

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI OLAN OBEZ
ÇOCUKLARDA DİYET-EGZERSİZ, METFORMİN VE
VİTAMİN E TEDAVİLERİNİ hsCRP, TNF-ALFA VE
ADİPONEKTİN DÜZEYLERİ İLE BERABER
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Aslıhan BOYACI

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. MUSTAFA AKÇAM

Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 1751
Proje numarası ile desteklenmiştir.

ISPARTA-2010

ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı olarak yetişmemde büyük emeği geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet R. Örmeci, Prof. Dr. Ali Ayata, Doç. Dr. Bumin N. Dündar, Doç. Dr. Faruk Öktem, Doç. Dr. Hasan Çetin, Doç. Dr. Metehan Özen ve Yard. Doç. Dr. Nihal Olgaç Dündar'a teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezin fikir babası, danışmanı ve her aşamada en büyük desteğim, yazım esnasında yoğun iş temposuna rağmen sabırla ve eşsiz enerjisi ile hep yanımda bulunan, düzenli, disiplinli, sistematik çalışmayı ve en önemlisi bilimsel yaklaşımı öğreten çok değerli hocam Doç. Dr. Mustafa Akçam'a teşekkür ederim.

Çalışma süresince gösterdikleri uyum için tez hastalarım ve ailelerine, aldığım kan örneklerini titizlikle çalışan Doç. Dr. Selçuk Kaya'ya, hastaları radyolojik olarak değerlendiren Dr. Senem Uysal ve Doç. Dr. Mert Köroğlu'na, istatistiksel hesaplamalarda yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Mustafa Öztürk'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte olmaktan keyif aldığım bütün klinik arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personeline en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Aslıhan Boyacı

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Obezite	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	4
2.1.2. Risk Faktörleri.....	4
2.1.3. Patogenez	6
2.1.4. Tedavi.....	7
2.1.5. Komplikasyonlar	7
2.2. Karaciğer Yağlanması	8
2.2.1. Patofizyoloji	9
2.2.2. Histoloji.....	11
2.2.3. Klinik Bulgular	14
2.2.4. Epidemiyoloji.....	14
2.2.6. Tanı	16
2.2.7. Ayırıcı Tanı	16
2.2.8. Laboratuvar Tetkikleri	17
2.2.9. Radyoloji.....	21
2.2.10. Tedavi.....	22
2.2.10.1. Yaşam Stili Değişikliği	22
3. MATERYAL VE METOD	25
3.1. Çalışma Grubu	25
3.2. Karaciğer Ultrasonografisi	25
3.3. Kan Örneklerinin Alınışı ve Hazırlanışı	27
3.4. İstatistiksel İncelemeler	28
4. BULGULAR	29

5. TARTIŞMA	43
6. ÖZET.....	51
7. SUMMARY	52
8. KAYNAKLAR	53
9. EKLER.....	60
9.1. EK-1.....	60
9.2. EK-2.....	61
9.3. EK-3.....	63

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin transaminaz
AST	: Aspartat transaminaz
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CDC	: Centers for Disease Control (Hastalık Kontrol Merkezi)
DM	: Diabetes mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
GGT	: Gamma Glutamil Transaminaz
gm	: Gram
HDL	: High Density Lipoprotein (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)
HNE	: 4 Hidroksinoneal
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance
hsCRP	: High Sensitive C Reactive Protein (Yüksek Duyarlılıklı C Reaktif Protein)
IL-1	: İnterlökin-1
IL-6	: İnterlökin-6
IU	: İnternational Ünite
kDa	: Kilo Dalton
KŞ	: Kan Şekeri
LDL	: Low Density Lipoprotein (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)
MDA	: Malondialdehid
mg	: Miligram
NAFLD	: Non-alcoholic fatty liver disease (Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı)
NASH	: Non-alcoholic steatohepatitis (Alkolik Olmayan Karaciğer Yağlanması)
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey (Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Çalışması)
NPY	: Nöropeptid Y

MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PPAR-alfa	: Peroksizom Proliferatör Aktif Reseptör Alfa
SCALE	: Study of Child and Adolescent Linear Epidemiology
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
TG	: Trigliserid
T.Kol.	: Total Kolesterol
TNF-alfa	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. NAFLD patogenezi.....	11
Şekil 2. Çocuklarda tip 2 NASH'ın histolojik görüntüleri..	13
Şekil 3. Yaş gruplarına göre VKİ persentillerinin dağılımı.	29
Şekil 4. Yaş gruplarına göre NAFLD'nin görülme sıklığı.	31
Şekil 5. NAFLD şiddeti ile KŞ ($p<0.005$), insülin ($p<0.002$) ve HOMA-IR ($p<0.001$) düzeyleri.	35
Şekil 6. Grupların VKİ persentillerindeki gerileme.....	41
Şekil 7. NAFLD ortanca değerinin tedavi öncesi ve sonrası gruplara göre gerilemesi.	42

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. VKİ persentillerinin değerlendirilmesi.	3
Tablo 2. Obezitenin komplikasyonları.	8
Tablo 3. Pediatrik NAFLD ve NASH'da histolojik sınıflama (89).....	14
Tablo 4. Kronik karaciğer hastalığına yol açan nedenler.	16
Tablo 5. Cinsiyete ve yaşa göre VKİ persentili dağılımı.	30
Tablo 6. VKİ persentiline göre cinsiyet dağılımı.	30
Tablo 7. NAFLD ile cinsiyet arasındaki ilişki	31
Tablo 8. VKİ ile aile öyküsü ilişkisi.....	32
Tablo 9. NAFLD olan ve olmayan olguların laboratuvar özellikleri.	33
Tablo 10. Çalışma gruplarının tedavi öncesi ve sonrası özellikleri.....	34
Tablo 11. Cinsiyet ile NAFLD derecesinin karşılaştırılması.	34
Tablo 12. Grup 1'in tedavi öncesi ve sonrası NAFLD dereceleri.	36
Tablo 13. Grup 1'in tedavi sonrası NAFLD'si olan olgular ile olmayan olguların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.	37
Tablo 14. Grup 2'nin tedavi öncesi ve sonrası NAFLD dereceleri.	38
Tablo 15. Grup 2'nin tedavi sonrası NAFLD'si olanlar ile olmayan olguların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.	39
Tablo 16. Grup 3'te tedavi öncesi ve sonrası NAFLD derecelerinin karşılaştırılması.	40
Tablo 17. Grup 3'te tedavi sonrası NAFLD olan ve olmayan olguların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.	40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, besinlerle alınan enerji miktarının büyüme, bazal metabolizma ve bedensel hareket ile tüketilen enerji miktarını aştığı durumda vücutta fazla miktarda yağ birikimi sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır (1–3).

Obezitenin yol açtığı komplikasyonların başında tip 2 diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar gelmektedir (4–6).

Son yıllarda üzerinde durulan komplikasyonların başında alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (non-alcoholic fatty liver disease=NAFLD) gelmektedir (7). Alkol kullanmaksızın alkolik hepatite benzer bulguların olmasından dolayı ‘nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı’ olarak adlandırılmıştır (4,5,7,8). NAFLD, histolojik olarak karaciğerde yağlanmadan (tek başına), inflamasyon ve fibrozis triadının eşlik ettiği steatohepatite (nonalkolik steatohepatit=NASH) ve siroza kadar değişir (8–11).

NAFLD, insülin direnci, tip 2 DM ve özellikle santral yağlanması olan obezlerin hastalığıdır. NAFLD’nin en sık nedeni obezitedir (7,9,10).

Erişkinlerde tahminen %15–20 NAFLD ve %2–4 NASH vardır. NASH, erişkin siroz ve karaciğer yetmezliğinin en önemli nedenlerinden biridir. Karaciğer transplantasyonu nedenleri içerisinde 3. sıradadır (8). Çocuklardaki NAFLD’nin gerçek sıklığı bilinmemektedir. Popülasyon çalışmaları yetersizdir. Transaminazların duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olması ve kesin tanı için biyopsi gerektirmesinden dolayı gerçek prevalansı tam olarak bilinmemektedir (7).

Adiponektin, adipoz dokudan salgılanan bir proteindir (12–14). Adiponektin, antiaterojenik, antidiyabetojenik, anti-inflamtuar bir proteindir (12,14–16). Serum adiponektin düzeyi ile karaciğerdeki yağ depolanması ters ilişkilidir (13,14).

Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa), yağ dokusundan salgılanan ve inflamatuar yanıtı uyaran bir sitokindir (12,17). TNF-alfa, karaciğerde inflamatuar yanıtı uyarak inflamatuar hücrelerin kemotaksisini, hepatositlerin zedelenmesini ve fibrozisin ortaya çıkmasını kolaylaştırır (17).

C reaktif protein (CRP), karaciğerden sentezlenen bir akut faz reaktanıdır (18). Düşük dereceli inflamasyonu ve insülin rezistansı olan obezlerde yüksek duyarlılıklı CRP (high sensitive CRP=hsCRP) serumda artmaktadır (13,15).

Yaşam tarzı değişikliği içerisinde yer alan aktivite artışı, egzersiz ve kalori alımının azaltılması obezitenin ve dolayısı ile NAFLD'nin tedavisinde birinci basamak yaklaşımı oluşturur (19,20).

İnsülin duyarlılığını artıran ilaçların NAFLD'de karaciğer yağlanmasını azalttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (21). Bigunid türü bir ilaç olan metformin, karaciğerde insülin duyarlılığını artırır ve yağ depolanmasını azaltır (20,22,23). Adolesanlardaki tip 2 DM ve obezite tedavisinde kullanılmaktadır (22).

Antioksidan tedaviler de çocukluk çağı NAFLD'nin tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (21). NAFLD'de ikinci darbe olarak adlandırılan oksidatif stres ve anormal sitokin üretiminin devreye girmesiyle steatohepatit gelişmektedir (24). Obez çocukların serumlarında beta-karoten ve alfa-tokoferol gibi antioksidanların aynı yaş grubundaki normal kilolu çocuklara göre daha düşük düzeyde olduğu tespit edilmiştir (21). Oral vitamin E' nin 400–1200 IU/gün olacak biçimde 2–4 ay verilmesi ile obez çocuklarda ALT düzeylerinin normalleştiği gösterilmiştir (25).

Bu çalışmada, çocukluk çağı obezitesinde NAFLD sıklığının belirlenmesi, NAFLD olan çocuklarda hsCRP, TNF-alfa ve adiponektin düzeylerinin belirlenmesi, NAFLD'de diyet-egzersiz, metformin ve vitamin E tedavilerinin etkinliğinin hsCRP, TNF-alfa ve adiponektin düzeyleri ile beraber araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

Şişmanlık (obezite), sağlığı bozacak düzeyde vücuttaki yağ miktarının artmasıdır. Yol açtığı morbidite ve mortalitesi yüksek olan sağlık sorunlarının başında tip 2 DM, hipertansiyon, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar gelmektedir (26–28). Önceleri ancak yol açtığı bir hastalıkla beraber ciddiye alınarak tedavi edilen obezitenin, henüz hiçbir hastalıkla beraberliği yok iken tanınması ve tedavi edilmesi obezite ile oluşabilecek birçok kronik hastalığın önlenmesini sağlamaktadır (26,29). Obezitenin toplumda çok yaygın bir halk sağlığı sorunu olduğu tartışılmaz bir gerçektir. Bundan dolayı ucuz, kolay uygulanabilir ve doğruluk oranı yüksek bir yöntemin tanı ve takipte kullanılmasına ihtiyaç vardır (29). Vücut yağ oranının tam olarak belirlenmesinin uzun zaman alması ve çok masraflı olmasından dolayı obezitenin belirlenmesinde çoğu kez vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılmaktadır (29,30). VKİ, en çok kullanılan ve vücut yağ dokusu ile korele olan bir parametredir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) obeziteyi erişkinlerde VKİ'nin 30 ve üzerindeki değerler olması ile tanımlamaktayken, çocuk ve adolesanlarda VKİ persentil değerleri kullanılmaktadır (30,31).

Centers for Disease Control 2000 (CDC, Hastalık Kontrol Merkezi) çocukluk ve adolesan çağı için VKİ persentillerini esas almakta ve persentil çizelgesinin %85–95 aralığını aşırı kilolu, %95'in üzerini ise obez olarak tanımlamaktadır (30–33).

Tablo 1. VKİ persentillerinin değerlendirilmesi.

	VKİ persentil (%)
Zayıf	< 5
Normal	5-84
Aşırı Kilolu	85-94
Obez	≥ 95

Çocuklukta obezite yaşamın ilk yılı, 5–6 yaş arası ve puberte döneminde artış göstermektedir. Obez çocukların 1/3'ü, obez adolesanların ise %80'i erişkin yaşa ulaştıklarında obez kalmaktadır (31).

2.1.1. Epidemiyoloji

Obezite küresel boyutta önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde her geçen gün artış göstermektedir (29). DSÖ tarafından Asya, Afrika ve Avrupa'nın altı ayrı bölgesinde yapılan ve 12 yıl süren bir çalışmada obezite prevalansının %10–30 oranında arttığı tespit edilmiştir (33). Obezitenin en sık görüldüğü ABD'de NHANES (ABD-Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırması) çalışmasına göre 2003–2004 yılında erişkinlerde obezite prevalansı erkeklerde %31.1, kadınlarda %33.2; 2005–2006 yılında ise erkeklerde %33.3, kadınlarda %35.3 olarak tespit edilmiştir (30,33). Bu oran Avrupa'da erkeklerde %32–79, kadınlarda %28–78 arasında değişmektedir (34).

Obezite eğilimi özellikle çocuklar ve adolesanlarda alarm verici düzeydedir. Çocukluk çağı obezitesi prevalansının 1970'lerdeki değerlerden 10 kat fazla olduğu bildirilmektedir. NHANES 1976–1980 ve 2003–2006 verilerine göre obezite prevalansı 2–5 yaş arası çocuklarda %5.0'den %12.4'e; 6–11 yaş arası çocuklarda %6.5'ten %17.0'ye; 12–19 yaş arası çocuklarda %5.0'ten %17.6'ya yükselmiştir (28,30,33,35–37).

Ankara'da 2005 yılında yapılan bir çalışmada 6–12 yaş arası çocuklarda obezite prevalansı %4.4 ve 12–17 yaş arası adolesanlarda ise %5.4 tespit edilmiştir (38). İstanbul'da 2006 yılında yapılan bir çalışmada 6–15 yaş arası çocuklarda kilo fazlalığı prevalansı %26.7, obezite prevalansı %8.4; Mardin'de 2007 yılında 6–15 yaş arası kız çocuklarında kilo fazlalığı prevalansı %16.9, obezite prevalansı %4.4, erkeklerde ise sırasıyla %12.7 ve %4.3 bulunmuştur (39,40). Muğla'da 2008 yılında yapılan bir çalışmada 7–15 yaş arası çocuklarda aşırı kilolu olma prevalansı %11.2, obezite prevalansı %13.0 bulunmuştur (41).

2.1.2. Risk Faktörleri

Obezite, basit olarak alınan enerjinin harcanan enerjiye göre fazlalığı sonucu gelişmekte ise de bir yandan da genetik alt yapı, metabolizma ve iştahın, diğer yandan ise gıdasal imkanlar, davranış biçimi, fiziksel aktivite ve kültürel faktörlerin kompleks etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır (27,29,35). Genetik yatkınlığın

yanında teknoloji ile kolaylaşan yaşam biçimine bağlı fiziksel aktivite azalması ve modern yaşamdaki beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler obezitenin artmasına yol açmaktadır (27,29).

2.1.2.1. Genetik Nedenler

Obezite patogeneğinde pek çok gen bozukluğunun rol aldığı bilinmektedir (42). Bazı genler ve kromozomal anormallikler obezite gelişmesinde primer faktörken, çevresel faktörlerin bazıları da genleri etkileyerek obeziteye yol açmaktadır. Bazı ailelerde obezitenin daha sık görülmesi ve ikizlerde yapılan çalışmalar da genetik faktörlerin obezite etiopatogeneğinde rol oynadığını kanıtlamaktadır (38).

Ob geni, Db geni, leptin geni, leptin reseptör geni, melanokortin geni, pro-opiomelanokortin geni, prohormon konvertaz 1 geni, TNF-alfa geni ve MC4R gen defekti sorumlu tutulan genler arasında yer almaktadır (43).

Prader-Willi sendromu, Barder-Biedl sendromu, Laurence-Moon sendromu gibi genetik sendromlar da obezite ile ilişkili bulunmuştur. Birçok gen obezite ile ilişkili bulunduğundan obezitenin poligenik olduğu sonucuna varılmıştır (42).

2.1.2.2. Çevresel Faktörler

Bütün obez bireylerde enerji alımı ile tüketimi arasında bir dengesizlik vardır. Yeme alışkanlıkları ile fiziksel aktiviteler enerji dengesini etkilemektedir (42). Ailenin eğitim ve gelir düzeyi, çocuğun aktivasyon derecesi, uzun süre televizyon seyredilmesi ve bilgisayar başında geçen hareketsiz süreler önemli risk faktörleridir (26,27). Annenin eğitim düzeyi düşükçe, çocuklarda obezite sıklığının arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (27). Yaş, cinsiyet, doğum sayısı, sigarayı bırakma, alkol tüketimi, teknolojik gelişme ile sedanter yaşam, fast-food tarzı hızlı, yüksek kalorili gıdaların tüketiminin yaygınlaşması obeziteye neden olan çevresel faktörler arasında yer almaktadır (42).

2.1.2.3. İlaçlar

Antipsikotikler (fenotiazin, butirofenonlar), antidepresanlar (trisiklik antidepresanlar, lityum), antiepileptikler, glukokortikoidler, adrenerjik reseptör antagonistleri, antidiyabetikler (sülfoilüreler, glitazonlar, insülin) ve seratonin antagonistleri gibi ilaçlar obeziteye yol açabilirler (44).

2.1.2.4. Psikolojik faktörler

Aile içi olumsuz ilişkiler çocuğun ruhsal yapısını etkileyerek az ya da aşırı yeme davranışına yol açmaktadır (27,42). Puberte döneminde ortaya çıkan psikolojik bozuklukların da obezite derecesini arttırdığını gösteren yayınlar bulunmaktadır (42).

2.1.3. Patogenez

Yağ, tüm hücre membranlarının önemli bir bileşenidir, prostoglandin ve bazı hormonların sentezinde önemli bir rol oynar. Vücutta yağın biriktiği adipoz doku ise vücudun enerji deposudur. Yağ dokusunun salgıladığı hormonlarla santral sinir sistemine etki ettiği ve enerji kullanımının regülasyonunu sağladığı bilinmektedir.

Enerji dengesi, primer olarak hipotalamustan komplike bir nöroendokrin feedback mekanizması ile yönetilir. Yeme merkezi, lateral hipotalamusta, doyma merkezi ventromedial çekirdekte bulunur. Yeme merkezi, tokluk merkezi tarafından kontrol altında tutulmaktadır (45–47).

Nöropeptid Y (NPY), arkuat nukleustan sentezlenerek sempatik aktiviteyi azaltır, parasempatik aktiviteyi artırır. Böylelikle iştahı uyarır. Ayrıca NPY kahverengi yağ dokusunun sempatik uyarılmasını azaltarak termogenezi baskılar ve enerji harcanmasını azaltır (47). Adrenalin, noradrenalin, aldosteron, büyüme hormonu salgılatıcı hormon ve insülin iştahı uyaran diğer hormonlardır (48).

Yemek yemeye yanıt olarak gastrointestinal sistemden yeme isteğini azaltan hormonlar salgılanmaktadır. Bu hormonlarda glukagon like peptid-1 barsak mukozasından salgılanarak vagus yoluyla hipotalamus açlık hissini azaltır. Kolesistokinin de mide boşalmasını yavaşlatır ve gıda alımını azaltır (49).

Vücuttaki yağ dokusu miktarı arttıkça adipositlerden leptin salgılanmaktadır. Bu da, hipotalamustaki merkezleri inhibe ederek gıda alımını azaltır ve enerji tüketimini artırır (49).

Bugün obeziteye, genetik ağırlıklı olayların yanında gıda alımı ile termogenezi belirleyen santral sinir sistemi mekanizmalarının ve bunları düzenleyen yağ dokusundan beyine ulaşan sinyal bozukluklarının sebep olduğu düşünülmektedir (32).

2.1.4. Tedavi

Obezite, tedavi edilebilen fakat tedavide başarının düşük olduğu kronik bir hastalıktır (50). Obezite için multidisipliner tedavi gereklidir. Tedavinin temelini eğitim, diyet ve egzersiz tedavilerini içine alan yaşam tarzı değişikliği oluşturur (51–53). Yaşam tarzı değişikliği ile harcanan enerji arttırılarak alınan enerji azaltılabilir (50–52). Diyetin kalori miktarı, içeriği, uygulama şekli ile eşlik eden egzersiz programı önemlidir (51,53). Hastaların alması gereken ideal kalori miktarı, boy yaşına göre düzenlenmiş kalori cetvellerinden hesaplanır. Obezite diyetinde normal beslenmede var olan oranlarda karbonhidrat (%55), yağ (%30) ve protein (%15) bulunmalıdır (51).

Enerji tüketiminin artması için temel faktör fiziksel aktivitenin artırılmasıdır. Egzersiz, obezitenin hem önlenmesinde hem de tedavisinde diğer tedavi bileşenlerine yardımcı, vazgeçilmez bir yöntemdir (50–53).

Çocukluk çağında obezitenin tedavisinde davranış eğitimi çok önemlidir. Aşırı kalori kısıtlamasından uzak durulmalıdır (53). Kilo verdirici kalori kısıtlaması yerine mevcut kiloyu koruyan sınırlı diyetler uygulanmalıdır. Boy uzamasının devam etmesi ile kilo zamanla normal persentillere döner (51,52).

2.1.5. Komplikasyonlar

Obezitenin hem fiziksel hem de ruhsal önemli komplikasyonları vardır (Tablo 2). Obezitenin süresi uzadıkça ve ciddiyeti arttıkça komplikasyonları daha erken ve

daha sık görülmektedir. Bu da çocukluk çağı obezitesinin önemini arttırmaktadır (28,32,54,55).

Tablo 2. Obezitenin komplikasyonları.

Kardiyovasküler	Hipertansiyon Dislipidemi Ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı Kardiyomiyopati, kalp yetmezliği
Endokrinolojik	Hiperinsülinemi ve insülin direnci Tip II Diyabetes mellitus Gonadal disfonksiyon
Gastrointestinal	Kolelityazis Gastroözofageyal reflü Hepatosteatoz
Kas iskelet sistemi	Genu varum ve valgum Osteoartrit Femur bası kayması
Nörolojik	Psödötümör serebri
Pulmoner	Pick- Wickian sendromu Obstrüktif uyku apnesi
Dermatolojik	Akontozis Nigrikans
Psikiyatrik	Depresyon

2.2. Karaciğer Yağlanması

Karaciğer yağlanması hangi nedene bağlı olursa olsun (alkol, alkol dışı nedenler) karaciğerde yağlanmanın saptandığı bütün klinik tablolar olarak tanımlanır (56). NAFLD terimi ilk olarak 1980 yılında Ludwig ve ark. tarafından Mayo kliniğindeki 20 hastanın karaciğer bulgularını tanımlamak için kullanılmıştır (57). Çocuklarda ise ilk olarak 1983 yılında bildirilmiştir (11).

NAFLD, obezite ve insülin direnciyle birlikte ve alkol alımının olmadığı durumlarda, karaciğerde özellikle makroveziküler yağ birikimi sonucu oluşan metabolik bir sendromdur (58–60). Bu yağlanma tablosuna karaciğerde inflamasyon ve değişik derecelerde fibrozisin eklenmesine NASH denmektedir (59,60).

Obezite ve tip 2 DM ile NAFLD arasında güçlü bir klinik birliktelik bulunmaktadır (21). NAFLD sıklıkla $VKİ \geq 95$ olan obez çocuklarda görülmektedir (9,10). Günümüzde çocukluk çağında obezitenin artışına paralel olarak NAFLD giderek artan sıklıkta görülmektedir (11,58,61).

2.2.1. Patofizyoloji

NAFLD patogenezi, tam olarak anlaşılmasına rağmen son yıllarda birçok araştırmacı tarafından “çift vuruş” hipotezi üzerinde durulmaktadır (Şekil 1) (62–64).

İlk vuruş:

NAFLD’de karaciğerde yağ birikim ilk basamağı oluşturur. Normalde karaciğerdeki lipidlerin %15’ini oluşturan trigliseridler yağlanma ile %50’ye çıkar. Karaciğere gelen yağ asidi miktarındaki artış ile karaciğerde yağ asidi sentezindeki artışın yanında yağ asitlerinin β oksidasyonunun azalması, VLDL sentezinin veya salınımının bozulması NAFLD gelişmesine neden olmaktadır (61,65–67).

Yağ asitleri, hepatositte mitokondriumlarda ve ekstra-mitokondriyal sistemlerde okside olurlar. Uzun zincirli ve orta zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu mitokondriyal, çok uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu ise peroksizomlarda β oksidasyonla olur. Mitokondriyal yağ asidi oksidasyonu azalması ve lipit metabolizmasında bozulma karaciğer yağlanmasına neden olur. Peroksizom-proliferatör-aktif-reseptör α (PPAR α) karaciğerde mitokondriyal yağ asidi oksidasyonunu düzenler. Bu aşamadaki herhangi bir defekt, enerji metabolizmasını etkileyerek yağlanmanın derecesini belirler. Yağ hücrelerinde lipoliz aktive olur, karaciğere gelen serbest yağ asitlerinin miktarı artar, hepatositte serbest yağ asitleri sentezi uyarılır. Aynı zamanda hepatositlerde yağ asidi oksidasyonu inhibe olur. Böylece karaciğer hücresi içinde serbest yağ asiti yoğunluğu artar ve hücre içinde trigliserid şeklinde depolanır (63–66).

Erişkinlerde bel çevresindeki yağlanmanın (visseral yağlanma) NAFLD’yi arttırdığı gösterilmiştir (68). Vücuttaki periferik yağ depolarının artması hormonları aktive etmektedir (69,70). Aktive olan hormonlar kardiyovasküler hastalık ile metabolik sendrom gelişimini arttırmaktadır (68–70). Hormonal aktivite ve visseral yağlanma insülin direncine yol açmaktadır. Erişkinlerde insülin direncinin esas

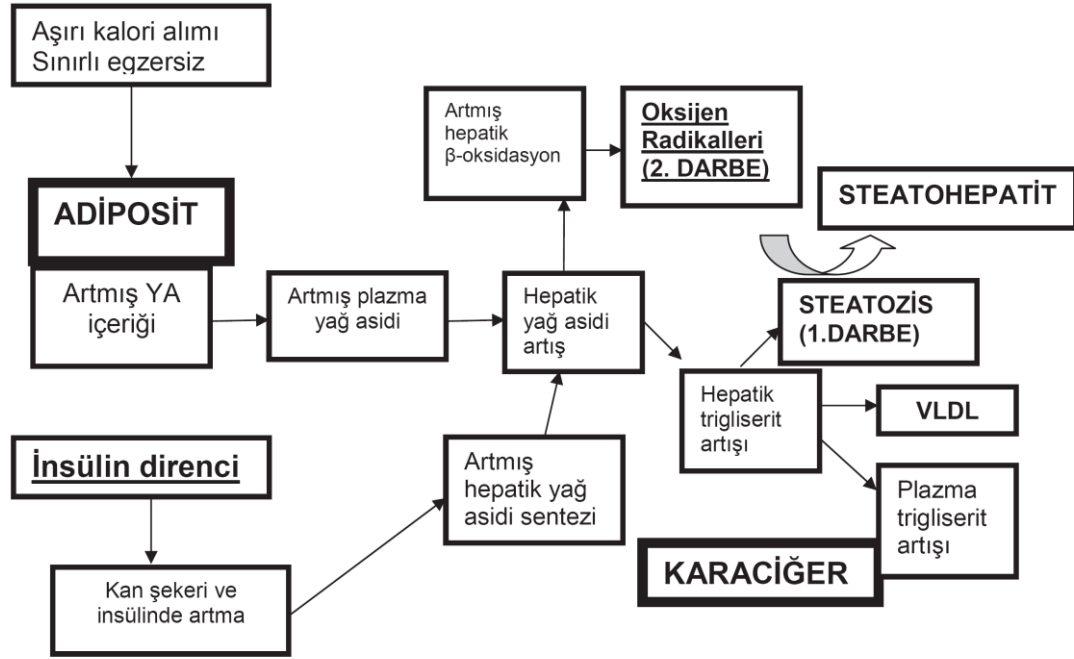
tetikleyici faktör olduğu bilinmektedir. VKİ'nin artması ve visseral yağlanma ile beraber insülinin anti-lipolitik etkisi azalmakta ve insülin direnci gelişmektedir. İnsülin direnci ile açlık sonrası sistemik dolaşıma ve portal dolaşıma serbest yağ asitleri salınmakta ve karaciğerde serbest yağ asitlerinden trigliserid sentezi yapılmaktadır. Karaciğere gelen yağ asitlerinin büyük bir kısmı adipoz dokudaki insülin direnci ve lipoliz sonucu ortaya çıkan serbest yağ asitlerinin sistemik dolaşıma geçmesi ile oluşur (70,71). Obezite, çocuklarda NAFLD'ye yol açan önemli bir nedendir. Visseral yağlanmanın çocuklarda NAFLD'yi arttırdığı tam olarak kanıtlanmamıştır (9,72).

İkinci vuruş:

Sitokinler ve NAFLD:

Basit yağlanmanın arkasından hepatositlerde biriken serbest yağ asitlerinin, mitokondri, mikrozom veya peroksizomlarda oksidasyonu ile hepatosit hasarı başlar (73–75).

Plazma ve intrasellüler membranların peroksidasyonu, doğrudan hücre nekrozuna, apopitozuna ve megamitokondriye neden olarak hücre ölümüne yol açmaktadır (73–75). Lipid peroksidasyonunun son ürünlerinden olan 4-hidroksinonenal (HNE) ve malondialdehid (MDA) ise karaciğer proteinlerine kovalen bağlanarak hasar yapıcı immün yanıtı başlatarak sitokin ve kemokin salınımını uyarır (73,75,76). Salınan sitokin ve kemokinler oksidatif stresin başlamasında tetikleyici rol oynar (73,75). Uyarılan oksidatif stres sonrasında TNF-alfa, interlökinler, anjiotensin, leptin ve adiponektin gibi çeşitli sitokinlerin salınımı artar. Aynı zamanda hepatik stallet hücreleri de ekstrasellüler matriks proteinlerinin sentezini uyarır ve böylece fibrozis gelişir (73–76). Nötrofil kemotaksisinin uyarılması ile de hücre infiltrasyonu oluşur. Ortaya çıkan oksidatif stresle meydana gelen inflamasyon ve fibrozise “second hit- ikinci vuruş” adı verilmektedir (73–78).



Şekil 1. NAFLD patogenezi.

2.2.2. Histoloji

NAFLD, karaciğerde yağ birikimi ile karakterize olan kronik bir karaciğer hastalığıdır (73). NAFLD, patolojik olarak alkol alımının olmadığı durumlarda ve karaciğer hastalığına yol açan diğer nedenlerin dışlanmasından sonra hepatosit içinde makroveziküler yağ damlacıklarının birikmesidir (73,78–80). Bu yağlanma ile beraber karaciğerde inflamasyon, hepatositlerde balonlaşma ve periportal fibrozisin olması durumunda NASH'dan söz edilir (78–81). NASH tanısı sadece karaciğer biyopsisi ile kesinleştirilmektedir (72,80,81).

Erişkinlerde NAFLD histolojisi tam olarak tanımlanmış olup, mikroskopik olarak makroveziküler yağlanma, perisinüzoidal veya perisellüler fibrozis, balonlaşma, fokal lobüler inflamasyon, lipid granülomları, Mallory cisimleri ve megamitokondriler görülmektedir (60,79,81).

Histopatolojik olarak NAFLD'de hepatosit içinde geniş yağ damlacıkları görülmektedir. Bu steatoz karaciğer içinde tek bir alanda görülebildiği gibi birkaç alanda da görülebilir (79,82–84). Hepatosit içindeki yağlanmadan dolayı hepatosit nükleusu hücre kenarına itilir ve hepatosit balonlaşmış hepatosit adını alır. Sirotik

olmayan olgularda balonlaşmış hepatositler asiner bölge zon 3 denilen perisinüzoidal alanda görülür. Balon dejenerasyonu sonrasında hücre histokimyası bozulur ve litik nekroz alanları oluşmaya başlar. Hepatosellüler hasar sonrasında hücre ölümü yani apoptoz meydana gelir. NASH'da görülen asidofilik alanlar apoptozu göstermektedir. Lobüler veya portal inflamasyon NASH'da görülebilmektedir. Lobüler inflamasyon alanlarında genellikle lenfositler, mononükleer ve nadir olarak da polimorfonükleer hücreler bulunmaktadır. Alkolik steatozun tersine NAFLD'de lenfosit hâkimiyeti mevcuttur. NASH'da kollagen depolanmasının yani fibrosizin diğer hepatitlerdeki fibrosizden farkı yoktur ve fibrosiz perisantral yani zon 3 bölgesinden başlamaktadır (Şekil 2) (83–87).

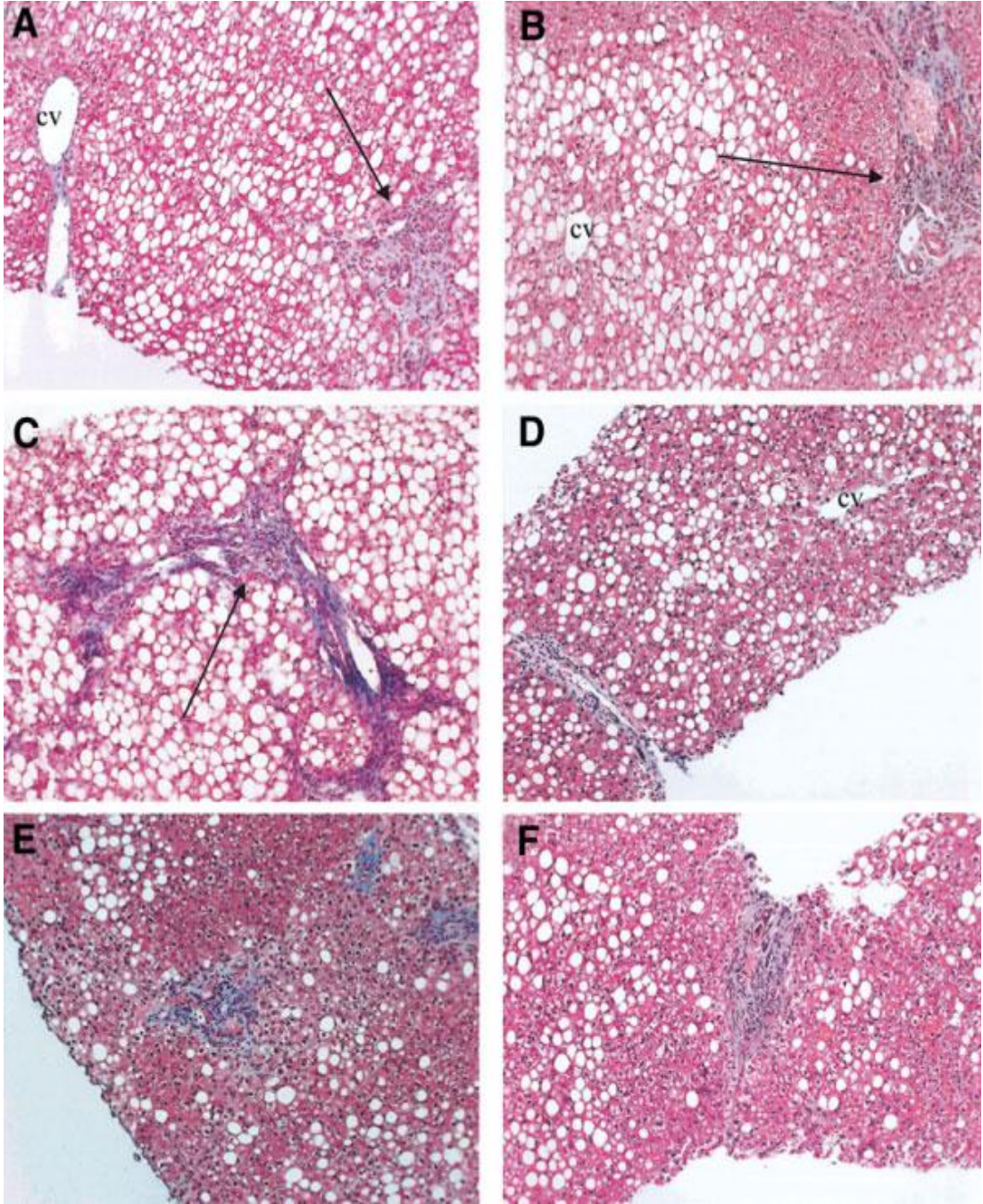
Zon 3 bölgesindeki balonlaşmış hepatosit içindeki perinükleer inklüzyon cisimlerine Mallory cisimleri adı verilmektedir. Mallory cisimleri progressif NASH olgularında tanımlanmıştır. Mallory cisimleri diğer hepatitlerde de karşımıza çıkmakta fakat NAFLD'de genellikle zon 3 bölgelerinde görülmektedir (84–87).

Megamitokondriler, NASH'da tanımlanmasına rağmen gerçek sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Mitokondiyal beta oksidasyonun bozulması sonrası reaktif oksijen radikalleri oluşmaktadır (85–88).

Matteoni ve ark. (84), inflamasyon olmadan sadece steatozun olmasını tip 1 NAFLD, steatozla beraber hafif inflamasyonun olması fakat balonlaşmanın olmamasını tip 2 NAFLD olarak sınıflamışlardır. Yapılan diğer çalışmalarda da farklı tiplerde NAFLD belirlenmiştir (79,84,89–92).

Tip 1 NASH: Sıklıkla erişkinlerde görülür. Makroveziküler steatozis, perisinüzoidal fibrozis ve/veya balon dejenerasyonun olması durumudur (Tablo 3) (79,89–92).

Tip 2 NASH: Pediatrik NASH olarak da adlandırılır. Makroveziküler steatoz, portal inflamasyon ve/veya fibrosiz görülür. Perisinüzoidal fibrozis veya balon dejenerasyonu görülmez (Tablo 3) (89–92).



Şekil 2. Çocuklarda tip 2 NASH'ın histolojik görüntüleri. A-B: steatoz ile beraber portal inflamasyon. C-F: steatoz ile beraber portal alanda inflamasyon ve fibrozis (89).

Tablo 3. Pediatrik NAFLD ve NASH'da histolojik sınıflama (89).

	Steatoz	Balonlaşma	Perisinüzoidal Fibrozis	Portal İnflamasyon	Portal Fibrozis
Basit steatoz	+				
Tip 1 NASH	+	+			
	+		+		
	+	+	+		
Tip 2 NASH	+			+	
	+				+
	+			+	+

2.2.3. Klinik Bulgular

Hastaların çoğunda herhangi bir semptom bulunmaz ve rutin olarak yapılan laboratuvar testlerinde karaciğer enzimlerinin yüksek olması ile NAFLD'den şüphe edilir (5,93,94). Klinik bulgular genellikle non-spesifiktir. Hastaların bazılarında yorgunluk, sağ üst kadranda ve/veya tüm batında yaygın karın ağrısı olabilir. Hastaların %40-50'sinde hafif hepatomegali bulunur. Hastaların çoğuna rutin laboratuvar incelemelerinde transaminaz yüksekliğinin saptanmasıyla rastlantısal olarak tanı konmaktadır. Hiperinsülinizmin bulgusu olan akontozis nigrikans NAFLD tanısı alan olguların %30-50'sinde tanı sırasında görülebilmektedir. Bazen NAFLD'ye hipertansiyon da eşlik edebilir. Nadir olarak da olgularda kaşıntı, anoreksi, bulantı gibi semptomlar olabilir. Hastalarda siroz veya portal hipertansiyon gelişmişse sarılık, asit, gastrointestinal kanama ve ensefalopati görülebilir (95–97).

2.2.4. Epidemiyoloji

NAFLD'nin histopatolojik bir tanı olmasından dolayı çocukluk döneminde gerçek prevalansı tam olarak bilinmemektedir (10,66,98). Obezitenin artan bir sıklıkta görülmesinden dolayı NAFLD'nin de görülme sıklığının giderek arttığı düşünülmektedir (66,98).

Çin, İtalya, Japonya ve Amerika’da obez çocuklarda NAFLD’nin görülme sıklığı %10–77 arasında değişmektedir (99–102). San Diego’da Study of Child and Adolescent Liver Epidemiology (SCALE) çalışmasında, 1995–2003 yılları arasında post-mortem yapılan biyopsilerde 9–19 yaş arası çocuklarda NAFLD prevalansı %17 olarak bildirilmiştir (103).

2.2.4.1. Yaş

Obezitenin çocukluk yaş döneminde giderek artan bir sıklıkta görülmesinden dolayı NAFLD’nin de çocukluk yaş döneminde görülme sıklığı giderek artmaktadır (78,103). Klinik çalışmalarda NAFLD’nin çocuklarda ortalama görülme yaşı 11–13 yıl olarak bildirilmiştir (94,103). SCALE çalışmasında 2–4 yaş arasında NAFLD prevalansı %0.7 iken 15–19 yaş arasında %17.3 bulunmuştur (103).

2.2.4.2. Cinsiyet

Çocuklarda cinsiyet ayrımı net olmamasına rağmen birçok klinik çalışmada erkek cinsiyette NAFLD’nin daha sık görüldüğü bildirilmektedir (36,100). SCALE çalışmasında erkeklerde kızlara göre %40 daha fazla NAFLD bildirilmiştir (102,103).

2.2.4.3. Irk

NAFLD, İtalya ve Japonya’da yapılan çalışmalarda homojen demografik dağılım göstermektedir (100,101). Amerika’da yapılan çalışmalarda ise İspanyol ve Meksika kökenli Amerikanlarda ve siyah ırkta daha sık görülmektedir (102,103).

2.2.5. Etiyoloji

NAFLD ile en fazla birlikte görülen hastalıklar arasında obezite, tip 2 DM ve hiperlipidemi gelmektedir (88,104). Tip 1 DM olan çocuklarda da NAFLD’nin görüldüğünü bildiren yayınlar bulunmaktadır (9,104).

2.2.6. Tanı

Çoğunlukla görüntüleme yöntemleri ile yağlı karaciğerin tespit edilmesi, ALT yüksekliğinin olması ve yağlı karaciğere neden olan diğer faktörlerin dışlanması ile tanı konmaktadır (105–107). Kesin tanının konması, fibrozis ve sirozun şiddetinin belirlenmesi, hepatik steatoz yapan başka hastalık varsa saptanması ve prognozun belirlenmesi için karaciğer biyopsisi altın standarttır (106-108). Her ne kadar karaciğer biyopsisi NAFLD/NASH tanısında ve evrenmesinde altın standart olsa da pahalı ve risklerinin olmasından dolayı kullanımı sınırlıdır (106,109).

2.2.7. Ayırıcı Tanı

Çocuklarda alkol alımının olmadığı durumlarda kronik karaciğer hastalığına yol açan diğer nedenlerin dışlanması ile tanı konmaktadır (Tablo 4) (103).

Tablo 4. Kronik karaciğer hastalığına yol açan nedenler.

İlaçlar	Doğuştan Metabolik Hastalıklar	Edinsel Metabolik Hastalıklar	Viral Enfeksiyonlar
Glukokortikoidler	Abetalipoproteinemi	Diabetes mellitus	HIV
Sentetik Östrojenler	Galaktozemi	İnflamatuvar barsak hastalığı	Hepatit C enfeksiyonu
Kalsiyum Kanal Blokerleri	Kalıtımsal fruktoz intoleransı	Jejunioileal by-pass	Hepatit B enfeksiyonu
Aspirin	Homosistinüri	Obezite	
Amiodarone	Glikojen depo hastalığı	Hiperlipidemi	
Tamoksifen	Sistemik karnitin eksikliği	Total parenteral nutrisyon	
Tetrasiklin	Alfa-1 antitripsin eksikliği	Protein enerji malnütrisyonu	
Metotreksat	Wilson hastalığı	Uzun süreli açlık	
Valproik asit		Hızlı kilo kaybı	
Kokain			
Antiviral ajanlar			

2.2.8. Laboratuvar Tetkikleri

Karaciğer hastalıklarının tanısında kullanılan laboratuvar bulguları genel anlamda ‘‘karaciğer hastalığının varlığını araştıran testler’’ ve ‘‘karaciğer hastalığının nedenini araştıran testler’’ olarak ayrılır (108). Karaciğer hastalığını araştıran testler karaciğer fonksiyon testleri olarak da ifade edilirler (108). Bu testlerden ALT ve AST, hepatosellüler hasarı; GGT ve alkalin fosfataz, kolestazi; albumin düzeyi ve protrombin aktivitesi karaciğer sentez kapasitesini yansıtan testlerdir (110,111). Karaciğer yağlanması biyokimyasal bulguları diğer nedenlerle oluşan kronik karaciğer hastalıkları laboratuvar bulgularına benzerlik gösterir (112–114).

2.2.8.1. Aminotransferaz

Alanin aminotransferaz (ALT, eski adı ile SGPT) ve aspartat aminotransferaz (AST, eski adı ile SGOT), vücutta birçok organ ve dokuda yaygın olarak bulunan hücre içi enzimlerdir (112,113). ALT, öncelikle karaciğer ve böbreklerde bulunurken; AST, daha çok kalp kası, karaciğer ve iskelet kaslarında bulunur (110,111). ALT, hücre sitoplazmasında; AST hem sitoplazmada hem de mitokondride bulunur. ALT'nin yarı ömrü 47+/-10 saat, AST'nin yarı ömrü 17+/- 5 saattir (111–113). Aminotransferaz yüksekliği klinik tanıda önemli olmasına rağmen unutulmaması gereken aminotransferaz düzeylerinin normal olmasının karaciğer hastalığı bulunmadığı anlamına gelmeyeceğidir. Aminotransferaz artışı, hastalığın ağırlığı veya aktivite derecesinin doğrudan ifadesi değildir. NAFLD'de en sık rastlanan bulgu transaminaz yüksekliğidir ve hastaların çoğunda transaminaz artışı normalin 1–3 katı arasındadır (114,115). Sirotik evrede olmayan hastalarda ALT düzeyi hemen daima AST düzeyinden fazladır, alkole bağlı hasardan farklı olarak NASH'da olguların % 65-90'ında ALT/AST değeri >1'dir (114).

2.2.8.2. Alkalen Fosfataz (ALP)

ALP; karaciğer, kemik, plasenta ve böbrek dokularında yüksek miktarlarda bulunan bir enzimdir. Klinik pratikte ALP yüksekliklerinin büyük çoğunluğu karaciğer ve kemik kaynaklıdır. ALP'nin yarı ömrü 3 gündür. ALP düzeyi ile yaş arasında yakın bir ilişki olup osteoblastik aktiviteye bağlı olarak büyüme çağındaki çocuklarda yüksek bulunur. NAFLD'de hafif düzeyli bir yükselme söz konusudur (111–113).

2.2.8.3. Gamma Glutamil Transferaz (GGT)

GGT; renal proksimal tubuluslarda, karaciğerde, pankreasta ve ince barsaklarda bulunan bir enzimdir. Serum GGT aktivitesi büyük ölçüde karaciğerin aktivitesini yansıtır. Yarı ömrü 28 gündür. VKİ ≥ 30 büyük olanlarda normalin %50'si kadar daha yüksektir. Kronik alkol kullanımında da GGT yükselmektedir (111–113).

2.2.8.4. Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (high density lipoprotein-HDL)

HDL %50 oranında protein, %20 oranında kolesterol, %5 oranında trigliserid ve %25 oranında fosfolipid içerir. Karaciğer tarafından sentezlenen HDL, şilomikron ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein normal katabolizması sırasında açığa çıkan lipit ve apoproteinleri karaciğere taşır. Ateroskleroza önler. Obezite, sigara, DM gibi faktörler HDL düzeyini düşürür, egzersiz ise HDL düzeyini yükseltir (114).

2.2.8.5. Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (low density lipoprotein, LDL)

LDL %20 oranında protein, %50 oranında kolesterol, %5 oranında trigliserid ve %25 oranında fosfolipid içerir. LDL'nin görevi, kolesterolu karaciğerden perifer dokulara taşımak ve kolesterol sentezini düzenlemektir. Dolaşımdaki kolesterolün yaklaşık %70'ini taşır. Plazmada LDL konsantrasyonunun yükselme ile çeşitli

dokularda LDL depolanması olur. En zararlı olan arteriyal damarlarda kolesterol depolanması olup ateroskleroza yol açar. Egzersiz ile total kolesterol ve LDL düzeyleri düşmekte, HDL/LDL oranı yükselmektedir (115,116).

2.2.8.6. Total Kolesterol

Kolesterol, hücre zarında bulunan bir madde olup safra tuzları ve birçok hormonun yapımında kullanılır. Kolesterol düzeyi, karaciğerde yapılan ve barsaktan emilen kolesterol ile denge halinde tutulur. Kan kolesterol düzeyi arttıkça kardiyovasküler ve serebral hastalık görülme sıklığı artmaktadır (115).

2.2.8.7. Trigliserid (TG)

TG, 3 molekül yağ asidinin gliserol ile oluşturduğu esterdir. Karbonhidratlardan sentez edilen nötral yağ olup yağ dokusunda depolanır. Kolesterol gibi suda çözünmez, lipit protein kompleksi biçiminde kolesterolle birlikte taşınır (115,116).

2.2.8.8. Adiponektin

Adiponektin yapısal olarak kollajen ve C1q ile benzerlik gösteren kollajene bağlanma yeteneği yüksek bir proteindir ve beyaz yağ dokusundan salgılanır. İnsülin duyarlılığını arttıran anti-inflamatuvar bir proteindir. Ayrıca anti-aterojenik ve anti-inflamatuvar etkileri de bulunmaktadır (54,55). Obezite, insülin direnci, dislipidemi ve koroner arter hastalığı olan bireylerde serum adiponektin düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir (117).

2.2.8.9. Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF-alfa)

TNF-alfa, oksidatif stres sonrasında adipoz doku tarafından üretilen 26 kDa ağırlığında transmembran proteindir. Endotel hücrelerini uyarak çeşitli adezyon

moleküllerinin salınmasını sağlar ve doku içine lökosit göçünü kolaylaştırır. Hasarlı dokuya göç eden lökositleri uyarıp yeni sitokinlerin ve reaktif oksijen moleküllerinin salgılanmasına neden olur ve akut faz yanıtının alevlenmesini sağlar. Ayrıca hücre apoptozunu da tetikler (118). TNF-alfa, TG'nin yağ dokusunda depolanmasını sağlayan lipoprotein lipazı baskılayarak lipolizi aktive eder (77,118). Adiponektin ve insülin üretimini azaltır. Bundan dolayı NAFLD'deki inflamasyon ve fibrozis artışı TNF-alfa düzeyinin artışı ile paralellik göstermektedir (54). Ayrıca TNF-alfa, insülinin reseptör düzeyinde fosforilasyonuna engel olarak insülinin yağ dokusundaki antilipolitik etkisini bozar ve serbest yağ asitlerinin salınımını artırır (118).

2.2.8.10. High Sensitive-C Reactive Protein (hsCRP)

CRP, karaciğerden sentezlenen bir akut faz reaktanıdır. Serum örneğindeki CRP'yi 0.2 mg/L duyarlılıkla ölçebilen testlere hsCRP denir. Dolaşımdaki miktarı VKİ'ye bağlı olarak artar, kilo kaybı ile azalır. İnsülin direncine yol açar (119,120).

2.2.8.11. İnsülin

İnsülin, karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu, kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen olarak depolanmasını ya da, enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direnci, insülinin kendisine duyarlı dokulardaki karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını düzenleme yeteneğinin bozulması durumudur. İnsülin direnci olan kişilerde, belirli bir biyolojik fonksiyonun yerine getirilebilmesi için ihtiyaç duyulan insülin miktarı artmıştır (30,43,49).

İnsülin normalde yağ dokusunda lipolizi uyarır, insüline duyarlı kişilerde açlıkta serbest yağ asitleri salınırken yemek sonrası depolanır. İnsülin direncinde bu denge bozulmuştur ve yemek sonrasında da serbest yağ asidi salınımı devam eder (49,55). Obez kişilerde ani kilo kaybı veya insülin direnci ile lipolizin artması NAFLD riskini arttırmaktadır (49,55,121).

2.2.9. Radyoloji

Klinikte karşılaştığımız NAFLD hastalarının büyük kısmında tanı sürecini başlatan bulgu ultrasonografide (USG) karaciğer yağlanmasıdır (114,122). Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) karaciğer yağlanması tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek olsa da USG kadar yaygın kullanılmamaktadır (122).

2.2.9.1. Ultrasonografi (USG)

Karaciğer yağlanmasının belirlenmesinde invazif olmayan ve kolay uygulanabilen bir yöntemdir (122,123). Karaciğer yağlanması için karaciğer parankimi aynı taraf böbrek korteksi ile karşılaştırılır. Sonografik olarak parankim ekosuna ve vasküler parlaklığa bakılır (122). USG’de ultrasound ışını karaciğer içine eş zamanlı olarak dağılır, karaciğerde yağlanma varsa parankim ekojenitesi artmıştır ve ışının derine doğru yayılımı azalmıştır (122,123). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda USG ile NAFLD tanısı özgüllüğü %60–94, duyarlılığı %73–93 arasında değişmektedir (122,124). USG, karaciğer yağlanmasının belirlenmesinde MRG ve BT’ye göre daha duyarlı bir yöntem olmasına rağmen yama tarzındaki yağlanmalarda MRG ve BT, USG’ye göre daha duyarlıdır (122,124). Karaciğer yağlanmasının gösterilmesinde iyi bir yöntem olmasına rağmen fibrosizi göstermede yetersiz kalmaktadır (122,125). USG’nin en önemli sınırlayıcı özelliği USG cihazına ve kullanıcıya bağımlı olmasıdır (122,124,125).

2.2.9.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Karaciğer yağlanmasının belirlenmesinde USG’ye göre daha özgül bir yöntemdir (122,126,127). Haunsfield ünitesi kullanılarak dalak parankimine göre kıyaslama yapılır, NAFLD’de karaciğer parankimi hipodens olarak görülür (122,127,128). Radyasyona maruziyetinden ve pahalı bir yöntem olmasından dolayı çocukluk yaş grubunda nadir olarak kullanılmaktadır (122,128).

2.2.9.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Karaciğer yağlanması belirlenmesi için kullanılan bir diğer yöntemdir (122,129). MRG'de standart yöntem olan Dixon yöntemi ile protonların yağ dokusu ve su dokusu içindeki dağılımına bakılır (122). Kontrastlı MRG ile karaciğer fibrozisi de görüntülenebilmektedir (122,130,131). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda karaciğer yağlanması belirlenmesinde duyarlılığı % 92, özgüllüğü % 100'dür (122). Pahalı bir yöntem olması en önemli kısıtlayıcı faktördür (122). Standart MRG'den farklı olarak karaciğerdeki yağ ve su dokusunun nicelik olarak ölçülmesine manyetik rezonans spektroskopisi adı verilir (122,131). Erişkinlerde karaciğer yağlanmasını göstermede biyopsi kadar yüksek duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir (129).

2.2.10. Tedavi

Ne çocuklarda ne de erişkinlerde NAFLD için geliştirilmiş özgül bir ilaç tedavisi yoktur (21,132). Tedavinin amacı, obezitenin karaciğer hasarı yapmadan erken dönemde tanınması ve tedavi edilmesidir. Alta yatan insülin direnci, metabolik sendrom gibi risk faktörlerinin ortadan kaldırılması, hipertansiyon, dislipidemi, DM gibi eşlik eden hastalıkların tedavi edilmesi ve karaciğer hasarının ilerlemesine neden olabilecek alkol ve diğer karaciğere toksik ilaç kullanımının önlenmesi tedavinin esasını oluşturur (132). Obeziteye bağlı NAFLD'de kilo kaybı ile yağlanma gerileyebilir, ancak kilo vermek her zaman yeterli olmayabilir (132,133). İnsülin duyarlılığını sağlayan ilaçlar ve antioksidanlar NAFLD tedavisinde kullanılan seçenekler arasındadır (133,134).

2.2.10.1. Yaşam Stili Değişikliği

Fiziksel aktivitenin artırılması ve diyet modifikasyonu ile insülin duyarlılığında artış yanında lipid ve karaciğer enzim düzeylerinde düzelme gösterilmiştir (134,135). Çalışmaların çoğunda düşük kalorili diyet ve egzersizle sağlanan kilo kaybının, transaminaz düzeylerini normale getirdiği ve ultrasonografik

olarak karaciğerdeki yağlanma bulgularında düzelme sağladığı gösterilmiştir (135–137). Erişkinlerde alınması gereken günlük kaloringin düzenlenmesi ile (%40-45'inin lifli karbonhidratlardan, %35-40'ının tekli ve çoklu doymamış yağlardan, %15-20'sinin proteinlerden) sağlanan kilo kaybının NAFLD'nin histolojik bulgularını da düzelttiği gösterilmiştir (9,138). Hızlı ve fazla kilo kayıplarının portal inflamasyona, fibrozise ve safra taşına neden olabileceği için haftada 500 gm'dan fazla kilo kaybı önerilmemektedir (9,137,138).

2.2.10.2. Antioksidan Tedavi

Patogeneizde oksidatif stresin önemli bir rol oynamasından dolayı antioksidanlar tedavide kullanılmış ve hepatik inflamasyonu ve steatozu azalttığı gösterilmiştir (24,139). Yapılan bir çalışmada NAFLD'si olan obez çocuklarda alfa-tokoferol ve beta-karoten düzeyleri normal kilolu çocuklarla karşılaştırıldığında antioksidan düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir (8).

Vitamin E (alfa tokoferol) potent bir antioksidandır ve özellikle membran lipid peroksidasyonunu önler (139,140). Monositlerde ve/veya Kuppfer hücrelerinde TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8 üretimini baskılar, hepatik fibrozisi ve kollajen üretimini azaltır (140). Oral vitamin E'nin 4–10 ay boyunca 400–1200 IU/gün oral kullanılması ile karaciğer fonksiyon testlerinde anlamlı bir iyileşme gösterilmiştir (24,141).

2.2.10.3. Metformin

Metformin biguanid yapısında antidiyabetik olarak kullanılan antihiperglisemik ilaçtır (134,142). Hepatik glukoneogenezi, gastrointestinal sistemden glukoz absorpsiyonunu, hepatik glukoz miktarını azaltır ve insüline hassasiyeti artırır (143–145). Erişkinlerde tip 2 DM tedavisinde hipoglisemik ajan olarak kullanılmakta olan metformin, çocuk ve adolesanlarda da DM, polikistik over sendromu ve NAFLD'de kullanılabilir (114,143). Besinlerle alındığında emilimi azaldığından aç karnına alınır (141,146). Biyoyararlanımı %50–60 olup 24 saat içerisinde %90'ı böbrekler ile uzaklaştırılır. Bulantı, kusma, ishal, ürtiker,

halsizlik, kilo kaybı, laktik asidoz, hipoglisemi gibi yan etkileri bulunmaktadır (144). Tek doz oral alımı (1500 mg, 850 mg, 500 mg) ile artan dozlarda alımı arasında etki açısından bir fark yoktur (144).

3. MATERYAL VE METOD

Bu araştırma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan, 10.06.2008 tarih ve 04/13 sayılı kararıyla onay alınmıştır. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu Kuralları'na uygun olarak yapılmıştır. Çalışmaya katılan tüm çocukların anneleri ve/veya babaları çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve hepsinden yazılı onamları alınarak yapılmıştır.

3.1. Çalışma Grubu

Isparta il merkezinde ilköğretim ve lise okullarından Milli Eğitim Bakanlığı Isparta İl Müdürlüğü'nün uygun gördüğü 7 ilköğretim ve 3 lisedeki toplam 5716 öğrencinin VKİ değerlendirildi. Boy ölçümü staidometri kullanılarak, öğrencilerin ayakları çıplak ve birleşik olarak, hazır ol durumunda durmaları sağlanarak başın üzerinden tabana kadar olan uzunluk ölçülerek yapıldı. Kilo ölçümleri 767 model seca marka dijital taşınabilen cihaz ile düz bir zeminde cihaz sıfırlandıktan sonra öğrencilerin hafif giysileri ile aynı kişi tarafından ölçüldü.

VKİ (ağırlık (kg)/boy (m²)) hesaplanarak VKİ %85–94 olanlar aşırı kilolu, $\geq\%95$ obezite olarak tanımlandı (29,30). VKİ $\geq\%85$ olan öğrenciler NAFLD açısından değerlendirilmek üzere polikliniğe davet edildi. Öğrencilerin 1340'ının (%23.4) VKİ $\geq\%85$, 711'inin (%12.4) VKİ $\geq\%95$ idi. Davet edilen 1340 öğrenciden çalışmayı kabul edip polikliniğe gelenlerin sayısı 169 idi. Bu öğrencilerin 153'ünün (%90.5) VKİ $\geq\%95$ idi. Öğrencilerin hiçbirinde obeziteye yol açabilecek ilaç kullanımı veya metabolik hastalık öyküsü yoktu.

NAFLD tanımlaması ve derecelendirilmesi USG bulgularına göre Hamaguchi ve ark.'nın (146) tanımladığı şekilde skorlanarak yapıldı.

3.2. Karaciğer Ultrasonografisi

USG, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı tarafından tek bir uzman hekim tarafından Esaote MPX796FD2 markalı 3.5 MHz transducer ve high-resolution B-Mode tarayıcı ile yapıldı.

Ultrasonografide karaciğer yağlanması Hamaguchi ve ark.'nın kullanmış oldukları 4 ultrasonografik bulguya göre değerlendirildi. Bu bulgular; hepatorenal ekojenite farkı, karaciğer parlaklığı, derinlik ve vasküler bulanıklık durumu idi.

Yağlanma durumu yine Hamaguchi ve ark. kullandıkları aşağıdaki skora sistemi ile değerlendirildi.

Skorlama sistemi:

A- Karaciğer yağlanması ve hepatorenal ekojenite farkı

- 0: Karaciğer parlaklığı ve hepatorenal ekojenite farkı yok
- 1: Karaciğer parlaklığı veya hepatorenal ekojenite farkı var
- 2: Karaciğerde parlaklık hafif ve hepatorenal ekojenite farkı var
- 3: Karaciğerde parlaklık şiddetli ve hepatorenal ekojenite farkı var

B- Derinlik

- 0: Derinlik yok
- 1: Diyafragma tam olarak seçilemiyor fakat yine de görülebiliyor
- 2: Diyafragma seçilemiyor

C- Damar bulanıklığı

- 0: Damarlarda bulanıklık yok
- 1: İntrahepatik damarlar tam seçilemiyor ve intrahepatik damarların lümenleri daralmış.

Hepatorenal EKO farkı: Sağ interkostal bölgeden midaksiller çizgi hizasından yapılan USG sırasında karaciğer sağ lobu ile sağ böbrek parankimi aynı alanda görüntülenmesi ile iki doku arasındaki ekojenite farkı ile değerlendirildi.

Karaciğer parlaklığı: Karaciğer parankimindeki anormal yoğunluğa bağlı olarak parlaklık yok/hafif/şiddetli olarak tanımlandı.

Derinlik: Karaciğer içerisine doğru ekojenitenin dağılımı ve diyafragmanın seçilip seçilmemesine göre tanımlandı.

Damar bulanıklığı: İntrahepatik damarların görünümünün bozulmasına ve yine intrahepatik damar lümenlerinin daralıp daralmamasına göre tanımlandı.

USG sonrasında toplam skorun ≥ 1 olması NAFLD olarak tanımlandı.

Bu skorlama sistemine göre 84 öğrencide (%49.7) NAFLD saptandı. NAFLD saptananların 67'si çalışmaya devam etmeyi kabul etti. Bunların 38'i (%56.7) A1,

17'si (%25.3) A2, 10'u (%14.9) A3 ve 2'si (%2.9) A3B1 NAFLD olarak değerlendirildi. Bu hastalar rastgele olarak 3 gruba ayrıldı

Grup 1: Diyet egzersiz grubu olarak tanımlandı ve 22 olgudan oluştu. Haftada en az 3 gün, 30 dakika süren egzersiz programı verildi. Boy yaşlarına uygun kaloride diyet uygulandı.

Grup 2: Metformin grubu olarak tanımlandı ve 23 olgudan oluştu. Metformin 850 mg, 1 tbl; <10 yaş olgulara yarım tbl, ≥10 yaş olgulara 1 tbl 6 ay süresince verildi. Boy yaşlarına uygun kaloride diyet uygulandı ve haftada en az 3 gün, 30 dakika süren egzersiz programı verildi.

Grup 3: Vitamin E grubu olarak tanımlandı ve 22 olgudan oluştu. Vitamin E 400 IU her gün, 6 ay süresince verildi. Boy yaşlarına uygun kaloride diyet uygulandı ve haftada en az 3 gün, 30 dakika süren egzersiz programı verildi.

Olgular 3 ay ara ile poliklinik kontrolüne çağrılarak tedaviye uyumları değerlendirildi. Altıncı ayın sonunda USG ile NAFLD yönünden tekrar skorlama yapıldı. Tedavi sonuçları klinik, USG ve laboratuvar olarak karşılaştırıldı.

Çalışmayı 56 olgu tamamladı. Çalışma dışında kalan 11 olgu ya çalışma süresince takipten çıktı ya da verilen tedavilere uyum sağlamadıkları için çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Kan Örneklerinin Alınışı ve Hazırlanışı

Çalışmaya katılan tüm olgulardan çalışmanın başlangıcında ve 6. ayın sonunda sabah aç karnına biyokimya (AST, ALT, GGT, ALP, kan şekeri), lipidler (TG, total kolesterol, HDL, LDL), insülin, TNF-alfa, adiponektin ve hsCRP için kan alındı.

Biyokimya, lipidler, insülin için düz polistren tüpe 4 ml venöz kan örneği alındı.

Kan örnekleri santrifüj edilerek serumlar -80 °C'de çalışmanın yapıldığı güne kadar saklandı.

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarında Eliza okuyucu cihaz ile hsCRP için DRG CRP HS ELİZA (mg/L) kiti, TNF-alfa için

AssayMax Human Tumor Necrosis Factor alpha ELISA (pg/ml) kiti, adiponektin için AssayMax Human Adiponektin ELISA (ng/ml) kiti kullanıldı.

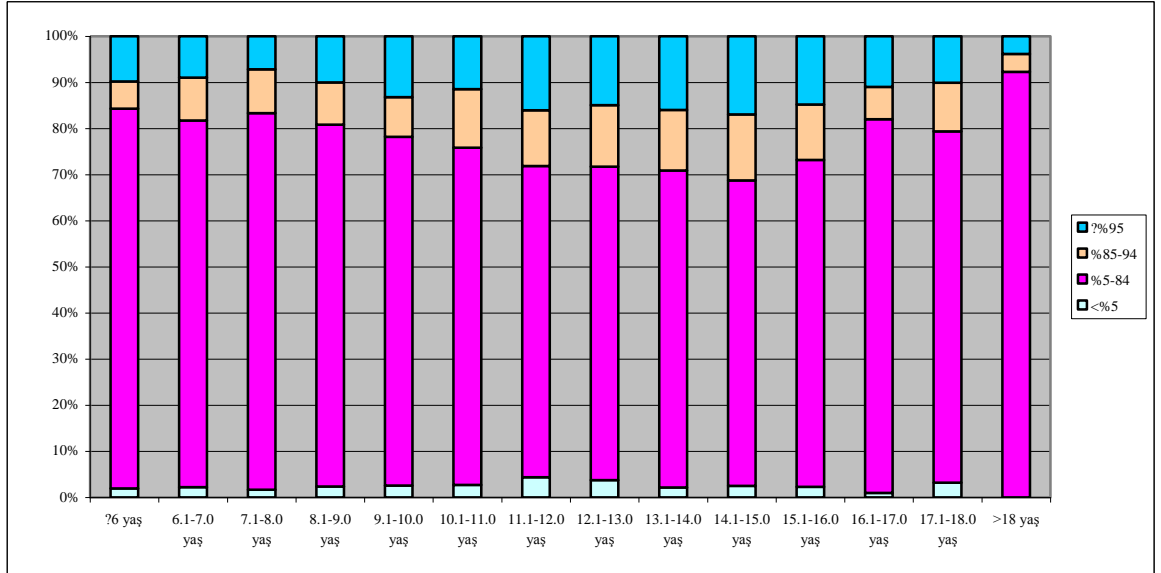
İnsülin direnci HOMA-IR (homeostasis model assesment of insulin resistance) metodu (açlık insülin μ U/ml x açlık glikoz mmol/L / 22.5) ile hesaplandı.

3.4. İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için SPSS–15 programı kullanıldı. Olgulara ait tüm parametrelerin sonuçları ortalama +/- standart sapma olarak verildi. İstatistiksel analizde grup sayılarındaki yetersizliklerden dolayı nonparametrik testler (numerik testler için Kruskal-Wallis H, numinal değişkenler için Chi-Square) kullanıldı. Elde edilen sonuçların anlamlılık düzeyi “p” değeri ile yorumlandı, $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı yorumlandı. Mann-Whitney U testi ile $p < 0.05$ tespit edilen gruplar karşılaştırıldı. Grupların tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılması için Wilcoxon testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Isparta il merkezinde ilköğretim ve lise okullarında öğrenim gören toplam 5716 öğrencinin 2454'ü (%42.9) kız, 3262'si (%57.1) erkek idi. Öğrencilerin yaş ortalaması 11.1 ± 3.1 (5.9–19.7) yıl idi. VKİ ortalaması 18.6 ± 3.5 (11.8–37.5) olarak hesaplandı. Öğrencilerin yaş gruplarına göre VKİ persentil dağılımı Şekil 3'te gösterildi. Cinsiyet ve yaşa göre öğrencilerin VKİ Tablo 5'te verildi. VKİ %85 ve üzeri olan 1340 öğrencinin 530'u (%39.6) kız, 810'u (%60.4) erkekti. Yaş ortalaması kızlarda 11.2 ± 2.6 yıl erkeklerde ise 11.7 ± 3.0 yıl idi. Isparta ili öğrencileri arasında aşırı kiloluluk prevalansı %11.0, obezite prevalansı %12.5 bulundu. Kızlarda aşırı kiloluluk prevalansı %10.4, obezite prevalansı %11.2; erkeklerde ise sırasıyla %11.4 ve %13.4 idi.



Şekil 3. Yaş gruplarına göre VKİ persentillerinin dağılımı.

Tablo 5. Cinsiyete ve yaşa göre VKİ persentili dağılımı.

	VKİ %									
	<5		5-84		85-94		≥95		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Cinsiyet										
Kız	94	3.8	1830	74.6	256	10.4	274	11.2	2454	100
Erkek	57	1.7	2395	73.4	372	11.4	438	13.4	3262	100
Kız yaş										
5.9-10.9 yıl	47	3.3	1131	79.6	125	8.8	118	8.3	1421	100
>11.0 yıl	47	4.5	699	67.7	131	12.7	156	15.1	1033	100
Erkek yaş										
5.9-10.9 yıl	19	1.3	1086	75.6	156	10.9	175	12.2	1436	100
>11.0 yıl	38	2.1	1309	71.7	216	11.8	263	14.4	1826	100

Polikliniğimize NAFLD araştırılması için başvuran 169 öğrencinin 96'sı (%56.8) kız, 73'ü (%43.2) erkek idi. Kızların yaş ortalaması 11.0±2.8 yıl, erkeklerin ise 11.8±2.5 yıl bulundu. Cinsiyetin VKİ'ye göre dağılımı Tablo 6'da gösterildi. Kız öğrencilerin %14.5'i, erkek öğrencilerin ise %2.7'sinin VKİ %85-94 arasında, geri kalan öğrencilerin hepsinin VKİ ≥%95 idi.

Tablo 6. VKİ persentiline göre cinsiyet dağılımı.

Cinsiyet	VKİ %				Toplam	
	85-94		≥95			
	n	%	n	%	n	%
Kız	14	14.6	82	85.4	96	100
Erkek	2	2.7	71	97.3	73	100
Toplam	16	9.5	153	90.5	169	100

USG ile 84 öğrencide NAFLD belirlendi. Tüm çocuklarda NAFLD prevalansı %49.7 olarak bulundu. VKİ %85-94 arasında olan 16 öğrencinin 2'sinde (%12.5), VKİ ≥%95 olan 153 öğrencinin 82'sinde (%53.2) NAFLD belirlendi. VKİ ≥%95 olanlarda NAFLD anlamlı yüksek bulundu ($p=0.002$). NAFLD'si olan olguların 44'ü (%45.8) kız, 40'ı (%54.8) erkek idi. Cinsiyet ile NAFLD görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7. NAFLD ile cinsiyet arasındaki ilişki

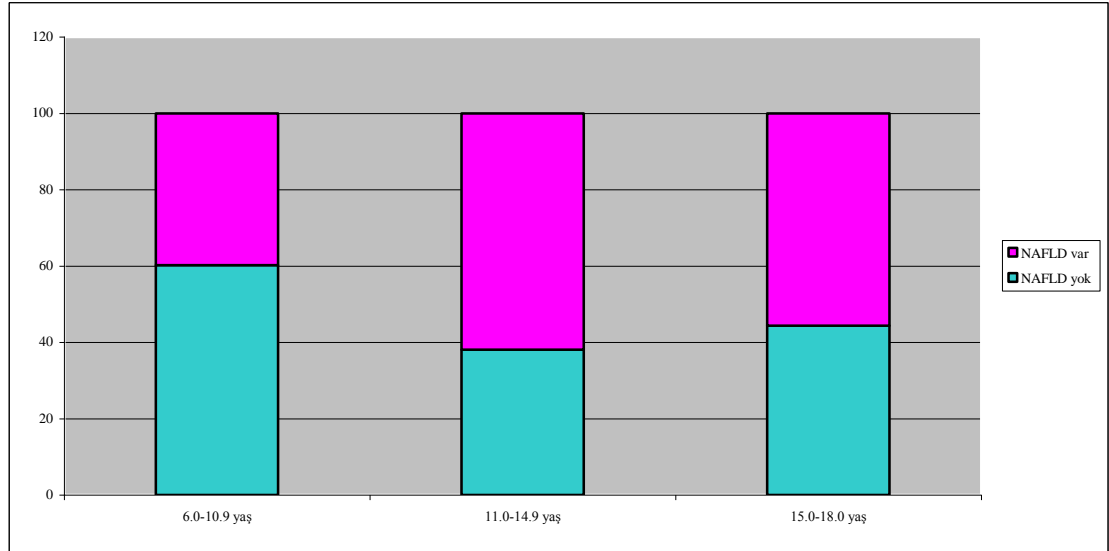
	NAFLD		Toplam	p
	Var	Yok		
Cinsiyet				
Kız				
n	44	52	96	
%	45.8	54.2	100	
Erkek				
n	40	33	73	p>0.05
%	54.8	45.2	100	
VKİ				
85-94				
n	2	14	16	
% ¹	12.5	87.5	100	
% ²	2.4	16.5	9.5	
≥95				
n	82	71	153	p=0.002
% ³	53.6	46.4	100	
% ²	97.6	83.5	90.5	

¹:VKİ%85-94 olan olgular arasındaki % dağılımı.

²:NAFLD var/yok olan olgular arasındaki % dağılımı.

³:VKİ≥%95 olan olgular arasındaki % dağılımı.

NAFLD tanısı alan en küçük olgunun yaşı 6.4 yıl ve en büyük olgunun ise 17.7 yıl olup NAFLD'si olan olguların yaş ortalaması 11.9 ± 2.7 yıl idi. Yaş gruplarına göre NAFLD görülme sıklığı Şekil 4'de gösterildi.



Şekil 4. Yaş gruplarına göre NAFLD'nin görülme sıklığı.

Ailesinde obezite ve hiperlipidemi öyküsü olan olguların VKİ'sinin olmayanlara göre daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu

(Tablo 8) ($p=0.04$). Fakat ailesinde hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus olması ile NAFLD arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

VKİ ile insülin direnci karşılaştırıldığında $VKİ \geq \%95$ olan olguların HOMA-IR ≥ 2 olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.016$).

Tablo 8. VKİ ile aile öyküsü ilişkisi.

	VKİ					p
		%85-94		$\geq \%95$		
		n	%	n	%	
Obezite	Var	8	4.7	119	70.4	$p=0.04$
	Yok	8	4.7	34	20.1	
DM	Var	6	3.6	74	43.8	$p>0.05$
	Yok	10	5.9	79	46.7	
Hiperlipidemi	Var	5	3.0	78	46.2	$p=0.014$
	Yok	13	7.7	75	44.4	
HT	Var	5	3.0	84	49.7	$p>0.05$
	Yok	11	6.5	69	40.8	

NAFLD'si olan ve olmayan olguların laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında ALP ve adiponektin değeri dışında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 9). NAFLD'si olan olguların ALP düzeyi NAFLD'si olmayan olguların ALP düzeyinden düşük idi ($p=0.034$). Adiponektin düzeyi NAFLD'si olmayan olgularda NAFLD'si olan olgulara göre yüksek bulundu ($p=0.027$).

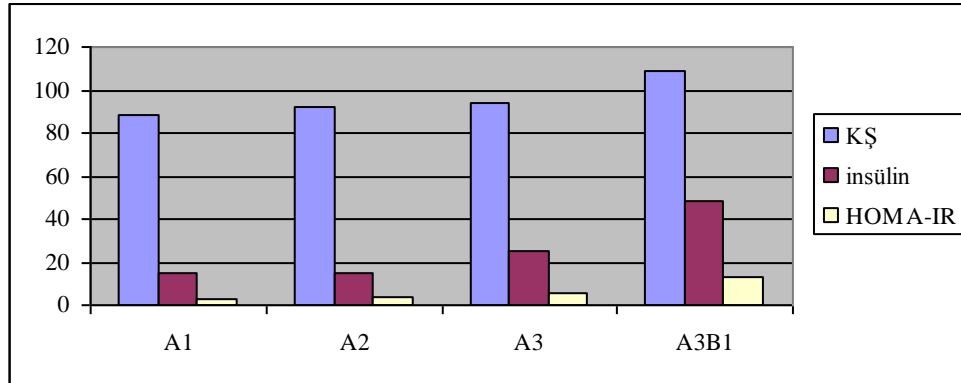
Çalışma öncesinde gruplar arasında cinsiyet, yaş, VKİ ve laboratuvar bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Çalışma gruplarının özellikleri Tablo 10'da gösterildi.

Tedavi öncesinde NAFLD derecesi ile kız/erkek dağılımı Tablo 11'de gösterilmiş olup cinsiyet ile NAFLD derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 9. NAFLD olan ve olmayan olguların laboratuvar özellikleri.

Laboratuvar parametresi	NAFLD	Sayı	Ortalama±SD	p
ALT IU/L	var	81	28±16	p>0.05
	yok	20	27±14	
AST IU/L	var	81	27±10	p>0.05
	yok	20	27±8	
ALT/AST	var	81	1.0±0.3	p>0.05
	yok	20	0.9±0.3	
GGT IU/L	var	81	21±6	p>0.05
	yok	20	21±7	
ALP IU/L	var	81	220±80	p=0.034
	yok	20	263±83	
T.KOL.mg/dL	var	81	175±41	p>0.05
	yok	20	167±26	
TG mg/dL	var	81	134±62	p>0.05
	yok	20	123±71	
LDL mg/dL	var	81	101±30	p>0.05
	yok	20	95±27	
HDL mg/dL	var	81	47±10	p>0.05
	yok	20	47±11	
KŞ mg/dL	var	81	91±8	p>0.05
	yok	20	88±7	
İnsülin mIU/L	var	81	16±10	p>0.05
	yok	20	15±4	
HOMA-IR	var	81	3.7±2.5	p>0.05
	yok	20	3.1±1.0	
hsCRP mg/L	var	81	0.06±0.03	p>0.05
	yok	20	0.05±0.04	
TNF-alfa pg/mL	var	81	126.8±132.9	p>0.05
	yok	20	117.1±99.8	
Adiponektin ng/mL	var	81	27.3±12.5	p=0.027
	yok	20	33.3±8.4	

Tedavi öncesinde olguların laboratuvar değerleri ile NAFLD dereceleri karşılaştırıldığında NAFLD derecesi yüksek olan olguların KŞ, insülin ve insülin dirençlerinin yüksek olduğu bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı idi (Şekil 5) ($p<0.05$).



Şekil 5. NAFLD şiddeti ile KŞ ($p<0.005$), insülin ($p<0.002$) ve HOMA-IR ($p<0.001$) düzeyleri.

Grup 1'i oluşturan 21 olgunun 12'si (%57.1) kız ve yaş ortalaması 10.9 ± 2.9 yıl, 9'u (%42.9) erkek ve yaş ortalaması 9 ± 2.2 yıl idi. Kızların VKİ percentili ortalaması 99.1 ± 0.8 , erkeklerin ise 99.3 ± 0.7 idi. NAFLD derecesi A1 olan 12 (%57.1), A2 olan 5 (%23.8) ve A3 olan 4 (%19.4) olgu mevcuttu.

Egzersiz ve diyet tedavisi sonrası kızların VKİ percentili 98.6 ± 2.3 , erkeklerin VKİ percentili 98.4 ± 0.8 idi. Tedavi öncesi ve sonrası VKİ percentilleri karşılaştırıldığında tedavi sonrasında VKİ percentillerinde azalma olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tedavi sonrasında NAFLD derecesi A1 olan 11 (%52.4), A2 olan 3 (%14.3), A3 olan 4 (%19) ve yağlanması olmayan 3 (%14.3) olgu vardı. Tedavi öncesi ve sonrası NAFLD derecesi karşılaştırılması Tablo 12'de gösterildi. Tedavi öncesi NAFLD derecesi ortanca değeri ile sonrası ortanca değeri karşılaştırıldığında NAFLD derecesinde gerileme olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Tedavi sonrası NAFLD olmayan olgulardan birisi kız, diğer 2'si erkek idi.

Tablo 12. Grup 1'in tedavi öncesi ve sonrası NAFLD dereceleri.

Tedavi öncesi USG		Tedavi sonrası USG				Toplam	p
		A0	A1	A2	A3		
A1	n	1	6	3	2	12	>0.05
	%	33.3	54.5	100.0	50.0	57.1	
A2	n	2	3	0	0	5	>0.05
	%	66.7	27.3	0.0	0.0	23.8	
A3	n	0	2	0	2	4	>0.05
	%	0.0	18.2	0.0	50.0	19.0	
Toplam	n	3	11	3	4	21	>0.05
	%	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	

NAFLD'si olan olgular ile olmayan olguların diyet-egzersiz tedavisi sonrası laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında ALT, TG, insülin ve HOMA-IR değerlerinin NAFLD'si düzelen olgularda düşük olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). NAFLD'si düzelen olguların adiponektin düzeyinin olmayanlara göre yüksek olması da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.009$). Tablo 13'te NAFLD'si olan olgular ile olmayan olguların laboratuvar bulguları gösterildi.

Tedavi öncesinde 16 (%76.2) olgunun HOMA-IR ≥ 2 ve 5 (%23.8) olgunun < 2 idi. Tedavi sonrasında 12 (%57.1) olgunun HOMA-IR ≥ 2 devam etmekteydi. Olguların insülin dirençleri ile USG bulguları karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Olguların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 10).

Tablo 13. Grup 1'in tedavi sonrası NAFLD'si olan olgular ile olmayan olguların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

Laboratuvar parametresi	NAFLD	n	Ortalama±SD	p
ALT IU/L	Var	18	30±12	0.036
	Yok	3	16±3	
AST IU/L	Var	18	31±9	>0.05
	Yok	3	22±5	
ALT/AST	Var	18	0.8±0.2	>0.05
	Yok	3	0.7±0.2	
GGT IU/L	Var	18	21±6	>0.05
	Yok	3	18±6	
ALP IU/L	Var	18	204±69	>0.05
	Yok	3	186±4	
T.Kol. mg/dL	Var	18	164±52	>0.05
	Yok	3	155±26	
TG mg/dL	Var	18	129±59	0.04
	Yok	3	62±16	
LDL mg/dL	Var	18	95±36	>0.05
	Yok	3	89±22	
HDL mg/dL	Var	18	49±13	>0.05
	Yok	3	47±5	
KŞ mg/dL	Var	18	85±7	>0.05
	Yok	3	80±7	
İnsülin mIU/L	Var	18	15±8	0.02
	Yok	3	5±0.4	
HOMA-IR	Var	18	3.0±1.5	0.01
	Yok	3	1.0±0.0	
hsCRP mg/L	Var	18	0.04±0.03	>0.05
	Yok	3	0.09±0.07	
TNF-alfa pg/mL	Var	18	132±161	>0.05
	Yok	3	115±158	
Adiponektin ng/mL	Var	18	30.2±5.7	0.009
	Yok	3	46.6±7.6	

Grup 2'yi oluşturan 18 olgunun 8'i (%44.4) kız ve yaş ortalaması 11.7±3 yıl; 10'u (%55.6) erkek ve yaş ortalaması 12.4±2.8 yıl idi. Kızların VKİ percentili %99.4±0.9; erkeklerin VKİ percentili %98.6±3.5 idi. NAFLD derecesi A1 olan 9 (%50) olgu, A2 olan 5 (%27.8) olgu, A3 olan 2 (%11.1) olgu ve A3B1 olan 2 (%11.1) olgu mevcuttu.

Metformin ve egzersiz-diyet tedavisi sonrası VKİ percentili ortalaması kızlarda %98.0±1.4, erkeklerde ise %98.6±9.3 idi. Tedavi öncesi VKİ percentili ortalaması tüm grupta %98.8±2.7 iken tedavi sonrası %97.4±6.9 olarak belirlendi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.036$).

Tedavi sonrasında NAFLD derecesi A1 olan 3 (%16.7), A2 olan 5 (%27.8), A3 olan 3 (%16.7), A3B1 olan 1 (%5.6) ve yağlanması olmayan 6 (%33.3) olgu vardı. Tedavi öncesi ve sonrası NAFLD derecesi karşılaştırılması Tablo 14'te

gösterildi. Tedavi sonrasında NAFLD derecesindeki azalma tedavi öncesi NAFLD derecesi ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.003$). NAFLD'si olmayan 6 olgunun 2'si (%33.3) kız, 4'ü (%66.7) erkek idi.

Tablo 14. Grup 2'nin tedavi öncesi ve sonrası NAFLD dereceleri.

Tedavi öncesi USG		Tedavi sonrası USG					Toplam
		A0	A1	A2	A3	A3B1	
A1	n	5	2	1	1	0	9
	%	83.3	66.7	20.0	33.3	0.0	50.0
A2	n	1	0	4	0	0	5
	%	16.7	0.0	80.0	0.0	0.0	27.8
A3	n	0	1	0	1	0	2
	%	0.0	33.3	0.0	33.3	0.0	11.1
A3B1	n	0	0	0	1	1	2
	%	0.0	0.0	0.0	33.3	100.0	11.1
Toplam	n	6	3	5	3	1	18
	%	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Tedavi sonrasında NAFLD'si olan ve olmayan olguların laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında ALT, GGT, insülin ve insülin direnci düzeyleri ve ALT/AST oranı NAFLD'si düzelen olgularda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$). Adiponektin düzeyi ise NAFLD'si düzelen olgularda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Tablo 15), ($p=0.005$).

Tedavi öncesinde 16 (%88.9) olgunun HOMA-IR ≥ 2 ve 2 (%11.1) olgunu <2 idi. Tedavi sonrasında 12 (%66.7) olgunun HOMA-IR ≥ 2 devam etmekteydi. Olguların insülin dirençleri ile USG bulguları karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Tedavi öncesi ile sonrası olguların laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında insülin düzeyi 19.9 ± 12.7 mIU/L'den 14.6 ± 8.1 mIU/L'e ve insülin dirençleri 4.6 ± 3.5 'den 3.2 ± 2.2 'ye geriledi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 10), ($p=0.008$ ve $p=0.006$).

Tablo 15. Grup 2'nin tedavi sonrası NAFLD'si olanlar ile olmayan olguların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

Laboratuvar parametresi	NAFLD	n	Ortalama±SD	p
ALT IU/L	Var	12	27±7	0.03
	Yok	6	19±15	
AST IU/L	Var	12	28±11	>0.05
	Yok	6	29±15	
ALT/AST	Var	12	1.1±0.7	0.03
	Yok	6	0.6±0.1	
GGT IU/L	Var	12	24±6	0.004
	Yok	6	16±3	
ALP IU/L	Var	12	219±99	>0.05
	Yok	6	138±58	
T.Kol. mg/dL	Var	12	161±37	>0.05
	Yok	6	160±23	
TG mg/dL	Var	12	128±60	>0.05
	Yok	6	85±33	
LDL mg/dL	Var	12	97±34	>0.05
	Yok	6	96±24	
HDL mg/dL	Var	12	47±21	>0.05
	Yok	6	46±7	
KŞ mg/dL	Var	12	89±12	>0.05
	Yok	6	85±4	
İnsülin mIU/L	Var	12	18±8.0	0.01
	Yok	6	8.3±5.0	
HOMA-IR	Var	12	4.0±2.3	0.01
	Yok	6	1.7±1.0	
hsCRP mg/L	Var	12	0.06±0.03	>0.05
	Yok	6	0.07±0.02	
TNF-alfa pg/mL	Var	12	106±80	>0.05
	Yok	6	57±22	
Adiponektin ng/mL	Var	12	27.0±8.0	0.005
	Yok	6	41.3±6.0	

Grup 3'ü oluşturan 17 olgunun 9'u (%52.9) kız ve yaş ortalaması 12.4±2.6 yıl, 8'i (%47.1) erkek ve yaş ortalaması 13.1±1.6 yıl idi. Kızların VKİ persentili ortalaması %99.0±0.8 iken, erkeklerinki %99.0±0.9 idi. NAFLD derecesi A1 olan 11 (%64.7), A2 olan 5 (%29.4) ve A3 olan 1 (%5.9) olgu mevcuttu.

Vitamin E ve egzersiz-diyet tedavisi sonrası kızların VKİ persentili ortalaması %98.0±2.0 iken, erkeklerde %98.2±1.5 idi. Tedavi öncesi VKİ persentili ortalaması %99.0±0.8 iken, tedavi sonrası %98.1±1.7 bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.007$). Tedavi sonrasında NAFLD derecesi A1 olan 5 (%29.4), A2 olan 5 (%29.4) ve yağlanması olmayan 7 (% 41.2) olgu vardı.

Tedavi öncesi ve sonrası NAFLD derecesi karşılaştırılması Tablo 16'da gösterildi. Tedavi öncesi ile sonrası NAFLD derecesi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşme bulundu ($p=0.008$). NAFLD'si olmayan 7 olgunun 3'ü (%42.9) kız, 4'ü (%57.1) erkek idi.

Tablo 16. Grup 3'te tedavi öncesi ve sonrası NAFLD derecelerinin karşılaştırılması.

Tedavi öncesi USG		Tedavi sonrası USG			Toplam
		A0	A1	A2	
A1	n	5	3	3	11
	%	45.5	27.3	27.3	64.7
A2	n	2	2	1	5
	%	40.0	40.0	20.0	29.4
A3	n	0	0	1	1
	%	0.0	0.0	100.0	5.9
Toplam	n	7	5	5	17
	%	41.2	29.4	29.4	100.0

Tedavi sonrası NAFLD'si olan ile olmayan olguların laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında adiponektin düzeyi NAFLD'si olmayanlarda anlamlı olarak yüksekti (Tablo 17), ($p=0.003$).

Tablo 17. Grup 3'te tedavi sonrası NAFLD olan ve olmayan olguların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.

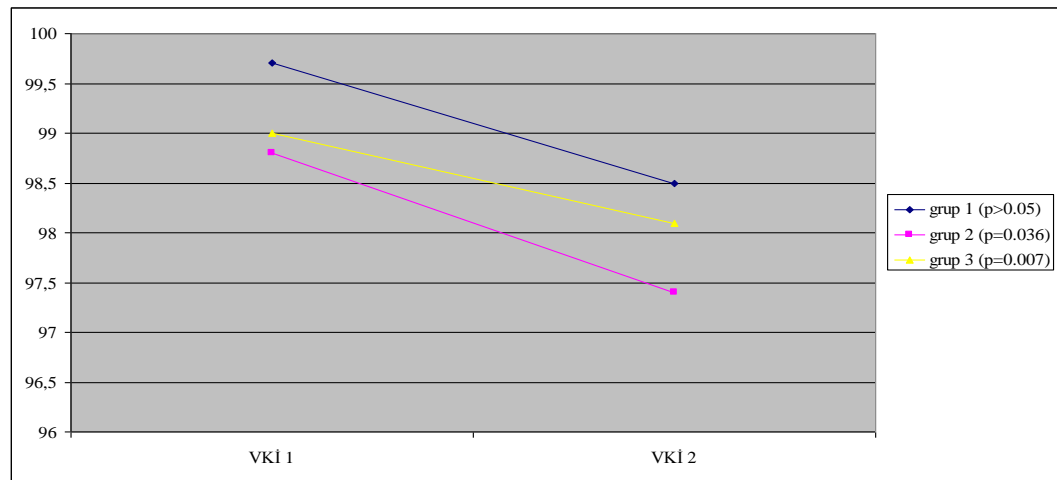
Laboratuvar parametresi	NAFLD	n	Ortalama±SD	p
ALT IU/L	Var	10	25±6	>0.05
	Yok	7	27±14	
AST IU/L	Var	10	24±6	>0.05
	Yok	7	25±8	
ALT/AST	Var	10	1.0±0.2	>0.05
	Yok	7	1.0±0.3	
GGT IU/L	Var	10	21±5	>0.05
	Yok	7	21±6	
ALP IU/L	Var	10	238±89	>0.05
	Yok	7	209±125	
T.Kol. mg/dL	Var	10	171±28	>0.05
	Yok	7	167±23	
TG mg/dL	Var	10	162±42	>0.05
	Yok	7	142±69	
LDL mg/dL	Var	10	94±23	>0.05
	Yok	7	90±18	
HDL mg/dL	Var	10	49±8	>0.05
	Yok	7	46±11	
KŞ mg/dL	Var	10	84±13	>0.05
	Yok	7	91±8	
İnsülin mIU/L	Var	10	17±8.0	>0.05
	Yok	7	12±6.3	
HOMA-IR	Var	10	3.4±1.8	>0.05
	Yok	7	2.7±1.5	
hsCRP mg/L	Var	10	0.06±0.05	>0.05
	Yok	7	0.04±0.04	
TNF-alfa pg/mL	Var	10	115.3±109.0	>0.05
	Yok	7	86.7±62.8	
Adiponektin ng/mL	Var	10	20.0±7.0	0.003
	Yok	7	35.0±9.2	

Tedavi öncesinde 14 (%82.4) olgunun HOMA-IR ≥ 2 ve 3 (%17.6) olgunun < 2 idi. Tedavi sonrasında 11 (%64.7) olgunun HOMA-IR ≥ 2 devam etmekteydi. Olguların insülin dirençleri ile USG bulguları karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

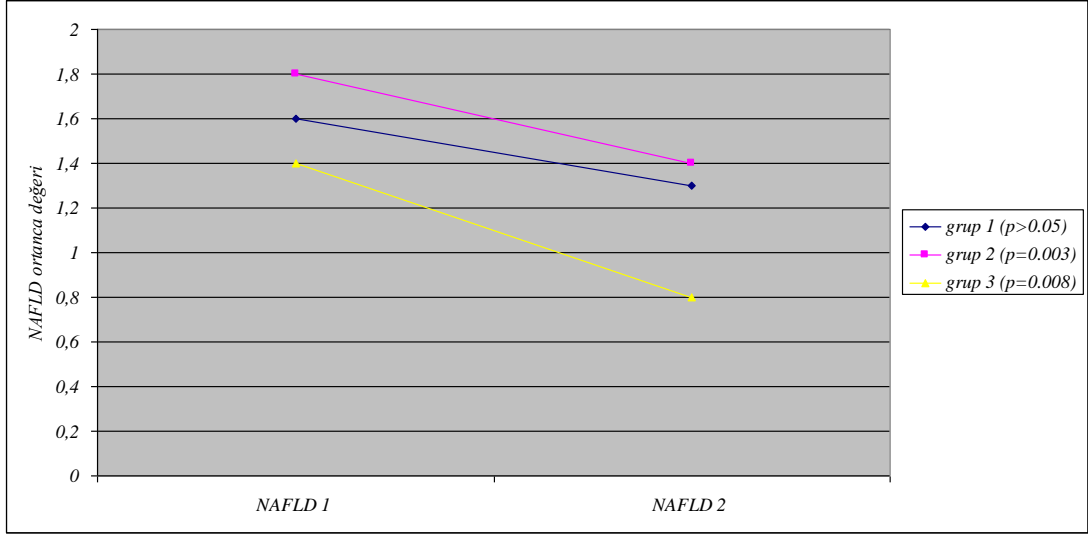
Tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında tedavi sonrasında olguların ortalama TG, insülin düzeyleri ve insülin direncindeki gerileme istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.03$, $p=0.006$ ve $p=0.008$) (Tablo 10).

VKİ persentillerindeki gerilemeye bakıldığında zaman grup 2 ve 3'deki gerileme istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.036$ ve $p=0.007$). Tedaviye yanıtta üç grubun VKİ persentil ortalamalarına bakılarak karşılaştırıldığında en çok düşme grup 2'de görüldü (Şekil 6).

Grup 2 ve 3'deki NAFLD derecelerindeki gerileme istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.003$ ve $p=0.008$). NAFLD dereceleri yönünden de en çok düzleşme rakamsal olarak grup 3'de görüldü (Şekil 7).



Şekil 6. Grupların VKİ persentillerindeki gerileme.



Şekil 7. NAFLD ortanca değerinin tedavi öncesi ve sonrası gruplara göre gerilemesi.

5. TARTIŞMA

Çocuklarda obezite prevalansı sedanter yaşam ve beslenme alışkanlıklarındaki değişikliklere bağlı olarak giderek artmaktadır. Çocukluk çağı obezitenin erişkin yaşlara ulaşıldığında yol açtığı komplikasyonlardan dolayı erken dönemde tanınıp önlenmesi çok önemlidir.

NHANES'in 2005–2006 yılı verilerinde ABD'de 2–19 yaş çocukların %30.1'nin VKİ \geq 85 bulunurken, %10.9'unun VKİ \geq 95 olarak bildirilmiştir (33). Avusturya'da 2006 yılında 7–11 yaş arası çocuklarda kilo fazlalığı prevalansı kızlarda %17.2, erkeklerde ise %11.6 bulunmuştur (147). Yunanistan'da Mavrakanas ve ark.'nın (148) 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada 4–10 yaş arası kızlarda obezite prevalansı %21.1, erkeklerde ise %23.7 tespit edilmiştir. Tayland'da (149) 2005 yılında yapılan bir çalışmada okul çağındaki çocuklarda obezite prevalansı %16.7 bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise; Muğla'da 2008 yılında Arı ve ark.'nın (41) 7–15 yaş arası 1482 çocukta yaptıkları bir çalışmada kızlarda aşırı kiloluluk prevalansı %13.4, obezite prevalansı %10.7, erkeklerde ise sırasıyla %9.2 ve %15.1 bulunmuştur. Konya'da 2007 yılında yapılan bir çalışmada yaşları 11–15 yıl arasında değişen 473 çocukta prepubertal çocuklarda aşırı kiloluluk prevalansı %8.0, obezite prevalansı %3.1, postpubertal çocuklarda sırasıyla %10.4 ve %9.1 bulunmuştur (150). Bizim çalışmamızda kızlarda aşırı kiloluluk prevalansı %11.4; obezite prevalansı %13.4; erkeklerde ise sırasıyla %10.4 ve %11.2. Bu sonuçlar obezitenin çocukluk çağında da evrensel bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir.

Japonya'da 2001 ve 2007 tarihlerinde yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada obezite prevalansı hem kız hem de erkek çocuklarda %2–8 oranında artış göstermiştir (151). Çalışmamızı yaptığımız Isparta'da 2005–2006 yıllarında Dündar ve ark.'nın (152) yaptıkları bir çalışmada 5.8–19.4 yaş arası kız çocuklarının %9'unun ve erkek çocuklarının %14'ünün obez olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızla karşılaştırıldığında Isparta ilinde okul çağındaki çocuklarda obezite prevalansının 4 yıl içinde pek değişmediği görülmektedir.

Obezitenin birçok organda komplikasyonlara yol açtığı bilinmektedir. NAFLD, obezitenin son yıllarda üzerinde en fazla durulan komplikasyonlarından biridir. NAFLD'si olan çocukların klinikleri çok değişkendir ve çoğu olgu

asemptomatiktir. NAFLD'de kesin tanı karaciğer biyopsisi gerektirse de laboratuvar ve görüntüleme bulguları tanı için oldukça yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Tedavide asıl amaç NAFLD'nin en önemli nedeni olan obezitenin erken yaşlarda önlenmesi ve gerekirse tedavisidir. Diyet ve egzersizle kilo kaybının sağlanması yanında, insülin direncinin düzeltilmesini sağlayan farmakoterapi veya antioksidanlar gibi hepatoprotektif ajanların kullanılması da tedavi seçenekleri arasındadır.

USG, BT ve MRG, NAFLD tanısında kullanılan radyolojik yöntemlerdir (24). USG, yağlanmanın gösterilmesinde BT ve MRG'ye göre rutinde daha fazla kullanılmaktadır. Fakat yama tarzında tutulum varsa BT ve MRG, USG'den üstündür (83). USG'nin duyarlılığı %60–94, özgüllüğü %88–95 olup klinik pratiklerde en fazla kullanılan görüntüleme yöntemidir (24,83). Pacifico ve ark.'nın (124) yaşları 9,6–11,4 yıl arasında değişen obez çocuklarda 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada USG'nin MRG ile korele olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda Hamaguchi ve ark.'nın (146) yetişkin olgularda kullandıkları hassas yöntem ile karaciğer yağlanması tanısı konulmuştur. Çalışmamızda bu yöntemi kullandığımız için obez çocuklarda erken evrede NAFLD tanısı koyduğumuzu düşünmekteyiz.

Genel çocuk ve adolesan popülasyonda NAFLD %2.6–9.8 oranında görülmekle beraber obez çocuk ve adolesanlarda yapılan çalışmalarda ırk, cinsiyet, tanı kriterleri ve eşlik eden morbidite nedenlerine göre NAFLD'nin sıklığı %10–77 arasında değişmektedir (19,83,85,153). Çalışmamızda kilo fazlalığı olan çocuk ve adolesanlarda NAFLD sıklığı %49.7 idi. Literatürde erkeklerde NAFLD'nin daha sık görüldüğü bildirilmektedir (10,67,85,154). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da NAFLD'nin erkeklerde daha yüksek oranda olduğu görüldü.

Literatürde erkek çocuklardaki NAFLD derecesinin kız çocuklara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (155). Çalışmamızda ise kız ve erkek çocuklar arasında NAFLD derecesi yönünden fark bulunamamıştır.

NAFLD görülme insidansının 2–4 yaş arasında %0.7 iken, 15–19 yaş arasında %17.3 olması NAFLD'nin obez çocuklarda yaşla birlikte görülme sıklığının arttığını göstermektedir (103). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak yaşın ilerlemesi ile NAFLD görülme sıklığının artması istatistiksel olarak anlamlı idi. Bu

durum pubertal dönemdeki hormonların etkisi ile NAFLD'nin görülme sıklığının artması ile ilişkilendirildi.

Sagi ve ark. (8) 2006 yılında 8–18 yaş arası çocuklarda NAFLD sıklığını %60.3 tespit etmiş olup obezite derecesi ile NAFLD arasında pozitif bir ilişki belirlememiştir. Chan ve ark.'nın (156) 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada çocuklarda VKİ arttıkça NAFLD'nin arttığı, Schwimmer ve ark.'nın (157) 1999–2001 yılları arasında biyopsi ile tanı koydukları çocuk ve adolesan olgularda yaptıkları bir çalışmada da vücut yağ dokusu arttıkça NAFLD'nin derecesinin arttığı bildirilmiştir. Çalışmamızda da VKİ \geq 95 olan olgularda NAFLD'nin daha yüksek sıklıkta görülmesi istatistiksel olarak anlamlı ve literatürle uyumlu bulunmuştur.

Ailede obezite, iskemik kalp hastalığı, tip 2 DM ve hiperlipideminin olması NAFLD gelişimi için ek risk faktörü olduğu bildirilmiştir (8). Bizim çalışmamızda ailede obezite ve hiperlipidemi öyküsünün olması obezitenin gelişimi için risk faktörü iken NAFLD gelişimi için ek bir risk faktörü saptanmadı.

Çeşitli çalışmalarda NAFLD'si olan olguların AST, ALT, ALP, GGT ve TG düzeylerinde yüksekliklerin olduğu gösterilmiştir (8,156,157). NAFLD'si olan olguların %25'inde karaciğer fonksiyon testlerinin bozuk olduğu ve yağlanma derecesi arttıkça karaciğer enzimlerinin arttığı bildirilmiştir (8). Japonya'da yapılan bir çalışmada kan şekeri, TG ve insülin seviyeleri yüksek olan obez çocuklarda NAFLD'nin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (156). Başka bir çalışmada ise NAFLD'si olan çocuklarda AST, ALT ve TG düzeylerinin yüksek olduğu ve yağlanma derecesi ile korele olduğu gösterilmiştir (129). İran'da yapılan bir çalışmada TG yüksekliğinin NAFLD'nin gelişmesinde primer risk faktörü olduğu belirtilmiştir (79). Quiros-Tejeira ve ark.'nın (158) yaptıkları bir çalışmada NAFLD'si olan çocukların %6–24'ünde ALT yüksekliği olup, normal çocuk popülasyonundaki ALT yüksekliği görülme sıklığı ile arasında bir fark olmadığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise ALT, AST, ALP, GGT ve lipid profili yönünden NAFLD'si olan ve olmayan olguların sonuçları arasında fark bulunmamıştır.

İnsülin direnci yağ dokusunda lipolizi ve karaciğerde serbest yağ asidi miktarını arttırarak karaciğerde yağlanmaya neden olur. Nobili ve ark. 'nın (159) biyopsi ile NAFLD tanısı koydukları 84 çocuk ve adolesan olguda HOMA-IR \geq 2

olanların VKİ'lerinin insülin direnci olmayanlara göre daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak $VKİ \geq 95$ olan olguların $HOMA-IR \geq 2$ olduğu görüldü. Radetti ve ark.'nın (130) yaptıkları bir çalışmada insülin yüksekliği ve insülin direnci ile yağlanma arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Bizim çalışmamızda NAFLD'si olan ve olmayan olgularda insülin ve insülin dirençleri karşılaştırıldığında NAFLD'si olanlarda insülin düzeyi ve insülin direnci yüksek bulunmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda tedavi sonrasında ise kilo kaybı ile olguların insülin ve insülin dirençlerinde gerileme istatistiksel olarak anlamlı idi. Ayrıca tedavi sonrasında NAFLD'si olmayan olgularda insülin düzeyleri ve insülin dirençlerindeki gerileme istatistiksel olarak anlamlı idi. Bu sonuç NAFLD'nin patogeneğinde insülin yüksekliği ve insülin direncinin primer rol oynadığını göstermektedir.

Adiponektin, adipoz dokudan salgılanan bir proteindir (160). Serum adiponektin düzeyi ile karaciğerdeki yağ miktarı ters ilişkilidir (14,15). Düşük adiponektin düzeyi insülin disregülasyonuna, karaciğerde serbest yağ asitlerinin artmasına ve karaciğer yağlanmasına yol açmaktadır (160). Jarar ve ark.'nın (17) yaptıkları bir çalışmada NAFLD'si olan ve olmayan obez olgular arasında adiponektin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Louthan ve ark. (161) komplike olmayan NAFLD olgularında serum adiponektin düzeylerinin düşük olduğunu belirlemişler, adiponektin düşüklüğünün ve kan şekeri yüksekliğinin NAFLD'de anahtar rol oynadığını göstermişlerdir. Lebesztejn ve ark.'nın (160) yaşları 7-17 yıl arasında değişen çocuklarda yaptıkları bir çalışmada adiponektinin, NAFLD ile negatif, HDL ile pozitif korelasyonu olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da NAFLD'si olmayan olgularda adiponektin düzeyi yüksek bulundu. Bu durum adiponektinin koruyucu etkisi ile ilişkilendirildi. Cruz ve ark.'nın (162) yaptıkları bir çalışmada adiponektin düzeyinin kilo kaybı ile arttığını ve düzeyinin insülin direncini düzelttiğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da tedavi sonrası kilo kaybı olan olgularda NAFLD derecelerinde gerileme olması adiponektin düzeylerinin yükselmesi ile ilişkilendirildi.

TNF-alfa, karaciğer hasarında en erken ortaya çıkan sitokinlerden biri olup diğer inflamatuvar sitokinlerin yapımını da tetiklemektedir. Baranova ve ark.'nın

(163) erişkin NAFLD’de TNF-alfa’nın regülatör rol oynadığını ve NAFLD’si olan olgularda serumda yüksek konsantrasyonlarda bulunduğunu göstermişlerdir. Jarar ve ark. (17) yaptıkları bir çalışmada NAFLD’si olan olgularda TNF-alfa düzeyinin yüksek olduğunu fakat NAFLD derecesi ile TNF-alfa düzeyi arasında bir ilişki olmadığını belirlemişlerdir. Louthan ve ark.’nın (161) yaptıkları bir çalışmada normal kilolu çocuklarda, obez çocuklarda ve NAFLD’si olan çocuklarda TNF-alfa düzeyleri arasında bir fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda NAFLD’si olmayanların TNF-alfa düzeyi NAFLD’si olanlara kıyasla düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yine tedavi sonrasında NAFLD’si gerileyen olguların TNF-alfa düzeyinde düşme olmasına rağmen NAFLD’si devam eden olgular ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. TNF-alfa düzeyleri arasında fark olmaması çocuklarda NAFLD’nin daha başlangıç evresinde olması ve dolayısıyla inflamasyonun daha az olması ile ilişkilendirildi.

HsCRP, VKİ ile doğru orantılı olarak artar ve kilo kaybı ile azalır. İnflamatuvar bir sitokin olan IL-6’nın stimülasyonu ile üretimi artar ve insülin direncine yol açtığı için de NAFLD patogeneğinde yer alır. Literatürde NAFLD’si ve ALT değeri yüksek olan çocuklarda CRP değerlerinde de yükseklik saptanmıştır (119). Erişkinlerde yapılan bir çalışmada NAFLD’si olan olgularda CRP değerinin yüksek olduğu bulunmuş fakat NAFLD derecesi ile CRP düzeyi arasında korelasyon bulunmamıştır (120). Bizim çalışmamızda NAFLD’si olan çocukların hsCRP düzeyleri, NAFLD’si olmayan çocuklara göre yüksek bulunmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tedavi sonrasında da NAFLD’si olan ve olmayan olguların hsCRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bizim çalışmamızda hsCRP düzeyleri arasında fark olmaması NAFLD’nin çocuklarda başlangıç evresinde ve dolayısıyla inflamasyonun az olması ile ilişkilendirildi.

NAFLD’nin etkili bir tedavi şekli henüz bulunmamaktadır. Fakat patogeneğinde rol oynayan etkenler göz önüne alınarak değişik tedavi yöntemleri denenmektedir. NAFLD için obezite, DM ve hiperlipidemi en önemli risk faktörleri olduğundan VKİ azaltılması en sık önerilen tedavi biçimidir. Nobili ve ark. (159) çocuklarda yaptıkları bir çalışmada %5 kilo kaybı ile ALT düzeyininin gerilediğini ve USG’deki NAFLD bulgularının düzeldiğini göstermişlerdir. Başka bir çalışmada

da 2 yıl devam eden yaşam stili değişikliği ile sağlanan kilo kaybının, olgularda insülin dirençlerinin gerilemesine, karaciğer fonksiyon testlerinin düzelmesine ve dolayısıyla NAFLD'nin iyileşmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (20). Framingham kohort çalışmasında (164) NAFLD tedavisinde diyet ve egzersiz ile kilo verildiği zaman NAFLD bulgularında gerileme olduğu fakat tedavi süresinin en az 6–12 ay olması gerektiği bildirilmiştir. Reinehr ve ark. (165) 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada yaşam stili değişikliği ve egzersiz ile kilo verildiği göstermişlerdir. Çalışmamızda tek başına diyet düzenlemesi ve egzersiz tedavisi ile kilo kaybı olan olgularda NAFLD derecesi, ALT, TG, insülin ve insülin direncinde bir gerileme olduğu görüldü, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum olgu sayısının az olması ile ilişkilendirildi.

İnsülin direnci NAFLD patogeneğinde santral bir role sahiptir. İnsülin direncini azaltmak ve insülin duyarlılığını arttırmak için metformin ve tiazolidinedion (pioglitazon, rosiglitazon) grubu ilaçlar da NAFLD tedavisinde kullanılmaktadır. Nobili ve ark.'nın (161) DM olmayan 9–18 yaş arası 30 obez çocukta yaptıkları bir çalışmada, 24 aylık metformin tedavisi yaşam stili değişikliği ile karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir. Nar ve ark. (145) tip 2 DM olan ve USG'de NAFLD saptanan olgularda metformin ve diyet-egzersiz tedavisini karşılaştırmış, tedavi sonrasında laboratuvar ve USG bulguları arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır. Çeşitli çalışmalarda ise metformin tedavisi sonrasında insülin direncinde ve aminotransferaz düzeylerinde gerileme, USG'de karaciğer volumünde küçülme ve tedavi sonrası biyopsi kontrollerinde yağlanma, fibrosiz ve inflamasyonda düzelleme olduğu gösterilmiştir (166–170). Bizim çalışmamızda da yaşam stili değişikliği ile diyet uygulamasının NAFLD derecelerinde, insülin düzeyinde ve insülin dirençlerinde gerilemeye yardımcı olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ek olarak metformin tedavisi verilmesi ile bu değerlerdeki gerileme istatistiksel olarak anlamlı hale geldi.

NAFLD'nin gelişmesinde önemli bir patofizyolojik etken olan oksidasyon mekanizmaları ile hepatik inflamasyon ve steatoz oluşur. NAFLD'si olan çocuklarda artan oksijen radikallerini karşılayacak antioksidan miktarı sağlıklı çocuklara göre düşüktür. Vitamin E tedavisi ile ALT ve AST değerlerinin düştüğü ve kilo kaybı ile de NAFLD'nin gerilediği veya düzeldiği gösterilmiştir (170). Bizim çalışmamızda da

vitamin E ve diyet-egzersiz tedavisi sonrasında TG, insülin düzeylerinde ve insülin dirençlerinde azalma görüldü. Ayrıca tedavi sonrası NAFLD'si gerileyenlerde adiponektin seviyesinde yükselme bulundu. NAFLD'de iyileşme ve NAFLD'si devam eden olguların NAFLD derecelerinde gerileme oldu. Diyet-egzersiz tedavisine vitamin E tedavisinin eklenmesi ile NAFLD'deki düzelme veya NAFLD'si devam eden olgulardaki NAFLD derecelerindeki gerileme tek başına diyet-egzersiz tedavi uygulamasına göre daha belirgin bulundu. Bu bulgu serum antioksidan seviyesindeki yükselme ile ilişkilendirildi.

Bugianesi ve ark. (171) vitamin E ve metformin tedavilerini karşılaştırarak yaptıkları bir çalışmada metformin tedavisinin laboratuvar ve USG bulguları üzerinde anlamlı düzelme sağladığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da hem metformin tedavisi hem de vitamin E tedavisi sonrasında laboratuvar ve USG bulgularında istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme sağlandı. İki grup karşılaştırıldığında ise arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken metformin tedavisi sonrası olguların laboratuvar bulgularındaki iyileşme daha belirgindi. Bu sonuç NAFLD patogenezinde insülin ve insülin direncinin primer rol oynadığı görüşünü desteklemektedir.

Sonuç olarak:

- Çocuk ve adolesanlarda obezitenin artışına paralel olarak NAFLD görülme sıklığı yüksektir.
- İnsülin, insülin direnci ve adiponektin NAFLD gelişiminde önemli rol oynamaktadır.
- Tek başına diyet ve egzersiz tedavileri NAFLD tedavisinde her zaman yeterli olmayabilir.
- Diyet ve egzersiz tedavisi ile beraber metformin veya vitamin E tedavilerinin verilmesi NAFLD'nin tedavisinde daha etkili olmaktadır.
- Diyet-egzersiz ile beraber metformin tedavisinin insülin direnci başta olmak üzere klinik ve laboratuvar olarak diyet-egzersiz+vitamin E tedavisinden daha etkili olduğu görülmüştür.
- Çocukluk çağında görülen NAFLD'nin optimal tedavisi için daha geniş çaplı ve uzun erimli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. ÖZET

NAFLD'nin görülme sıklığı, obezitenin artışına paralel çocukluk ve adolesan dönemde artmaktadır. Patogenezi net olmamakla birlikte tedavi yaklaşımı konusunda da fikir birliği yoktur. Bu çalışmada, USG ile NAFLD tespit edilen obez çocuklarda 3 farklı tedavi rejiminin klinik ve ultrasonografik değerlendirmesi yapılarak, 3 farklı tedavinin etkinliği ile hsCRP, TNF-alfa ve adiponektin düzeyleri ile beraber karşılaştırılması amaçlanmıştır.

İlköğretim ve lisede öğrenim gören 5716 öğrenci tarandı. VKİ ≥ 85 olan 1338 çocuktan çalışmayı kabul eden 169 çocuk NAFLD açısından ultrasonografik olarak Hamaguchi ve ark'nın tanımladığı skorlamaya göre değerlendirildi. Olgular 3 gruba ayrıldı. Grup 1: diyet-egzersiz, grup 2: diyet-egzersiz+metformin, grup 3: diyet-egzersiz+vitamin E. Diyet egzersiz ve 3 farklı tedavi rejimi 6 ay süre ile uygulandı. NAFLD'si olan ve olmayan olguların serum hsCRP, TNF-alfa ve adiponektin düzeyleri ve tedavi alan NAFLD'li olan olguların tedavinin başında ve sonunda klinik ve USG bulguları, insülin dirençleri, serum hsCRP, TNF-alfa ve adiponektin düzeyleri karşılaştırıldı.

NAFLD'si olan ve olmayan obezlerin hsCRP ve TNF-alfa düzeyleri karşılaştırıldığında arada fark bulunmazken, NAFLD'si olanlarda adiponektin anlamlı olarak düşüktü. Grup 2 ve 3'de tedavi sonrasında NAFLD skorlarında düzelme, VKİ persentillerinde ve HOMA-IR değerlerinde gerileme anlamlı idi. Her üç grupta da hsCRP ve TNF-alfa düzeylerinde rakamsal olarak düşme, adiponektin düzeyinde yükselme olurken istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Bulgularımız NAFLD'nin etyolojisinde adiponektinin önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. NAFLD tedavisinde diyet ve egzersiz yaklaşımı her zaman yeterli görünmemektedir. Egzersiz ve diyet yaklaşımına ek olarak metformin veya vitamin E tedavisi klinik ve laboratuvar olarak daha etkili görünmektedir.

Anahtar kelimeler: NAFLD, adiponektin, USG, metformin, vitamin E

7. SUMMARY

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is becoming more frequently diagnosed with the increasing prevalence of obesity in the children and adolescents. Pathogenesis is unclear and there is no consensus on the treatment of NAFLD. In this study, we aimed to determine NAFLD in obese children with USG, compare of three different regimens and serum hsCRP, TNF- α and adiponectin concentrations.

Total 5716 school children were surveyed. Children who accepted to study in 1338 evaluated 169 children who's BMI \geq 85 was performed by USG. Ultrasonographic findings were scored by Hamaguchi et al.'s. Children divided into 3 groups. Group 1 were diet-physical exercise group, group 2 were diet- physical exercise and metformin group, group 3 were diet- physical exercise and vitamin E group. A six-month program of diet-physical exercise and three different treatment regimens advised. At the beginning of the study serum hsCRP, TNF- α and adiponectin levels were compared in obese children with NAFLD and without NAFLD. Also children who had presumed NAFLD after the treatment regimens, clinic and ultrasonographic findings, serum hsCRP, TNF- α and adiponectin levels were compared between into three groups.

There was no difference between obese children and children who had presumed NAFLD serum hsCRP and TNF- α concentrations. Children who had presumed NAFLD had significantly lower serum adiponectin levels. In group 2 and 3, after the treatment regimens ultrasonographic scores and BMI percentile decreased and HOMA-IR improved significantly from baseline. In all groups, hsCRP and TNF- α levels decreased and adiponectin levels increased but there was no differences.

Adiponectin plays important role in NAFLD. Diet and physical exercise is not effective for NAFLD treatment all time. Diet and physical exercise with metformin or vitamin E treatment appeared more effective and ameliorated HOMA-IR and other clinical findings.

Key words: NAFLD, adiponectin, USG, metformin, vitamin E

8. KAYNAKLAR

1. Donohoue PA. Obesity. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics* 17 th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2004: 173- 177
2. World Health Organization: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic Report of a WHO Consul- tation on Obesity. Geneva, *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:1- 253
3. Raine JE, Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO. Obesity. In: Raine JE, Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO (eds), *Practical Endocrinology and Diabetes in Children*, United Kingdom: *Blackwell Science*, 2001: 161- 171
4. Lavine JE, Schwimmer JB. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population. *Clin Liver Dis.* 2004 :549-58
5. Hesham A-Kader H. Nonalcoholic fatty liver disease in children living in the obeseogenic society. *World J Pediatr.* 2009 : 245-54
6. Roberts EA. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a "growing" problem? *J Hepatol.* 2007 : 1133-42
7. Demircioğlu F, Arslan N. Çocuklarda alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2006 :339-346
8. Sagi R, Reif S, Neuman G, Webb M, Phillip M, Shalitin S. Nonalcoholic fatty liver disease in overweight children and adolescents. *Acta Paediatr.* 2007 :1209-13
9. Lerret SM, Skelton JA. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Nurs.* 2008:115-9
10. Schwimmer JB. Definitive diagnosis and assessment of risk for nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *Semin Liver Dis.* 2007:312-8
11. Dunn W, Schwimmer JB. The obesity epidemic and nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008 :67-72
12. Carter-Kent C, Zein NN, Feldstein AE. Cytokines in the pathogenesis of fatty liver and disease progression to steatohepatitis: implications for treatment. *Am J Gastroenterol.* 2008 Apr:1036-42
13. Körner A, Kratzsch J, Gausche R, Schaab M, Erbs S, Kiess W. New predictors of the metabolic syndrome in children--role of adipocytokines. *Pediatr Res.* 2007 :640-5
14. Larter CZ, Farrell GC. Insulin resistance, adiponectin, cytokines in NASH: Which is the best target to treat? *J Hepatol.* 2006 :253-61
15. de Salles BF, Simão R, Fleck SJ, Dias I, Kraemer-Aguiar LG, Bouskela E. Effects of Resistance Training on Cytokines. *Int J Sports Med.* 2010
16. Bertolani C, Marra F. Role of Adipocytokines in Hepatic Fibrosis. *Curr Pharm Des.* 2010
17. Jarrar MH, Baranova A, Collantes R, Ranard B, Stepanova M, Bennett C, Fang Y, Elariny H, Goodman Z, Chandhoke V, Younossi ZM. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 :412-21
18. Park SH, Kim BI, Yun JW, Kim JW, Park DI, Cho YK, Sung IK, Park CY, Sohn CI, Jeon WK, Kim H, Rhee EJ, Lee WY, Kim SW. Insulin resistance and C-reactive protein as independent risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in non-obese Asian men. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004 Jun;19(6):694-8
19. Nobili V, Manco M, Devito R, Di Ciommo V, Comparcola D, Sartorelli MR, Piemonte F, Marcellini M, Angulo P. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatology.* 2008: 119-28
20. Telles S, Naveen VK, Balkrishna A, Kumar S. Short term health impact of a yoga and diet change program on obesity. *Med Sci Monit.* 2010 :CR35-40
21. Patton HM, Sirlin C, Behling C, Middleton M, Schwimmer JB, Lavine JE. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006 :413-27
22. Nadeau KJ, Ehlers LB, Zeitler PS, Love-Osborne K. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease with metformin versus lifestyle intervention in insulin-resistant adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2009 :5-13
23. Valeri C, Pozzilli P, Leslie D. Glucose control in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004
24. Usta Y. Çocukluk Çağında Yağlı Karaciğer Hastalığı. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2005 :402-413
25. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr.* 2000 :734-8
26. Martin LJ, Burke SM, Shapiro S, Carron AV, Irwin JD, Petrella R, Prapavessis H, Shoemaker K. The use of group dynamics strategies to enhance cohesion in a lifestyle intervention program for obese children. *BMC Public Health.* 2009 :277
27. Garipagaoglu M, Budak N, Süt N, Akdikmen O, Oner N, Bundak R. Obesity risk factors in Turkish children. *J Pediatr Nurs.* 2009 :332-7
28. Mavrankanas TA, Konsoula G, Patsonis I, Merkouris BP. Childhood obesity and elevated blood pressure in a rural population of northern Greece. *Rural Remote Health.* 2009:1150
29. Cliff DP, Okely AD, Morgan PJ, Jones RA, Steele JR. The impact of child and adolescent obesity treatment interventions on physical activity: a systematic review. *Obes Rev.* 2009

30. O'Brien SH, Holubkov R, Reis EC. Identification, evaluation, and management of obesity in an academic primary care center. *Pediatrics*. 2004:e154-9
31. Nader PR, O'Brien M, Houts R, Bradley R, Belsky J, Crosnoe R, Friedman S, Mei Z, Susman EJ; National Institute of Child Health and Human Development Early Child Care Research Network. Identifying risk for obesity in early childhood. *Pediatrics*. 2006
32. Bradford NF. Overweight and obesity in children and adolescents. *Prim Care*. 2009 :319-39
33. Hering E, Pritsker I, Gonchar L, Pillar G. Obesity in children is associated with increased health care use. *Clin Pediatr (Phila)*. 2009 :812-8
34. Sundborn G, Metcalf PA, Gentles D, Scragg R, Dyall L, Black P, Jackson R. Overweight and obesity prevalence among adult Pacific peoples and Europeans in the Diabetes Heart and Health Study (DHAHS) 2002–2003, Auckland New Zealand. *N Z Med J*. 2010 Mar 19;123(1311):30–42
35. Heitmann BL, Koplan J, Lissner L. Childhood obesity: successes and failures of preventive interventions. *Nutr Rev*. 2009 Suppl 1:S89-93
36. Steffen LM, Dai S, Fulton JE, Labarthe DR. Overweight in children and adolescents associated with TV viewing and parental weight: Project HeartBeat! *Am J Prev Med*. 2009 (1 Suppl):S50-5
37. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, Lamb MM, Flegal KM. Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007–2008. *JAMA*. 2010 :242-9
38. Şimşek F, Ulukol B, Berberoğlu M, Gülnar SB, Adıyaman P, Öcal G. Ankara'da bir ilköğretim okulu ve lisede obezite sıklığı. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2005:163-166
39. Öztora S, Hatipoğlu S, Barutçugil MB, Salihoğlu B, Yıldırım R, Şevketoğlu E. İlköğretim Çağındaki Çocuklarda Obezite Prevalansının Belirlenmesi ve Risk Faktörlerinin Araştırılması. *Bakırköy Tıp Dergisi*. 2006: 11–14
40. Gözü A. Mardin İli İlköğretim Okullarında 6–15 yaş Grubu Öğrencilerde Kilo Fazlalığı ve Obezite Prevalansı. *Tıp Araştırmaları Dergisi*. 2007:31–35
41. Arı Z, Süzek H. Muğla Merkez Köylerindeki Bir Grup İlköğretim Okulu Öğrencisinde serum Lipid Profili ve Obezite Taraması. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2008:11–16
42. Vámosi M, Heitmann BL, Kyvik KO. The relation between an adverse psychological and social environment in childhood and the development of adult obesity: a systematic literature review. *Obes Rev*. 2010 :177-84
43. Wisniewski AB, Chernausk SD. Gender in childhood obesity: family environment, hormones, and genes. *Gend Med*. 2009 Suppl 1:76-85
44. Edwards NM, Schwarzenberg SJ. Designing and implementing an effective pediatric weight management program. *Rev Endocr Metab Disord*. 2009:197-203
45. Kamiji MM, Inui A. NPY Y2 and Y4 receptors selective ligands: promising anti-obesity drugs? *Curr Top Med Chem*. 2007:1734-42
46. Baltatzis M, Hatzitolios A, Tziomalos K, Iliadis F, Zamboulis Ch. Neuropeptide Y and alpha-melanocyte-stimulating hormone: interaction in obesity and possible role in the development of hypertension. *Int J Clin Pract*. 2008 :1432-40
47. Beck B. Neuropeptide Y in normal eating and in genetic and dietary-induced obesity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2006 Jul 29;361(1471):1159-85
48. Adam TC, Epel ES. Stress, eating and the reward system. *Physiol Behav*. 2007:449-58
49. Gil-Campos M, Aguilera CM, Ramirez-Tortosa MC, Cañete R, Gil A. Fasting and postprandial relationships among plasma leptin, ghrelin, and insulin in prepubertal obese children. *Clin Nutr*. 2010 :54-9
50. Kim Y, Lee S. Physical activity and abdominal obesity in youth. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2009 :571-81
51. Burgert TS, Duran EJ, Goldberg-Gell R, Dziura J, Yeckel CW, Katz S, Tamborlane WV, Caprio S. Short-term metabolic and cardiovascular effects of metformin in markedly obese adolescents with normal glucose tolerance. *Pediatr Diabetes*. 2008:567-76
52. Acosta MC, Manubay J, Levin FR. Pediatric obesity: parallels with addiction and treatment recommendations. *Harv Rev Psychiatry*. 2008:80-96
53. Fitch A, Bock J. Effective dietary therapies for pediatric obesity treatment. *Rev Endocr Metab Disord*. 2009 :231-6
54. Ode KL, Frohnert BI, Nathan BM. Identification and treatment of metabolic complications in pediatric obesity. *Rev Endocr Metab Disord*. 2009:167-88
55. Nathan BM, Moran A. Metabolic complications of obesity in childhood and adolescence: more than just diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008:21-9
56. Schreuder TC, Verwer BJ, van Nieuwkerk CM, Mulder CJ. Nonalcoholic fatty liver disease: an overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2008 :2474-86
57. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980:434-8
58. Wieckowska A, Feldstein AE. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: invasive versus noninvasive. *Semin Liver Dis*. 2008 :386-95

59. Brunt EM. Pathology of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res.* 2005:68-71
60. Brunt EM, Tiniakos DG. Pathological features of NASH. *Front Biosci.* 2005:1475-84
61. Pall H, Jonas MM. Pediatric hepatobiliary disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2005:344-7
62. Papandreou D, Rousso I, Mavromichalis I. Update on non-alcoholic fatty liver disease in children. *Clin Nutr.* 2007 :409-15
63. Collantes R, Ong JP, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease and the epidemic of obesity. *Cleve Clin J Med.* 2004 :657-64
64. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2005:113-21
65. Patton HM, Sirlin C, Behling C, Middleton M, Schwimmer JB, Lavine JE. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006:413-27
66. Barshop NJ, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Review article: epidemiology, pathogenesis and potential treatments of paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 :13-24
67. Luyckx FH, Lefebvre PJ, Scheen AJ. Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diabetes Metab.* 2000 :98-106
68. Fallo F, Dalla Pozza A, Sonino N, Federspil G, Ermani M, Baroselli S, Catena C, Soardo G, Carretta R, Belgrado D, Fabris B, Sechi LA. Nonalcoholic fatty liver disease, adiponectin and insulin resistance in dipper and nondipper essential hypertensive patients. *J Hypertens.* 2008 :2191-7
69. Botella-Carretero JJ, Balsa JA, Vázquez C, Peromingo R, Díaz-Enriquez M, Escobar-Morreale HF. Retinol and alpha-tocopherol in morbid obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Obes Surg.* 2010 :69-76
70. Musso G, Gambino R, De Michieli F, Durazzo M, Pagano G, Cassader M. Adiponectin gene polymorphisms modulate acute adiponectin response to dietary fat: Possible pathogenetic role in NASH. *Hepatology.* 2008 :1167-77
71. Stefan N, Peter A, Cegan A, Staiger H, Machann J, Schick F, Claussen CD, Fritsche A, Häring HU, Schleicher E. Low hepatic stearoyl-CoA desaturase activity is associated with fatty liver and insulin resistance in obese humans. *Diabetologia.* 2008 :648-56
72. Roberts EA. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a "growing" problem? *J Hepatol.* 2007 :1133-42
73. George J, Liddle C. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and potential for nuclear receptors as therapeutic targets. *Mol Pharm.* 2008:49-59
74. Carter-Kent C, Zein NN, Feldstein AE. Cytokines in the pathogenesis of fatty liver and disease progression to steatohepatitis: implications for treatment. *Am J Gastroenterol.* 2008 :1036-42
75. Feldstein AE, Gores GJ. Apoptosis in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *Front Biosci.* 2005 :3093-9
76. Patrick-Melin AJ, Kalinski MI, Kelly KR, Haus JM, Solomon TP, Kirwan JP. Nonalcoholic fatty liver disease: biochemical and therapeutic considerations. *Ukr Biokhim Zh.* 2009 :16-25
77. Tsochatzis EA, Papatheodoridis GV, Archimandritis AJ. Adipokines in nonalcoholic steatohepatitis: from pathogenesis to implications in diagnosis and therapy. *Mediators Inflamm.* 2009
78. Wieckowska A, McCullough AJ, Feldstein AE. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future. *Hepatology.* 2007:582-9
79. Burgert TS, Taksali SE, Dziura J, Goodman TR, Yeckel CW, Papademetris X, Constable RT, Weiss R, Tamborlane WV, Savoye M, Seyal AA, Caprio S. Alanine aminotransferase levels and fatty liver in childhood obesity: associations with insulin resistance, adiponectin, and visceral fat. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 :4287-94
80. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin Liver Dis.* 2001:3-16
81. George J, Liddle C. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and potential for nuclear receptors as therapeutic targets. *Mol Pharm.* 2008:49-59
82. Mathur P, Das MK, Arora NK. Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity. *Indian J Pediatr.* 2007:401-7
83. Byrne CD, Olufadi R, Bruce KD, Cagampang FR, Ahmed MH. Metabolic disturbances in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci (Lond).* 2009 :539-64
84. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology.* 1999 :1413-9
85. Loomba R, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2009 :1282-93
86. Brunt EM. Histopathology of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis.* 2009 :533-44
87. Yan BC, Hart JA. Recent developments in liver pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2009 :1078-86
88. Tiniakos DG, Vos MB, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis. *Annu Rev Pathol.* 2010 5:145-71

89. Ko JS, Yoon JM, Yang HR, Myung JK, Kim HR, Kang GH, Cheon JE, Seo JK. Clinical and histological features of nonalcoholic fatty liver disease in children. *Dig Dis Sci*. 2009 :2225-30
90. Yeh MM, Brunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Pathol*. 2007 :837-47
91. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, Lavine JE. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005 :641-9
92. Xanthakos S, Miles L, Bucuvalas J, Daniels S, Garcia V, Inge T. Histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease in morbidly obese adolescents. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 :226-32
93. Chavez-Tapia NC, Sanchez-Avila F, Vasquez-Fernandez F, Torres-Machorro A, Tellez-Avila FI, Uribe M. Non-alcoholic fatty-liver disease in pediatric populations. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007 :1059-73
94. Preiss D, Sattar N. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations. *Clin Sci (Lond)*. 2008 Sep;115(5):141-50
95. de Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol*. 2008 :S104-12
96. Wieckowska A, Feldstein AE. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population: a review. *Curr Opin Pediatr*. 2005 :636-41
97. Fishbein M, Mogren J, Mogren C, Cox S, Jennings R. Undetected hepatomegaly in obese children by primary care physicians: a pitfall in the diagnosis of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Pediatr (Phila)*. 2005:135-41
98. Hesham A-Kader H. Nonalcoholic fatty liver disease in children living in the obeseogenic society. *World J Pediatr*. 2009 :245-54
99. Shi HB, Fu JF, Liang L, Wang CL, Zhu JF, Zhou F, Zhao ZY. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in obese children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2009 Feb;47(2):114-8 Chinese
100. Caserta CA, Pendino GM, Amante A, Vacabile C, Fiorillo MT, Surace P, Messineo A, Surace M, Alicante S, Cotichini R, Zuin M, Rosmini F, Mele A, Marcucci F. Cardiovascular Risk Factors, Nonalcoholic Fatty Liver Disease, and Carotid Artery Intima-Media Thickness in an Adolescent Population in Southern Italy. *Am J Epidemiol*. 2010
101. Yamada T, Suzuki S, Fukatsu M, Wada T, Yoshida T, Joh T. Elevated serum uric acid is an independent risk factor for nonalcoholic fatty liver disease in Japanese undergoing a health checkup. *Acta Gastroenterol Belg*. 2010:12-7
102. Schwimmer JB, McGreal N, Deutsch R, Finegold MJ, Lavine JE. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. *Pediatrics*. 2005
103. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics*. 2006 :1388-93
104. Nobili V, Alisi A, Raponi M. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: preventive and therapeutic value of lifestyle intervention. *World J Gastroenterol*. 2009 :6017-22
105. Adams LA, Talwalkar JA. Diagnostic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol*. 2006 :S34-8
106. Nugent C, Younossi ZM. Evaluation and management of obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007:432-41
107. Schindhelm RK, Diamant M, Dekker JM, Tushuizen ME, Teerlink T, Heine RJ. Alanine aminotransferase as a marker of non-alcoholic fatty liver disease in relation to type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006 :437-43
108. Nanda K. Non-alcoholic steatohepatitis in children. *Pediatr Transplant*. 2004:613-8
109. Yu AS, Keeffe EB. Nonalcoholic fatty liver disease. *Rev Gastroenterol Disord*. 2002:11-9
110. Sonsuz A. Karaciğer Fonksiyon Bozukluklarına Klinik Yaklaşım. *Sempozyum Dizisi*.2007:s.69-78
111. Ams KB. Liver Function Tests. *Clinical Indication*. 49-51
112. Saeed M. Liver Function Tests. *Surgery-Investigations*. 26-32
113. Johnston DE. Special Considerations in Interpreting Liver Function Test. *American Family Physician*. 1999
114. Sonsuz A. Karaciğer Fonksiyon Bozukluklarına Klinik Yaklaşım. *Sempozyum Dizisi* 2007:s.91-98
115. Peker İ, Çiloğlu F, Buruk Ş, Bulca Z (2000) *Egzersiz Biyokimyası ve Obesite*, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, s.83- 97
116. Serum lipid levels in 5-15 years old children and affecting parameters. *Ege Tıp Dergisi/Ege Journal of Medicine*. 2008: 35- 45
117. Marra F, Bertolani C. Adipokines in liver diseases. *Hepatology*. 2009:957-69
118. Bertin E, Nguyen P, Guenounou M, Durlach V, Potron G, Leutenegger M. Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) are essentially dependent on visceral fat amount in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab*. 2000:178-82
119. Oruc N, Ozutemiz O, Yuce G, Akarca US, Ersoz G, Gunsar F, Batur Y. Serum procalcitonin and CRP levels in non-alcoholic fatty liver disease: a case control study. *BMC Gastroenterol*. 2009: 16

120. Kogiso T, Moriyoshi Y, Shimizu S, Nagahara H, Shiratori K. High-sensitivity C-reactive protein as a serum predictor of nonalcoholic fatty liver disease based on the Akaike Information Criterion scoring system in the general Japanese population. *J Gastroenterol.* 2009:313-21
121. Lefkowitz JH. Hepatobiliary pathology. *Curr Opin Gastroenterol.* 2006:198-208
122. Mehta SR, Thomas EL, Bell JD, Johnston DG, Taylor-Robinson SD. Non-invasive means of measuring hepatic fat content. *World J Gastroenterol.* 2008 :3476-83
123. Liu LP, Dong BW, Yu XL, Zhang DK, Kang CS, Zhao XH. Evaluation of focal fatty infiltration of the liver using color Doppler and contrast-enhanced sonography. *J Clin Ultrasound.* 2008 :560-6
124. Pacifico L, Celestre M, Anania C, Paolantonio P, Chiesa C, Laghi A. MRI and ultrasound for hepatic fat quantification:relationships to clinical and metabolic characteristics of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Acta Paediatr.* 2007 :542-7
125. Mishra P, Younossi ZM. Abdominal ultrasound for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Am J Gastroenterol.* 2007 :2716-7
126. Zhong L, Chen JJ, Chen J, Li L, Lin ZQ, Wang WJ, Xu JR. Nonalcoholic fatty liver disease: quantitative assessment of liver fat content by computed tomography, magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy. *J Dig Dis.* 2009:315-20
127. Liu ZJ, Gong JP, Yan LN. Quantitative estimation of the degree of hepatic macrovesicular steatosis in a disease-free population: a single-center experience in mainland China. *Liver Transpl.* 2009 :1605-12
128. Duman DG, Celikel C, Tüney D, Imeryüz N, Avsar E, Tözün N. Computed tomography in nonalcoholic fatty liver disease: a useful tool for hepatosteatosis assessment? *Dig Dis Sci.* 2006 :346-51
129. Radetti G, Kleon W, Stuefer J, Pittschieler K. Non-alcoholic fatty liver disease in obese children evaluated by magnetic resonance imaging. *Acta Paediatr.* 2006 :833-7
130. Fishbein MH, Mogren C, Gleason T, Stevens WR. Relationship of hepatic steatosis to adipose tissue distribution in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006 :83-8
131. Borra RJ, Salo S, Dean K, Lautamäki R, Nuutila P, Komu M, Parkkola R. Nonalcoholic fatty liver disease: rapid evaluation of liver fat content with in-phase and out-of-phase MR imaging. *Radiology.* 2009 :130-6
132. Zeng MD, Li YM, Chen CW, Lu LG, Fan JG, Wang BY, Mao YM; Chinese National Consensus Workshop on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Guidelines for the diagnosis and treatment of alcoholic liver disease. *J Dig Dis.* 2008:113-6
133. Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology.* 2009 :306-17
134. Acosta MC, Manubay J, Levin FR. Pediatric obesity: parallels with addiction and treatment recommendations. *Harv Rev Psychiatry.* 2008:80-96
135. Uli N, Sundararajan S, Cuttler L. Treatment of childhood obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008 :37-47
136. Krzystek-Korpacka M, Patryn E, Boehm D, Berdowska I, Zielinski B, Noczynska A. Advanced oxidation protein products (AOPPs) in juvenile overweight and obesity prior to and following weight reduction. *Clin Biochem.* 2008 :943-9
137. Patel AA, Torres DM, Harrison SA. Effect of weight loss on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol.* 2009 :970-4 Clark JM. Weight loss as a treatment for nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol.* 2006 :S39-43
138. Nobili V, Marcellini M, Devito R, Ciampalini P, Piemonte F, Comparcola D, Sartorelli MR, Angulo P. NAFLD in children: a prospective clinical-pathological study and effect of lifestyle advice. *Hepatology.* 2006 :458-65
139. Nobili V, Manco M, Devito R, Di Ciommo V, Comparcola D, Sartorelli MR, Piemonte F, Marcellini M, Angulo P. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatology.* 2008 :119-28
140. Ersöz G, Günşar F, Karasu Z, Akay S, Batur Y, Akarca US. Management of fatty liver disease with vitamin E and C compared to ursodeoxycholic acid treatment. *Turk J Gastroenterol.* 2005 :124-8
141. Sutherland WH, Manning PJ, Walker RJ, de Jong SA, Ryalls AR, Berry EA. Vitamin E supplementation and plasma 8-isoprostane and adiponectin in overweight subjects. *Obesity (Silver Spring).* 2007 :386-91
142. Wald AB, Uli NK. Pharmacotherapy in pediatric obesity: current agents and future directions. *Rev Endocr Metab Disord.* 2009 :205-14
143. Stein LL, Dong MH, Loomba R. Insulin sensitizers in nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: Current status. *Adv Ther.* 2009 :893-907 Golay A. Metformin and body weight. *Int J Obes (Lond).* 2008 :61-72
144. Burgert TS, Duran EJ, Goldberg-Gell R, Dziura J, Yeckel CW, Katz S, Tamborlane WV, Caprio S. Short-term metabolic and cardiovascular effects of metformin in markedly obese adolescents with normal glucose tolerance. *Pediatr Diabetes.* 2008:567-76
145. Nar A, Gedik O. The effect of metformin on leptin in obese patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease. *Acta Diabetol.* 2009:113-8

146. Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y, Harano Y, Fujii K, Nakajima T, Kato T, Takeda N, Okuda J, Ida K, Kawahito Y, Yoshikawa T, Okanoue T. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *Am J Gastroenterol.* 2007;2708-15.
147. Kirchengast S, Schober E. Obesity among female adolescents in Vienna, Austria--the impact of childhood weight status and ethnicity. *BJOG.* 2006;1188-94
148. Mavrakanas TA, Konsoula G, Patsonis I, Merkouris BP. Childhood obesity and elevated blood pressure in a rural population of northern Greece. *Rural Remote Health.* 2009 :1150
149. Aekplakorn W, Mo-Suwan L. Prevalence of obesity in Thailand. *Obes Rev.* 2009 :589-92
150. Bodur S, Uğuz MA. 11–15 yaş çocuklarda vücut yağ yüzdesinin beden kütle indeksi ve biyoelektriksel impedans analizi ile değerlendirilmesi *Genel Tıp Derg.* 2007;17(1)
151. Nakano T, Sei M, Ewis AA, Munakata H, Onishi C, Nakahori Y. Tracking overweight and obesity in Japanese children; a six years longitudinal study. *J Med Invest.* 2010 :114-23
152. Tola HT, Akyol P, Eren E, Dündar N, Dündar B. Isparta'daki Çocuk ve Adölesanlarda Obezite Sıklığı ve Obeziteyi Etkileyen Faktörler. *Çocuk Dergisi.* 2007:100–104
153. Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Ender FB, Angulo P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut.* 2009 :1538-44
154. Guha IN, Parkes J, Roderick PR, Harris S, Rosenberg WM. Non-invasive markers associated with liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2006;1650-60
155. Carter-Kent C, Yerian LM, Brunt EM, Angulo P, Kohli R, Ling SC, Xanthakos SA, Whittington PF, Charatcharoenwitthaya P, Yap J, Lopez R, McCullough AJ, Feldstein AE. Nonalcoholic steatohepatitis in children: a multicenter clinicopathological study. *Hepatology.* 2009;1113-20
156. Chan DF, Li AM, Chu WC, Chan MH, Wong EM, Liu EK, Chan IH, Yin J, Lam CW, Fok TF, Nelson EA. Hepatic steatosis in obese Chinese children. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004 :1257-63
157. Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, Behling C, Newbury R, Lavine JE. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr.* 2003;500-5
158. Quirós-Tejeira RE, Rivera CA, Ziba TT, Mehta N, Smith CW, Butte NF. Risk for nonalcoholic fatty liver disease in Hispanic youth with BMI > or =95th percentile. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007 :228-36
159. Nobili V, Manco M, Ciampalini P, Alisi A, Devito R, Bugianesi E, Marcellini M, Marchesini G. Metformin use in children with nonalcoholic fatty liver disease: an open-label, 24-month, observational pilot study. *Clin Ther.* 2008;1168-76
160. Lebensztejn DM, Wojtkowska M, Skiba E, Werpachowska I, Tobolczyk J, Kaczmarski M. Serum concentration of adiponectin, leptin and resistin in obese children with non-alcoholic fatty liver disease. *Adv Med Sci.* 2009;177-82
161. Louthan MV, Barve S, McClain CJ, Joshi-Barve S. Decreased serum adiponectin: an early event in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr.* 2005;835-8
162. Cruz ML, Shaibi GQ, Weigensberg MJ, Spruijt-Metz D, Ball GD, Goran MI. Pediatric obesity and insulin resistance: chronic disease risk and implications for treatment and prevention beyond body weight modification. *Annu Rev Nutr.* 2005;435–68
163. Baranova A, Schlauch K, Elariny H, Jarrar M, Bennett C, Nugent C, Gowder SJ, Younoszai Z, Collantes R, Chandhoke V, Younoszai ZM. Gene expression patterns in hepatic tissue and visceral adipose tissue of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Surg.* 2007 :1111-8
164. Loomba R, Hwang SJ, O'Donnell CJ, Ellison RC, Vasani RS, D'Agostino RB Sr, Liang TJ, Fox CS. Parental obesity and offspring serum alanine and aspartate aminotransferase levels: the Framingham heart study. *Gastroenterology.* 2008;953-9
165. Reinehr T, Schmidt C, Toschke AM, Andler W. Lifestyle intervention in obese children with non-alcoholic fatty liver disease: 2-year follow-up study. *Arch Dis Child.* 2009 :437-42
166. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics.* 2006 :1388-9
167. Kelishadi R, Cook SR, Adibi A, Faghihimani Z, Ghatrehsamani S, Beihaghi A, Salehi H, Khavarian N, Poursafa P. Association of the components of the metabolic syndrome with non- alcoholic fatty liver disease among normal-weight, overweight and obese children and adolescents. *Diabetol Metab Syndr.* 2009 :29
168. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet.* 2001: 893–4
169. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH Jr, Perrillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 :23-8
170. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, Ozgurtas T, Deveci S, Tuzun A, Yesilova Z, Gulsen M, Dagalp K. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004: 537–44

171. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, David E, Rizzetto M, Marchesini G. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2005; 1082–90

9. EKLER

9.1. EK-1

Bilgilendirme formu

Sayın Veli

Obezite veya normalden fazla kilolu olma, çeşitli nedenlerle ortaya çıkan ve vücutta aşırı yağ birikmesi ile seyrederek. Çocuk ve ergenlerde görülmekte olan obezite, birçok sistemi etkilemektedir. Obez çocuklarda hipertansiyon başta olmak üzere kalp-damar sistemi olgularları, şeker olguluğu ve karaciğer yağlanması sıklığı artmaktadır. Yağlı karaciğer hastalığı ileri yaşlarda karaciğer yetmezliğine yol açabilmektedir. Çocukluk çağındaki yağlı karaciğer hastalığı teşhis edilip tedavi edilebilmektedir. Karaciğer yağlanmasının teşhisinde ultrasonografiden yararlanılmaktadır. Bu tetkikin, çocuk için herhangi bir zorluğu ve yan etkisi yoktur.

SDÜ Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bölümü tarafından yapılan okul taramasında çocuğunuzun aşırı kilolu/obez olduğu tespit edilmiştir. Çocuğunuzdaki yağlı karaciğer hastalığı sıklığını belirlemek ve tedavisini planlamak amacıyla çocuğunuzu çalışmamıza dahil etmek istiyorsanız tarihleri arasında SDÜ Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji polikliniğine bekliyoruz.

Karnesi olanların sağlık karnelerini getirmeleri rica olunur.

Dr. Aslıhan Boyacı

Tel:05057410494

Doç.Dr. Mustafa Akçam

Tel:05324567681

9.2. EK-2**GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

Sayın Anne/Baba,

Size Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yürütülmekte olan bir araştırma hakkında bilgi vermek üzere ulaştığımız durumdayız.

Obesite vücuda alınan enerjini harcayan enerjiden fazla olması sonucu vücutta aşırı yağ birikmesidir. Çocuk ve adolesanlarda giderek artan önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Obesite birçok sistemi etkilemektedir. Son yıllarda özellikle karaciğer üzerine olan etkileri üzerinde durulmaktadır. Alkolik olmayan karaciğer hastalığının en önemli nedeni obesitedir. Obesitede artan yağ asitleri karaciğere gelmekte, karaciğerde yağ asidi sentezini arttırmaktadır. Karaciğerdeki yağ asitlerinin artmasıyla kana yağ asitleri salınmakta, kan yağlarını yükseltmektedir. Yağlı karaciğerde insülin düzeyleri artmakta ve insülin direnci ortaya çıkmaktadır. Sonuçta karaciğer hasarı ortaya çıkmaktadır. Tedavi edilmezse karaciğer harabiyeti artmakta ve siroza kadar gidebilmektedir. Erişkin yaşa gelindiğinde kronik karaciğer hastalıklarının karaciğer yetmezliğinin en başta gelen nedeni haline gelmektedir. Tedavide günümüzde diyet-egzersiz tedavisi en etkili ve zararsız yöntemdir. İlaçlarla tedavinin sonuçları henüz rutin uygulamaya girmemiş olup uzun dönem sonuçları da bilinmemektedir. Biz bu çalışmada obez çocukları belirleyip, karaciğer yağlanması tespit edilen hastalara diyet-egzersiz tedavisi yanında, insülin direncinde kullanılan metformin, karaciğeri koruyucu olarak antioksidan vitamin E tedavilerini uygulayıp etkinliğini araştırmayı planladık.

Bu çalışmada size çocuk doktoru tarafından muayene yapılacaktır. Sizin şikâyetleriniz, beslenme durumunuz, kullandığımız ilaçlar tespit edilecektir. Tansiyon, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ) ölçülecektir. Karaciğer fonksiyon testlerine, kan şekere, insülin düzeyine, hsCRP, TNF-alfa ve adiponektin düzeylerine bakılacaktır. Bu yüzden sizden kan alınacaktır. Karaciğer yağlanmasını belirtmek için radyoloji uzmanı tarafından USG yapılacaktır. Karaciğer yağlanması tespit edilen hastalara vitamin E ve metformin verilecektir, diyet ve egzersiz tedavisi uygulanacaktır. Tedaviye uyumu ve tedavi etkinliğini değerlendirmek için kontroller

yapılacaktır. 6 ay sonra tedavi etkinliğini değerlendirmek için karaciğer fonksiyon testlerine, kan şekerine, insülin düzeyine, hs CRP, TNF ve adiponektin düzeylerine bakılacaktır, karaciğer USG yapılacaktır.

Araştırma nedeniyle size/çocuğunuza herhangi bir zarar verilmeyecektir. Bu araştırmadaki bilgiler kesinlikle gizli tutulacaktır. Sizden araştırma esnasında ya da neticesinde herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Bu araştırmada yer almanız durumunda size ek bir ücret de verilmeyecektir. Bu araştırmaya katılmayı kabul etmeyebilir ya da daha sonradan katılmaktan vazgeçebilirsiniz. Araştırma başladıktan sonra rızanız bakılmaksızın araştırma dışı bırakılabilirsiniz. Bu araştırmaya katılmanız dahi siz ve çocuğunuz her insan gibi tedavi ve bakım görecektir. Muhtemel zarar durumunda tarafımızla temasa geçebilirsiniz.

Bu araştırmada yer almayı kabul ederseniz size şükran duyacağız. Araştırmamızda tamamen gönüllü olarak yer alacaksınız.

Bu metni tam olarak okuyup anladığınıza ve çalışmada gönüllü olarak yer almayı kabul ettiğinize dair aşağıdaki boş yerleri lütfen doldurunuz. Bu araştırmada yer almanızdan ötürü teşekkür eder, size ve çocuğunuza sağlıklı bir yaşam dileriz.

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, Tarih, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

9.3. EK-3**Hasta Formu**

Hasta No:

Tarih:

Ad-Soyad:

Anne/Baba adı:

Adres:

Tel:

Okulu:

Doğum Tarihi:

Ailede Obesite:

Ailede Tip 2 DM:

Ailede Hiperlipidemi: Ailede Hipertansiyon: Anne sütü /beslenme hikayesi

	1.vizit	2.vizit	3.vizit
Tarih			
VA- Wsds	/	/	/
Boy-Hsds	/	/	/
VKİ			
TA			
ALT/AST/GGT/ALP	/ / /	/ / /	/ / /
T.Kolesterol/TG	/	/	/
LDL/HDL	/	/	/
KŞ/HbA1c	/	/	/
İnsülin /HOMA-IR	/	/	/
hsCRP			
TNF-alfa			
Adiponektin			
KC USG			
Karotis duvar kalınlığı			
Seruloplazmin			
Alfa 1 antitripsin			
HBsAg			
AntiHCV			
Anti HAV IgM			
Sedimantasyon			
Total IgG			
ANA/ASMA/LKM			