Kullanımı

Karnitin ve/veya kolin eksikliği çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) sekresyon ve serbest yağ asidi oksidasyonunu azaltarak steatoz ve NASH gelişimine katkıda bulunabilir. Uzun dönem total parenteral beslenme (TPN) yapılan hastalar özellikle risk altındadırlar. Karaciğer enzimleri yüksek olan hastalarda TPN ile birlikte karnitin verilmesi ile serum transaminaz düzeylerinde düşüş gözlemlendiği belirtilmektedir (16).

5.2 Probiyotik Kullanımı

İnsülin direnci, obezite ve Tip 2 Diyabet NAYKH risk faktörü olarak görülmektedir. Ancak bu faktörlere sahip olmayan birçok hastada da NAYKH görülmektedir. Bu durum karaciğerdeki oksidatif strese bağlı hasarın gelişimi ve intestinal geçirgenlik zamanının uzamasıyla oluşan bakteriyel aşırı çoğalma ile açıklanmaktadır. Probiyotikler canlı mikroorganizmalar

olup barsağın sağlıklı kalmasını sağlar. İntestinal bakteriyel enzimleri, mukozal yapışmayı, epitele invazyonu inhibe eder; buna karşın immün sistemi uyarır, barsaktaki besinler için yarışı sınırlandırır ve antimikrobiyal maddenin salınımına neden olurlar. Barsak duvarına tutunan probiyotikler enterik patojen bakterilerin barsak duvarına yapışmasını önlerler. Bazı meta-analiz çalışmalarında NAYKH/NASH tedavisinde probiyotik kullanımının olumlu etkisi olduğu belirtilmiştir (27).

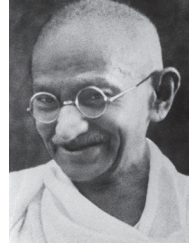
CERRAHİ YAKLAŞIMLAR

Cerrahi uygulamalar özellikle morbid obez (BKİ > 40 kg/m²) hasta grubunda ve medikal tedavilere yeterli yanıt alınmadığı durumlarda alternatif bir tedavi yöntemi olarak görülmektedir. Jejunoileal bypass ile yapılan çalışmalarda belirgin ağrılık kaybı sağlanmış olmasına rağmen steatozda artış gözlenmiştir. Gastrik band ve Roux-en-Y gastrik bypass yöntemleri ile yapılan çalışmalarda ise belirgin ağrılık kaybının yanında steatoz, inflamasyon ve fibroziste belirgin düzelme gösterilmiştir (2).

KAYNAKLAR

1. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. Erişim: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/nafl-d-nash/nafl-d-nash-english> Erişim tarihi: 05.05.2016
2. Saka M, Kösele E, Metin S. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları ve Beslenme Tedavisi. Editör Alphan Tüfekçi E. Hastalıklarda Beslenme Tedavisi, 2.Baskı, Ankara, Hatiboğlu Yayınları 2014; 600-7.
3. Mensink Ronald P, Plat J, Schrauwen P. Diyet ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı. *Current Opinion in Lipidology*. 2008; 19:25-9.
4. Choi Steve S, Diehl Anna M. Hepatik trigliserit sentezi ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı. *Current Opinion in Lipidology*. 2008; 19:295-300.
5. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Digestive Diseases*. 2010; 28:155-61
6. Bellentani S, Marino M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Annals of Hepatology*. 2009; 8(1): Supplement: S4-S8.
7. Bedogni et al. Steatohepatitis/Metabolic Liver Disease. Incidence and Natural Course of Fatty Liver in the General Population: The Dionysos Study. *Hepatology*. 2007; 46:1387-91.
8. Çolak Y, Tuncer İ. Nonalkolik Karaciğer Yağlanması ve Steatohepatit. *İst Tıp Fak Derg* 2010; 73:3,85-91.
9. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. July 2014; Volume 48, Number 6.
10. Conlon Beth A, Beasley Jeannette M, Aebersold K, Jhangiani Sunil S, Wylie-Rosett J. Nutritional Management of İnsülin Resistance Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Nutrients*. 2013; 5,4093-114.
11. Kara M, Erdal M. Sıklığı Artan Bir Halk Sağlığı Sorunu: Non-Alkolic Yağlı Karaciğer Hastalığı. *TAF Preventive Medicine Bulletin*. 2014; 13(1):65-76.
12. Clouston D. A, Powell E. E. Nonalcoholic fatty liver disease: is all the fat bad? *Internal Medicine Journal*. 2004; 34:187-91.
13. Wagenknecht et al. Correlates and Heritability of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a Minority Cohort. *Obesity (Silver Spring)*. 2009 June; 17(6): 1240-6.
14. Bayrakçı B, Günşar F. Nonalkolik Steatohepatit. *Güncel Gastroenteroloji*. Haziran 2005; 9/2:167-76.
15. M. Cave et al. Nonalcoholic fatty liver disease: predisposing factors and the role of nutrition. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2007;18:184-95.
16. Gören B, Fen T. Non-Alkolic Yağlı Karaciğer Hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2005; 25:841-50.
17. Erkan G, Sayın I, Polat F. B, Çorakçı A, Ataç G. K, Değertekin H. The relationship between insulin resistance, metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in non-obese non-diabetic Turkish individuals: A pilot study. *Türk J Gastroenterol* 2014; 25 (Suppl.-1): 63-8
18. Satman İ, Kocabay G. Diyabet ve Karaciğer Yağlanması. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2006; 26:176-88.
19. Rusu et al. Medical nutrition therapy in non-alcoholic fatty liver disease – a review of literature. *Journal of Medicine and Life*. July-September 2015; Vol. 8, Issue 3,258-62.
20. Fan Jian-Gao, Cao Hai-Xia. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2013; 28 (Supply.4):81-7.
21. McCarty E. M, Rinella M. E. The Role of Diet and Nutrient Composition In Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of The Academy of Nutrition And Dietetics*. March 2012; Volume 112 Number:401-9.

22. Ünal N. R. Fruktöz ve Metabolizma: Meyveler Dost mu Düşman mı? 5. Ulusal Sağlıklı Yaşam Sempozyumu Bildiri Kitabı, Acıbadem Üniversitesi, İstanbul Mart 2016; 120-3.
23. Spruss A, Bergheim I. Dietary fructose and intestinal barrier: potential risk factor in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease Journal of Nutritional Biochemistry. 2009; 20:657–62.
24. Murakami K, Sasaki S, Okubo H, Takahashi Y, Hosoi Y, Itabashi M and the Freshmen in Dietetics Courses Study II Group. Dietary fiber intake, dietary glycemic index, and body mass index: a cross-sectional study of 3931 Japanese women aged 18-20 years. European Journal of Clinical Nutrition. 2007; 61:986-95.
25. Freidoony L, Kong I. D. Practical approaches to the nutritional management of nonalcoholic fatty liver disease. Integrative Medicine. Research 2014; 3:192–7.
26. The A.S.P.E.N. Adult Nutrition Support Core Curriculum. Editor-in-chief Mueller C. M. 2012; 2nd Edition/458.
27. Ma et al. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis World Journal of Gastroenterology. 2013 October 28; 19(40): 6911-18.
28. Sarıçam T, Kırçalı B, Köken T. Assessment of lipid peroxidation and antioxidant capacity in non-alcoholic fatty liver disease. Turk J Gastroenterol 2005; 16 (2):65-70.
29. Yılmaz K. S, Ayaz A. D vitamini metabolik sendrom bileşenlerini etkiler mi? Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi. 2015; 72(2):143-54.
30. Assy N. Nutritional recommendations for patients with non-alcoholic fatty liver diseases. World Journal of Gastroenterology. 2011 August 7; 17(29):3375-76.
31. Ersöz G et al. Management of fatty liver disease with vitamin E and C compared to ursodeoxycholic acid treatment. Turk J Gastroenterol 2005; 16 (3):124-5.



MAHATMA GANDHI
(1869 – 1948)

Dünyada görmeyi istediğiniz değişimin kendisi olunuz.