



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ALKOLİK OLMAYAN KARACİĞER YAĞLANMASI OLAN
HASTALARDA BAĞIRSAKTAKİ *FAECALIBACTERIUM*
PRAUSNITZII VE *EUBACTERIUM RECTALE*
BAKTERİLERİNİN DEĞİŞİMLERİNİN UYGULANAN DİYET
MODELİ İLE İLİŞKİLENDİRİLMESİ**

ESMA OĞUZ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
DOÇ. DR. F. ESRA GÜNEŞ
2. DANIŞMAN
Prof. Dr. YUSUF YILMAZ

2019-İSTAN

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Programın seviyesi : Yüksek Lisans
Anabilim Dalı : Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı
Tez Sahibi : Esmâ Oğuz
Tez Başlığı : Alkolik Olmayan Karaciğer Yağlanması Olan Hastalarda Bağırsaktaki *Faecalibacterium Prausnitzii* ve *Eubacterium Rectale* Bakterilerinin Değişimlerinin Uygulanan Diyet Modeli İle İlişkilendirilmesi
Sınav Yeri : M.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi
Sınav Tarihi : 17.01.2019

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)

Doç. Dr. F. Esra GÜNEŞ

Kurumu

Marmara Üniversitesi

Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)

Dr. Öğr. Üyesi Şule AKTAÇ

Marmara Üniversitesi

Prof. Dr. Funda Elmacıoğlu

İstinye Üniversitesi

İmza

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 25 Ocak 2019 tarih ve 45 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

ESMA OĞUZ

TEŞEKKÜR

Tez danışmanlığımı üstlenerek, çalışma boyunca kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösteren ve destek olan değerli hocalarım sayın; Doç. Dr. F. Esra GÜNEŞ ve Prof. Dr. Yusuf YILMAZ'a,

Benimle birlikte emek gösteren sayın Tuğçe SARI'ya,

Bu süreçte bana yardımlarını esirgemeyen ve kendisini tanıdığım için onere olduğum sayın Prof. Dr. Güner SÖYLETİR'e,

Beni destekleyen ve güvenen dostlarıma ve bugüne gelmemi sağlayan değerli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından proje NO: SAG-C-YLP-110618-0304 ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar.....	vii
ŞEKİLLER.....	ix
KISALTMALAR	x
ÖZET.....	1
ABSTRACT	2
1.GİRİŞ VE AMAÇ	3
2.GENEL BİLGİLER.....	6
2.1.Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı.....	6
2.2. Patogenezi	6
2.2.1. İnsülin direnci	6
2.2.2. Yağ metabolizması, lipid peroksidasyonu ve lipotoksisite	8
2.2.3. Mitokondriyal disfonksiyon ve endoplazmik retikulum stres	8
2.2.4. Genetik faktörler	9
2.2.5. Diyet faktörleri.....	10
2.3. Bağırsak Mikrobiyotası ve Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığındaki Rolü	13
2.3.1.İnflamasyon	14
2.3.2. Endotoksin	15
2.3.3. Bağırsak bariyer disfonksiyonu ve geçirgenliği	16
2.3.4. Safra asitleri	17
2.3.5. FIAF teoremi	17

2.3.6. AMPK teoremi.....	18
2.3.7. Ethanol.....	18
2.3.8. Kısa zincirli yağ asitleri.....	19
2.3.9. Bütirat.....	20
2.3.10. Propiyonat.....	22
2.3.11. Asetat.....	23
2.4. NAFLD İçin Beslenme İle İlişkili Mikrobiyotaya Dayalı Tedaviler	26
2.4.1. Prebiyotik.....	26
2.4.2. Probiyotik	27
2.4.3. Akdeniz diyeti.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Araştırmanın Zamanı, Yeri ve Örneklem Seçimi.....	29
3.2. Araştırmanın Genel Planı.....	30
3.3. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi.....	32
3.3.1. Fekal dışkı örneği toplama ve analizi.....	32
3.3.2. Besin tüketim kayıtlarının değerlendirilmesi.....	33
3.3.3. Biyokimyasal sonuçlarının değerlendirilmesi	33
3.3.4. Antropometrik ölçümlerin saptanması ve değerlendirilmesi	33
3.3.5. Beslenme programının düzenlenmesi	34
3.4. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi.....	35
4. BULGULAR.....	37
4.1. Katılımcıların Genel ve Klinik Özellikleri ile Beslenme Alışkanlıkları	37
4.2. Katılımcıların Başlangıç Besin Ögesi Alımları ve Bakteri Miktarları	41
4.3. Katılımcıların 6 Hafta Sonraki Besin Ögesi Alımları ve Bakteri Miktarları ...	45
4.4. Katılımcıların Başlangıç ve Müdahale Sonrası Bazı Antropometrik Ölçüm, Besin Ögesi ve Bakteri Miktar Değişimlerinin Değerlendirilmesi	50

5. TARTIŞMA.....	60
5.1. Çalışmanın Sınırlılıkları ve Güçlü Yönleri	64
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	65
7. KAYNAKLAR	68
EKLER.....	99
ÖZGEÇMİŞ	102



TABLÖLAR

Tablo 1. NAFLD hastaları için kalörinin besin öğelerine göre yüzdelik dağılımı	35
Tablo 2. Gruplara göre katılımcıların cinsiyet ve fibroz derecelerinin karşılaştırılması	37
Tablo 3. Gruplara göre katılımcıların antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması	38
Tablo 4. Gruplara göre katılımcıların biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması	39
Tablo 5. Gruplara göre katılımcıların beslenme alışkanlıklarının karşılaştırılması ...	40
Tablo 6. Gruplara göre katılımcıların bir günlük enerji, makro ve mikro besin ögesi alımlarının karşılaştırılması	42
Tablo 7. Gruplara göre başlangıç bakteri miktar ortalamalarının enerji, yaş, ağırlık ve BKİ ile ilişkileri	44
Tablo 8. Gruplara göre başlangıç bakteri miktar ortalamalarının fruktoz, posa, omega 3 ve MUFA ile ilişkileri	45
Tablo 9. Gruplara göre öğün sayısı ve bakteri yoğunluğunun karşılaştırılması	45
Tablo 10. Gruplara göre katılımcıların 6 hafta sonraki enerji, makrobesin ve mikro besin öğelerinin karşılaştırılması	47
Tablo 11. Gruplara göre 6 hafta sonundaki bakteri miktar ortalamalarının enerji, yaş, ağırlık ve BKİ ile ilişkileri	49
Tablo 12. Gruplara göre 6 hafta sonundaki bakteri miktar ortalamalarının fruktoz, posa, omega 3 ve MUFA ile ilişkileri	49
Tablo 13. Diyet müdahale ve kontrol grubunun başlangıç ve 6 hafta sonraki ağırlık, bel çevresi ve BKİ karşılaştırılması	51
Tablo 14. Diyet müdahale ve kontrol grubunun başlangıç ve 6 hafta sonraki karbonhidrat, protein ve yağ yüzdelere göre karşılaştırılması	53
Tablo 15. Diyet müdahale ve kontrol grubunun fruktoz, posa ve MUFA'nın başlangıç ve 6 hafta sonraki alımlarına göre karşılaştırılması	53
Tablo 16. Gruplara göre <i>Facilibacterium prausnitzii</i> ve <i>Eubacterium rectale</i> miktarlarının başlangıç ve 6 hafta sonraki değişiklikleri	56
Tablo 17. Fibroz derecesine göre <i>F. prausnitzii</i> bakterisinin başlangıç ve 6 hafta sonraki yoğunluklarının karşılaştırılması	57

Tablo 18. Fibroz derecesine göre E. rectale bakterisinin başlangıç ve 6 hafta sonraki yoğunluklarının karşılaştırılması	57
Tablo 19. Ağırlık kaybı, bel çevresi ve BKİ farkının E. rectale ve P. prausnitzii bakterilerinin yoğunlukları ile ilişkisi.....	58
Tablo 20. Enerji, karbonhidrat, protein ve yağ yüzdeleri, posa, fruktoz ve MUFA başlangıç ve 6 hafta sonraki tüketim farklarının E. rectale ve P. prausnitzii yoğunlukları ile ilişkisi.....	59



ŞEKİLLER

Şekil 1. NAFLD gelişiminde ve NASH'a ilerlemesinde bağırsak mikrobiyomunun etkisi için önerilen mekanizmalar	14
Şekil 2. Çalışmanın akış şeması	31
Şekil 3. <i>F. prausnitzii</i> bakterisinin başlangıç ve 6 hafta sonraki miktar değişimleri ..	54
Şekil 4. <i>E. rectale</i> bakterisinin başlangıç ve 6 hafta sonraki miktar değişimleri	55



KISALTMALAR

ALT	Serum Alanin Aminotransferaz
AMPK	Adenozin Monofosfat Kinaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
ATP	Adenosine Triphosphate
BeBİS	Beslenme Bilgi Sistemi Programı
BKI	Beden Kütle İndeksi
CFU	Koloni Oluşturan Birim
DNL	De Novo Lipogenez
FFA	Serbest Yağ Asitleri
FFAR2	Serbest Yağlı Asit Reseptör 2
FFAR3	Serbest Yağlı Asit Reseptör 3
FIAF	Ağlığa Bağlı Adipoz Faktör
FXR	Farsenoid X Reseptör
GLP-1	Glukagon Benzeri Peptid-1
GLP-2	Glukagon Benzeri Peptid 2
GLUT4	Glikoz Taşıyıcı Tip 4
GPR41	G-proteine Bağlı Reseptör 41
GPR43	G-proteine Bağlı Reseptör 43
IL-1	İnterlökin Bir
IL-6	İnterlökin Altı
JNK 1	c-junN-terminal Protein Kinaz 1
LPL	Lipoprotein Lipaz
LPS	Lipopolisakkarit
MUFA	Tekli Doymamış Yağ Asitleri
NaB	Sodyum Bütirat

NAFLD	Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı
NASH	Alkolik Olmayan Steatohepatit
NF-kB	Nükleer Faktör- Kappa B
NLR	NOD Benzeri Reseptör
PAMP	Patojen İlişkili Moleküler Paternler
PNPLA3	Patatin Benzeri Fosfolipaz 3
PUFA	Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
PYY	Peptit YY
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SCFA	Kısa Zincirli Yağ Asitleri
SIBO	İnce Bağırsaklarda Aşırı Bakteri Büyümesi
SREBP1c	Sterol Düzenleyici Element Bağlayıcı Protein 1c
TLR4	Toll Benzeri Reseptör 4
TNF-a	Tümör-Nekroz Faktörü Alfa
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler
ZO-1	Zonula Okludens
®	Tescilli

ALKOLİK OLMAYAN KARACİĞER YAĞLANMASI OLAN HASTALARDA BAĞIRSAKTAKİ *FAECALIBACTERIUM PRAUSNITZII* VE *EUBACTERIUM RECTALE* BAKTERİLERİNİN DEĞİŞİMLERİNİN UYGULANAN DİYET MODELİ İLE İLİŞKİLENDİRİLMESİ

Öğrencinin Adı: Esmâ OĞUZ

Danışmanı: Doç. Dr. F. Esra GÜNEŞ

Anabilim Dalı: Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Çalışma alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) olan hastalarda, *Faecalibacterium prausnitzii* ve *Eubacterium rectale* bakterilerinin bağırsaktaki miktarının tespit edilmesi ve yapılan diyet müdahalesi sonucu bu bakterilerin düzeylerindeki değişimin değerlendirilmesi amacıyla planlanmıştır.

Gereç Yöntem: Marmara Üniversitesi Gastroenteroloji Enstitüsü'ne gelen NAFLD tanılı 38 hasta ile yürütülen müdahale çalışmadır. NAFLD hastaları diyet müdahalesi alan (n:21) ve almayan (n:17) olarak 2 gruba ayrılmıştır. Diyet müdahalesi grubuna enerjinin %50-60 karbonhidrat, %30-35 yağ ve protein %15-20 içeren bir diyet programı hazırlanmıştır. Her gruptan başlangıçta ve 6 hafta sonra fekal dışkı örnekleri alınmış, *Faecalibacterium prausnitzii* ve *Eubacterium rectale* bakterilerinin DNA analizleri yapıldıktan sonra her bakteri türünün miktar tayini yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmada %52,6'sı kadın ve %47,4'ü erkek ve yaş ortalaması $45,10 \pm 8,24$ yıl olduğu bulunmuştur. Diyet müdahale grubunda *E. rectale* başlangıç ve 6 hafta sonraki miktar ortalamaları arasında anlamlı derecede bir fark bulunmuştur ($p=0,008$). Kontrol ve diyet müdahale grubu arasındaki 6 hafta sonraki bakteri miktar ortalamaları karşılaştırıldığında, anlamlı derecede bir fark saptanmıştır ($p=0,023$). *E. rectale* başlangıç miktarı ile enerji alımı arasında pozitif yönde ve orta düzeyde bir ilişki saptanmıştır ($p=0,034$; $r=0,620$). 6 hafta sonunda gruplar arasında doymuş yağ asitleri, omega 3, posa, çözünen posa, çözünmez posa ve fruktoz ortalamaları bakımından anlamlı bir farklılık saptanmıştır.

Sonuç: Diyet müdahale grubunda *E. Rectale* miktarında artış görüldüğü ve *F. Prausnitzii* türünün miktarında bir değişiklik olmadığı belirlenmiştir. Diğer bakteri türlerinin de eklenmesi ve bu bakteri türlerinin birbirleri ile olan ilişkileri randomize kontrollü çalışmalarla değerlendirilmesi gerektiği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: NAFLD, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, diyet

THE RELATIONSHIP BETWEEN *FAECALIBACTERIUM PRAUSNITZII* AND *EUBACTERIUM RECTALE* BACTERIA RELATED TO THE DIET MODEL APPLIED IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Student Name: Esma OĞUZ

Supervisor: Asst. Prof. Dr. F. Esra GÜNEŞ

Department: Department of Nutrition and Dietetics

ABSTRACT

Aim: The study was conducted to determine the amount of *Faecalibacterium prausnitzii* and *Eubacterium rectale* bacteria in the intestine and to evaluate the changes in the levels of these bacteria as a result of the dietary intervention in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Material method: Intervention study was conducted with 38 patients with NAFLD who were admitted to Marmara University Gastroenterology Institute. NAFLD patients were divided into two groups as diet (n: 21) and not (n: 17). A diet program was prepared to the diet group containing 50-60% carbohydrate, 30-35% fat and protein 15-20%. Fecal samples were collected at baseline and 6 weeks after each group, and after the DNA analysis of *Faecalibacterium prausnitzii* and *Eubacterium rectale* bacteria, each bacterial species was determined.

Results: The study was composed of 52.6% female and 47.4% male, and the mean age was 45.10 ± 8.24 years. A significant difference was found between the mean of *E. rectale* and 6 weeks after diet in the diet intervention group ($p = 0.008$). There was a significant difference between the control and diet group after 6 weeks of bacterial amount ($p = 0.023$). There was a positive and moderate correlation between the initial amount of *E. rectale* and energy intake ($p = 0.034$; $r = 0.620$). At the end of 6 weeks, saturated fatty acids, omega 3, fiber, soluble insoluble fiber and fructose mean difference between groups was found.

Conclusion: It was determined that there was an increase in the amount of *E. rectale* and no change in the amount of *F. Prausnitzii* in the diet intervention group. It was thought that other bacterial species should be added and their relationship with each other should be examined by randomized controlled studies.

Key words: NAFLD, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, diet

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), genel nüfusun %6-45'ini etkileyen küresel bir halk sağlığı sorundur (Fazel ve ark., 2016). Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, steatozis ile başlayan ve alkolik olmayan steatohepatit (NASH) ilerleyebilen karaciğerin patolojik spektrumu olarak tanımlanır (Tiniakos ve ark., 2010). NAFLD metabolik, çevresel, genetik ve mikrobiyolojik mekanizmaların aracılık ettiği karmaşık bir hastalıktır. Özellikle 40 ila 49 yaşları arasındaki yetişkinlerde en yüksek prevalansa sahip olduğu ve (Hashimoto ve ark., 2013; Lonardo ve ark., 2015) erkek NAFLD insidansının kadınlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Wong ve ark., 2015; Yun ve ark., 2016). Genetik (PNPLA3 I148M polimorfizmi) (Scorletti ve ark., 2015), metabolik faktörler (yerleşik yaşam tarzı, diyet faktörleri) (Veena ve ark., 2014), bağırsak mikrobiyota kompozisyonunun bozulması (Henao-Mejia ve ark., 2013), obezite, insülin direnci ve Tip 2 diyabet (Targher ve Byrne, 2013) gibi birçok faktör bu hastalığın patogeneğinde rol oynamaktadır.

İnsan bağırsak mikrobiyotası, başlıca bağırsak bakterileri olmak üzere 10-100 trilyon mikroorganizma içermektedir (Ursell ve ark., 2012). Çeşitli ve yoğun bağırsak mikrobiyotaları, besinlerin sindirimi, mukozal yüzeylerin korunması, metabolik işlevler ve bağışıklık gibi konakçının bağırsak sağlığında önemli rol oynamaktadır. Çalışmalar bağırsak mikrobiyotalarının çeşitli mekanizmalarla NAFLD'nin patogeneğinde rol oynadığını göstermiştir. Bağırsak bakterileri, NAFLD patogeneğine birçok yolla katkıda bulunabilir: 1) hepatik bağışıklık hücrelerinde Toll benzeri reseptör 4'e (TLR4) bağlanan lipopolisakkaridi (LPS) artırarak, böylelikle Nükleer faktör- kappa B (NF-kB) yolağının aktivasyonu ve ilgili iltihap yolları hepatik hasara, nekroza ve fibroza yol açar; 2) lipoprotein lipaz (LPL) ve lipogenez aktivitesini artıran açlığa bağlı adipoz faktörü (FIAF) inhibisyonu; 3) kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) ve hepatik lipogenez üretimini artıran polisakkarit sindirim ve emiliminde artış; 4) kolinin kullanılabilirliğini azaltan ve karaciğerde yağ birikimi ve reaktif oksijen türü üretimini indükleyen kolin metilaminlere dönüştürülmesi ve 5) yağ emilimi için önemli olan safra asidi sentezinin modülasyonu, aynı zamanda farsenoid X reseptörünü (FXR)

bağlayarak glikoz ve lipoproteinlerin metabolizmasını etkilemektedir (Machado ve Cortez-Pinto, 2016).

Sağlıklı bağırsak bakterileri kompleks karbonhidratları SCFA'lara (özellikle asetat, propiyonat ve bütirat) fermente ederek bağırsak epiteline emilebilir hale getirmektedir (den Besten ve ark., 2013). SCFA'lar, sağlıklı bakterilerin gelişimi, bağırsak pH'sının düzenlenmesi ve bağırsak bakterilerinin sağlık dengesinin korunması için gereklidir (Endo ve ark., 2013).

Bütirat, kolonositlerin önemli bir enerji kaynağı, asetat ve propionat öncelikle lipogenezis ve glikoneogenez için substrat olarak kullanılır, karaciğer tarafından emilir ve ekstrakte edilir (Utzschneider ve ark., 2016). Bütirat insan kolonunda vazgeçilmez bir metabolittir, çünkü kolon epitel hücreleri için tercih edilen enerji kaynağıdır, bağırsak bariyer fonksiyonlarının korunmasına katkıda bulunur ve immünomodülatör ve anti-inflamatuvar özelliklere sahiptir. Bütirat üretme kabiliyeti, insan kolonunda yaşayan Gram pozitif anaerobik bakteriler arasında *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* ve *Roseburia* spp. Firmicutes içinde clostridial clusters IV türüne bağlıdır (Barcenilla ve ark., 2000).

Diyet, NAFLD gelişimini etkileyebilecek önemli bir çevresel faktördür. Yüksek yağlı ve son zamanlarda ağırlıklı olarak yüksek fruktoz diyetin NAFLD gelişiminde önemli bir rol oynadığı bulunmuştur (Ouyang ve ark., 2008). Çalışmalar diyet türlerinin NAFLD gelişiminde farklı etkilere sahip olabileceğini, yüksek yağ ve şekerlerin NAFLD indükleyici diyetler olduğuna işaret etmektedir (Vilar ve ark., 2008). Batı tarzı diyetler (yüksek yağ, düşük posa miktarı) mikrobiyotaya ait Gram-negatif bakteri içeriğindeki artışa ek olarak bağırsak bariyerinin bozulmasını sebep olan endotoksemiye artırmaktadır (Pendyal, 2012). Hayvan modellerinde yapılan bir çalışmada yüksek yağ bir beslenmeden sonra *Roseburia* spp. ve *Eubacterium* türlerinde azalma görülmüş (Hatzioanou ve ark., 2013) ve Akdeniz tarzı diyet (sebze, meyve, düşük yağ, tekli doymamış yağlardan zengin, yüksek posa) bu türlerin sayısını arttırmıştır (Haro ve ark., 2016).

Bu çalışmada, beslenmenin bağırsak mikrobiyotası ile ilişkisini ve karaciğerde oluşan NAFLD üzerine etkinliğini tanımlamak ve karaciğer sağlığının korunması ile

hastalıklarının tedavisi için yeni beslenme yaklaşımlarının geliştirilmesi hedeflenmiştir. Çalışma, NAFLD hastalarında ilişkili olabileceği belirtilen *Faecalibacterium prausnitzii* ve *Eubacterium rectale* bakterilerinin bağırsaktaki miktarının tespit edilmesi ve hastalara yapılan diyet müdahalesi sonucu bu bakterilerin düzeylerindeki değişimin değerlendirilmesi amacıyla planlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı basit steatoz ve NASH'i bir arada barındıran bir spektrumdur ve tanı alınabilmesi için karaciğer ağırlığının %5'den fazlasının yağ olması ve yağlanmanın alkol alımına ve diğer nedenlere bağlı olmaması gerekmektedir. NAFLD, insülin direnci, obezite, tip 2 diyabet, dislipidemi ve hipertansiyon gibi diğer klinik ekspresyonları ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (Marchesini ve ark., 2003). Histopatolojik olarak nekroinflamasyon bulgularının olmaması alkolik olmayan karaciğer yağlanması ya da basit steatoz olarak kabul edilirken; karaciğer yağlanması ile birlikte portal inflamasyon, balonlaşma şeklinde hepatosit hasarı ile oluşan bir nekroinflamatuvar varlığı NASH olarak isimlendirilmektedir (Çolak ve Tuncer, 2010). NAFLD prevalansı erişkinlerde %20-30 arasındadır ve gelişmiş ülkelerde bu oran daha yüksektir (Younossi ve ark., 2016).

Karaciğerdeki steatoz varlığı biyopsi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, Manyetik Rezonans Spektroskopisi ve fibroz derecesi transient elastografi (Fibroscan) ile değerlendirilmektedir. Fibroz derecesi minimal fibroz (F0 / F1), orta fibroz (F2), şiddetli fibroz (F3) ve siroz (F4) olarak sınıflandırılmaktadır (Angulo, 2010). Alkolik olmayan yağlı karaciğer tanılı hastalarda halsizlik ve sağ üst kadranda ağrı, terleme, uyku düzensizliği ve obezite gibi sorunlar görülmektedir. Karaciğer fonksiyon bozukluklarında hepatomegali, diyabet varlığı, vücut ağırlığının artması ve serum alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) yüksek olması gibi durumlar görülmektedir (Kara ve Erdal, 2011).

2.2. Patogenezi

2.2.1. İnsülin direnci

İnsülin direnci, lipotoksisite, oksidatif stres ve inflamatuvar reaksiyonlarının aktivasyonu sonucu NAFLD'nin gelişmesine ve NASH'a ilerlemesine sebep olan etkenlerden en önemlilerden biridir (Peverill ve ark., 2014). İnsülin direnci,

NAFLD'nin temel bir özelliğidir ve NASH'de basit steatoza kıyasla daha yaygın görülmektedir (Pagano ve ark., 2002).

NAFLD patogenezinin ilk aşaması, steatoz adı verilen hepatositler içinde lipitlerin birikmesidir. Bu durum mitokondriyal oksidasyon, fosfolipit ve kolesterol ester sentezi ihtiyaçları için karaciğere verilen serbest yağ asitleri (FFA) sınırı aşıldığında ortaya çıkmaktadır (Fong ve ark., 2000). İnsülin direnci adipoz dokuda lipoliz ile ilişkili olup dolaşımdaki FFA'nın artmasına ve karaciğer tarafından alınmasına sebep olmaktadır (Fabbrini ve ark., 2008). Besin alımından sonra şilomikronların absorpsiyonu yoluyla FFA'lar karaciğere taşınır. Serbest yağ asitlerinin karaciğerde tutulum miktarının değişmesinin (Bradbury, 2006) karaciğerdeki lipid artışından sorumlu olduğu düşünülmektedir (Donnelly ve ark., 2005). İnsülin direncinden kaynaklanan artmış insülin seviyeleri mitokondriyal β -oksidasyonu inhibe etmekte ve glikoliz yoluyla karaciğerde de novo lipogenezi (DNL) artırmaktadır. Ayrıca, yüksek insülin seviyeleri apolipoprotein B100 üretimini azaltarak yağ asitlerinin çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL) olarak hepatik salımını inhibe edebilmektedir (Angulo, 2002).

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalarında hem genetik hem de çevresel faktörler insülin sinyalleme kaskadı ile etkileşime girmekte ve bu durum insülin direncinin sürdürülmesine ve kötüleşmesine sebep olmaktadır. İnsülin reseptör substratını c-Jun N-terminal protein kinaz 1 (JNK 1) NAFLD'li hastalarda insülin sinyalizasyonunu bozabilecek mekanizmalardan biridir (Sabio ve ark., 2008).

Klinik çalışmalar, NAFLD hastalarda insülin direncinin fibrozisin şiddeti ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur (Bugianesi ve ark., 2006). Deneysel veriler, yüksek glukoz düzeylerinin ve hiperinsülineminin bağlanma büyüme faktörünün regülasyonunun artışına neden olduğunu vurgulamıştır (Paradis ve ark., 2001) ve hiperinsülineminin hem doğrudan oksidatif stresi indükleyebileceği (Ozcan ve ark., 2004) hem de karaciğer stellat hücrelerinin proliferasyonu ile hücre dışı matriksi salgılayabileceğini vurgulamıştır (Svegliati-Baroni, 1999).

Adiponektin, yağ asidi oksidasyonunu düzenleyici hem yağ dokusunda hem de karaciğerde lipid birikimini önleyen spesifik bir sekretuar olup (Angulo, 2006), hepatik insülin duyarlılığı dahil olmak üzere tüm vücut glikoz homeostazını

korumaktadır (Berg ve ark., 2001). Çalışmalar, serum adiponektin düzeylerinin NAFLD hastalarında daha düşük olduğunu göstermiştir (Masarone ve ark., 2014).

2.2.2. Yağ metabolizması, lipid peroksidasyonu ve lipotoksisite

Yağ, NAFLD'li hastaların karaciğerinde trigliserit formunda birikmektedir (Jacome-Sosa ve Parks, 2014; Musso ve ark., 2013). Trigliseritler, gliserol ve FFA esterleştirilmesinden elde edilmektedir. Sentezlendiğinde, trigliseritler farklı hacim oranlarına sahip olarak depolanmaya başlar. Serbest yağ asitleri besinlerden ya da yağ dokusundan lipoliz ve / veya hepatik DNL'den elde edilmektedir. Hepatositlerde, FFA'lar açıl-CoA sentez aktivitesine uğramakta ve esterifikasyon ya da β -oksidasyon yollarına girebilen yağlı açıl-CoA'lar oluşturmaktadır (Ferramosca ve Zara, 2014).

Karaciğerdeki FFA varlığının artması, tümör-nekroz faktörü alfa (TNF-a), interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6) ve reaktif oksijen türleri (ROS) gibi inflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olan lipid peroksidasyonuna yol açar (Feldstein ve ark., 2004). Bu moleküllerin salınımından ortaya çıkan inflamasyon ve oksidatif stres benign yağlanma, NASH'de görülen hücresel hasara ve inflamasyona kadar ilerlemesine yol açmaktadır (Farrell ve Larter, 2006; Sanyal ve ark., 2001). Oksidatif stresin hepatosit proliferasyonunu bozarak fibroz ve siroza yol açtığı gösterilmiştir (Dowman ve ark., 2010; Jou ve ark., 2008).

Hepatositlerde FFA varlığı da doğrudan toksik etkiye sahip olabilmektedir (Malhi ve ark., 2006). Alkolik olmayan steatohepatit hastalarda sağlıklı bireylere göre daha yüksek apoptoz oluşmasından FFA'nın sorumlu olduğu düşünülmektedir (Feldstein ve ark., 2003; Ribeiro, 2004). Yağ asidinin türü, doymamış yağ asitleri tekli doymamış yağ asitleri (MUFA) ve çoklu doymamış yağ asitlerinden (PUFA) daha fazla apoptozise neden olan bir etkiye sahip gibi görünmektedir (Wang ve ark., 2006).

2.2.3. Mitokondriyal disfonksiyon ve endoplazmik retikulum stres

Mitokondride yapısal ve fonksiyonel değişiklikler NAFLD'nin patogenezinde katkıda bulunmaktadır. Yapısal değişiklikler mitokondriyal DNA'nın azalması ile morfolojik ve ultra yapısal değişikliklere neden olurken, fonksiyonel değişiklikler solunum zinciri ve mitokondriyal β -oksidasyonunu içermektedir (Pessayre ve Fromenty, 2005).

Mitokondriyal β -oksidasyonu, normal fizyolojik koşullar altında yağ asitlerinin yıkılması için baskın oksidatif yoldur, ancak NAFLD'da bu süreç artan FFA yükünün bir sonucu olarak reaktif oksijen türlerine (ROS) neden olmaktadır (Sanyal, 2001). ROS, inflamatuvar yolların aktivasyonu ve mitokondriyal hasar ile birlikte oksidatif stresi uyarmaktadır.

Mitokondriyal veya peroksizomal fonksiyon artmış lipid akışını düzenleyemezse, solunum oksidasyonu bozulmuş yağ homeostazisi, lipidden türetilmiş toksik metabolitlerin oluşumu ve ROS'un aşırı üretimi ile birlikte bozulabilmektedir (Begrich ve ark., 2006). Kupfer ve hepatik stellat hücreleri ROS tarafından aktive edilerek inflamasyon ve fibrozise yol açmaktadır (Cusi, 2009). Değişen lipid metabolizmasının sonucu mitokondriyal disfonksiyonun NAFLD'da patojenik bir gösterge olup olmadığı halen net olarak aydınlatılamamıştır (Cusi, 2009).

Serbest yağ asitlerinin birikimi katlanmamış protein yanıtını tetikleyerek endoplazmik retikulumda strese yol açabilmektedir (Wei, 2006). Ayrıca endoplazmik retikulum stresine hiperinsülinemi ve hiperlipidemi de dahil olmak üzere çeşitli biyolojik stresler neden olabilmekte (Day, 2006) ve insülin direnci, inflamasyon, apoptoz ve mitokondriyal disfonksiyona yol açan çeşitli yolların aktivasyonu ile sonuçlanabilmektedir.

2.2.4. Genetik faktörler

Araştırmalar, genetik faktörlerin NAFLD gelişiminde ve ilerlemesinde rol oynayabileceğini göstermiştir. Genetik varyantlar, özellikle tek nükleotid polimorfizmleri, NAFLD gelişim ve ilerlemesinin belirleyicileri olan hepatik FFA akışını, oksidatif stresi, endotoksinler, sitokin üretimine ve aktivitesine tepki vermektedir (Anstee ve ark., 2011). Genom ile ilişki çalışmaları, NAFLD'nin özellikle I148 M (rs738409 C / G) varyantının gelişiminde ve ilerlemesinde patatin benzeri fosfolipaz 3 (PNPLA3) tek nükleotid polimorfizmlerinin rolünü saptamıştır (Kantartzis ve ark., 2009; Sookoian ve Pirola, 2011).

PNPLA3'teki polimorfizmler, NAFLD'de artmış steatoz ve fibrozis ile ilişkili ve NAFLD'ye atfedilen toplam genetik varyansın %5,3'ünden sorumlu olduğu bulunmuştur (Sookoian ve Pirola 2011). Yapılmış 23 çalışmanın metaanalizinde

rs738409 PNPLA3 polimorfizmi ile NAFLD (OR = 3.41) ve NASH (OR = 4.44) riski arasında anlamlı bir ilişki olduğu doğrulanmıştır (Xu ve ark., 2015).

PNPLA3 geni adiponütrin adı verilen ve lipit metabolizması süreçlerinde rol oynayan enzimlere önemli homolojiye sahip olmasının yanı sıra trigliseritler üzerinde lipolitik aktivite gösteren bir protein için kodlama yapmaktadır (Anstee ve Day, 2013).

PNPLA3 148M alelinin, önemli ölçüde artan hepatik yağ içeriğine rağmen, daha düşük DNL ve lipojenik transkripsiyon faktörü SREBP1c'nin ekspresyonu ile ilişkili olduğu fakat hepatik β -oksidasyon PNPLA3 genetik varyantından etkilenmediği belirtilmiştir (Mancina ve ark., 2015).

PNPLA3 148M taşıyıcılarında hepatik lipid birikimi, trigliserit bakımından zengin lipoproteinlerin karaciğerden salgılanmasının azalmasıyla ilişkilidir (Pirazzi ve ark., 2012). Alkolik olmayan karaciğer hastalığında genetiğin rolü sadece hastalığın patogenezi ve prognozu konusunda bilgilendirici olmayıp aynı zamanda yeni tedavi hedeflerini de temsil edebilecek gen tanımlamak için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

2.2.5. Diyet faktörleri

Diyet NAFLD patogenezinde rol oynayan ana etkenlerden biridir. Aşırı enerji alımı insülin direnci ile ilişkili yağlanmayla birlikte, enflamatuar sitokinlerin ve yağ asitlerinin dolaşımında artması ve DNL salınması ile sonuçlanmaktadır (Dongiovanni ve Valenti, 2017). NAFLD genellikle yüksek miktarda doymuş yağ, früktoz, kolesterol içeren gıda ve düşük miktarda antioksidan, omega 3 yağ asidi alımı ile karakterizedir (Musso ve ark., 2003). Dengeli beslenme ve ağırlık kaybı günümüzde NAFLD'de en iyi tedavi yaklaşımı olarak düşünülmektedir. Enerji kısıtlaması ve düzenli fiziksel aktivite desteğiyle, %7 ila %10 vücut ağırlığı ve karaciğer yağının azaltması, histolojik, nekroinflamasyon ve fibrozisin iyileşmesi ile ilişkili bulunmuştur (Promrat ve ark., 2010; Vilar-Gomez ve ark., 2015). Çoğu çalışma tek başına enerji kısıtlamasının NAFLD'yi tedavi etmek için yeterli olmadığı (Thoma ve ark., 2012) hem makro hem de mikro besinlerin modülasyonu ile beslenme kompozisyonunun çok önemli olduğu sonucuna varmıştır (Mouzaki ve Allard, 2012).

Bitkisel kaynaklı diyetlerle NAFLD'li hastalarda hepatik spesifik sonuçlarda ve insülin direncinde iyileşme saptanmıştır. Ayrıca NAFLD'li kişilerde düzenli kahve içilmesinin, fibroz ilerlemesine karşı koruyucu etki gösterdiği düşünülmektedir (Zelber-Sagi ve ark., 2015).

Uluslararası kılavuzlara göre (EASL-EASD-EASO, 2016), NAFLD'yi tedavisinde beslenme ve yaşam tarzı değişikliği ile ilgili olarak;

1. Enerjinin 500-1000 kcal azaltılarak 500-1000 g/haftada verilmesi,
2. Amaç yıllık ağırlığın %7-10'luk kaybı,
3. 150-200 dk / haftada orta yoğunlukta aerobik fiziksel aktivite,
4. Düşük yağ ve orta-yüksek karbonhidrat alımı,
5. Alkollü içeceklerin risk eşiğinin altında tutulması (30 g/gün erkekler; 20 g/gün kadınlar),
6. Kahve ile ilgili bir sınırlama bulunmamaktadır.

Tekli doymamış yağ asitleri ve polifenollerden zengin besinler, yüksek posalı gıdalar (sebzeler, meyveler, kepekli tahıllar, baklagiller, yağlı tohumlar), omega-3 bakımından zengin gıdaların tüketiminin artırılması ve kırmızı et, alkollü içecekler, yüksek fruktozlu yiyecekler ve içecekler, işlenmiş gıdaların tüketimin sınırlanması gerektiği önerilmektedir (George ve ark., 2017).

Kalorinin miktarı ve içeriği NAFLD'yi etkilemektedir. Bazı araştırmacılar NAFLD'de sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek enerji alımı göstermelerine rağmen (Wehmeyer ve ark., 2016; Promrat ve ark., 2010), diğerleri her iki grupta da benzer enerji alımını saptamışlardır (Cortez-Pintove ark., 2006; Thoma ve ark., 2012). Şekerli içeceklerin ve yüksek miktarda fruktoz tüketimi NAFLD riski ile ilişkilendirilmiştir. Esas olarak karaciğerde metabolize olan fazla fruktoz, yüksek steatoz ile bağlantılıdır (Chung ve ark., 2014; Collison ve ark., 2009). Alkolik olmayan yağlı karaciğer patogeneğinde fruktozun, de novo lipogenezinin artışı, β -oksidasyonun inhibe edilmesine ve enflamatuar süreçleri artırmasına (Lim ve ark., 2010), bağırsak mikrobiyotasını değiştirmesinde, potansiyel olarak disbiyozise neden olduğu, portal kandaki artmış intestinal geçirgenlik ve endotoksinlerde de önemli bir etken olduğu ileri sürülmüştür (Zelber-Sagi ve ark., 2007; Bergheim ve ark., 2008).

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalarında posanın düşük miktarda tüketildiği tespit edilmiştir (Ferolla ve ark., 2013; Musso ve ark., 2003). Posa alımı NAFLD patogenezi, iki ana mekanizmayla etkileyebilir. Posa, SCFA'ları üretmek için bağırsak mikrobiyotası tarafından fermente edilebilir (Walker ve ark., 2011) ve bunun sonucunda NAFLD'yi önlemede pek çok potansiyel reaksiyonda rol oynayabilir. Posa alımı tokluk (Solah ve ark., 2014) ve NAFLD hastalarında insülin duyarlılığı da dahil olmak üzere glisemik kontrolü iyileştirmeye yardımcı olabilir (Bhupathiraju ve ark., 2014). 25 NASH hastası ve 25 sağlıklı birey üzerinde yapılan çalışmada, NASH'lı hastalarda sağlıklı bireylere göre ortalama günlük posa alımı yaklaşık olarak %50 daha düşük saptanmıştır (Musso ve ark., 2003). Ayrıca Wehmeyer ve ark. (2016) NAFLD hastalarında yaptığı çalışmada sağlıklı bireylere kıyasla daha düşük posa alımını göstermiştir.

Karaciğerdeki lipid birikimi yağ depolarından gelen yağ asitleri, de novo lipogenez ve aşırı yağ tüketimi ile bağlantılı olup ve steatoza yol açmaktadır (Musso ve ark., 2003; Toshimitsu ve ark., 2007). Cortez-Pinto ve ark. (2006) NAFLD hastalarında kontrollere kıyasla düşük protein, karbonhidrat ile yüksek toplam yağ ve omega-6 alımını saptamışlardır.

Doymuş yağlar hepatik inflamasyonu, fibrozis ve apoptozu artırabilir (Charlton ve ark., 2011; Chai ve Liu, 2007). Tekli ve çoklu doymamış yağ asitleri, özellikle omega-3 yağ asitleri anti-enflamatuar etkileri nedeniyle faydalı olabilmektedir (Calder, 2006) Musso ve ark. (2003) NASH'li hastaların sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek toplam ve doymuş yağ alımının olduğunu, buna karşılık daha düşük çoklu doymamış yağ asitleri tüketimini göstermiştir.

NAFLD patogenezi oksidatif stres nedeniyle C ve E vitaminleri de dahil olmak üzere antioksidan besinler açısından yetersiz olan diyetlerin NAFLD gelişimini ve ilerlemesini artırabildiği desteklemektedir. Kesitsel çalışmalarda, C (Ferolla ve ark., 2013) ve E vitaminin (Musso ve ark., 2003) NAFLD'li hastalarda sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir.

Cankutaran ve ark. (2006) E vitamini eksikliği olan NAFLD hastalarının ileri derecede steatoza sahip olduklarını saptamıştır. Bununla birlikte, rafine karbonhidrat,

yağ ve protein tüketimi fazla olması ve posa alımının azaltılması NAFLD riskiyle ilişkili olabildiğini belirtmiştir.

2.3. Bağırsak Mikrobiyotası ve Alkolük Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığındaki Rolü

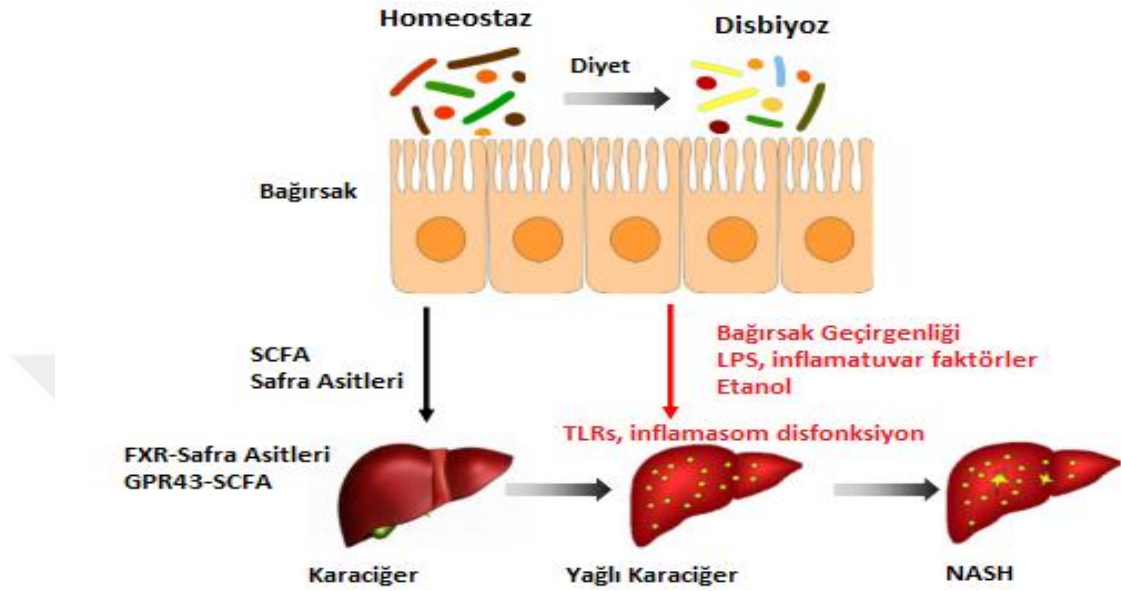
İnsanda bulunan bütün mikroorganizmalara ‘mikrobiyota’, mikroorganizmaların genomuna ‘mikrobiyom’ denilmektedir (Belkaid ve Hand, 2014). İnsan gastroenterolojik yolunda $>10^{14}$ bakteri türü dahil olmak üzere 10^{14} 'den fazla mikroorganizma yaşamaktadır. Bakterilerin çoğu anaerobiktir, bakteri sayıları ve bileşimi bağırsağın yerine göre değişim göstermektedir (Orrhage ve Nord, 2000). Bakteriyel floranın kompozisyonu yaş ve diyetle göre değişiklik göstermektedir (Patrignani ve ark., 2014). Gram pozitif Firmicutes, Actinobacteria, gram negatif Bacteroidetes ve Proteobacteria insan sindirim sisteminde bakterilerin yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır (Eckburg ve ark., 2005).

Sağlıklı organizmalarda bağırsak mikrobiyotası, bakterinin ve konakçının yararlandığı simbiyotik bir mekanizma yoluyla homeostazın korunmasına katkıda bulunmaktadır. Bu ilişkinin bozulması, “disbiyoz” olarak adlandırılmakta, yararlı ve patojen bakteriler arasındaki dengenin değişmesine yol açmaktadır (Mehal, 2013; Haque ve Barritt 2016; Houghton ve ark., 2016). Disbiyoz, insülin direnci, NAFLD dahil olmak üzere obezite ve obezite ile ilişkili komorbiditelerde, metabolizmayı ve bağışıklık yanıtlarını olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Machado ve Cortez-Pinto, 2016).

Bağırsak ve karaciğer arasında; portal dolaşımla, çift yönlü etkileri bulunan, anatomik ve fonksiyonel olarak yakın bir ilişki vardır ve bu ilişki bağırsak-karaciğer eksenini olarak bilinmektedir. Karaciğere gelen kanın yaklaşık %70'i portal sistem ile bağırsaklardan sağlamaktadır ve karaciğer bağırsak kaynaklı antijenlere karşı ilk savunma hattını temsil etmektedir (Son ve ark., 2010).

Hayvan modellerinde yapılan birçok çalışma, bağırsak mikrobiyotasının NAFLD'nin patogeneğinde rol oynayabileceğini göstermiştir (Rabot ve ark., 2010; Le ve ark., 2013; Henao-Mejia ve ark., 2012). NAFLD ve komplikasyonlarında mikrobiyom rolü için çeşitli mekanizmalar önerilmiştir. Bağırsak mikrobiyotasında

bağırsak geçirgenliğinin artması ve bariyer disfonksiyonu, inflamasyon, SCFA'lar, safra asitleri, etanol gibi mikrobiyota tarafından üretilen veya değiştirilen enflamatuvar tepkiler ve metabolitlerin mikrobiyom tarafından uyarılan regülasyonunu içermektedir (Bashiardes ve ark., 2016). (Şekil 1)



Şekil 1. NAFLD gelişiminde ve NASH'a ilerlemesinde bağırsak mikrobiyomunun etkisi için önerilen mekanizmalar

2.3.1.İnflamasyon

Bağırsak mikrobiyotası, çeşitli mekanizmalarla sistemik inflamasyona neden olabilir ve bağırsak homeostazisini korumak için iş birliği yapan doğuştan gelen ve uyarılabilir bağışıklık mekanizmalarını ortaya çıkarmaktadır. Bakteri ve virüs gibi patojenler; TLR'ler, inflamasyon oluşturan ve oluşturmayan NOD benzeri reseptörler (NLR), C tipi lektin reseptörleri içeren özel tanıma reseptörleri vasıtasıyla tanınmaktadır (Miura ve Ohnishi, 2014). Bu zamana kadar insanlarda on bir TLR tanımlanmıştır, bunların arasında, Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteri tanıma ve sinyallemede en çok 2, 4 ve 9 sayılı TLR'ler yer almaktadır. TLR'lerin patojen ilişkili moleküler paternlerle (PAMP) uyarılması, NFkB inflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve antimikrobiyal genlerin aktivasyonuna yol açmaktadır (Zhang ve Ghosh, 2001). Kronik sistemik inflamasyonun insülin direnci ve obezitede rol oynadığı düşünüldüğünde (Gregor ve Hotamisligil, 2011) NAFLD ile de ilişkisi

bulunmaktadır. Translokasyonlu mikrobiyal ürünler, NAFLD patogenezinin çeşitli mekanizmalarla katkıda bulunabilmektedir. Disbiyoz ile indüklenen geçirgenlik değişikliklerinin, IL-1, IL-6 ve TNF dahil olmak üzere bir dizi sitokinle pro-inflamatuar ve profibrotik yolları uyarmak için hepatik Kupffer hücreleri ve stellat hücreleri üzerinde TLR-4 aktive eden, bağırsaktan türetilmiş TLR ligandlarının portal seviyelerini arttırdığına dair kanıtlar bulunmaktadır (Than ve Newsome, 2015; Tyrer ve ark., 2011).

Hepatik trigliseritlerin birikimi ve FFA TLR-4'ün aktivasyonu yoluyla enflamasyonu teşvik etmektedir. Bu mekanizma hayvan çalışmaları ile desteklenmektedir. Cai ve ark. (2005), hepatik trigliserit birikiminin, IL-6 ve TNF-a gibi enflamatuar sitokinlerin salınmasına neden olan TLR-4 ile NF-kB'nin aktivasyonuna yol açtığını göstermek için bir transgenik fare modeli kullanmıştır.

TLR-4 aktivasyonu ayrıca insülin direnci (Song ve ark., 2006), Kupffer hücrelerinin aktivasyonu ve karaciğer histolojisinin kötüleşmesi ile ilişkilendirilmiştir (Rivera ve ark., 2007). Ayrıca, bağırsak mikrobiyotasının, TLR-4'ü aktive eden lipopolisakkarit veya endotoksine maruz kalmasında da rol oynayabilmektedir (Miyake, 2007).

2.3.2. Endotoksin

Patolojiyi etkileyen en çok çalışılan mikrobiyal modüle edilmiş bileşenlerden biri LPS'dir. Endotoksin olarak da bilinen LPS, gram negatif bakteriyel hücre duvarının bir bileşenidir (Raetz ve Whitfield, 2002). Kupffer hücreleri, patojenlere cevap veren ve karaciğer hasarında, NAFLD ilerlemesinde inflamasyonun gelişmesine katkıda bulunan mononükleer, fagositik hücrelerdir (Dixon ve ark., 2013). Bakteriler ve bakteri ürünleri Kupffer hücrelerinin aktivasyonunu başlatmaktadırlar. Kupffer hücreleri, bir NFkB aracılı mekanizma aracılığıyla, spesifik hücre içi yolları aktive edebilen TNF-a gibi sitokinlerin salınmasını tetiklemektedir (Bilzer ve ark., 2006).

Artmış endotoksin düzeyleri, hayvan (Song ve ark., 2006; Cani ve ark., 2007; Brun ve ark., 2007) ve insan çalışmalarında (Thuy ve ark., 2008; Volynets ve ark., 2012) NAFLD patojenezi ile ilişkilendirilmiştir. İnsanlarda endotoksemi ve NAFLD arasındaki ilişki, endotoksin ve diğer enflamatuar belirteçlerin serum düzeylerinin belirlenmesi ve bunların klinik belirtilerle ilişkilendirilmesi ile karakterize edilmiştir.

Yapılan bir prospektif çalışma, artmış endotoksin belirteçleri ve NAFLD gelişimi riski arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (Wong ve ark., 2015). Harte ve ark., NAFLD'li hastaların sağlıklı kontrollere göre daha yüksek plazma endotoksin düzeyine sahip olduklarını tespit etmiştir (Harte ve ark., 2010). Volynets ve ark. benzer şekilde NAFLD hastalarının sağlıklı kontrollere göre daha yüksek endotoksin ve ek olarak daha yüksek kan etanol düzeyleri ile artmış bağırsak geçirgenliğine sahip olduklarını saptamışlardır (Volynets ve ark., 2012).

2.3.3. Bağırsak bariyer disfonksiyonu ve geçirgenliği

Gastrointestinal sistem mukozal epitelyumu, trilyonlarca komensal mikroorganizmanın, steril bir konak ortamına girmesini engelleyen, sistemik bir bağışıklık yanıtını aktive edebilecek bir bariyer oluşturmaktadır (Klatt ve ark., 2013). Mekanik yapısal bileşenler arasında sıkı bağlantılar bulunur ve komşu epitel hücreleri birbirine bağlar ve bağırsak geçirgenliğinin düzenlenmesinde rol oynarlar. Gastrointestinal immün ağın düzensizliği, sıkı bağlantı fonksiyonunu bozabilir ve bakteriyel translokasyonu kolaylaştıran “sızıntılı bağırsak” a neden olabilir (Peterson ve Artis, 2014).

Alkolik olmayan yağlı karaciğer ve diğer karaciğer hastalıklarının artan bağırsak geçirgenliği ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Llorente ve Schnabl, 2015). Sıkı bağlantı bölgeleri normalde bağırsak endotelyal hücreler arasındaki bağlantıyı apikal açıdan kapatır ve böylece zararlı maddelerin bağırsaktan portal sistemine translokasyonunun önlenmesinde hayati bir role sahiptir. Disbiyoz bu sıkı bağlantıları bozarak, mukozal geçirgenliği artırabilir ve hem bağırsak mukoza hücrelerini hem de karaciğeri potansiyel olarak proenflamatuvar bakteriyel ürünlere maruz bırakabilmektedir (Cani ve ark., 2007).

Miele ve ark. (2009) NAFLD’lilerde sağlıklı kontrollerden daha yüksek bağırsak geçirgenliği olduğu ve sıkı bağlantı proteinlerin daha düşük ekspresyonunun olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca çalışmada ince bağırsaklarda aşırı bakteri büyümesinin (SIBO) artmış bakteriyel translokasyon yoluyla NAFLD patolojisine mikrobiyal katkı olduğu düşünülmektedir. Steatozun şiddeti ve NAFLD ile SIBO’nun ilişkili olduğu saptanmıştır (Nagata ve ark., 2007; Diamant ve ark., 2011).

2.3.4. Safra asitleri

Safra asitleri, karaciğerdeki kolesterolden sentezlenen ve çoğunlukla diyet yağının ve yağda çözünen vitaminlerin sindirim ve emilimini kontrol etmek için bağırsağın lümenine salınan steroid asit ailesidir. Safra asitleri kolonda dekonjugasyon, dehidroksilasyon ve oksidasyon dahil olmak üzere çeşitli bakteriyel aracılı modifikasyonlara uğramaktadır (Dawson ve Karpen, 2015). Safra asitlerinin klasik işlevi, yağ emilimini kolaylaştırmakla birlikte, G protein-bağlı reseptörler, nükleer reseptörler ve diğer hücre içi yollarla metabolik yolları düzenlenmektedir (Chiang, 2013). G-protein-bağlı reseptör 5 (TGR5) ve FXR karaciğerdeki en önemli safra asidi reseptörleridir (Hylemon ve ark., 2009; Thomas ve ark., 2008). Hepatik ve bağırsak safra asidi metabolizmasında önemli bir rol oynayan FXR (Sinal ve ark., 2000), TGR5'in enerji ve glukoz metabolizmasında rol oynadığı bilinen bir anahtar transkripsiyon düzenleyicisidir (Keitel ve Häussinger, 2012).

Birincil, ikincil ve konjuge safra asitleri NAFLD patogeneğinde rol oynamaktadır. Primer safra asitleri kenodeoksikolik asit ve kolik asit karaciğerde sentez edildikten sonra glisin ve taurin ile konjuge edilerek safraya atılırlar. Konjuge edilen primer safra asitleri intestinal mikrobiyota yardımı ile dekonjuge ve dehidrolize edilirler. Bu reaksiyonlar sonucunda sekonder safra asitleri, litokolik asit ve deoksikolik asit oluşur. Bağırsak mikroorganizmasının bileşimindeki değişiklikler bağırsaktaki taurin-konjuge safra asitleri ve bütirat üreten bakterileri seviyelerin azalmasına neden olmaktadır (Sayin ve ark., 2013).

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığında FXR mRNA'nın hepatik ekspresyonunun azaldığı gözlenmiştir (Yang ve ark., 2010). Hepatik FXR'nin aşağı regülasyonunun lipogenezi artırdığı ve yağ asidi β - oksidasyonunu baskıladığı (Xu ve ark., 2014) ve muhtemelen NAFLD'ye katkıda bulunduğu bilinmektedir.

2.3.5. FIAF teoremi

Mikrobiyomu NAFLD'ye bağlayan bir başka öne sürülmüş mekanizma, açlığa bağlı adipoz faktörü (FIAF) bağırsak üretiminde ve salgılanmasında etkisidir. Lipoprotein lipaz, FIAF'ı inhibe eden, bağırsak hücrelerinin L-hücreleri tarafından ve kahverengi yağ, beyaz yağ ve hepatositler de dahil olmak üzere bir dizi diğer bölgede üretilir. FIAF'nin bastırılması, yağ dokusu ve karaciğerde LPL aktivasyonuna yol

açarak, trigliserid depolanmasını artırır ve hepatik trigliserit içeriğinde iki misli bir artış meydana getirir (Bäckhed ve ark., 2004). Metabolik sendromun deneysel bir modelinde, disbiyotik mikrobiyotörün bağırsak hücrelerinden FIAF sekresyonunu önlediği ve bunun da hem yağ dokusunda hem de karaciğerde LPL ve ardından trigliserit birikimine neden olduğu gösterilmiştir (Bäckhed ve ark., 2004). Önerilen bir mekanizma, başta bütirat olmak üzere SCFA'ların FIAF salınımını harekete geçirmek için gerekli olduğu ve bu disbiyozun, bütirat üretimini diğer SCFA'lar lehine azaltıyor olmasıdır (Alex ve ark., 2013).

2.3.6. AMPK teoremi

Adenozin monofosfat kinaz (AMPK), esasen karaciğer ve iskelet kaslarında, hücrel enerji homeostazında önemli bir rol oynayan önemli bir enzimdir. Daha fazla adenosine triphosphate (ATP) üretmek ve anabolik yolağın inhibisyonunu sağlamak için katabolik yollar geliştirerek vücudun metabolizmasının merkezi düzenleyicilerinden biridir. AMPK'nın artan ekspresyonu, karaciğer ve kas dokularında yağ asidi oksidasyonunu uyarak enerji kaybına ve obezitenin engellenmesine yol açar. NAFLD'de, AMPK aktive olmaz ve bu nedenle β -oksidasyonunda azalma ve artmış hepatik steatoz görülmektedir (Kohjima ve ark., 2008). Bağırsak bariyeri üzerindeki bütiratın faydalı etkisine odaklanan bir çalışma, bütiratın AMPK'yi aktive ettiğini ve sıkı bağlantılı proteinlerin ve oklüdinin yeniden dağıtılmasını (salgılanmasını) sağladığını bildirmiştir (Peng ve ark., 2009).

2.3.7. Ethanol

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ve disbiyoz arasındaki ilişki için önerilen mekanizmalardan biri, olası bir karaciğer toksini olarak etanolün mikrobiyal üretimini içerebilir. Bağırsakta üretilen etanol, intestinal permeabilite ve portal LPS seviyelerini artırarak TLR ve inflamatuvar aktivasyonu tetikleyerek karaciğer hasarına katkıda bulunabilir (Parlesak ve ark., 2000). Volynets ve ark. (2012) NAFLD hastalarının sağlıklı kontrollere göre daha yüksek kan etanol konsantrasyonuna sahip olduklarını bulmuşlardır. Zhu L. ve ark. (2013) Obez, NASH ve sağlıklı çocukların kanındaki bağırsak mikrobiyal bileşimini ve etanol düzeylerini incelemiştir. NASH'da kan etanol konsantrasyonlarının, sağlıklı kontrollere ve obez bireylere göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bağırsak mikrobiyal kompozisyonunda ise NASH

hastalarının diğer gruplardan daha yüksek oranda Proteobacteria sahip oldukları, özellikle de etanol üreticileri olan Escherichia'yı içerdikleri bulunmuştur (Zhu ve ark., 2013). Bağırsak mikrobiyota tarafından etanol üretimi, NAFLD'nin gelişimine ve NASH'a ilerlemesine katkıda bulunan bir hepatotoksin olarak hizmet edebilir.

2.3.8. Kısa zincirli yağ asitleri

Kısa zincirli yağ asitleri kolona ulaşan temel olarak sindirilmemiş bitki polisakkaritleri ve dirençli nişastaların bakteriyel fermentasyon ürünleridir. SCFA'ların konsantrasyonu proksimal kolondan (70–140 mM) distal kolona doğru azalmaktadır (20-70 mM). Enerji gereksiniminin yaklaşık %60-70'ini oluşturdukları kolonik epitel hücreleri tarafından metabolize edilmektedir. Epitelde metabolize edilmeyen veya dışkıdan atılmayan SCFA'lar doğrudan kan içine emilmekte ve portal damarlara girmektedir (Wong ve ark., 2006) İnsan kolonunda üretilen SCFA, yaklaşık 60:20:20 molar oranında asetat, propionat ve bütirattır (Hijova ve Chmelarova, 2007; Binder, 2010). Yetişkinlerde kolon türevi SCFA'lar batı tarzı bir beslenme şekli ve ana enerji kaynağı olarak asetatla birlikte günlük enerji ihtiyacının yaklaşık %10'unu sağlamaktadır (Wong ve ark., 2006).

Kısa zincirli yağ asitlerinin temel kaynakları diyet posaları inülin, frukto-oligosakkarit, arabinoz ve ksilozdur (Roberfroid, 2005). Karbonhidratların fermentasyonu ile ortaya çıkan ve glikoz metabolizmasında anahtar rol oynayan SCFA'lar enerji metabolizması ve iştah regülasyonunda sağlıklı vücut ağırlığının korunmasında ve ikincil safra asidi düzenlenmesinde rol oynamaktadır (Shen ve ark., 2013). Bu etkilerin çoğu bağışıklık sisteminde, bağırsak endokrin hücreleri üzerinde ve adipositlerde eksprese edilen G-proteinine bağlı reseptörlere bağlanarak olmaktadır.

Kısa zincirli yağ asitleri kolonda enteroendokrin L hücrelerinden anorektik bağırsak hormonları peptit YY (PYY) ve glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) salınımını uyardığı gösterilmiştir (Tolhurst ve ark., 2012). Bu hormonlar bağırsaktan salınmakta ve beyin iştah merkezlerine kısa süreli doyumluk ve tokluk sinyaliyle yer almaktadırlar (Murphy ve Bloom, 2006). Glukagon benzeri peptid-1'in periferik olarak uygulaması tokluğu arttırarak, hayvan ve insanlarda gıda alımını azaltmıştır (Batterham ve ark., 2003).

Serbest yağlı asit reseptörü 3 (FFAR3) ve 2 (FFAR2) olarak da bilinen ve protein ile birleşmiş G-proteine bağlı reseptörler 41 (GPR41) ve 43 (GPR43), SCFA'lar tarafından aktive edilmektedir. GPR41 ve GPR43'in enerji düzenleyici etkileri mikrobiyota bağımlıdır (Munyaka ve ark., 2014). Bütirat GPR41 üzerinde güçlü etki gösterirken, asetat GPR43 ve propiyonat her ikisinde aktive etmektedir. G-proteine bağlı reseptör 41'in aktiflenmesinin leptin seviyesinin artmasına, nöropeptit Y'nin azalmasına ve GLP1 artışına, GPR43'ün aktiflenmesinin ise propionat ve asetat üzerinden adipogenezin artmasına neden olduğu gösterilmiştir (Brown ve ark., 2003, Ang ve Ding, 2016). G-proteine bağlı reseptör 43 adiposit içinde depolama yerine diğer dokulardaki fazla enerjinin kullanımını artırır (Kimura ve ark., 2013)

Alkolik olmayan yağlı karaciğer patogenezinde bağırsakta sentezlenen SCFA'ların türleri ve miktarları, tüketilen karbonhidrat miktarı ve disbiyoz ile birlikte önemli işlevlere sahip olabilir. Lin ve ark. SCFA'nın obezite üzerindeki etkilerine bakmak için fareler üzerinde bir çalışma yürütülmüştür. Yüksek yağlı bir diyetle üç temel SCFA'nın herhangi birinin uygulanmasının, obezite ve insülin direncinin gelişmesine karşı korumuş olduğunu, yalnızca bütirat ve propiyonatın bağırsak hormonlarının stimülasyonu yoluyla gıda alımını düzenlediğini bulmuşlardır (Lin ve ark., 2012). Kısa zincirli yağ asitlerinin de yağ asidi oksidasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (Gao ve ark., 2009). Bütirat, propiyonat ve asetatın diğer önemli fonksiyonları aşağıda tartışılmıştır.

2.3.9. Bütirat

Bütirat üretimi insan kolonunda yaşayan Gram-pozitif anaerobik bakterileri arasında yaygın bir şekilde dağılmaktadır. Bütiratın filogenetik çeşitliliğine dair bilgiler, DNA dizisi analizi ve dizi bazlı tespit yöntemleri ile ilişkili kültürel çalışmalardan gelmektedir (Barcenilla ve ark., 2006). Sayısal olarak en önemli iki bütirat üreten bakteri grubu *Clostridium leptum* (veya clostridial cluster IV) kümesine ait *Faecalibacterium prausnitzii* ve *Clostridium coccoides* (veya clostridial cluster XIVa) kümesine ait *Eubacterium rectale* / *Roseburia* spp.dir (Louis ve Flint 2009; De Vuyst ve Leroy 2011).

Kolon pH'sı mikrobiyota bileşimi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (Ridlon ve ark., 2016). Walker ve ark. (2005) bağırsaktaki bütirat konsantrasyonlarının asidik pH

(5.5) ile daha yüksek olduğunu ve mikrobiyota kompozisyonundaki değişikliklere bağlı olduğunu bildirmişlerdir.

Bütirat üreten bakteriler, oksidatif substrat yıkımı sırasında substrat düzeyinde fosforilasyon ile ATP formunda enerji kazandırarak fermentatif metabolizmayı gerçekleştirmektedirler. Fermentatif bakteriler genellikle farklı son ürünlerin oluşumuna yol açan alternatif yollara sahiptir. Bağırsak ortamından birçok bütirat üreticisi laktat, format, hidrojen ve karbon dioksit üretebilir ve oluşan farklı ürünlerin miktarları çevre koşullarına göre değişiklik göstermektedir (Macfarlane, 2003). Bütirat üretiminin toplam miktarı mikrobiyota bileşimi ve besin tüketimi ile belirlenmektedir (Roy ve ark., 2006).

Bütiratın bağırsak bariyerini modüle ettiği, anti-enflamatuar etkilere sahip olduğu, gen ekspresyonu, hücre farklılaşması ve apoptozun düzenlenmesi yoluyla insan kolon epitelyumundaki homeostazı düzenleyebildiği gösterilmiştir (Scheppach ve Weiler, 2004; Pajak ve ark., 2007; Hamer ve ark., 2008; Meijer ve ark., 2010).

Bütirat, sıkı bağlantı proteinleri üzerindeki etkilerle bağırsak geçirgenliğini azaltmaktadır (Mariadason ve ark., 1997; Peng, L., ve ark., 2007). İntestinal epitel hücreler, toksik ve potansiyel pro-inflamatuar moleküllerin submukoza ve sistemik dolaşıma geçişini engelleyen bir bariyer sağlamaktadır. Mukozal epitel hücreler arasındaki sıkı bağlar lümene doğru ilk fiziksel bağırsak bariyerini oluşturur ve iltihaplanma nedeniyle sitokinlerinin sinyal vermesinden dolayı sıkı bağlantı proteinlerinin dağılımındaki değişikliklerden sızıntıya neden olabilmektedir (Brun ve ark., 2007; Turner, 2006). İn vitro modellerde, luminal bütiratın sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunu modüle etme yeteneği nedeniyle bağırsak bariyeri fonksiyonu üzerinde faydalı etkileri olduğu öne sürülmüştür (Ploger ve ark.;2012; Wang ve ark., 2012).

Bütiratın glukagon benzeri peptid 2 (GLP-2) sekresyonunun uyarılması yoluyla bağırsak bariyerinin bütünlüğünü güçlendirdiği gösterilmiştir (Tappenden ve ark., 2003). İntestinal epitelyum üzerinde GLP-2'nin trofik etkisi olup bağırsak geçirgenliğini azaltmaktadır (Cani ve ark., 2009).

Yüksek yağlı bir diyet ile beslenen farelere bütirat takviyesi verildiğinde bütiratın insülin duyarlılığı üzerindeki etkisinin, ağırlık alımı ve sistemik inflamasyonu önlenmesi yoluyla aracılık ettiği düşünülmektedir (Gaove ark., 2009; Vinolo ve ark.,

2012). Sodyum bütirat (NaB) takviyesinin bağırsak mikrobiyotasıyla, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığını (NAFLD) ve iç mekanizmalara etkisini araştırmak amacı ile yapılan çalışmada, fareler normal, yüksek yağlı ve yüksek yağlı diyetle ek olarak NaB takviyesi olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Bütirat, yüksek yağlı diyet kaynaklı intestinal mukoza hasarını onararak ince bağırsakta zonula okludens (ZO-1) ekspresyonunu arttırmıştır. Yüksek yağlı diyet grubuna kıyasla serum ve karaciğerdeki bağırsak endotoksin düzeylerini daha da düşük bulunmuştur. NaB müdahalesi, NASH skorunu düşürmüş ve karaciğerdeki triglisert ve kolesterol düzeyleri azalmıştır. NaB, farelerde yüksek diyet kaynaklı bağırsak mikrobiyota dengesizliğini düzeltirken, yararlı bakteriler Christensenellaceae, Blautia ve Lactobacillus'un bolluğunu önemli ölçüde arttırmıştır (Zhou ve ark., 2017).

Periferal damarlardaki bütirat konsantrasyonu, bütirat metabolizmasının iyi bir göstergesi olmadığı için (Bergman, 1990) bütirat içeriğinin fekal ölçümü bütirat üreten bakterilerin yoğunluğunun analizi insan kolonundaki üretimini değerlendirmek için en güvenilir yöntemlerden biri olabilir.

2.3.10. Propiyonat

Propionat bakteriyel metabolizmanın son ürünüdür ve asetatın aksine diğer SCFA'lara dönüşmemektedir (Morrison ve ark., 2006). Propiyonat hem amino asitlerin hem de karbonhidratların fermantasyonundan kaynaklanmaktadır.

Propiyonat, FFAR2'nin aktivasyonu yoluyla (Hong ve ark., 2005) plazma FFA'sını düşürerek adipositlerdeki lipolizi inhibe ederek karaciğerde yeni yağ asitlerinin üretimini engellemektedir. Ayrıca karaciğerde glukoneojenezde katkıda bulunmaktadır (Morrison ve Preston, 2016). Propionat anti-enflamatuvar özelliklere sahiptir (Bos ve ark., 2004) ve pro-inflamatuvar eikosanoidlerin ve proinflamatuvar sitokin olan resistin üretimini azaltmaktadır (Al-Lahham ve ark., 2010). Propiyonatın, NASH'da görülen inflamasyona önemli bir katkı sağladığı öne sürülen, bakteriyel endotoksine yanıt olarak nötrofiller tarafından TNF-a'nın salınmasını inhibe ettiği de gösterilmiştir (Tedelind ve ark., 2007). Propionat leptinin salınımını teşvik ettiği için tokluğun artmasında da rol oynayabilir ve glikoz taşıyıcı tip 4 (GLUT4) artırarak periferal dokularda glukoz alımını iyileştirdiği gösterilmiştir (Al-Lahham ve ark., 2010).

Chambers ve ark. çalışmasında propiyonat PYY ve GLP-1 sekresyonunu etkileyerek, artan kolonik propionatın, aşırı ağır yetişkin insanlarda ağırlık kazanımını önlediğini göstermiştir (Chambers ve ark., 2015). Bu nedenle, propionat NAFLD'da faydalı etkilere sahip olabilir.

2.3.11. Asetat

Asetat, bağırsak lümeninde SCFA arasında en yüksek konsantrasyonları olan ve birçok bakteri (özellikle Bacteroidetes ve Bifidobacterium) tarafından üretilen anaeroblar için net fermentasyon ürünüdür (den Besten ve ark., 2013). Asetat ve propiyonat pH 6.6'da temel fermentasyon ürünleri olabilmektedirler. (Walkerve ark., 2005).

Asetat, karaciğerde kolesterol üretimi için bir enerji kaynağı olarak kullanılmaktadır ve kanda en yüksek sistemik konsantrasyonlara ulaşabilmektedir (Bloemen ve ark., 2009). Asetat GPR43 ile etkileşime girerek anti-inflamatuar fonksiyona sahip olabilmektedir (Morrison ve Preston, 2016). Diğer kolon bakterileri (özellikle Bifidobakteri) asetat ve laktat ile çapraz besleme yaparak bütirat üreten bakterilere dönüşebilmektedirler. (De Vuyst ve Leroy, 2011).

Fukuda ve ark. (2011) yaptıkları çalışmada Bifidobacteriumun bağırsak enfeksiyonlarına (E. coli) karşı korumasının temel kaynağı asetat üretimi olduğu bulunmuştur. Bütirat, propionat ve asetatın çeşitli işlevleri NAFLD patogenezinde çeşitli basamaklarla yakından ilişkilidir.

Faecalibacterium prausnitzii

Faecalibacterium prausnitzii, sağlıklı bir bağırsakta en önemli bakteri göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir. *Faecalibacterium prausnitzii* gram-pozitif, spor yapmayan, anaerobik ve Clostridium leptum kümesine ait bütirat üreten bir bakteridir (Duncan, 2008). *Faecalibacterium prausnitzii*nin sağlıklı yetişkin insan deneklerden alınan dışkı örneklerinde saptanabilir toplam bakterinin yaklaşık %5'ini temsil etmektedir (Louis ve Flint, 2009).

Faecalibacterium prausnitzii kolonositlere enerji üretilmesinde önemli bir rol oynamakta ve bunun yanı sıra bağırsak sağlığı için anti-inflamatuar metabolitler ile iş birliği yapmaktadır (Sokol ve ark., 2008). *Faecalibacterium prausnitzii* suşları,

bağırsak lümeninde sıklıkla karşılaştıkları polisakkaritleri kullanma konusunda sınırlı bir yetenek göstermektedir; bu yaygın polisakkaritler arasında arabinogalaktan, ksilan ve çözünür nişastada bulunur (Ramirez-Farias ve ark., 2009). Bu bakteri, insan kolonunda en önemli bütirat üretimini sağlamaktadır (Sokol ve ark., 2008; Louis ve Flint, 2009).

Salisilik asit, *Faecalibacterium prausnitzii* tarafından üretilen bir anti-inflamatuar metabolittir. Kolonda bulunan benzer konsantrasyondaki 10 mM salisilik asidin in vitro IL-8 düzeyini azaltabildiği gösterilmiştir (Miquel ve ark., 2015). Hem bütirat hem de salisilik asit, NFkB'nin aktivasyonunu bloke ederek IL-8 üretimini inhibe ettikten sonra, enflamatuar sürecin güçlü modülatörleridir.

*Faecalibacterium prausnitzii*nin bileşenleri periferik kan mononükleer hücreleri, dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından IL-10 üretimini indükler ve sonuç olarak IL-6 ve IL-12 gibi proinflamatuar sitokinlerin sentezini inhibe etmektedir (Sokol ve ark., 2008).

Tip 2 diyabetli ve sağlıklı bireylerde *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium longum* ve *Faecalibacterium prausnitzii* de dahil olmak üzere üç fekal bakteri türünü değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada, *F. prausnitzii* diyabetli hastalarda daha düşük bulunmuştur. *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium longum*da ise iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Navab-Moghadam ve ark., 2017). Başka bir çalışmada ise, NASH'lı hastaların daha az *Faecalibacterium* yoğunluğuna sahip olduklarını ve bu nedenle daha az bütirat ürettiklerini bulmuşlardır (Wong ve ark., 2013). *Faecalibacterium*un anti inflammatuar etkiye sahip olduğu bilinen bütirat üretimini azaltması olası mekanizmalardan biri olabilir (Inan ve ark., 2000).

Eubacterium rectale

Eubacterium (aile Eubacteriaceae, clostridial küme XIVa) oldukça heterojen zorunlu anaerobik, spor yapmayan, düz ve hafif kavisli, çubuk şeklinde, gram pozitif olan ve bütirat üreten Firmicutesun önemli bir grubunu oluşturmaktadır (Louis ve Flint, 2009). *Eubacterium rectale* toplam fekal bağırsak mikrobiyotasının %13'üne kadar yer alabilmektedir (Walker ve ark., 2014).

Eubacterium cinsinin türleri bütirik asit üretenler (genellikle diğer uçucu yağ asitleri ile kombinasyon halinde), hidrojen ile birlikte laktat, asetat ve formatın

kombinasyonlarını üretenler ve az veya hiç fermentasyon asidi üretmeyenler olarak üç alt gruba ayrılabilir (Wade, 2009).

Roseburia spp. ve *Eubacterium* spp. türleri bütirat üretimi, endotoksemi, mukus bariyer fonksiyonu ve insülin duyarlılığı ile ilişkilidir (Cani ve ark., 2007). Ayrıca bu bakteri türlerindeki azalmanın sağlık açısından zararlı olabileceğini ve NAFLD riskini artırabileceğini gösterilmiştir (Boursier ve Diehl, 2015; Cani 2014).

Birçok çalışma sindirilemeyen karbonhidratların azaltılmasının *Roseburia* spp. ve *Eubacterium rectale* türlerinin önemli ölçüde azaldığı göstermiştir (Walker ve ark., 2005; Duncan ve ark., 2008).

Duncan ve ark. (2007) karbonhidrat miktarları azaltılmış diyetin dışkıdaki bütirat konsantrasyonları ve bütirat üreten bakterileri değerlendirmek amacı ile yaptıkları çalışmada, 19 sağlıklı obez hastaya (BKİ:30-42 kg/m²) düşük karbonhidrat (%30 protein,%4 karbonhidrat, %66 yağ), yüksek proteinli, orta karbonhidrat (%30 protein, %35 karbonhidrat % 35 yağ) vererek her biri 4 hafta boyunca uygulanmıştır ve bu iki ana diyet dönemi arasında ve çalışmanın sonunda deneklere %13 protein, %52 karbonhidrat ve %35 oranında yağ içeren bir diyet uygulanmıştır. Çalışmanın sonunda karbonhidrat tüketimi düştükçe *Roseburia* spp. ve *Eubacterium rectale* miktarlarının azaldıkları tespit edilmiştir. En yüksek değer, 4 haftalık çok düşük toplam karbonhidrat tüketiminde sonra *Roseburia/E. rectale* grubu bütirat üreten bakterilerde dört kat azalma saptanmıştır ve buna fekal bütirat konsantrasyonunda dört kat azalma eşlik etmiştir (Duncan ve ark., 2007).

***Roseburia* spp.**

Roseburia spp. hafif eğimli çubuk şeklinde Gram-pozitif bakterilerdir. *Roseburia* (*R. intestinalis*, *R. hominis* ve *R. Inulinivorans*) ve *Eubacterium rectale* 'ye özgü probalar kullanılarak floresan in situ hibridizasyon (Aminov ve ark., 2006) ile tespit edilebilmektedir. Sağlıklı gönüllülerden alınan dışkı örneklerinde toplam *Roseburia* bakteri sayısının %3 ila 15'i arasında olduğu tahmin edilmektedir (Walker ve ark., 2014). *Roseburia*'nın üretken bir bütirat cinsi olarak rolü, özellikle bağırsakta, enflamatuvar süreçlerin kontrolü için ve T-hücresi üretimi ile ilişkili olabilmektedir (Atarashi ve ark., 2011). Diyet bileşenleri (örn., karbohidratlar, tuz, lipitler) ve antimikrobiyal ajanlar veya ksenobiyotiklerin (örn., metaller, böcek ilaçları) alınması

dahil olmak üzere sindirim sisteminde *Roseburia* miktarını etkileyebilir. Akdeniz diyetinin bağırsak *Roseburia* spp. türlerini artırabilir (Haro ve ark., 2016).

2.4. NAFLD İçin Beslenme İle İlişkili Mikrobiyotaya Dayalı Tedaviler

2.4.1. Prebiyotik

Prebiyotikler, bağırsaktaki bazı tür mikroorganizmaların çoğalmasını sağlayan veya uyaran mikrobiyomun bileşimini ve aktivitelerindeki değişiklikleri modüle eden sindirilemeyen besin bileşenleridir (Roberfroid ve ark., 2010).

Prebiyotiklerin; kısa zincirli yağ asitlerinin bakteriyel üretimini uyarmak, bağırsak mikrobiyota bileşiminin seçici bir modifikasyonu, luminal pH'nin azaltılması, patojen büyümesinin inhibisyonu, glikoz ve lipid metabolizmalarında iyileşmeyi sağlamak gibi yararları bulunmaktadır. Prebiyotik posa, sarımsak, kuşkonmaz, pırasa, hindiba kökü ve soğan gibi gıdalarda doğal olarak ve ürünlere ilave edilen parçalanmayan oligosakkaritler (fruktooligosakkarit, inulin), fruktanlar ve ksilozlar yapay olarak bulunmaktadır (Parnell ve ark., 2012).

Prebiyotik posanın etkisini değerlendiren bir çalışmada 7 NASH hastası randomize, çift kör, çapraz geçişli bir çalışmada 16 g/gün oligofruktoz almıştır. Çalışmanın sonunda ALT ve AST düzeylerinde anlamlı bir düşüş ve dört hafta sonra insülin seviyesinde bir düzelme belirlenmiştir ve NASH hastalarında prebiyotiklerin inflamatuvar sitokinleri, karaciğer aminotransferazları, insülin duyarlılığını ve steatozu önemli ölçüde azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir (Daubioul ve ark., 2005).

İnülin tipi fruktanlar veya fruktooligosakkaritler de Bifidobacteria veya Lactobacilli dışındaki bakterileri modifiye edebilmektedir (Kleessen ve ark., 2001) İnülin içeren diyetler, hayvan modellerinde *C. coccoides* ve *E. rectale* kümesine ait bakterilerde artışa neden olmuştur. Ayrıca, inülin metabolik aktiviteyi *Roseburia* spp. ve *E. rectale* uyaramaktadır (Duncan ve ark., 2007; Rivière ve ark., 2016).

Bu çalışmalar, prebiyotiklerin NAFLD için potansiyel bir tedavi olarak kullanılabileceğine dair vaatlerini ortaya koysada, bağırsak mikrobiyomundaki değişikliklerin araştırılması için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

2.4.2. Probiyotik

Yeterli miktarda tüketildiklerinde insan sağlığı üzerinde önemli etkileri olan canlı mikroorganizmalar, NAFLD tedavisinde SCFA'ların üretimini teşvik ederler ve Laktobasiller SCFA'lar üretebilirler (i) karbonhidrat son ürünlerinin fermentasyonu örneğın glikolitik yol boyunca üretilen piruvat; ve (ii) hetero fermentasyon koşullarında fosfoketolaz yolu ile üretebilmektedirler (Pessione, 2012).

Birkaç çalışma probiyotik takviyeleri ile azalmış karaciğer hasarı ve LPS konsantrasyonlarının yanı sıra geliştirilmiş aminotransferaz konsantrasyonları ile ilişkili bağırsak mikrobiyotasında etki göstermiştir (Wong ve ark, 2013, Compare ve ark., 2012;22:471–6).

Birden fazla türde probiyotik çalışıldıysa da NAFLD tedavilerinin çoğı Bifidiobacteria ve Lactobacilli kombinasyonlarını içermektedir (Paolella ve ark., 2014). Loguercio ve ark. (2002) karışık türden bir probiyotik (Bifidiobacterium ve Lactobacillus) ile tedavi edilen NAFLD hastalarının serum ALT ve azalan oksidatif stres belirteçleri ve inflamatuvar sitokin TNFa'nın olduğunu göstermiştir (Loguercio ve ark., 2002). Dışkı örneklerinden alınan mikrobiyota analizi probiyotik alan NASH hastalarının çoğunda, Bacteroidetlerde bir genişleme ve azalmış intrahepatik trigliserit içeriğı ile korele olan Firmicutes bolluğunun azaldığını göstermiştir (Gao ve ark., 2016; Ma ve ark., 2013). Probiyotikle tedavi edilen hastalarda plasebo ile tedavi edilen kontrollere kıyasla metabolik ve inflamatuvar parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir ve bu da probiyotiklerin NAFLD / NASH'da potansiyel tedavi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

2.4.3. Akdeniz diyeti

“Akdeniz diyeti”, sebzeler, meyveler, kepekli hububatlar, tohumlar, kabuklu yemişler ve baklagiller gibi yüksek oranda bitkisel gıdaların tüketilmesi ve balık, tavuk gibi protein kaynaklı gıdaların orta derecede tüketimi ile beslenen bir diyet modelini oluşturmaktadır. (Sofi ve ark., 2008). Akdeniz diyetinin NAFLD'nin önlenmesi ve hepatik lipit metabolizması üzerindeki yararlı etkileri esas olarak, yüksek MUFA ve PUFA içeriğı, omega-6 ile omega-3 oranı ile kompozisyonu, sebzeler, baklagiller, fındık, zeytinyağı ve balıktan kaynaklanmaktadır. Tekli doymamış yağ alımının, plazma lipit seviyelerini iyileştirerek, vücut yağ birikimini ve postprandiyal

adiponektin ekspresyonunu azaltması ile NAFLD'nin gelişimini önleyebildiği kanıtlanmıştır (Godos ve ark., 2017).

Kontogianni ve ark. (2014) Akdeniz diyeti ile beslenen NAFLD hastalarında daha düşük dereceli hepatik steatoz ve insülin direnci olduğunu bulmuşlardır. Bu diyet ile ALT, insülin direnci indeksi ve steatozun şiddeti ile negatif korelasyon göstermiştir.

Meyve ve sebzelerin daha fazla tüketimi, diyet yönetiminin önemli bir rolüne katkıda bulunan diyetin enerji yoğunluğunu azaltabilir. Meyve ve sebzelerde bulunan polifenoller ve karotenoidler, metabolik homeostaz üzerinde yararlarını, anti-enflamatuar ve anti-fibrotik etkilerini NAFLD modellerinde, hepatik stellat hücrelerinin aktivasyonunu baskılayarak göstermektedir (Salomone ve ark., 2016). Yüksek posalı diyetler ve kepekli tahıllar, NAFLD'ın prognozu ve bağırsak karaciğer ekseniiyle ilişkili olabilen bağırsak mikrobiyota bileşimini yararlı bir şekilde etkileme potansiyeline sahiptir (Federico ve ark., 2014). Akdeniz diyetinin uzun süre uygulanması ve yaşam tarzı haline getirilmesi NAFLD hastaları için yeni bir tedavi yöntemi olabileceğini düşünülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Zamanı, Yeri ve Örneklem Seçimi

Ultrasonografik method ile teşhis edilmiş olan NAFLD hastalarında yapılan bir müdahale çalışmasıdır. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı (Protokol No: 09.2018.201) tarafından onaylanmıştır (Ek-1). Marmara Üniversitesi Gastroenteroloji Enstitüsü'nden kurum izni alınmıştır (Ek-2).

Çalışmanın evreni, Haziran 2018 - Kasım 2018 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Gastroenteroloji Enstitüsü'ne gelen ve NAFLD teşhisi almış hastalardır. Örneklem olarak, Gastroenteroloji Enstitüsüne gelen hastaların içerisinde rastgele örneklem yöntemi ile seçilen 50 kişi içerisinde gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul eden 38 kişi alınmıştır. Örneklem büyüklüğü hesaplamaları, %95 güven düzeyinde (alfa = 0.05), grup başına en az 14 bireyde %80 güç ile ($g = 0.20$) bakterilerinin miktarında bir fark tespit edilmesi için gerektiğini göstermiştir (Brunt, 2010).

Bu çalışmaya dahil edilme ölçütleri, gönüllü onay ve bilgilendirilmiş onam formlarını imzalama, yaşları ≥ 18 olması, fibroscan ve karaciğer biyopsisi ile NAFLD tanısı almasıdır. Hepatik B, C, siroz, Wilson Hastalığı veya otimmün karaciğer hastalıkları, hipotroid, kanser, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (Chron ve ülseratif kolit), çölyak, kistik fibroz, kalıtsal hastalıklar, irritable bağırsak sendromu, böbrek hastalıkları, yeme bozuklukları, alerjik hastalıklar, romatolojik hastalıklar, AIDS-HIV, Parkinson, epilepsi ve daha önce bariatrik cerrahi ameliyat olanlar, hamilelik ve emzirme dönemi içinde olanlar, son 3 ay içinde herhangi bir ameliyat, by-pass geçirmiş olanlar, deneysel ilaçlar, insülin, antibiyotik kullanma durumu olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. Araştırmanın Genel Planı

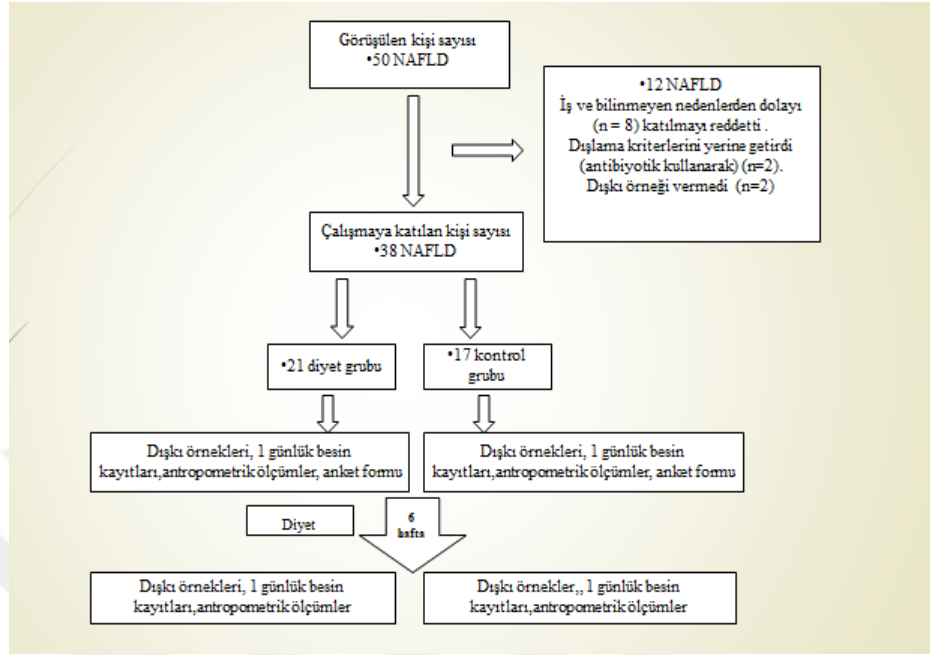
Alkolik olamayan yağlı karaciğer hastalarının demografik özellikleri, fiziksel aktivite durumları sigara içme durumu, alkol kullanma durumu ve beslenme alışkanlıklarını içeren anket formu (Ek 3) yüz yüze görüşme yöntemi ile doldurulmuştur. Katılımcıların birer günlük besin tüketim kaydı, çalışma başlangıcında ve sonunda, geriye dönük hatırlatma yöntemi ile alınmıştır.

Fibroscan karaciğerin sertliğini (esnekliğini) vücuda herhangi bir müdahale yapmaksızın hızlı, ağrısız ve zahmetsiz bir şekilde ultrason dalgaları kullanarak kısa sürede ölçen ileri teknoloji yeni bir tıbbi cihazdır. Özel tarayıcı uçları yardımıyla karaciğerin sertlik derecesini ölçerek karaciğer hasarını (özellikle ileri evre fibrozisi) yüksek bir doğrulukla tahmin etmektedir. FibroScan cihazı karaciğer biyopsisi ile alınabilen dokunun en az 100 katı büyüklüğünde bir karaciğer alanını incelemektedir (Fitzpatrick ve Dhawan, 2014). Fibroscan ölçüldükten sonra fibrozis derecesi F0'dan başlayıp F4'e (siroz) kadar olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalarında sağlıklı bireylere göre miktarları daha düşük bulunan bütirat üreten bakteriler; *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* düzeylerini belirlemek amacıyla fekal dışkı numuneleri alınmıştır. Katılımcılar diyet müdahalesi alan ve almayan grup olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Diyet müdahalesi yapılan gruba cinsiyet, boy, yaş, ağırlık ve fiziksel aktive durumlarına göre kişiye özel kalori ve besin öğeleri gereksinimlerine uygun olacak şekilde hesaplanmıştır. Diyet tedavisinin içeriği enerjinin %30-35'u yağ, karbonhidrat %50-60 ve protein %15-20 olacak şekilde her hastanın kişisel özelliklerine yönelik hazırlanmıştır.

Diyet müdahalesinin 6 hafta olarak karar verilmesinin nedenleri arasında; bağırsak mikrobiyota bileşiminin değişiminde, diyetin mikrobiyota içeriği üzerinde hızlı etkisinin bulunmasından dolayı, yüksek yağlı / düşük posalı veya düşük yağlı / yüksek posalı diyetleri tüketmenin bağırsakta 24 saat içinde tespit edilebilmesi ve farklı miktarlarda posa alımının birkaç hafta içinde mikrobiyota bileşimini önemli ölçüde etkilemesi sayılabilir. 6 haftanın sonunda hastalarının fekal dışkı örnekleri

tekrar alınıp *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* düzeylerine belirlenmiştir. Araştırmanın genel planı Şekil 2’de verilmiştir.



Şekil 2. Çalışmanın akış şeması

3.3.Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

3.3.1. Fekal dışkı örneği toplama ve analizi

Dışkı örnekleri steril ve hava geçirmeyen kapta toplandıktan hemen sonra DNA ekstraksiyonu tamamlanıncaya kadar -80 C'de saklanmıştır. Örneklerden DNA izolasyonu yapılırken QuickGene DNA tissue kit S (Kurabo) kullanılarak, belirtilen QuickGene DNA tissue kit S (Kurabo) kitinin standart protokolüne göre yapılmıştır. DNA ekstraksiyonuna 1.5 mL mikrosantrifüj tüpüne 200 mg dışkı örneği konuldu ve üzerine 1000 µl PBS (phosphate buffer saline) eklenerek başlandı. Homojenize hale gelmesi için tüpün içerisine 15mg 0.1 mmø cam boncuk + 10 tane 1.0 mmø zirkon boncuk eklendi. Homojen hale gelene kadar maksimum hızda vorteks (yaklaşık 60 saniye) ve kısa süreli spin yapıldı. Süpernatant'dan 52 µl alınıp yeni 1.5 mL mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı ve üzerine 250 µl MDT (doku lizis) çözeltisi ve 30 µl EDT (proteinaz K) eklendi. İnkübasyon (56°C' de 1 saat), 7000 g'de 3dk santrifüj işlemlerine tabi tutuldu. Santrifüj işleminden sonra 200 µl süpernant 1.5 mL mikrosantrifüj tüpüne alındı. Üzerine 180µl LDT (hücre Lizis) ekleyip kısa süreli vorteks yapıldı. İnkübasyon tekrar yapıldı (70°C' de 10dk) ve 240µl %99 soğuk etanol eklenip 15sn vorteks yapılarak tüm lizat Quick Gene kasetine aktarıldı. Cihaz çalıştırılarak 3 defa 750µl WDT (wash buffer) ile yıkama yapıldı. Üst kısım mikrosantrifüj tüplerinin olduğu tarafa alındı ve kaset üzerine 100µl CDT (elasyon buffer) eklendi. 5 dk oda sıcaklığında inkübasyon yapıldıktan sonra cihaz çalıştırıldı ve DNA aktarıldı. Ortalama 30-40 ng genomik DNA elde edilmiştir. (http://www.kurabo.co.jp/bio/biodocument/eng/QuickGene_Application_Data_DF_Genomic%20DNA%20Extraction%20from%20Bacteria.pdf, Erişim tarihi: 17 Aralık 2018).

Ekstrakte edilen DNA'ların kalite ve miktarları Colibri Microvolume Spectrometer (Titertek Berthold, Almanya) kullanılarak ölçülmüştür. DNA değerleri ve konsantrasyonlarına göre çalışmaya dahil edilmiştir.

Örneklerin sentetik olarak çoğaltılma, tespit ve miktar tayini için Rotor-Gene Q Realtime PCR cihazı kullanılmıştır. *Faecalibacterium prausnitzii* türünün miktar tayini için MutaPLATE® PCR Kit'i (Immundiagnostik AG, Almanya)

Faecalibacterium prausnitzii PCR Kit'i (R-BIOPHARM, Almanya) ve *Eubacterium rectale* miktar tayini için MutaPLATE® Eubacterium PCR Kit'i (Immundiagnostik AG, Almanya) kullanılmıştır. Kitlerin içinden çıkan protokollere göre PCR şartları ve flüoresan filtreleri belirlenerek cihaz çalıştırılmıştır. Çalışma sonrası grafikleri yorumlamak için kitin içinden çıkacak kopya sayıları bilinen standartlar kullanılmıştır. Curve Expert professional programı kullanılarak kopya sayısı geometrik hesaplama yapılarak hedefteki DNA'ların kopya sayıları belirlenmiştir.

3.3.2. Besin tüketim kayıtlarının değerlendirilmesi

Katılımcıların çalışma başında ve sonunda geriye dönük birer günlük besin tüketim kayıtları alınmış; enerji, makro ve mikro besin ögesi alımları BeBis programı ile hesaplanmıştır.

3.3.3. Biyokimyasal sonuçlarının değerlendirilmesi

Hastaların var olan biyokimyasal tahlillerden AST, ALT, glukoz, HDL, LDL, kolesterol, trigliserit, insülin sonuçları çalışmanın başında alınmıştır.

3.3.4. Antropometrik ölçümlerin saptanması ve değerlendirilmesi

Her NAFLD hastasının vücut ağırlığı, bel ve kalça çevresi çalışmanın başlangıcında ve sonunda ölçülmüştür. Boy uzunluğu, 0,1 cm'lik bir hassasiyete sahip bir stadiometre kullanılarak ayakkabı olmadan ölçülmüştür. Vücut ağırlığı, hafif giysilerle 0,1 kg hassasiyetle dijital baskül ile ölçülmüştür. Bel çevresi göbek deliği seviyesinde belirlenmiştir. Vücut ağırlığı ve boy uzunluğu standartlara uygun olarak ölçülmüş ve vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (cm) karesine bölünmesiyle Beden Kütle İndeksi (BKI) değeri hesaplanmıştır. BKI sonuçlarının değerlendirilmesinde DSÖ'nün sınıflandırılması kullanılmıştır (<http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>, Erişim tarihi: 10 Aralık 2018).

3.3.5. Beslenme programının düzenlenmesi

Alınması gereken günlük kalori miktarı, cinsiyet, yaş, ağırlık ve ağırlık su temel alınarak Harris Benedict formülü:

Erkekler için:

$$66,5 + (13,75 \times \text{Ağırlık (kg)}) + (5,003 \times \text{Boy (cm)}) - (6,775 \times \text{Yaş (yıl)})$$

Kadınlar için:

$6551 + (9,563 \times \text{Ağırlık (kg)}) + (1,85 \times \text{Boy (cm)}) - (4,676 \times \text{Yaş (yıl)})$ ile hesaplanmıştır (Harris ve Benedict, 1919).

Diyet yağları ile ilgili öneriler, toplam yağ enerjisinin toplam enerji alımının <% 30-% 35'ini, bunun da MUFA (toplam enerjinin $\geq$ %15) ve PUFA (toplam enerjinin $\geq$ %10) doymuş yağ asitleri (toplam enerjinin $\leq$ %7) önermektedir (Fan ve Cao, 2013). NAFLD hastalar yüksek yağ ve fruktoz içeren besinlerden kaçınılarak ve kompleks karbonhidratları içeren bir diyet programı oluşturulmuştur. NAFLD diyet ilkelerine uygun kişiye özel beslenme programının enerji, posa miktar ve içerikleri aşağıdaki gibidir (Tablo 1).

Tablo 1. NAFLD hastaları için kaloringin besin öğelerine göre yüzdelik dağılımı

Enerji	Harris benedict formülü Erkekler için: $66,5 + (13,75 \times \text{Ağırlık (kg)}) + (5,003 \times \text{Boy (cm)}) - (6,775 \times \text{Yaş (yıl)})$ Kadınlar için: $6551 + (9,563 \times \text{Ağırlık (kg)}) + (1,85 \times \text{Boy (cm)}) - (4,676 \times \text{Yaş (yıl)})$
Karbonhidrat	Toplam enerjinin %50-60
Protein	Toplam enerji ihtiyacının %15-20
Yağ	Toplam enerji ihtiyacının %30-35
MUFA	Toplam enerji ihtiyacının $\geq$ %15
PUFA	Toplam enerji ihtiyacının $\geq$ %10
Doymuş Yağ	Toplam enerji ihtiyacının $\leq$ %8-10
Posa	25-30 gr

Diyet müdahalesi alan gruba kişiye özgü bir enerji ile 0,5-1,0 kg / hafta ağırlık kaybı planlanmıştır. Katılımcılara porsiyon ölçüleri, değişimler, karaciğer için zararlı besinler, etiket okuma, mevsimine ve ayına uygun olarak yiyecekler gibi konularda beslenme eğitimi verilerek sağlıklı bir beslenme programı hazırlanmıştır. Katılımcılara, sebze 3 porsiyon ve meyve 2 porsiyon olacak şekilde ve posa tüketimini artırıcı bir diyet programı hazırlanmıştır. Katılımcılar haftalık kontrollere çağrılarak her ziyaretlerinde vücut ağırlığı, bel ve kalça çevresi ölçülmüştür.

3.4. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Elde edilen veriler PSPP 1.2.0 programında istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerde sayı, yüzde, ortalama ve alt-üst değer ile standart sapma değerine yer verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uyumu Kolmogorov Smirnov testi ile kontrol edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluk göstermesi koşulunda ki kare testi, bağımsız gruplarda iki örnek T-testi (Independent-Sample T-test), bağımlı gruplarda T-testi (Paired Sample T-testi) ve sürekli değişkenler için pearson

korelasyonu uygulanmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Katılımcıların Genel ve Klinik Özellikleri ile Beslenme Alışkanlıkları

Katılımcıların cinsiyet ve fibroz derecelerini gösteren Tablo 2’de diyet müdahalesi uygulanan grubun %57,1’ini kadın, %42,9’unu erkek oluşturmaktadır. Kontrol grubunda ise %47,1 kadın ve %52,9 erkek dahil edilerek çalışma yürütülmüştür. Her iki grupta da kadın ve erkek oranları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,536$). Katılımcıların fibroz dereceleri diyet müdahale grubunda F0-F2 %61,9, F2-F4 %38,1; kontrol grubunda F0-F2 %70,6, F2-F4 %29,4 bulunmuştur. Gruplar arasında fibroz dereceleri bakımından anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 2. Gruplara göre katılımcıların cinsiyet ve fibroz derecelerinin karşılaştırılması

	Diyet Müdahalesi Grubu		Kontrol Grubu		χ^2	p
	n	%	n	%		
Cinsiyet						
Kadın	12	57,1	8	47,1	0,383	0,536
Erkek	9	42,9	9	52,9		
Fibroz						
F0-F2	13	61,9	12	70,6	0,315	0,575
F2-F4	8	38,1	5	29,4		

ki kare testi

Tablo 3’de katılımcıların yaş ve antropometrik ölçümleri verilmiştir. Diyet müdahale grubunun yaş ortalaması $46,8 \pm 8,4$ yıl ve kontrol grubunun $42,9 \pm 7,6$ yıldır. Diyet müdahale grubunun ortalama vücut ağırlığı $92,6 \pm 13,9$ kg, boy uzunluğu $165,0 \pm 9,1$ cm, bel çevresi ortalaması $110,3 \pm 11,8$ cm, %81’i obez ve BKİ $33,9 \pm 5,2$ kg/m² ile obezite aralıklarında belirlenmiştir. Bel/kalça oranı $0,94 \pm 0,6$ ile riskli bulunmuştur. Kontrol grubunun vücut ağırlığı ortalaması $89,4 \pm 11,88$ kg, boy uzunluğu $165,2 \pm 11,1$ cm ve bel çevresi $106,5 \pm 8,4$ cm saptanmıştır. Bel/kalça oranı $0,94 \pm 0,5$ cm, %64,7’sinin obez ve BKİ $32,7 \pm 4,4$ kg/m² olduğu saptanmıştır. Antropometrik ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 3. Gruplara göre katılımcıların antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması

Antropometrik ölçümler	Diyet Müdahale Grubu	Kontrol Grubu	T	p
	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS		
Yaş (yıl)	46,8 $\pm$ 8,4	42,9 $\pm$ 7,6	1,479	0,148
Vücut ağırlığı (kg)	92,6 $\pm$ 13,9	89,4 $\pm$ 11,8	0,763	0,451
Boy uzunluğu (cm)	165,0 $\pm$ 9,1	165,2 $\pm$ 11,1	0,057	0,955
BKI (kg/m ²)	33,9 $\pm$ 5,2	32,7 $\pm$ 4,4	0,755	0,455
Bel çevresi (cm)	110,3 $\pm$ 11,8	106,5 $\pm$ 8,4	1,099	0,279
Kalça çevresi (cm)	115,2 $\pm$ 9,4	112,7 $\pm$ 5,9	0,985	0,331
Bel/kalça oranı	0,94 $\pm$ 0,6	0,94 $\pm$ 0,5	0,541	0,541

Independent- Samples t testi

Biyokimyasal parameterelerin bulunduğu Tablo 4'te; diyet müdahale grubunda glukoz 102,3 $\pm$ 13,7 mg/dL, AST 36,0 $\pm$ 11,5 mg/dL, HDL 45,5 $\pm$ 6,8 mg/dL, insülin 19,9 $\pm$ 4,2 μ IU/mL olarak referans aralıklarının içinde bulunmuştur. ALT 45,3 $\pm$ 23,8 U/L, trigliserit 157,1 $\pm$ 44,1 mg/dL, kolesterol 201,2 $\pm$ 19,9 mg/dL ve LDL 146,1 $\pm$ 33,3 mg/dL referans aralıklarının üstünde çıkmıştır. Kontrol grubunda glukoz 108,8 $\pm$ 18,1 mg/dL, AST 32,6 $\pm$ 13,4 mg/dL, HDL 45,5 $\pm$ 8,4 mg/dL, LDL 128,8 $\pm$ 24,7 mg/dL kolesterol 184,0 $\pm$ 49,6 mg/dL ve insülin 18,1 $\pm$ 5,3 μ IU/mL ile referans aralıklarının içinde bulunmuştur. ALT 44,0 $\pm$ 22,22 U/L, trigliserit 168,5 $\pm$ 92,6 mg/dL referans aralıklarının üstünde çıkmıştır. Gruplar arasında biyokimyasal parametreler bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4. Gruplara göre katılımcıların biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Biyokimyasal parametreler	Diyet Müdahale Grubu	Kontrol Grubu	t	p
	Ort ± SS	Ort ± SS		
Glukoz (mg/dL)	102,3 ± 13,7	108,8 ± 18,1	1,265	0,214
AST (U/L)	36,0 ± 11,5	32,6 ± 13,4	0,827	0,414
ALT (U/L)	45,3 ± 23,8	42,3 ± 20,8	0,412	0,683
Trigliserit (mg/dL)	157,1 ± 44,1	168,5 ± 92,6	0,499	0,621
HDL (mg/dL)	45,5 ± 6,8	45,5 ± 8,4	0,017	0,098
LDL (mg/dL)	146,1 ± 33,3	128,8 ± 24,7	1,782	0,083
Kolesterol (mg/dL)	201,2 ± 19,9	184,0 ± 49,6	1,455	0,154
İnsülin (µIU/mL)	19,9 ± 4,2	18,1 ± 5,3	1,139	0,262

Independent- Samples T testi

Katılımcıların beslenme alışkanlıklarını gösteren Tablo 5’de, diyet müdahale grubunun %38,1’i günde 2 ve 2’den daha az yemek yediğini, %61,9’u ise günde 3 ve daha fazla öğün tükettiklerini belirtmişlerdir. Kontrol grubunda ise bu oran sırasıyla %70,6 ve 29,4’tür. Diyet müdahale grubunun %19’u ve kontrol grubunun %47,1 öğün atladıklarını ve diyet müdahale grubunun %61,9’u kontrolün %70,6’sı herhangi bir ara öğün yapmadıklarını belirtmişlerdir. Öğün saatlerini düzenli olup olmadığı sorulduğunda diyet müdahale grubunun %71,4’ü ve kontrol grubunun %52,9’sinin öğün saatlerine uyum sağlayabildiklerini bulunmuştur. Katılımcılara su tüketme durumları sorulduğunda diyet müdahale grubunun %42,9’unun ve kontrolün %47,1’inin 8-12 bardak su içtiği belirlenmiştir. Bireylerin fast-food tüketim sıklığı her iki grupta da düşük bulunmuştur. Gruplar arasında beslenme alışkanlıkları açısından farklılık bulunmamıştır.

Sigara ve alkol tüketme durumlarına bakıldığında; diyet müdahale grubunun %85,7’si ve kontrolün 76,5’i sigara ve gruplar alkol kullanmamaktadır. Fiziksel aktivite veya düzenli egzersiz yapma durumları her iki grup içinde oldukça düşüktür. Sigara ve alkol tüketme durumları ile fiziksel aktivite yapma durumları bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur.

Tablo 5. Gruplara göre katılımcıların beslenme alışkanlıklarının karşılaştırılması

Beslenme Alışkanlıkları	Diyet Müdahale Grubu		Kontrol Grubu		χ^2	p
	N	%	N	%		
Öğün sıklığı						
≤2	8	38,1	12	70,6	3,979	0,058
≥3	13	61,9	5	29,4		
Öğün Atlama						
Evet	4	19	8	47,1	4,318	0,115
Hayır	11	52,4	4	23,5		
Bazen	6	28,6	5	29,4		
Ara Öğün						
Evet	8	38	5	29,4	0,315	0,575
Hayır	13	61,9	12	70,6		
Öğün Saatleri						
Düzenli	15	71,4	9	52,9	1,380	0,240
Düzensiz	6	28,6	8	47,1		
Su İçme (bardak)						
<8	8	38,1	8	47,1	1,454	0,483
8-12	9	42,9	8	47,1		
>12	4	19,0	1	5,9		
Fast-Food Tüketimi						
Hiç	12	57,1	9	52,9	1,524	0,467
2 Ayda 1	3	14,3	5	29,4		
Ayda 1	6	28,6	3	17,6		
Sigara Kullanım Durumu						
Evet	3	14,3	4	23,5	0,534	0,465
Hayır	18	85,7	13	76,5		
Alkol Kullanım Durumu						
Evet	0	0,0	0	0,0	-	-
Hayır	21	100	17	100		
Egzersiz Durumu						
Evet	1	4,8	0	0,0	0,831	0,362
Hayır	20	95,2	17	100		

Ki kare testi

4.2. Katılımcıların Başlangıç Besin Ögesi Alımları ve Bakteri Miktarları

Katılımcıların çalışmanın başında alınan 1 günlük besin enerji ve makro besin ögeleri alımının gösterildiği Tablo 6’da, enerji ortalaması diyet müdahale grubunda $1466,7 \pm 451,2$ kkal, karbonhidrat toplam enerjinin (TE) $\%42,7 \pm 7,7$, protein TE’nin $\%18,2 \pm 4,4$ ve yağ TE’nin $\%38,9 \pm 6,7$ olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda enerji $1382,3 \pm 321,5$ kkal, karbonhidrat TE’nin $\%44,7 \pm 12,7$, protein TE’nin $\%17,5 \pm 4,2$ ve yağ TE’nin $\%37,6 \pm 10,8$ ’dir. Diyet müdahale ve kontrol grupları için yağ yüzdesi ve doymuş yağ referans değerinin üstünde ve karbonhidrat yüzdesi referans değerlerinin altındadır. Diyet müdahale grubunda MUFA $24,9 \pm 11,33$ g, PUFA $11,2 \pm 7,3$ g, posa $19,7 \pm 9,4$ g bulunmuştur. İki grubunda, MUFA, PUFA, omega 6, posa, çözünür ve çözünmez posa referans değerlerinin altında olduğu belirlenmiştir.

Katılımcıların gruplar arasında vitamin ortalamaları vitamin A, vitamin E, D, B₁₂, B₆ ve C vitamini bakımından farklılık bulunmamıştır. E, D, B₆ vitaminleri her iki grupta, C vitamini ise kontrol grubunda referans değerinin altında olduğu saptanmıştır. Demir, çinko, fosfor ve potasyum ve sodyum mineralleri bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir. Demir ve çinko hem diyet hem de kontrol gruplarında, potasyum sadece kontrol grubunda referans aralıklarının altında olduğu tespit edilmiştir. Sodyum her iki grupta referans aralıklarının üstünde olduğu belirlenmiştir.

Tablo 6. Gruplara göre katılımcıların bir günlük enerji, makro ve mikro besin ögesi alımlarının karşılaştırılması

Enerji ve besin öğeleri	Diyet Müdahale Grubu	Kontrol Grubu	Referans	t	p
	Ort ± SS	Ort ± SS			
Enerji (kkal)	1466,7 ± 451,2	1382,3 ± 321,5	2000-2500	0,649	0,521
Makro besin öğeleri					
Karbonhidrat (g)	217,7 ± 106,9	206,6 ± 74,2		-0,050	0,960
Karbonhidrat (TE %)	42,7 ± 7,7	44,7 ± 12,7	%50-60	-0,581	0,565
Protein (g)	65,0 ± 23,0	58,0 ± 12,5		1,105	0,277
Protein (TE %)	18,2 ± 4,4	17,5 ± 4,2	%15-20	0,456	0,651
Yağ (g)	64,8 ± 24,3	58,1 ± 22,2		0,867	0,392
Yağ (TE %)	38,9 ± 6,7	37,6 ± 10,8	%30-35	0,439	0,663
Doymuş Yağ A. (g)	24,3 ± 10,4	20,6 ± 6,5	%8-10	1,282	0,208
MUFA (g)	24,9 ± 11,33	22,3 ± 13,0	%15	0,660	0,513
PUFA (g)	11,2 ± 7,3	11,4 ± 7,9	%10	-0,094	0,925
Omega 3 (mg)	1,4 ± 1,4	1,7 ± 1,8	1.1-1.6	-0,599	0,533
Omega 6 (mg)	9,3 ± 5,9	8,7 ± 7,5	12-17	0,291	0,773
Posa (g)	19,7 ± 9,4	19,2 ± 10,4	25-30	0,142	0,888
Çözünür Posa (g)	5,9 ± 3,2	5,6 ± 3,0		0,264	0,793
Çözünmez Posa (g)	13,6 ± 6,8	13,2 ± 7,8		0,181	0,857
Fruktoz (g)	9,25 ± 5,7	10,36 ± 7,07	<50	-0,534	0,597

Tablo 6. Gruplara göre katılımcıların bir günlük enerji, makro ve mikro besin ögesi alımlarının karşılaştırılması (devam)

Enerji ve besin öğeleri	Diyet Müdahale Grubu	Kontrol Grubu	Referans	T	p
	Ort ± SS	Ort ± SS			
Vitaminler					
A vitamini (mcg)	890,0 ± 3701,0	894,4 ± 1574,7	800-1000	-0,456	0,750
E vitamini (mg)	10,2 ± 6,0	8,9 ± 9,4	15	0,515	0,610
D vitamini (mcg)	2,0 ± 1,5	1,2 ± 0,5	10	0,193	0,848
B ₁₂ vitamini (mcg)	2,6 ± 0,5	2,4 ± 0,3	2,4	1,856	0,072
B ₆ vitamini (mg)	1,0 ± 0,5	1,0 ± 0,5	1,3	0,048	0,962
C vitamini (mg)	93,3 ± 88,7	63,0 ± 38,6	75-90	1,307	0,199
Mineraller					
Çinko (mg)	8,7 ± 3,2	8,1 ± 1,8	10-15	0,757	0,454
Fosfor (mg)	1085,6 ± 392,6	965,17 ± 199,4	800	1,149	0,258
Demir (mg)	8,5 ± 4,1	7,4 ± 2,2	10-18	0,981	0,333
Potasyum (mg)	2058 ± 1015,2	1835 ± 603,6	2000-4000	0,796	0,431
Sodyum (mg)	3317,1 ± 835,5	2877, 1 ± 882,4	1500-2500	1,021	0,314

Tablo 7’de gruplara göre *E. rectale* ve *F. prausnitzii* bakteri miktar ortalamalarının enerji, yaş, ağırlık ve BKI ile ilişkileri incelenmiştir. *E. rectale* başlangıç miktarı ile enerji alımı arasında pozitif yönde ve orta düzeyde bir ilişki saptanmış; enerji alımının artıkça *E. rectale* yoğunluğunda arttığı veya enerji alımı azaldıkça *E. rectale* yoğunluğunun azaldığını göstermektedir ($p=0,034$; $r=0,620$). Yaş, ağırlık, BKI ile *E. rectale* ve *F. prausnitzii* bakteri miktarları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 7. Gruplara göre başlangıç bakteri miktar ortalamalarının enerji, yaş, ağırlık ve BKI ile ilişkileri

	Yaş (yıl)		Ağırlık (kg)		BKI (kg/m ²)		Enerji (kcal)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Diyet Müdahale Grubu								
<i>F. prausnitzii</i>	-0,098	0,673	0,034	0,885	0,180	0,435	0,406	0,680
<i>E. rectale</i>	-0,266	0,243	0,076	0,743	0,290	0,202	0,620	0,034*
Kontrol Grubu								
<i>F. prausnitzii</i>	-0,260	0,818	0,032	0,904	0,106	0,685	0,251	0,331
<i>E. rectale</i>	0,308	0,246	-0,402	0,123	-0,147	0,588	-0,200	0,457

* $p<0,05$

Pearson korelasyonu

Tablo 8’de gruplara göre *E. rectale* ve *F. prausnitzii* bakteri miktar ortalamalarının fruktoz, posa, omega 3 ve MUFA miktarları ile ilişkileri incelenmiştir. *E. rectale* ve *F. prausnitzii* bakterileri ile fruktoz, posa, omega 3 ve MUFA miktarları arasında ilişki bulunamamıştır. Ayrıca bakteri miktarları ile kolesterol, omega 6 ve PUFA miktarları arasında da anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 8. Gruplara göre başlangıç bakteri miktar ortalamalarının fruktoz, posa, omega 3 ve MUFA ile ilişkileri

	Fruktoz (g)		Posa (g)		Omega 3 (g)		MUFA (g)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Diyet Müdahale Grubu								
<i>F. prausnitzii</i>	-0,059	0,798	-0,154	0,505	-0,166	0,473	0,187	0,417
<i>E. rectale</i>	0,102	0,661	0,021	0,927	-0,213	0,355	0,417	0,060
Kontrol Grubu								
<i>F. prausnitzii</i>	-0,187	0,472	0,044	0,868	0,370	0,143	-0,087	0,741
<i>E. rectale</i>	0,072	0,790	-0,236	0,379	0,385	0,141	0,376	0,151

Pearson korelasyonu

Tablo 9’da gruplara göre öğün sayısı (≤ 2 ve ≥ 3) ve bakteri yoğunlukları karşılaştırılmış, gruplar arası anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 9. Gruplara göre öğün sayısı ve bakteri yoğunluğunun karşılaştırılması

	Diyet Müdahale Grubu Ort ± SS	Kontrol Grubu Ort ± SS	t	p
Öğün Sayısı ≤ 2				
<i>F. prausnitzii</i>	15,9 ± 0,5	16,4 ± 1,3	-1,032	0,316
<i>E. rectale</i>	17,8 ± 1,5	18,7 ± 1,6	-1,216	0,241
Öğün Sayısı ≥ 3				
<i>F. prausnitzii</i>	16,5 ± 1,7	15,2 ± 0,7	0,138	0,051
<i>E. rectale</i>	18,5 ± 2,3	18,6 ± 1,9	-0,124	0,896

two-sample t test

4.3. Katılımcıların 6 Hafta Sonraki Besin Ögesi Alımları ve Bakteri Miktarları

Diyet müdahale ve kontrol gruplarının 6 hafta sonundaki enerji ve makrobesin öğelerinin karşılaştırıldığı Tablo 10’da enerji, karbonhidrat, protein, yağ, MUFA, PUFA ve omega 6 ortalamaları bakımından anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir. Diyet müdahalesi ve kontrol grubu arasında doymuş yağ asitleri, omega 3, posa, çözünür posa, çözünmez posa ve fruktoz ortalamaları bakımından anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Diyet müdahale grubunda doymuş yağ asitleri $18,4 \pm 4,0$ g ve kontrol $22,2 \pm 7,2$ g’dir ($p=0,045$). Diyet müdahale grubunda omega 3 $2,2 \pm 1,6$ mg ve kontrol grubunda $1,2 \pm 0,9$ mgdir ($p=0,047$). Diyet müdahale grubunda posa $32,3$

$\pm 5,3$ g ve kontrol grubunda $20,0 \pm 8,8$ g olarak bulunmuştur ($p=0,000$). Çözünür posa bakımından diyet müdahale grubu $8,0 \pm 2,6$ g ve kontrol grubunda $6,05 \pm 2,8$ g'dır ($p=0,038$). Çözünmez posa diyet müdahale grubunda $22,1 \pm 3,4$ g ve kontrolde $13,4 \pm 6,8$ g'dır ($p=0,000$). Fruktoz ortalaması diyet müdahale grubunda $18,9 \pm 9,4$ g ve kontrol grubunda $10,6 \pm 6,5$ g olarak bulunmuştur ($p=0,004$). Diyet müdahalesi ve kontrol gruplarının 6 hafta sonundaki vitamin ve mineral ortalamalarının karşılaştırıldığında E, C vitamini ve demir, potasyum minerallerinin diyet müdahale grubunda yüksek olduğu bulunmuş ve gruplara arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0,05$).



Tablo 10. Gruplara göre katılımcıların 6 hafta sonraki enerji, makrobesin ve mikro besin öğelerinin karşılaştırılması

Enerji ve besin öğeleri	Diyet Müdahale Grubu	Kontrol Grubu	Referans	t	p
	Ort ± SS	Ort ± SS			
Enerji (kkal)	1432,3 ± 159,3	1440,2 ± 286,3	2000-2500	0,096	0,824
Makro besin öğeleri					
Karbonhidrat (g)	160,8 ± 21,8	155,4 ± 49,1		1,175	0,077
Karbonhidrat (TE%)	50,9 ± 9,8	48,4 ± 5,2	%50-60	1,211	0,069
Protein (g)	63,3 ± 10,8	65,1 ± 13,7		-1,980	0,061
Protein (TE%)	15,2 ± 2,8	16,0 ± 9,6	%15-20	-1,905	0,057
Yağ (g)	60,10 ± 12,5	63,2 ± 23,8		-1,160	0,078
Yağ (TE%)	33,9 ± 5,6	35,6 ± 8,3	%30-35	-1,230	0,077
Doymuş Yağ A. (g)	18,4 ± 4,0	22,2 ± 7,2	%8-10	-2,080	0,045*
MUFA	25,2 ± 8,0	21,4 ± 8,5	%15	1,406	0,168
PUFA	10,7 ± 3,1	11,0 ± 7,6	%10	-0,136	0,893
Omega 3 (mg)	2,2 ± 1,6	1,2 ± 0,9	1.1-1.6	2,062	0,047*
Omega 6 (mg)	8,1 ± 2,4	1,8 ± 0,9	12-17	-0,448	0,657
Posa (g)	32,3 ± 5,3	20,0 ± 8,8	25-30	5,273	0,000*
Çözünür Posa	8,0 ± 2,6	6,05 ± 2,8		2,175	0,038*
Çözünmez Posa	22,1 ± 3,4	13,4 ± 6,8		5,066	0,000*
Fruktoz	18,9 ± 9,4	10,6 ± 6,5	<50	3,057	0,004*

Tablo 10. Gruplara göre katılımcıların 6 hafta sonraki enerji, makro ve mikro besin öğelerinin karşılaştırılması (devam)

Enerji ve besin öğeleri	Diyet Müdahale Grubu	Kontrol Grubu	Referans	t	p
	Ort ± SS	Ort ± SS			
Vitaminler					
A vitamini (mcg)	908,0 ± 3401,0	899,7 ± 2574,7	800-1000	1,765	0,083
E vitamini (mg)	14,1 ± 3,8	8,8 ± 6,6	15	3,055	0,004*
D vitamini (mcg)	5,01 ± 7,3	1,5 ± 0,9	10	1,921	0,063
B ₁₂ vitamini (mcg)	1,7 ± 0,2	1,9 ± 0,7	2,4	1,896	0,078
B ₆ vitamini (mg)	1,7 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,3	2,096	0,058
C vitamini (mg)	209,0 ± 99,9	65,0 ± 32,7	75-90	5,681	0,000*
Mineraller					
Çinko (mg)	9,7 ± 1,7	9,4 ± 2,2	10-15	0,398	0,693
Fosfor (mg)	1371, 8 ± 242, 2	1189 ± 197,9	800	1,876	0,072
Demir (mg)	12,05 ± 2,8	8,1 ± 1,7	10-18	3,401	0,002*
Potasyum (mg)	3053,4 ± 612,2	1982,0 ± 475,3	2000-4000	5,891	0,000*
Sodyum (mg)	3331, 7 ± 835,5	3174 ± 935,6	1500-2500	0,543	0,595

Tablo 11’de gruplara göre 6 hafta sonraki *E. rectale* ve *F. prausnitzii* bakteri miktar ortalamaları ile enerji, yaş, ağırlık ve BKİ ilişkileri incelenmiştir. Her iki grupta da, yaş, ağırlık, BKİ ve enerji ile *E. rectale* ve *F. prausnitzii* bakteri miktar ortalamaları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 11. Gruplara göre 6 hafta sonundaki bakteri miktar ortalamalarının enerji, yaş, ağırlık ve BKİ ile ilişkileri

	Yaş (yıl)		Ağırlık (kg)		BKİ (kg/m ²)		Enerji (kcal)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Diyet Müdahale Grubu								
<i>F. prausnitzii</i>	0,305	0,179	0,025	0,916	-0,070	0,763	-0,039	0,866
<i>E. rectale</i>	0,054	0,815	-0,173	0,452	0,144	0,535	-0,126	0,585
Kontrol Grubu								
<i>F. prausnitzii</i>	-0,073	0,782	-0,199	0,445	0,068	0,795	0,434	0,082
<i>E. rectale</i>	-0,158	0,560	0,240	0,370	-0,193	0,474	0,378	0,149

Pearson korelasyonu

Tablo 12’de gruplara göre 6 hafta sonraki *E. rectale* ve *F. prausnitzii* bakteri miktar ortalamaları ile fruktoz, posa, omega 3 ve MUFA miktarlarının ilişkileri incelenmiştir. *E. rectale* ve *F. prausnitzii* bakterileri ile fruktoz, posa, omega 3 ve MUFA miktarları arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 12. Gruplara göre 6 hafta sonundaki bakteri miktar ortalamalarının fruktoz, posa, omega 3 ve MUFA ile ilişkileri

	Fruktoz (g)		Posa (g)		Omega 3 (g)		MUFA (g)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Diyet Müdahale Grubu								
<i>F. prausnitzii</i>	-0,013	0,956	0,230	0,316	0,047	0,841	0,275	0,277
<i>E. rectale</i>	0,125	0,588	0,029	0,901	-0,329	0,145	0,059	0,799
Kontrol Grubu								
<i>F. prausnitzii</i>	0,283	0,271	0,206	0,428	-0,117	0,655	-0,053	0,839
<i>E. rectale</i>	0,191	0,478	0,222	0,408	0,085	0,754	0,354	0,179

Pearson korelasyonu

4.4. Katılımcıların Başlangıç ve Müdahale Sonrası Bazı Antropometrik Ölçüm, Besin Ögesi ve Bakteri Miktar Değişimlerinin Değerlendirilmesi

Tablo 13'te diyet müdahale ve kontrol gruplarının başlangıç ve 6 hafta sonundaki ağırlık, bel çevresi ve BKİ ortalamaları verilmiştir. Diyet müdahale grubunda $92,6 \pm 13,9$ kg ilk ağırlık ve $88,6 \pm 13,9$ kg 6 hafta sonraki ağırlıklarının ortalamaları arasında önemli derecede fark bulunmuştur ($p=0,000$). Bel çevresine başlangıçta $110,3 \pm 11,8$ cm 6 hafta sonunda $108,5 \pm 11,5$ cm düşmüştür. Başlangıç ve son bel çevresi ortalamaları arasında önemli derecede fark saptanmıştır ($p=0,000$). BKİ başlangıçta $33,9 \pm 5,0$ kg/m² ve 6 hafta sonunda $32,4 \pm 5,1$ kg/m² belirlenmiştir. Başlangıç ve son BKİ ortalamaları arasında önemli derecede bir fark vardır ($p=0,000$). Kontrol grubunda ise başlangıç ve 6 hafta sonraki ağırlık, bel çevresi ve BKİ ortalamaları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 13. Diyet müdahale ve kontrol grubunun başlangıç ve 6 hafta sonraki ağırlık, bel çevresi ve BKİ karşılaştırılması

	Ağırlık (kg)				Bel çevresi (cm)				BKİ (kg/m ²)			
	Başlangıç	6 hafta sonra	t	p	Başlangıç	6 hafta sonra	t	p	Başlangıç	6 hafta sonra	t	p
Diyet müdahale Grubu	92,6 ± 13,9	88,6 ± 13,9	13,663	0,000*	110,3 ± 11,8	108,5 ± 11,5	4,220	0,000*	33,9 ± 5,0	32,4 ± 5,1	8,771	0,000*
Kontrol grubu	89,4 ± 11,8	89,4 ± 11,1	0,000	1,000	106,5 ± 8,4	106,4 ± 8,2	0,765	0,455	32,7 ± 4,4	32,8 ± 4,6	-0,765	0,455

p<0,000; paired t testi

Diyet müdahale ve kontrol grubunda başlangıç ve 6 hafta sonraki karbonhidrat, protein ve yağ yüzdelere göre karşılaştırıldığı Tablo 14'te; diyet müdahale ve kontrol grupları ile yağ ve protein yüzde değişimleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Diyet müdahale grubu başlangıç ve 6 hafta sonraki karbonhidrat yüzdeleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p=0,023$).

Tablo 15'de diyet müdahale ve kontrol grubunda fruktoz, posa ve MUFA'nın başlangıç ve 6 hafta sonraki alımlarına göre karşılaştırıldığında; diyet müdahale grubunda başlangıç ve 6 hafta sonraki fruktoz ve posa alımları arasında anlamlı bir fark saptanmıştır (sırasıyla $p=0,023$; $p=0,000$). Fruktoz ve posa alımları 6 hafta sonunda artış göstermiştir. Kontrol grubunda ise başlangıç ve 6 hafta sonra fruktoz, posa ve MUFA alımları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,005$).

Tablo 14. Diyet müdahale ve kontrol grubunun başlangıç ve 6 hafta sonraki karbonhidrat, protein ve yağ yüzdelerine göre karşılaştırılması

	Karbonhidrat (%)				Protein (%)				Yağ (%)			
	Başlangıç	6 hafta sonra	t	P	Başlangıç	6 hafta sonra	t	p	Başlangıç	6 hafta sonra	t	p
Diyet müdahale grubu	42,7 ± 7,7	50,9 ± 9,8	-3,502	0,023*	18,2 ± 4,4	15,2 ± 2,8	0,701	0,491	38,9 ± 6,7	33,9 ± 5,6	2,630	0,059
Kontrol grubu	44,7 ± 12,7	48,4 ± 5,2	-2,520	0,068	17,5 ± 4,2	16,0 ± 9,6	1,533	0,102	37,6 ± 10,8	35,6 ± 8,3	1,768	0,087

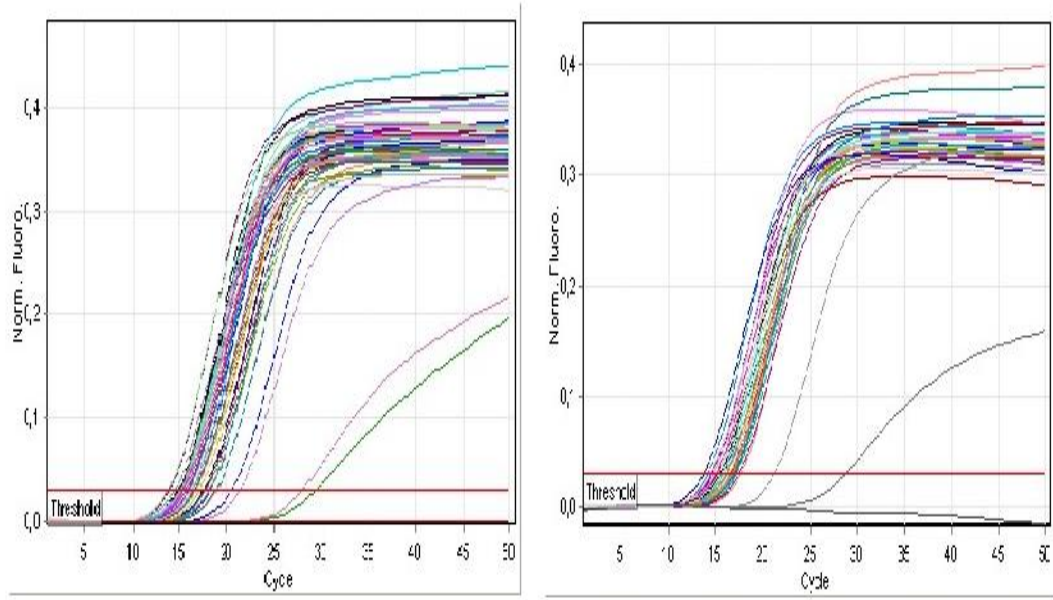
p<0,05; paired t testi

Tablo 15. Diyet müdahale ve kontrol grubunun fruktoz, posa ve MUFA'nın başlangıç ve 6 hafta sonraki alımlarına göre karşılaştırılması

	Fruktoz				Posa				MUFA			
	Başlangıç	6 hafta sonra	t	P	Başlangıç	6 hafta sonra	t	p	Başlangıç	6 hafta sonra	T	p
Diyet müdahale grubu	9,2 ± 5,7	18,9 ± 9,4	- 3,620	0,02*	19,7 ± 9,4	32,3 ± 5,3	-7,120	0,000*	24,9 ± 11,3	25,2 ± 8,1	-0,105	0,917
Kontrol grubu	10,3 ± 7,0	10,6 ± 6,5	0,256	0,801	19,2 ± 10,4	20,0 ± 8,8	-0,877	0,393	22,2 ± 13,0	21,4 ± 8,5	0,562	0,582

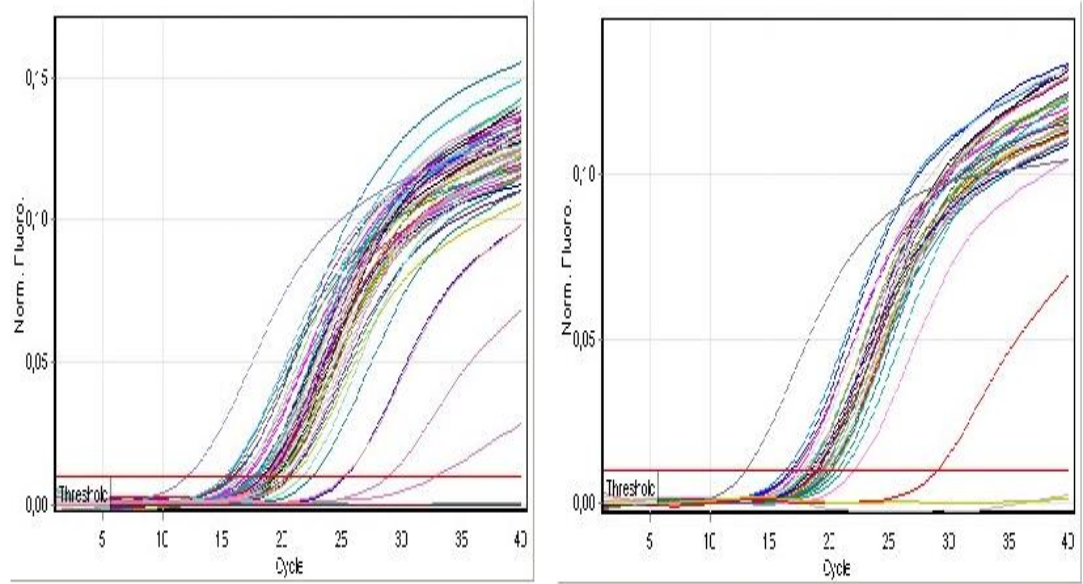
p<0,05; p<0,000 paired t testi

F. praustnitzii için negatif kontrol, $2 \cdot 10^2$, $2 \cdot 10^4$, $2 \cdot 10^6$ (mastermiks) kitlerin referans değerlerine göre NAFLD hastalarının bakteri miktarları şekil 3’de verilmiştir.



Şekil 3. *F. praustnitzii* bakterisinin başlangıç ve 6 hafta sonraki miktar değişimleri

E. rectale için negatif kontrol, $2 \cdot 10^2$, $2 \cdot 10^4$, $2 \cdot 10^6$ (mastermiks) kitlerin referans değerlerine göre NAFLD hastalarının bakteri miktarları şekil 4’de verilmiştir



Şekil 4. *E. rectale* bakterisinin başlangıç ve 6 hafta sonraki miktar değişimleri

Bütirat üreten bakteriler olan *Facelibacterium prausnitzii* ve *Eubacterium rectalenin* başlangıç ve başlangıçtan 6 hafta sonraki değişimleri ve grupların kendi ve birbirleri arasındaki farklılığı Tablo 16’da verilmiştir. Diyet müdahale grubunun *Faecalibacterium prausnitzii* için başlangıç $16,34 \pm 1,44 \log_{10} \text{CFU/g/dışkı}$ ve 6 hafta sonraki $16,19 \pm 1,0 \log_{10} \text{CFU/g/dışkı}$ ortalama değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,70$). Kontrol grubunda *F. prausnitzii* ortalaması başlangıçta $16,13 \pm 1,3 \log_{10} \text{CFU/g/dışkı}$ ve 6 hafta sonra $15,66 \pm 1,2 \log_{10} \text{CFU/g/dışkı}$ bulunmuştur ve başlangıç ile 6 hafta sonraki düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Diyet müdahale ve kontrol gruplarının başlangıç ($p=0,65$) ve 6 hafta sonra ($p=0,64$) *F. Prausnitzii* miktarı karşılaştırıldığında ortalamalar arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır.

*Eubacterium rectale*ye bakıldığında diyet müdahale grubunda başlangıç $18,28 \pm 2,05 \log_{10} \text{CFU/g/dışkı}$ ve 6 hafta sonunda $19,73 \pm 1,85 \log_{10} \text{CFU/g/dışkı}$ olarak bulunmuştur ve başlangıç ve sonraki ortalamaları arasında anlamlı derecede bir fark bulunmuştur ($p=0,008$). Diyet müdahale grubunda, 6 haftalık diyet uygulanması *E.*

Rectale miktarında artış göstermiştir. Kontrol grubunda *E. Rectale* ortalaması başlangıçta $18,73 \pm 1,66 \log_{10} \text{CFU/g/dışkı}$ ve 6 hafta sonra $18,45 \pm 1,66 \log_{10} \text{CFU/g/dışkı}$ bulunmuştur ve başlangıç ile 6 hafta sonraki düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,55$). *E. Rectale* yoğunluk ortalamaları diyet müdahale ve kontrol gruplarına göre karşılaştırıldığında başlangıç düzeylerinde ($p=0,482$) anlamlı bir fark olmadığı ve 6 hafta sonraki bakteri yoğunluklarının ortalamaları karşılaştırıldığında ise anlamlı derecede bir fark olduğu saptanmıştır ($p=0,023$).

Tablo 16. Gruplara göre *Facelibacterium prausnitzii* ve *Eubacterium rectale* miktarlarının başlangıç ve 6 hafta sonraki değişiklikleri

	Diyet Müdahale Grubu	Kontrol Grubu	t	p**
	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS		
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>				
Başlangıç	16,3 $\pm$ 1,4	16,1 $\pm$ 1,3	0,471	0,652
6 hafta sonra	16,1 $\pm$ 1,0	15,6 $\pm$ 1,2	1,441	0,158
p*	0,707	0,128		
<i>Eubacterium rectale</i>				
Başlangıç	18,2 $\pm$ 2,0	18,7 $\pm$ 1,6	-0,711	0,482
6 hafta sonra	19,7 $\pm$ 1,8	18,4 $\pm$ 1,4	2,292	0,023**
p*	0,008*	0,552		

p<0,05 p* paired sample t test, p** two-sample t test

Fibroz derecelerine göre bakteri miktarları karşılaştırıldığı Tablo 17’de; diyet müdahale grubunda F0-F2 fibrozis için *F. Prausnitzii* başlangıç $16,0 \pm 1,0 \log_{10} \text{CFU/g/dışkı}$ ve 6 hafta sonra $16,3 \pm 1,1 \log_{10} \text{CFU/g/dışkı}$ saptanmıştır. Diyet müdahale grubunda F2-F4 fibrozis için *F. Prausnitzii* başlangıç $16,8 \pm 1,1 \log_{10} \text{CFU/g/dışkı}$ ve 6 hafta sonra $15,9 \pm 0,9 \log_{10} \text{CFU/g/dışkı}$ tespit edilmiştir. Diyet müdahale ve kontrol grubunda *F. Prausnitzii* başlangıç ve 6 hafta sonraki yoğunlukları ile fibrozis dereceleri arasında anlamlı bir fark belirlenmemiştir.

Tablo 17. Fibroz derecesine göre *F. prausnitzii* bakterisinin başlangıç ve 6 hafta sonraki yoğunluklarının karşılaştırılması

Fibroz derece	F0-F2 Ort ± SS	F2-F4 Ort ± SS	t	p**
Diyet				
Müdahalesi Grubu				
<i>F. prausnitzii</i> (başlangıç)	16,0 ± 1,0	16,8 ± 1,9	-1,159	0,261
<i>F. prausnitzii</i> (6 hafta sonra)	16,3 ± 1,1	15,9 ± 0,9	0,688	0,500
p*	0,464	0,384		
Kontrol Grubu				
<i>F. prausnitzii</i> (başlangıç)	15,9 ± 1,3	16,6 ± 1,1	-1,102	0,288
<i>F. prausnitzii</i> (6 hafta sonra)	15,4 ± 1,2	16,1 ± 1,0	-1, 079	0,298
p*	0,214	0,456		

p* paired sample t test, p** two-sample t test

Fibroz derecelerine göre bakteri miktarları karşılaştırıldığı Tablo 18’de; diyet müdahale grubunda F0-F2 fibrozis için *E. rectale* başlangıç $17,8 \pm 1,5 \log_{10}$ CFU/g/dışkı ve 6 hafta sonra $19,0 \pm 1,3 \log_{10}$ CFU/g/dışkı saptanmıştır. Diyet müdahale grubunda F0-F2 derecesine göre *E. rectale* başlangıç ve 6 hafta sonraki yoğunlukları arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,039$).

Tablo 18. Fibroz derecesine göre *E. rectale* bakterisinin başlangıç ve 6 hafta sonraki yoğunluklarının karşılaştırılması

Fibroz derece	F0-F2 Ort ± SS	F2-F4 Ort ± SS	t	p**
Diyet				
Müdahalesi Grubu				
<i>E. rectale</i> (başlangıç)	17, 8 ± 1,5	19,0 ± 2,6	-1,348	0,193
<i>E. rectale</i> (6 hafta sonra)	19,0 ± 1,3	20,8 ± 2,1	-2,081	0,063
p*	0,039*	0,120		
Kontrol Grubu				
<i>E. rectale</i> (başlangıç)	18,4 ± 1,6	19,4 ± 1,6	-1,038	0,317
<i>E. rectale</i> (6 hafta sonra)	18,3 ± 1,5	18,6 ± 0,9	-0, 282	0,782
p*	0,860	0,519		

p<0,05 p* paired sample t test, p** two-sample t

Tablo 19’da ağırlık kaybı, bel çevresi ve BKİ farkının E. rectale ve P. prausnitzii yoğunlukları ile ilişkisi verilmiştir. Her iki grupta da ağırlık kaybı, bel çevresi ve BKİ farkları ile E. rectale ve P. prausnitzii yoğunlukları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 19. Ağırlık kaybı, bel çevresi ve BKİ farkının E. rectale ve P. prausnitzii bakterilerinin yoğunlukları ile ilişkisi

	Ağırlık (kg)		Bel çevresi (cm)		BKİ (kg/m ²)	
	r	p	r	p	r	p
Diyet Müdahale Grubu						
<i>F. prausnitzii</i>	0,248	0,278	-0,104	0,653	0,071	0,759
<i>E. rectale</i>	0,124	0,592	-0,104	0,654	-0,147	0,549
Kontrol Grubu						
<i>F. prausnitzii</i>	-0,121	0,644	0,108	0,681	-0,056	0,830
<i>E. rectale</i>	-0,410	0,115	0,239	0,372	-0,162	0,549

Pearson korelasyonu

Tablo 20’de enerji, karbonhidrat, protein ve yağ yüzdeleri, posa, fruktoz ve MUFA başlangıç ve 6 hafta sonraki tüketim farklarının E. rectale ve P. prausnitzii yoğunlukları ile ilişkisine bakılmıştır. Her iki grupta da Enerji, karbonhidrat, protein ve yağ yüzdeleri, posa, fruktoz ve MUFA başlangıç ve 6 hafta sonraki tüketim farkları ile E. rectale ve P. prausnitzii yoğunlukları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,005$).

Tablo 20. Enerji, karbonhidrat, protein ve yağ yüzdeleri, posa, fruktoz ve MUFA başlangıç ve 6 hafta sonraki tüketim farklarının E. rectale ve P. prausnitzii yoğunlukları ile ilişkisi

	Enerji (kkal)		Karbonhidrat (%)		Protein (%)		Yağ (%)		Posa		Fruktoz		MUFA	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Diyet müdahale grubu														
<i>F. prausnitzii</i>	0,230	0,315	-0,338	0,134	-0,107	0,645	0,373	0,096	0,071	0,760	-0,100	0,668	0,413	0,063
<i>E. rectale</i>	0,192	0,404	0,111	0,631	0,269	0,238	-0,231	0,337	-0,006	0,978	-0,052	0,824	-0,127	0,584
Kontrol grubu														
<i>F. prausnitzii</i>	-0,107	0,683	-0,025	0,923	0,286	0,266	-0,109	0,677	-0,279	0,279	-0,169	0,516	-0,172	0,509
<i>E. rectale</i>	0,048	0,859	0,445	0,084	-0,348	0,090	-0,257	0,337	0,520	0,065	0,478	0,061	0,214	0,426

Pearson korelasyonu

5. TARTIŞMA

Karaciğer hastalıklarından biri olan NAFLD hastaların bireylere göre bağırsak mikrobiyotasında bulunduğu belirtilen *F. prausnitzii* ve *E. rectale* daha düşük olduğu ve bu nedenle diyet müdahalesi ile değişimlerinin saptanması amacı ile planlanmıştır.

Karaciğer hastalıkları yaş ile beraber artış göstermektedir. Yapılan bu çalışmada 45,10±8,24 yıl dolduğu bulunmuş ve karaciğer yağlanmasında 40-50 yaşları arasında prevelansının artış gösterdiği bildirilmiştir (Lonardo ve ark., 2015). Hastaların bu yaş ortalamaları karaciğer yağlanması riskinin daha fazla olduğu yaş grubu ile benzerlik göstermektedir.

Bu çalışmada diyet müdahale ve kontrol grubu antropometrik ölçümler ve biyokimyasal parametreler bakımından benzerlik göstermiştir. Sepideh ve ark. (2016) NAFLD hastaları ile randomize, plasebo kontrol çalışmasında da bu çalışmaya benzer olarak gruplar arasında antropometrik ölçümler bakımından farklılık bulunmamıştır. Deney kontrol çalışmalarında farklılıklarının minimal tutulması çalışma sonuçlarının güvenilirliği için oldukça önemlidir.

Hepatik steatoz için ve ayrıca steatohepatit gelişimi için BKI önemli bir göstergedir. Bu çalışmada her diyet ve kontrol grubunun BKI 30 kg/m² üstünde saptanmıştır. BKI 'nın 28 kg/m² veya daha büyük olması NAFLD'li hastalarda sıklıkla görülmektedir (Browning ve ark., 2004).

Fiziksel aktivite NAFLD tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Bu çalışmada katılımcıların düzenli bir egzersiz uygulamadıkları saptanmıştır. Sedanter bir yaşam tarzının benimsenmesi karaciğerde yağlanmanın boyutu artırabilmektedir. Yapılan bir çalışmada, ağırlık kaybından bağımsız olarak aerobik egzersiz, NASH'li hastalarda aminotransferaz düzeylerinde belirgin ölçüde azalma sağlamıştır (George ve ark., 2017). Yapılan bu çalışmada NAFLD hastalarının fiziksel aktivite yapmamaları olmaları karaciğer yağlanması açısından daha da riskli olduklarını göstermektedir.

Besin alımı dışkı mikrobiyal bileşimini etkilediği için NAFLD hastalarının tükettikleri enerji, makro ve mikro besin ögeleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada gruplar arasında enerji alımı bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Benzer olarak Mouzakive ark. (2012) NAFLD ve 17 sağlıklı kontrol çalışmasında gruplar arasında kalori alımları arasında farklılık saptanmamıştır. Alınan enerjinin miktarının önemli olduğu ve diyetlerdeki enerjinin karbonhidrat, yağ, proteinlerden gelen oranının dengeli ve vitamin, minerallerden zengin olması karaciğer yağlanması iyileşme sürecinde en etkin faktörlerden biridir.

Bu çalışmada NAFLD hastalarının yüksek yağ tükettikleri ve posa, PUFA, MUFA, omega 6, vitamin D, vitamin E, vitamin B₆, demir, çinko ve karbonhidratı ise daha düşük aldıkları belirlenmiştir. Benzer şekilde Musso ve ark. (2003) 25 NAFLD ve 25 kontrol ile yaptıkları çalışmada bu besin ögelerini daha düşük aldıklarını göstermiştir. Ferolla ve ark.'nın (2013) kesitsel çalışmasında, posa ve MUFA'nın NAFLD hastalarında düşük alındığı bildirilmiştir. Bu bulgular, daha az tahıl, meyve ve sebze tüketilmesine ve et, yağ gruplarının daha yüksek tüketilmesine karşılık gelmiştir.

F. prausnitzii, bir anti-enflamatuar kommensal olup, enflamatuar bağırsak hastalığı ve irritabl bağırsak sendromlarında miktarı azalmaktadır (Sokol ve ark., 2008). Sağlıklı bireylerle ve NAFLD hastaları ile yapılan çalışmalarda *F. prausnitzii*'nin miktarının NAFLD hastalarında daha az miktarda olduğu bulunmuştur (Silva ve ark., 2018; Sokol ve ark., 2008; Wong ve ark., 2013). Bu nedenle, NAFLD patogeneze iyileştirici katkıda bulunduğu ve kronik enflamasyonu önlemede rol aldığı düşünülmüştür.

Yapılan bu çalışmada 6 hafta boyunca %50-60 karbonhidrat, %30-35 yağ içeriğine ve posadan zengin bir diyet müdahalesi uygulanmış ve diyet müdahale grubunda *F. prausnitzii* miktarlarında anlamlı bir farklılık saptanmazken, *E. rectale*'nin miktarlarında anlamlı bir farklılık belirlenmiştir. Carmen ve ark. (2016) 20 obez erkek üzerinde yaptıkları çalışmada, bir gruba Akdeniz diyeti (%35 yağ) ve diğer gruba düşük yağ ve yüksek karbonhidrat içerikli diyet (%28 yağ) verdiklerinde; Akdeniz diyetinin *Roseburia /Eubacterium rectale* sayısını artırdığı; düşük yağ ve yüksek karbonhidrat içerikli diyetin ise bu bakterilerin yoğunluğunu düşürdüğü

belirtilmiştir. Akdeniz diyetinde *F. prausnitzii* artış göstermiş fakat düşük yağ ve yüksek karbonhidratlı diyetle yoğunluğunda bir değişiklik bulunmamıştır. *F. prausnitzii* miktarında değişiklik görülmemesi yüksek karbonhidratlı ve düşük yağlı diyet ile uyguladığımız diyet sonuçları arasında benzerlik göstermektedir. Akdeniz diyetinin tekli doymamış yağdan zengin olması *F. prausnitzii*'nin miktarının çoğalması için uygun bir ortam sağlamış olabilir. Ayrıca Carmen ve ark. (2016) çalışmasında diyetler 1 yıl boyunca uygulanmış, bu çalışmada ise daha kısa bir sürede uygulanmış olması mikrobiyota florasını değiştirmiş olsa bile bu bakteri türünün miktarında değişiklik yapmamış olabilir.

Posa insan bağırsak mikrobiyota çeşitliliğinin ve potansiyel olarak yararlı metabolitlerin yoğunluklarının artması ile ilişkilendirilmiştir (Han ve ark., 2017). Bu çalışmada diyet müdahale grubunda posa alımı artmasına rağmen *F. prausnitzii* başlangıç ve 6 hafta sonraki miktarları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmaya benzer olarak, Benus ve ark. (2010) sağlıklı bireylerde yaptıkları çalışmada, posasız ve posa takviyeli (%52 çözünmez ve %48 çözünür posa) diyet verildiğinde *F. prausnitzii* miktarında düşüş tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada inülin sağlıklı bireylerde *F. prausnitzii* miktarını artırmıştır (Ramirez-Farias ve ark., 2009). Chung ve ark. (2016) çalışmasında, *F. prausnitzii* miktarı pektinde değişmezken, inülin ile bu bakteri sayısında artış görülmüştür. Diyet posasının türünün önemli olduğu ve *F. prausnitzii* yapılan bu çalışmada çoğalmasını desteklemeyen bir posa içeriğinin olmadığı söylenebilir.

Çok sayıda çalışma diyetteki karbonhidrat ve posa tüketim miktarının azaltmanın *Eubacterium rectale* ve *Roseburia* spp. türlerinin yoğunluklarında azalma gösterdiği tespit edilmiştir (Duncan ve ark., 2008; Walker ve ark., 2005). *E. rectale* Clostridium cococoides ailesinde yer almaktadır ve fekal mikrobiyotadaki baskın filogenetik gruplardan biridir. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalarında *F. prausnitzii* de olduğu gibi *E. rectale* düşük olabileceği bulunmuştur. Bu çalışmada diyet müdahale grubunda başlangıç ve 6 hafta sonraki *E. rectale* miktarlarında artış bulunmuştur. Ayrıca diyet müdahale grubunun 6 hafta sonundaki *E. Rectale* miktarı kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuştur

Bu çalışmada, F0-F2 fibroz derecesinde diyet müdahale grubunun başlangıç ve 6 hafta sonraki *E. rectale* yoğunlukları arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Loomba ve ark. (2017) çalışmasında F0-F2 fibrozis derecelerinde tür düzeyinde *E. rectale* ve *Bacteroides vulgatus* en bol bulunan mikroorganizmalar olmuştur. Özellikle fibroz derecesi yükseldikçe yararlı bakteri türlerinin daha düştüğü bulunmuştur (Loomba ve ark., 2017). Fibroz derecesinin ilerlemesi bu bakteri türünün yoğunluğunda artış sağlanmamasına neden olmuş olabilir.

Bu çalışmada *F. prausnitzii* miktarları ile ağırlık ve BKI arasında anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir. Guo ve ark. (2018) Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB) yapılan hastalarda *F. prausnitzii* türleri ile BKI arasında pozitif bir korelasyon saptamışlardır.

Obezite tedavisinde bariatrik cerrahi sindirim kanalında asit üretimini ve bağırsak mikrobiyotasının modifikasyonunu etkileyerek önemli değişiklikler meydana getirmektedir. Graessler ve ark. (2013) çalışmasında bariatrik cerrahi sonrası firmicutes filumunun bir üyesi olarak *F. prausnitzii* önemli ölçüde azalmıştır. Bu çalışmada diyet müdahale grubunda *F. prausnitzii* miktarında ile ağırlık kaybı arasında ilişki bulunamamıştır. Ağırlık kaybının mikrobiyal değişikliklerde yeterli bir faktör olmadığını söylenebilir.

pH mikrobiyal çeşitliliğin değişmesini sağlayan temel faktörlerden biridir. pH'ın farklı bakteriler arasındaki rekabet üzerindeki etkisini artırıcı yönde etkisi bulunmaktadır (Chung ve ark., 2016). Diğer koşullar uygun olsa bile uygun pH koşullarının sağlanmaması bakteri türlerinin rekabeti kazanamamasına neden olabilir.

Çalışmada her iki grupta başlangıç *E. rectale* ile yaş, ağırlık, BKI ilişki bulunmazken, diyet müdahale grubunda *E. rectale* ile enerji arasında korelasyon bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada *E. rectale* miktarı ile ağırlık kaybı arasında bir ilişki bulunmamıştır. Nadal ve ark. (2009) obez dolesanlarda yaptıkları çalışmada *E. rectale* yoğunluğu ile ağırlık kaybı ve BKI z-skorunun azalması ile anlamlı bir ilişkili bulunmuştur. Bu bakteri değişikliğinin ağırlık kaybıyla mı yoksa diyetin kompozisyonuyla mı ilgili olup olmadığı net değildir.

5.1. Çalışmanın Sınırlılıkları ve Güçlü Yönleri

Örneklem sayısının az olması (n=38), 3 günlük besin tüketimi ve besin tüketim sıklığının alınmaması, diyet sonrası biyokimyasal parametreler veya invazif olmayan işlemlere bakılmaması ve bağırsak mikrobiyotasının pH'ının ölçülmemesi çalışmanın sınırlılıkları arasında yer almaktadır.

Yeni bir alan olan bağırsak mikroyatasının hastalıklar ile ilişkisini anlayabilmek için yapılan bu çalışmada; hastalık ile spesifik bakteri arasındaki ilişkinin diyet müdahalesi ile incelenmesi çalışmanın güçlü yönleri arasında yer almaktadır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Marmara Üniversitesi Gastroenteroloji Enstitüsünde gelen 38 NAFLD hastasında Bağırsaktaki *Faecalibacterium prausnitzii* ve *Eubacterium rectale* Bakterileri Değişimlerinin Uygulanan Diyet Modeli ile İlişkilendirilmesi amacıyla yürütülen bu çalışmanın sonuçları şu şekilde sıralanmıştır;

- Cinsiyet ile ilgili olarak diyet müdahale grubunda %57,1'ini kadın, %42,9'unu erkek ve kontrol grubunun %47,1 kadın ve %52'i erkek oluşturmaktadır. Gruplar arasında cinsiyet bakımından farklılık bulunmamıştır. Yaş ortalamalarına bakıldığında; diyet müdahale grubu $46,8 \pm 8,48$ yıl, kontrol grubu $42,94 \pm 7,62$ yıl ve yaş bakımından farklılık yoktur.
- Antropometrik ölçümleri için; diyet müdahale grubunun ortalama vücut ağırlığı $92,6 \pm 13,95$ kg, BKİ $33,9 \pm 5,2$ kg/m² ve kontrol grubunun vücut ağırlığı ortalaması $89,4 \pm 11,88$ kg, BKİ $32,7 \pm 4,41$ ile her iki grupta obezite kategorisinde olduğu belirlenmiştir. Gruplara arasında antropometrik ölçümler bakımından farklılık saptanmamıştır.
- Biyokimyasal parametreler bakımından; gruplar arasında biyokimyasal parametreler bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Diyet müdahale ve kontrol grubunda ALT ve trigliserit değerleri referans aralıklarının üstünde bulunmuştur.
- Beslenme alışkanlıkları ile ilgili olarak, diyet müdahale grubunun %38,1'i ve kontrol grubunun %70,6'sının günde 2 ve 2'den daha az yemek yediğini %70,6'sı herhangi bir ara öğün yapmadıklarını belirtmişlerdir. Fast-food tüketim sıklığı ve düzenli egzersiz yapma durumları her iki grupta da düşük bulunmuştur.
- Diyet müdahale ve kontrol grubu arasında enerji, makro besin öğeleri, vitamin ve mineraller bakımından farklılık saptanmamıştır. Her iki grupta karbonhidrat yüzdesi, omega 6, posa, çözümler ve çözünmez posa referans değerlerinin

altında olduğu belirlenmiştir. Yağ yüzdeleri ise her iki grupta da referans değerinin üstünde bulunmuştur.

- 6 hafta sonundaki makro besin öğelerine bakıldığında diyet müdahale ve kontrol grubu arasında doymuş yağ asitleri, omega 3, posa, çözünür posa, çözünmez posa ve fruktoz ortalamaları bakımından farklılık saptanmıştır. Vitamin ve mineral ortalamalarının karşılaştırıldığında E, C vitamini ve demir, potasyum minerallerinin diyet müdahale grubunda yüksek olduğu bulunmuş ve gruplara arasında anlamlı bir fark saptanmıştır.
- Diyet müdahale ve kontrol gruplarında *Faecalibacterium prausnitzii* için; başlangıç ve 6 hafta sonraki değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Diyet müdahale ve kontrol gruplarının başlangıç ($p=0,65$) ve 6 hafta sonraki ($p=0,64$) *F. prausnitzii* yoğunlukları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır.
- *Eubacterium rectale* için diyet müdahale grubunun başlangıç ve 6 hafta sonraki miktarları arasında anlamlı derecede bir fark bulunmuştur ($p=0,008$). Grupların 6 hafta sonraki bakteri yoğunluklarının ortalamaları karşılaştırıldığında, anlamlı derecede bir fark bulunduğu saptanmıştır ($p=0,023$).
- F0-F2 fibroz derecesinde diyet müdahale grubunun başlangıç ve 6 hafta sonraki *E. rectale* yoğunlukları arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0,039$).
- *E. rectalenin* başlangıç miktarı ile enerji alımı arasında pozitif yönde ve orta düzeyde bir ilişki saptanmıştır ($p=0,034$; $r=0,620$).
- *E. rectale* ve *F. prausnitzii* bakterilerinin başlangıç miktarları ile fruktoz, posa, omega 3 ve MUFA miktarları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.
- Her iki grupta yaş, ağırlık, BKİ, enerji, fruktoz, posa, omega 3 ve MUFA ortalama miktarları ile 6 hafta sonundaki *E. rectale* ve *F. prausnitzii* bakteri miktarları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.
- Her iki grupta vücut kaybı, bel çevresi ve BKİ değişimleri ile 6 hafta sonraki *F. prausnitzii* ve *E. rectale* miktarları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

NAFLD en önemli kronik hastalıklardan biridir ve insidansı hızla artış göstermektedir. Hastalık için kanıta dayalı güvenilir optimal bir tedavi yönteminin bulunmaması, yeterli ve dengeli beslenmenin ve yaşam tarzı değişikliklerinin önemi ortaya koymaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının hastalıklarla ilişkisini ortaya koyan çalışmalar her geçen gün artmaktadır. NAFLD'nin tedavisinde bağırsak mikrobiyotasındaki terapötik değişikliğinin potansiyel faydasını ortaya koyan kanıtların artmasını sağlamak ve bakteri ürünlerinin NAFLD patogenezindeki rolünü daha fazla değerlendirmek amacıyla gelecekte daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Bundan sonraki yapılacak çalışmalar için; spesifik bakteri türlerinden başlayarak aile, sınıf ve şubeye doğru gidilmesi (yani özelden genele doğru gidilmesi), bağırsak mikrobiyotasına etkilerinden dolayı prebiyotik ve probiyotik takviyelerin hastalığın önlenmesi ve tedavisinde kullanılması ve uygulanacak diyetlerin uzun süreli uygulanması, daha büyük örneklem gruplarında diğer bakteri türlerinin eklenmesi ve bu bakteri türlerinin birbirleri ile olan ilişkileri randomize kontrollü çalışmalarla incelenmesi gerektiği düşünülmektedir. Hastalıkların önlenmesinde bağırsak mikrobiyota modifikasyonunun diyetle potansiyel rolünü tam olarak anlamak için ileri çalışmalar gereklidir.

7. KAYNAKLAR

Alex S. et al. Short-chain fatty acids stimulate angiopoietin-like 4 synthesis in human colon adenocarcinoma cells by activating peroxisome proliferator-activated receptor γ . *Mol. Cell Biol.* 2013; 33: 1303–1316.

Al-Lahham SH, et al. Regulation of adipokine production in human adipose tissue by propionic acid. *Eur J Clin Invest*, 2010; 40(5): 401-407.

Aminov RI, Walker AW, Duncan SH, Harmsen HJ, Welling GW, Flint HJ. Molecular diversity, cultivation, and improved detection by fluorescent in situ hybridization of a dominant group of human gut bacteria related to *Roseburia* spp. or *Eubacterium rectale*. *Appl. Environ. Microbiol.* 2006; 72(9): 6371–6376.

Ang Z, Ding JL. GPR41 and GPR43 in Obesity and Inflammation– Protective or Causative? *Frontiers in immunology* 2016;7.

Angulo P. Long-term mortality in nonalcoholic fatty liver disease: is liver histology of any prognostic significance? *Hepatology*. 2010; 51: 373-375.

Angulo P. NAFLD, obesity, and bariatric surgery. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1848-1852.

Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002;346(16): p. 1221-1231.

Anstee QM, Daly AK, Day CP. Genetics of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis*. 2011;31: 128–146.

Anstee QM, Day CP. The genetics of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:645–655.

Atarashi K, Tanoue T, Shima T, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science* 2011;331(6015):337–341.

Bäckhed F. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc. Natl Acad. Sci.* 2004; 101:15718–15723 (2004).

Barcenilla A, Pryde SE, Martin JC et al. Phylogenetic relationships of butyrate-producing bacteria from the human gut. *Appl Environ Microbiol*. 2000; 66: 1654–1661.

Bashiardes S, Shapiro H, Rozin S, Shibolet O, & Elinav E. Non-alcoholic fatty liver and the gut microbiota. *Molecular metabolism*. 2016;5(9):782-794.

Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3–36. *N Engl J Med* 2003;349:941–948.

Begrache K, Igoudjil A, Pessayre D, et al. Mitochondrial dysfunction in NASH: causes, consequences and possible means to prevent it. *Mitochondrion*. 2006; 6:1–28.

Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014;157(1), 121-141.

Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, & Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nature medicine*. 2001;7(8):947.

Bergheim I, Weber S, Vos M, Kramer S, Volynets V, Kaserouni S., McClain CJ, Bischoff SC. Antibiotics protect against fructose-induced hepatic lipid accumulation in mice: Role of endotoxin. *J. Hepatol*. 2008;48:983–992.

Bergman EN. Energy contributions of volatile fatty acids from the gastrointestinal tract in various species. *Physiol Rev* 1990; 70: 567–590.

Bhupathiraju SN, et al., Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes: results from 3 large US cohorts and an updated meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2014; 100(1): p. 218-232.

Bilzer M, Roggel F, Gerbes AL. Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. *Liver Int* 2006;26(10):1175e86.

Binder HJ. Role of colonic short-chain fatty acid transport in diarrhea. *Annu Rev Physiol*. 2010;72: 297-313.

Bloemen JG, et al. Short chain fatty acids exchange across the gut and liver in humans measured at surgery. *Clin Nutr*, 2009;28(6): 657-661.

Bos CL, et al. Prostanoids and prostanoid receptors in signal transduction. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004;36(7): 1187-1205.

Boursier J. Diehl A.M. Implication of gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS Pathog*. 2015;11:447.

Bradbury MW. Lipid metabolism and liver inflammation. I. Hepatic fatty acid uptake: possible role in steatosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;290(2):194-8.

Brown AJ, Goldsworthy SM, Barnes AA, et al. The Orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. *J Biol Chem* 2003;278:11312-9.

Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *HEPATOLOGY* 2004;40: 1387–1395.

Brun P, Castagliuolo I, Leo VD et al. Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G518–G525.

Brun P, et al, Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007;292(2): 518-525.

Brunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7:195-203.

Bugianesi E, Marchesini G, Gentilcore E, Cua IHY, Vanni E, Pizzetto M, et al. Fibrosis in genotype 3 chronic hepatitis c and nonalcoholic fatty liver disease:role of insulin resistance and hepatic steatosis. *Hepatology*. 2006;44:1648-1655.

Cai, D., et al., Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat Med*, 2005. 11(2): p. 183-190.

Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(6 Suppl): 1505s-1519s.

Cani PD, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761-1772.

Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM, Gibson GR, Delzenne NM. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia*. 2007;50:2374–2383.

Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009; 58: 1091–1103.

Cani PD. When specific gut microbes reveal a possible link between hepatic steatosis and adipose tissue. *J. Hepatol.* 2014;61:5–6.

Cankurtaran M, et al. Serum vitamin-E levels and its relation to clinical features in nonalcoholic fatty liver disease with elevated ALT levels. *Acta Gastroenterol Belg.* 2006;69(1):5-11.

Carmen H, et al. Two healthy diets modulate gut microbial community improving insulin sensitivity in a human obese population. *The Journal of Clinical Endocrinology.* 2016;101(1): 233-242.

Chai W, Liu z. p38 mitogen-activated protein kinase mediates palmitate-induced apoptosis but not inhibitor of nuclear factor-kappaB degradation in human coronary artery endothelial cells. *Endocrinology.* 2007;148(4): p. 1622-1628.

Chambers ES, et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut.* 2015;64(11):1744-1754.

Charlton M, et al. Fast food diet mouse: novel small animal model of NASH with ballooning, progressive fibrosis, and high physiological fidelity to the human condition. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol,* 2011;301(5): 825-834.

Chiang JY. Bile acid metabolism and signaling. *Compr Physiol.* 2013;3:1191-1212.

Chung M, Ma JT, Patel K, Berger S, Lau J, Lichtenstein AH. Fructose, high-fructose corn syrup, sucrose, and nonalcoholic fatty liver disease or indexes of liver health: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014;100:833–849.

Collison KS, et al. Diabetes of the liver: The link between nonalcoholic fatty liver disease and HFCS-55. *Obesity.* 2009;17:2003–2013.

Compare D, Coccoli P, Rocco A, Nardone OM, De Maria S, Carteni M, Nardone G. Gut–liver axis: the impact of gut microbiota on nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012;22:471–476.

Cortez-Pinto H, Jesus L, Barros H, Lopes C, Moura MC, Camilo ME. How different is the dietary pattern in non-alcoholic steatohepatitis patients? *Clin. Nutr.* 2006;25:816–823.

Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009;16:141–149.

Çolak Y, Tuncer İ. Nonalkolik karaciğer yağlanması ve steatohepatit. *İst. Tıp Fak. Derg.* 2010; 73(3): 85-89.

Daubioul CA, Horsmans Y, Lambert P, Danse E, Delzenne NM. Effects of oligofructose on glucose and lipid metabolism in patients with nonalcoholic steatohepatitis: Results of a pilot study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2005;59:723–726.

Dawson PA, Karpen SJ. Intestinal Transport and Metabolism of Bile Acids. *J Lipid Res.* 2015;56, 1085-1099.

Day CP. From fat to inflammation. *Gastroenterology.* 2006;130:207–210.

De Vuyst L, Leroy F. Cross-feeding between bifidobacteria and butyrate-producing colon bacteria explains bifidobacterial competitiveness, butyrate production, and gas production. *Int J Food Microbiol* 2011; 149: 73–80.

Den Besten G, Van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM: The role of short-chain fatty acids in the interplay -between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res* 2013;54:2325– 2340.

Diamant M, Blaak EE, de Vos WM. Do nutrient-gut-microbiota interactions play a role in human obesity, insulin resistance and type 2 diabetes? *Obes Rev* 2011;12(4):272-81.

Dixon LJ, Barnes M, Tang H, Pritchard MT, Nagy LE. Kupffer cells in the liver. *Comprehensive Physiology*. 2013; 3(2):785e797.

Dongiovanni P, Valenti LA. Nutrigenomic approach to nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2017;18(7):1534.

Donnelly KL, et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2005;115(5): 1343-1351.

Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Qjm*. 2010;103(2):71-83.

Duncan SH, et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int. J. Obes*. 2008;32:1720–1724.

Duncan SH, et al. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Applied and environmental microbiology*. 2007;73(4):1073-1078.

Duncan SH, Flint HJ. Proposal of a neotype strain (A1-86) for *Eubacterium rectale*. Request for an opinion. *Int J Syst Evol Microbiol* 2008;58(Pt 7): 1735-6

Eckburg PB, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308(5728):1635-8.

Endo H, Niioka M, Kobayashi N, Tanaka M, Watanabe T: Butyrate-producing probiotics reduce nonalcoholic fatty liver disease progression in rats: new insight into the probiotics for the gut-liver axis. PLoS One. 2013; 8:e63388.

European Association For The Study Of The Liver, & European Association for the Study of Diabetes (EASD). Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. Obesity facts. 2016;9(2):65-90.

Fabbrini E, et al. Alterations in adipose tissue and hepatic lipid kinetics in obese men and women with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2008;134(2): 424-431.

Fan JG, Cao, HX. Role of diet and nutritional management in non-alcoholic fatty liver disease. Journal of gastroenterology and hepatology. 2013;28, 81-87.

Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. Hepatology. 2006;43(2 Suppl 1):S99-s112.

Fazel Y, Koenig AB, Sayiner M, Goodman ZD, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. Metabolism. 2016;65:1017–25.

Federico A, Dallio M, Godos J, Loguercio C, Salomone F. Targeting gut-liver axis for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: Translational and clinical evidence. Transl. Res. 2016;167:116–124.

Feldstein AE, et al. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF- α expression via a lysosomal pathway. Hepatology. 2004;40(1):185-194.

Feldstein AE, et al. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology. 2003; 125(2): 437-743.

Ferolla SM, et al. Dietary patterns in Brazilian patients with nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013; 68(1): p. 11-7.

Ferramosca A, Zara V. Modulation of hepatic steatosis by dietary fatty acids. *World J Gastroenterol*. 2014;20:1746–1755.

Fitzpatrick E, Dhawan A. Noninvasive biomarkers in non-alcoholic fatty liver disease: current status and a glimpse of the future. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(31):10851.

Fong DG, et al, Metabolic and nutritional considerations in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology*. 2000;32(1): 3-10.

Fukuda, S., et al., Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature*, 2011. 469(7331): p. 543-547.

Gao X, Zhu Y, Wen Y, Liu G, Wan C. Efficacy of probiotics in nonalcoholic fatty liver disease in adult and children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatology Research*. 2016.

Gao Z, et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes*, 2009;58(7): 1509-1517.

Gao Z, Yin J, Zhang J et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes* 2009; 58: 1509–1517.

George ES, Tierney AC, Campbell KL, Macdonald GA, Hickman IJ. What Is the Optimal Dietary Composition for NAFLD? *Current Hepatology Reports*. 2017;16(4), 346-355.

Godos J, Federico A, Dallio M, Scazzina F. Mediterranean diet and nonalcoholic fatty liver disease: molecular mechanisms of protection. *Int J Food Sci Nutr*. 2017; 68: 18-27.

Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*. 2011;29: 415-445.

Hamer HM, Jonkers D, Venema K, Vanhoutvin S, Troost FJ & Brummer RJ. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharm Therap* 2008;27: 104–119.

Han M, Wang C, Liu P, et al. Dietary fiber gap and host gut microbiota. *Protein Pept Lett* 2017;24:388–396.

Haque TR, Barritt AS. Intestinal Microbiota in Liver Disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016;30:133–142.

Haro C, Montes-Borrego M, Rangel-Zúñiga OA, Alcalá-Díaz JF, Gómez-Delgado F, Pérez-Martínez P, López-Miranda J. Two healthy diets modulate gut microbial community improving insulin sensitivity in a human obese population. *The Journal of Clinical Endocrinology*. 2016;101(1), 233-242.

Haro C, Montes-Borrego M, Rangel-Zúñiga OA, et al. Two healthy diets modulate gut microbial community improving insulin sensitivity in a human obese population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;101(1):233–242.

Harris JA, Benedict FG. A biometric study of basal metabolism in man. Washington, DC: Carnegie Institute of Washington, Publication no 279, 1919.

Harte AL, et al. Elevated endotoxin levels in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Inflammation (London)*. 2010; 7:15.

Hashimoto E, Tanai M, Tokushige K. Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28: 64–70.

Hatzioanou D, Mayer MJ, Duncan SH, Flint HJ, Narbad A. A representative of the dominant human colonic Firmicutes, *Roseburia faecis* M72/1, forms a novel bacteriocin-like substance. *Anaerobe*. 2013;23:5-8.

Henao-Mejia J, Elinav E, Thaïs CA, LiconaLimon P, Flavell RA: Role of the intestinal microbiome in liver disease. *J Autoimmun*. 2013; 46:66–73.

Henao-Mejia J, et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature*. 2012;482(7384):179-185.

Hijova E, Chmelarova a. Short chain fatty acids and colonic health. *Bratisl Lek Listy*. 2007;108(8): 354-8.

Hong YH, et al. Acetate and propionate short chain fatty acids stimulate adipogenesis via GPCR43. *Endocrinology*. 2005. 146(12): 5092-9.

Houghton D, Stewart C, Day C, Trenell M. Gut Microbiota and Lifestyle Interventions in NAFLD. *Int J Mol Sci*. 2016;17:447.

Hylemon et al. Bile acids as regulatory molecules. *Journal of lipid research*. 2009;50(8):1509-1520.

Inan MS, et al. The luminal short-chain fatty acid butyrate modulates NF-kappaB activity in a human colonic epithelial cell line. *Gastroenterology*. 2000;118(4): 724-734).

Jacome-Sosa MM, Parks EJ. Fatty acid sources and their fluxes as they contribute to plasma triglyceride concentrations and fatty liver in humans. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25:213–220.

Jou J, Choi SS, Diehl AM. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis.* 2008; 28(4): p. 370-379.

Kantartzis K, et al. Dissociation between fatty liver and insulin resistance in humans carrying a variant of the patatin-like phospholipase 3 gene. *Diabetes.* 2009;58(11): p. 2616-2623.

Kara M, Erdal M. Sıklığı artan bir halk sağlığı sorunu: nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı. *TAF Prev Med Bull.* 2011;10(5): 593-604.

Keitel V, Häussinger D. Perspective: TGR5 (Gpbar-1) in liverphysiology and disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012;36, 412-419.

Kimura I, et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nature communications.* 2013;4:1829.

Klatt NR, Funderburg NT, Brenchley, JM. Microbial translocation, immune activation, and HIV disease. *Trends in Microbiology.* 2013; 21(1):6-13.

Kleessen B, Hartmann L, Blaut M. Oligofructose and long-chain inulin: influence on the gut microbial ecology of rats associated with a human faecal flora. *Br J Nutr* 2001;86:291–300.

Kohjima M, et al. SREBP-1c, regulated by the insulin and AMPK signaling pathways, plays a role in nonalcoholic fatty liver disease. *Int. J. Mol. Med.* 2008;21:507–511.

Kontogianni MD, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin. Nutr.* 2014;33:678–683.

Le Roy T, et al. Intestinal microbiota determines development of nonalcoholic fatty liver disease in mice. *Gut*. 2013; 62(12):1787e1794.

Lim, JS, et al., The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(5): p. 251-64.

Lin HV, et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS One*. 2012;7(4): e35240.

Liu P, Zhao J, Guo P, et al. (2017) Dietary corn bran fermented by *Bacillus subtilis* MA139 decreased gut cellulolytic bacteria and microbiota diversity in finishing pigs. *Front Cell Infect Microbiol* 7, 526.

Llorente C, Schnabl B. The gut microbiota and liver disease. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 2015; 1(3):275-284.

Loguercio C, et al. Gut-liver axis: a new point of attack to treat chronic liver damage? *American Journal of Gastroenterology* 2002;97(8): 2144e2146.

Loomba R, et al. Gut microbiome-based metagenomic signature for non-invasive detection of advanced fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *Cell metabolism*. 2017;25(5):1054-1062.

Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, Angulo P, Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. *Dig Liver Dis*. 2015;47:181–90.

Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett* 2009;294(1):1e8.

Ma YY, Li L, Yu CH, Shen Z, Chen LH, Li YM. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(40):6911-6918.

Macfarlane S, Macfarlane GT. Regulation of short-chain fatty acid production. *P Nutr Soc*. 2003;62: 67–72.

Machado MV, Cortez-Pinto H. Diet, microbiota, obesity, and NAFLD: A dangerous quartet. *Int J Mol Sci* 2016;17:1–20.

Malhi H, et al. Free fatty acids induce JNK-dependent hepatocyte lipoapoptosis. *J Biol Chem*. 2006;281(17): 12093-101.

Mancina RM, Matikainen N, Maglio C, et al. Paradoxical dissociation between hepatic fat content and De novo lipogenesis due to PNPLA3 sequence variant. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:E821–825.

Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003;37:917–23.

Mariadason JM, Barkla DH, Gibson PR. Effect of short-chain fatty acids on paracellular permeability in Caco-2 intestinal epithelium model. *Am J Physiol*. 1997;272(4 Pt 1):705-712.

Masarone M, Federico A, Abenavoli L, Loguercio C, & Persico M. Non alcoholic fatty liver: epidemiology and natural history. *Reviews on recent clinical trials*. 2014; 9(3):126-133.

Mehal WZ. The Gordian Knot of dysbiosis, obesity and NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:637–644.

Meijer K, de Vos P, Priebe MG. Butyrate and other shortchain fatty acids as modulators of immunity: what relevance for health? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 715–721.

Mekary RA, et al. Eating patterns and type 2 diabetes risk in men: breakfast omission, eating frequency, and snacking—. *The American journal of clinical nutrition*. 2012;95.5: 1182-1189.

Miele L, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009 49(6):1877-1887.

Miquel S, Leclerc M, Martin R, Chain F, Lenoir M, Raguideau S, et al. Identification of metabolic signatures linked to anti-inflammatory effects of *Faecalibacterium prausnitzii*. *MBio* 2015;6(2), e00300-15.

Miura K, Ohnishi H. Role of gut microbiota and Toll-like receptors in nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2014; 20(23):7381e7391.

Miyake, K., Innate immune sensing of pathogens and danger signals by cell surface Toll-like receptors. *Semin Immunol*, 2007. 19(1): p. 3-10.

Morrison DJ, Mackay WG, Edwards CA, et al. Butyrate production from oligofructose fermentation by the human faecal flora: what is the contribution of extracellular acetate and lactate? *Br J Nutr* 2006;96:570–577.

Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes* 2016;7: 189–200.

Mouzaki M, Allard JP. The role of nutrients in the development, progression, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 457-467.

Munyaka PM, Khafi pour E, Ghia JE. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Front Pediatr*. 2014;2:109.

Murphy KG, Bloom SR. Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. *Nature* 2006;444:854–9.

Musso G, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003. 37(4):909-916.

Musso G, Gambino R, Cassader M. Cholesterol metabolism and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Prog Lipid Res*. 2013;52:175–91.

Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2003;37(4):909–916.

Nagata K, Suzuki H, Sakaguchi S. Common pathogenic mechanism in development progression of liver injury caused by non-alcoholic or alcoholic steatohepatitis. *J Toxicol Sci* 2007; 32(5):453-68.

Navab-Moghadam F, Sedighi M, Khamseh M.E, Alaei-Shahmiri F, Talebi M, Razavi S, Amirmozafari N. The association of type II diabetes with gut microbiota composition. *Microbial pathogenesis*. 2017;110:630-636.

Orrhage K, Nord CE. Bifidobacteria and lactobacilli in human health. *Drugs Exp Clin Res*. 2000;26:95–111.

Ouyang, X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, Diehl AM, Abdelmalek MF. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*. 2008;48(6), 993-999.

Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee AH, Iwakoshi NN, Ozdelen E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science*. 2004;306:457-461.

Pagano G, Pacini G, Musso G, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology*. 2002;35:367–72.

Pajak B, Orzechowski A & Gajkowska B. Molecular basis for sodium butyrate-dependent proapoptotic activity in cancer cells. *Adv Med Sci* 2007;52: 83–88.

Paolella, G., Mandato, C., Pierri, L., Poeta, M., Di Stasi, M., Vajro, P., Nov 14 2014. Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology* 20(42):15518e15531.

Paradis V, Perlemuter G, Bonvoust F, Dargere D, Parfait B, Vidaud M, et al. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2001;34:738–744.

Parlesak A, Schäfer C, Schütz T, Bode JC, Bode C. Increased intestinal permeability to macromolecules and endotoxemia in patients with chronic alcohol abuse in different stages of alcoholinduced liver disease. *J. Hepatol.*2000; 32:742–747.

Parnell JA, Raman M, Rioux KP, Reimer RA. The potential role of prebiotic fibre for treatment and management of non-alcoholic fatty liver disease and associated obesity and insulin resistance. *Liver Int.* 2012;32:701–711.

Patrignani P, Tacconelli S, Bruno A. Gut microbiota, host gene expression, and aging. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48 Suppl 1:S28–S3.

Pendyala S, Walker JM, Holt PR. A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. *Gastroenterology*. 2012; 142:1100–1101.e2.

Peng L, et al. Effects of butyrate on intestinal barrier function in a Caco-2 cell monolayer model of intestinal barrier. *Pediatr Res*. 2007; 61(1): 37-41.

Peng L, Li ZR, Green RS, Holzman IR, Lin J. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J Nutr* 2009; 139:1619–1625.

Pessayre D, Fromenty B. NASH: a mitochondrial disease. *J Hepatol*. 2005;42:928–940.

Pessione E. Lactic acid bacteria contribution to gut microbiota complexity: lights and shadows. *Front Cell Infect Microbiol*. 2012;2:86.

Peterson LW, Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nature Reviews. Immunology*. 2014;14(3):141-153.

Peverill W, Powell LW, Skoien R. Evolving concepts in the pathogenesis of NASH: beyond steatosis and inflammation. *Int J Mol Sci* 2014;15:8591–638.

Pirazzi C, Adiels M, Burza MA, et al. Patatin-like phospholipase domain-containing 3 (PNPLA3) I148M (rs738409) affects hepatic VLDL secretion in humans and in vitro. *J Hepatol*. 2012;57:1276–1282.

Ploger S, Stumpff F, Penner GB et al. Microbial butyrate and its role for barrier function in the gastrointestinal tract. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1258: 52–59.

Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, Fava JL, Wing RR. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010; 51: 121-129.

Rabot S, Membrez M, Bruneau A, Gerard P, Harach T, Moser M, et al. Germ-free C57BL/6J mice are resistant to high-fat-diet-induced insulin resistance and have altered cholesterol metabolism. *FASEB Journal*. 2010;24(12):4948e4959.

Raetz, C.R., Whitfield, C., 2002. Lipopolysaccharide endotoxins. *Annual Review of Biochemistry* 71:635e700.

Ramirez-Farias C, Slezak K, Fuller Z, Duncan A, Holtrop G, Louis P. Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of *Bifidobacterium adolescentis* and *Faecalibacterium prausnitzii*. *Br J Nutr* 2009;101(4):541e50.

Ribeiro PS, et al. Hepatocyte apoptosis, expression of death receptors, and activation of NF-kappaB in the liver of nonalcoholic and alcoholic steatohepatitis patients. *Am J Gastroenterol*. 2009;99(9):1708-1717.

Ridlon JM, Harris SC, Bhowmik S, Kang DJ, Hylemon PB. Consequences of bile salt biotransformations by intestinal bacteria. *Gut Microbes* 7(1), 22–39 (2016).

Rivera, C.A., et al., Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*, 2007. 47(4): p. 571-9.

Rivière A, Selak M, Lantin D, Leroy F, De Vuyst L. Bifidobacteria and butyrate-producing colon bacteria: importance and strategies for their stimulation in the human gut. *Front Microbiol* 2016;7:979.

Roberfroid MB. Introducing inulin-type fructans. *British Journal of Nutrition*. 2005; 93(S1), S13-S25.

Roberfroid M, Gibson GR, Hoyle L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, Wolvers D, Watzl B, Szajewska H, Stahl B, et al. Prebiotic effects: Metabolic and health benefits. *Br. J. Nutr.* 2010;104(Suppl. 2):S1–S63.

Roy CC, Kien CL, Bouthillier L, Levy E. Short-chain fatty acids: ready for prime time? *Nutr Clin Pract* 2006; 21: 351– 366.

Sabio G, Das M, Mora A, et al. A stress signaling pathway in adipose tissue regulates hepatic insulin resistance. *Science*. 2008;322:1539-1543.

Salomone F, Godos J, Zelber-Sagi S. Natural antioxidants for non-alcoholic fatty liver disease: Molecular targets and clinical perspectives. *Liver Int*. 2016;36:5–20.

Sanyal AJ, et al., Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*. 2001;120(5):1183-1192.

Sayin S, et al. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. *Cell Metab*. 2013;17:225–235.

Scheppach W & Weiler F. The butyrate story: old wine in new bottles? *Curr Opin Clin Nutr* 2004;7: 563–567.

Scorletti E, West AL, Bhatia L, Hoile SP, McCormick KG, Burdge GC, Lillycrop KA, Clough GF, Calder PC, Byrne CD: Treating liver fat and serum triglyceride levels in NAFLD, effects of PNPLA3 and TM6SF2 genotypes: results from the WELCOME trial. *J Hepatol* 2015;63:1476–1483.

Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med*. 2013;34:39–58.

Sinal CJ, et al. Targeted disruption of the nuclear receptor FXR/BAR impairs bile acid and lipid homeostasis. *Cell*. 2000;102, 731-744.

Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: Meta-analysis. *BMJ* 2008;337: a1344.

Sokol H, Pigneur B, Watterlhot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U. S. A* 2008;105(43):16731e6.

Solah VA, et al. Dose-response effect of a novel functional fibre, PolyGlycopleX((R)), PGX((R)), on satiety. *Appetite*. 2014;77: 72-6.

Son G, Kremer M, Hines IN. Contribution of gut bacteria to liver pathobiology. *Gastroenterol Res Pract*. 2010.

Song, M.J., et al., Activation of Toll-like receptor 4 is associated with insulin resistance in adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006. 346(3): p. 739-745.

Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2011;53:1883–1894.

Svegliati-Baroni G, Ridolfi F, Di Sario A, Casini A, Marucci L, Gaggiotti G, et al. Insulin and insulin-like growth factor-1 stimulate proliferation and type I collagen accumulation by human hepatic stellate cells: differential effects on signal transduction pathways. *Hepatology*. 1999;29:1743-1751.

Tappenden KA, Albin DM, Bartholome AL, Mangian HF. Glucagon-like peptide-2 and short-chain fatty acids: a new twist to an old story. *J Nutr* 2003; 133: 3717–3720.

Targher G, Byrne CD. Clinical review: nonalcoholic fatty liver disease: a novel cardiometabolic risk factor for type 2 diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98:483–495.

Tedelind S, et al. Anti-inflammatory properties of the short-chain fatty acids acetate and propionate: a study with relevance to inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2007;13(20): 2826-2832.

Than NN, Newsome P N. A concise review of non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis.* 2015;239:192–202.

Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol.* 2012; 56: 255-266.

Thomas C, Pellicciari R, Pruzanski M, Auwerx J, Schoonjans K. Targeting bile-acid signalling for metabolic diseases. *Nature reviews Drug discovery.* 2008; 7(8): 678.

Thuy S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in humans is associated with increased plasma endotoxin and plasminogen activator inhibitor 1 concentrations and with fructose intake. *J Nutr.* 2008. 138(8): 1452-5.

Tiniakos DG, Vos MB, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis. *Annu Rev Pathol* 2010;5:145–1071.

Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, et al. Short-Chain Fatty Acids Stimulate Glucagon-Like Peptide-1 Secretion via the G-Protein-Coupled Receptor FFAR2. *Diabetes* 2012;61:364–371.

Toshimitsu K, Matsuura B, Ohkubo I, Niiya T, Furukawa S, Hiasa Y, Kawamura M, Ebihara K, Onji M. Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis. *Nutrition.* 2007;23:46–52.

Turner JR. Molecular basis of epithelial barrier regulation: from basic mechanisms to clinical application. *Am J Pathol* 2006; 169: 1901–1909.

Tyrer PC, Bean EG., Ruth Foxwell A, Pavli P. Effects of bacterial products on enterocyte– macrophage interactions in vitro. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 413, 336–341 (2011).

Ursell LK, Clemente JC, Rideout JR, Gevers D, Caporaso JG, Knight R. The interpersonal and intrapersonal diversity of human-associated microbiota in key body sites. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2012;129(5), 1204-1208.

Utzschneider KM, Kratz M, Damman CJ, Hullarg M: Mechanisms linking the gut microbiome and glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:1445–1454.

Veena J, Muragundla A, Sidgiddi S, Subramaniam S: Non-alcoholic fatty liver disease: need for a balanced nutritional source. *Br J Nutr.* 2014;112:1858–1872.

Vilar L, Oliveira CP, Faintuch J, Mello ES, Nogueira MA, Santos T E,... & Carrilho FJ. High-fat diet: a trigger of non-alcoholic steatohepatitis? Preliminary findings in obese subjects. *Nutrition.* 2008;24(11-12), 1097-1102.

Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, Friedman SL, Diago M, Romero-Gomez M. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 367-378.e5; quiz e14-15.

Vinolo MA, Rodrigues HG, Festuccia WT et al. Tributyrin attenuates obesity-associated inflammation and insulin resistance in high-fat-fed mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 303: E272–E282.

Volynets V, et al. Nutrition, intestinal permeability, and blood ethanol levels are altered in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Dis Sci*. 2012. 57(7): 1932-1941.

Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol*. 2014;5:494.

Wade WG. Genus *Eubacterium*. In *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, Edited by P. Vos, G. Garrity, D. Jones, N. R. Krieg, W. Ludwig, F. A. Rainey, K.-H. Schleifer & W. B. Whitman. Dordrecht: Springer 2009; vol. 3, pp. 865–891.

Walker AW, Duncan SH, Louis P, Flint HJ. Phylogeny, culturing, and metagenomics of the human gut microbiota. *Trends Microbiol*. 2014;22:267–274.

Walker AW, Duncan SH, McWilliam Leitch EC, Child MW & Flint HJ. pH and peptide supply can radically alter bacterial populations and short-chain fatty acid ratios within microbial communities from the human colon. *Appl Environ Microb* 2005;71: 3692–3700.

Walker AW, Ince J, Duncan SH, Webster LM, Holtrop G, Ze X, Brown D, Stares M.D, Scott P, Bergerat A, et al. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J*. 2011;5:220–230.

Wang D, Wei Y, Pagliassotti MJ. Saturated fatty acids promote endoplasmic reticulum stress and liver injury in rats with hepatic steatosis. *Endocrinology*. 2006. 147(2): 943-951.

Wang HB, Wang PY, Wang X, Wan YL, Liu YC. Butyrate enhances intestinal epithelial barrier function via up-regulation of tight junction protein claudin-1 transcription. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 3126–3135.

Wehmeyer MH, Zyriax B.-C, Jagemann B, Roth E, Windler E, Schulze Zur Wiesch J, Lohse AW, Kluwe J. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with excessive calorie intake rather than a distinctive dietary pattern. *Medicine (Baltimore)*.2016;95:e3887.

Wehmeyer MH, Zyriax BC, Jagemann B, Roth E, Windler E, Schulze Zur Wiesch J, Lohse AW, Kluwe J. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with excessive calorie intake rather than a distinctive dietary pattern. *Medicine (Baltimore)*.2016;95:e3887.

Wei Y, et al. Saturated fatty acids induce endoplasmic reticulum stress and apoptosis independently of ceramide in liver cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*.2006;291(2): 275-281.

Wong JM, de Souza R, Kendall CW, Emam A, Jenkins DJ. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 235–243.

Wong VW, et al. Molecular characterization of the fecal microbiota in patients with nonalcoholic steatohepatitis--a longitudinal study. *PLoS One*. 2013; 8(4): 62885.

Wong VW, Wong GL, Chan HY, Yeung DK, Chan RS, Chim, AM, et al. Bacterial endotoxin and non-alcoholic fatty liver disease in the general population: a prospective cohort study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;42(6):731-740.

Wong VW, Wong GL, Yeung DK, et al. Incidence of non-alcoholic fatty liver disease in Hong Kong: a population study with paired proton-magnetic resonance spectroscopy. *J Hepatol*. 2015;62:182–9.

Xu JY, Li ZP, Zhang, L, Ji, G. Recent insights into farnesoid X receptor in non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014; 20(37):13493.

Xu R, Tao A, Zhang S, et al. Association between patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) polymorphisms and nonalcoholic fatty liver disease: a HuGE review and meta-analysis. *Sci Report* 2015;5:9284.

Yang ZX, Shen W, Sun H. Effects of nuclear receptor FXR on the regulation of liver lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology international*, 2010;4(4):741-748.

Younossi ZM, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease — meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64, 73–84.

Yun KE, Nam GE, Lim J, et al. Waist gain is associated with a higher incidence of nonalcoholic fatty liver disease in Korean adults: a cohort study. *PLoS One*. 2016;11:e0158710.

Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Blendis L, Halpern Z, Oren R. Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A population based study. *J. Hepatol*. 2007;47:711–717.

Zelber-Sagi S, Salomone F, Webb M, Lotan R, Yeshua H, Halpern Z, et al. Coffee consumption and nonalcoholic fatty liver onset: a prospective study in the general population. *Transl Res*. 2015;165(3):428–436.

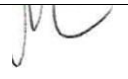
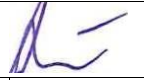
Zhang G, Ghosh S. Toll-like receptor-mediated NF-kappaB activation: a phylogenetically conserved paradigm in innate immunity. *J Clin Invest*. 2001;107(1):13e9.

Zhou D, et al. Sodium butyrate attenuates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice by improving gut microbiota and gastrointestinal barrier. *World journal of gastroenterology*, 2017;23(1):60.

Zhu L, et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology*. 2013; 57(2):601-609.



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2018.210				
	PROJE ADI	Alkolik Olmayan Karaciğer Yağlanması Olan Hastalarda Bağırsaktaki Faecalibacterium prausnitzii ve Eubacterium rectale Bakterilerinin Değişimlerinin Uygulanan Diyet Modeli ile İlişkilendirilmesi				
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVAN ADI	Doç. Dr. Fatma Esra GÜNEŞ				
R BİLGİLERİ	Tarih 02.03.2018					
	Yukanda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkat alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Ona nrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.					
ÜYELER						
Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Uyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza	
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	Var Yok	Evet Hayır		
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M. Ü Tıp Fakültesi/Başkan	Var Yok	Evet Hayır		
Prof. Dr. Şefik GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	NI.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır		
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	NI.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır		
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	Nİ.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır		
Prof.Dr. Atıla KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	EVET HAYIR		
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M. Ü Eczacılık Fak/Üye	Var Yok	Evet Hayır		
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Dış Hekimi	M.Ü Dış Hekimliği Fak/Üye	Var Yok	Evet Hayır		
Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır		
Doç. Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M. Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır		
Doç.Dr. Meltem KORAY	Dış Hekimi	İstanbul Üniv. Dış Hekimliği Fak/Üye	Var Yok	Evet Hayır		
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır		
Doç.Dr. Figen DEMİR	Halk sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	Var Yok	Evet Hayır		
Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır		
Gözde Aynur MİRZA	Sağlık Mensubu Olmayan kişi	Serbest	Var Yok	Evet Hayır		



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
Gastroenteroloji Enstitüsü

Sayı : 63763015-010.09- 1800079869

21.03.2018

Konu : Tez Çalışması hk.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ BİRİMİ
BAŞKANLIĞI'NA

Doç. Dr. F. Esra GÜNEŞ' in danışmanlığında olan Yüksek lisans öğrencisi Esma OĞUZ'un 'Non Alkolik Karaciğer Yağlanması Olan Hastalarda Bağırsaktaki Faecalibacterium prausnitzii ve Eubacterium rectale Bakterilerinin Değişimlerinin Uygulanan Diyet Modeli ile İlişkilendirilmesi' başlıklı tez çalışmasının Enstitümüzde yürütülmesi tarafımızca uygun bulunmuştur.

Bilgilerinize arz ederim.

Prof. Dr. Yusuf YILMAZ
Enstitü Müdürü

ONAY FORMU

Non Alkolik Karaciğer Yağlanması Olan Hastalarda Bağırsaktaki *Faecalibacterium prausnitzii* ve *Eubacterium rectale* Bakterilerinin Değişimlerinin Uygulanan Diyet Modeli ile İlişkilendirilmesi

Katılımcının Beyanı

Fatma Esra GÜNEŞ tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam araştırmacı 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. Araştırmanın 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, Doktor Yusuf Yılmaz’ a (216) 421 43 79 nolu telefon numarasından ve Marmara Üniversitesi Gastroentereoloji Enstitüsü Başibüyük Sağlık Kampüsü Maltepe/ Kartal / İstanbul adresinden ulaşabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun bebeğimin tıbbi bakımına ve 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” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti gönüllü olarak kabul ediyorum.

Üç nüsha halinde düzenlenen imzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Katılımcı ile görüşen diyetisyen: Esmâ Oğuz

Adı, soyadı:

Tel: 0505 378 16 74

Adres:

İmza:

Tel:

İmza:



GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin adı-soyadı, imzası, adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının adı-soyadı, imzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin adı-soyadı, imzası, görevi

ANKET FORMU

A. GENEL BİLGİLER

1)Doğum Tarihi:.....

2)Cinsiyet

B. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER:

3)Vücut Ağırlığı (kg)

4)Boy(cm)

5)Bel çevresi:

6)Kalça Çevresi

C. BESLENME ALIŞKANLIKLARININ İNCELENMESİ

7)Genellikle öğün atlar mısınız?

a).Evet b).Hayır c).Bazen 8)Cevabınız evet ise atladığınız öğün hangisidir?

a).Kahvaltı b).Öğle yemeği c)Akşam yemeği

9)Ara öğün yapar mısınız?

A)evet b)hayır

10)Genellikle öğün saatleriniz düzenli midir?

a)Evet b)Hayır

11)Günde kaç bardak su içiyorsunuz?

a) <8 b) 8-12 c) >12

12)Fast-food tüketim sıklığınızı işaretleyiniz.

a)Hiç b) 2 ayda 1 c) ayda 1 d)ayda 2-3 e)haftada 1 f) haftada2-3 g)her gün

13)Sigara kullanıyor musunuz?

a)evet b)hayır Sıklık: (.....) Miktar: (.....)

14)Düzenli egzersiz yaparmısınız?

a)evet b)hayır

Besin Tüketim Kaydı

Bu bölümde geriye dönük hatırlatma yöntemi ile son 24 saat içindeki besin tüketim kaydınız alınacaktır.

Öğünler	Besinler	Miktar / Ölçü birimi	İçerik
Sabah			
Kuşluk			
Öğle			
İkindi			
Akşam			
Gece			

ÖZGEÇMİŞ

Adı	ESMA	Soyadı	OĞUZ
Doğum Yeri	İSTANBUL	Doğum Tarihi	07.01.1990
Uyruğu	T.C.	Tel	5053781674
E-mail	esmaoguz34@gmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Lisans	YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ	2014
Lise	İZZET ÜNVER LİSESİ	2008

İş Deneyimi

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1	Araştırma Görevlisi	Marmara Üniversitesi	2016-halen
2	Araştırma Görevlisi	KLU	2015-2016
3			

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İNGİLİZCE	İYİ	İYİ	İYİ

Yabancı Dil Sınav Notu #								
YDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
83,75 (2015-GÜZ)								

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	81 (2015-GÜZ)		
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
SPSS	İYİ

BİLDİRİ

ALKOLİK OLMAYAN KARACİĞER YAĞLANMASI OLAN HASTALARDA BAĞIRSAKTAKİ *FAECALIBACTERIUM PRAUSNITZII* VE *EUBACTERIUM RECTALE* BAKTERİLERİNİN DEĞİŞİMLERİNİN UYGULANAN DİYET MODELİ İLE İLİŞKİLENDİRİLMESİ

Esma Oğuz¹, F. Esra Güneş², Yusuf Yılmaz³

¹Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

²Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi

³Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi

E-mail: esmaoguz34@gmail.com

Amaç: NAFLD patogeneğinde bağırsak mikrobiyotasının rolü gittikçe önem kazanmaktadır. Çalışma NAFLD hastalarında, *Faecalibacterium prausnitzii* ve *Eubacterium rectale* bakterilerinin mevcudiyetinin ve bu bakterilere diyet müdahalesinin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç Yöntem: Marmara Üniversitesi Gastroenteroloji Enstitüsü'ne gelen NAFLD tanılı 38 hasta ile yürütülen müdahale çalışmadır. NAFLD hastaları diyet uygulanan (n=21) ve kontrol (n=17) olarak 2 gruba ayrılmıştır. Her iki gruptan başlangıç ve 6 hafta sonra olmak üzere fekal dışkı numuneleri alınmış ve *Faecalibacterium prausnitzii* ve *Eubacterium rectale* bakterileri DNA analizleri yapıldıktan sonra her bakteri türünün miktar tayini için PCR kitleri kullanılarak bakılmıştır.

Bulgular: Çalışma %52,6'sı kadın ve %47,4'ü erkekten oluşmakta ve yaş ortalamasının 45,10±8,24 yıl olduğu bulunmuştur. Diyet müdahale grubunda *E. rectale* başlangıç ve 6 hafta sonraki miktar ortalamaları arasında anlamlı derecede bir fark bulunmuştur (p=0,008). Kontrol ve diyet müdahale grupları arasındaki 6 hafta sonraki bakteri yoğunluklarının ortalamaları karşılaştırıldığında, anlamlı derecede bir fark bulunduğu saptanmıştır (p=0,023). *E. rectale* başlangıç miktarı ile enerji alımı ortalaması arasında da pozitif yönde ve orta düzeyde bir ilişki saptanmıştır (p=0,028).

Sonuç: Diyet uygulanan grupta *E. rectale* miktarında artış görüldüğü ve *F. prausnitzii* türünün miktarında bir değişiklik olmadığı belirlenmiştir. Daha büyük örneklem gruplarına diğer bakteri türlerinin de eklenmesi ve bu bakteri türlerinin birbirleri ile olan ilişkileri randomize kontrollü çalışmalarla incelenmesi gerektiği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: NAFLD, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, diyet



