

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PEDİATRİK ENDOKRİNOLOJİYE BAŞVURAN OBEZ
ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA NONALKOLİK YAĞLI
KARACİĞER HASTALIĞI VE İNSÜLİN RESİSTANSI
İLİŞKİSİ

Uzm.Dr. BİRGÜL KİREL

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji Bilim Dalı
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2010

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PEDİATRİK ENDOKRİNOLOJİYE BAŞVURAN OBEZ ÇOCUK VE
ADÖLESANLARDA NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI VE
İNSÜLİN RESİSTANSI İLİŞKİSİ

Uzm.Dr. BİRGÜL KİREL

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Doç. Dr. Enver ŞİMŞEK

ESKİŞEHİR
2010

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Birgöl KIREL'e ait "Pediatrik Endokrinolojiye başvuran obez çocuk ve adolesanlarda nonalkolik karaciğer hastalığı ve insülin resistansı ilişkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı'nda Yan Dal Uzmanlık tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:23.3.2010

Jüri Başkanı	Doç. Dr. Enver Şimşek Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrin Uzmanı	imza
Üye	Prof..Dr.Neslihan Tekin Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	imza
Üye	Prof.Dr. Birsen UÇAR Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	imza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
tarihli Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr.Zübeyir KILIÇ
Dekan

TEŞEKKÜR

Bu araştırmayı yaparken yardımcı olan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD. araştırma görevlileri Dr. Rabia Tütüncü ve Dr. Derya Taşkesen'e ve Biyostatistik ABD. Öğretim Üyesi Yard. Doç. Dr. Ertuğrul Bal'a ve hastanemiz arşiv personeline teşekkür ederim.

ÖZET

Kirel, B. Pediatrik Endokrinoloji polikliniğine başvuran obez çocuk ve adölesanlarda nonalkolik karaciğer hastalığı ve insülin resistansı ilişkisi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Yan Dal Uzmanlık Tezi Eskişehir, 2010. Obez bireylerde insülin resistansı (IR) ile ilişkili olarak ortaya çıkan ve giderek büyüyen problemlerden biri de nonalkolik yağlı karaciğer hastalığıdır. Bu çalışmada pediatrik endokrinoloji polikliniğine başvuran ve ultrasonografi ile hepatosteatozis araştırılan, 4-18 yaşlarında olan 161 obez çocuk ve adölesanın (56 erkek, 105 kız) dosya kayıtları retrospektif olarak incelenerek hepatosteatozis sıklığı ve IR ile ilişkisi araştırıldı. Ultrasonografi ile hastaların % 40'ında hepatosteatozis saptandı. ALT tayini yapılan 134 hastanın %17.5'ünde ALT \geq 40 U/L idi. Steatozis saptanan olguların % 35'inde ALT yüksek idi. Steatozisi olanlarda; olmayanlara göre istatistiksel olarak vücut-kitle indeksi (VKİ), homeostasis model assessment for insülin resistansı (HOMA-IR), serum ALT, AST, insülin ve trigliserid düzeyleri daha yüksek iken HDL-C düzeyleri düşük bulundu. Steatozislilerde akantozis nigrikans (AN) sıklığı % 68 ve IR sıklığı % 57.4 iken steatozisi olmayanlarda sırasıyla % 37 ve % 42.6 olup anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla, $p=0.001$ ve $p<0.05$). ALT düzeyleri yüksek olanlar ile olmayanlar arasında VKİ, HOMA-IR ve insülin düzeyleri, IR ve AN sıklıkları farklı değildi. Erkeklerin % 53.6'sında, kızların % 32.4'ünde steatozis saptandı ($p<0.01$). Prepubertal-pubertal çocuklar arasında yüksek ALT sıklığı farklı iken ($p<0.05$), steatozis sıklığı farklı değildi. Prepubertal kızlar ve erkekler arasında steatozis sıklığı farketmezken, pubertal erkeklerde steatozis sıklığı kızlardan daha yüksek idi ($p<0.05$). Pubertal çocuklarda HOMA-IR yüksek idi ($p<0.05$). AN'li olanlarda steatozis sıklığı AN'siz olmayanlardan yüksek idi ($p=0.001$). IR'siz olan ve olmayanlarda steatozis ve yüksek ALT sıklığı farklı değildi. Steatozisin derecesi ile insülin, ALT ve AST arasında pozitif korelasyon (sırasıyla, $r=0.3$, $p<0.05$, $r=0.5$, $p<0.001$ ve $r=0.3$, $p<0.05$) vardı. Lojistik regresyon analizinde steatozis varlığının cinsiyet, HDL-C ve VKİ ile ilişkili olduğu; ALT yüksekliğine ise sadece HDL-C'un etkili olduğu saptandı. Obez çocuk ve adölesanlarda steatozis ve artmış ALT düzeyleri sıklıkları oldukça yüksektir. IR, steatozis varlığına etki eden bir faktördür. Ancak steatozis için obezitenin derecesi, dislipidemi ve cinsiyet IR'den daha önemli faktörlerdir. Artmış ALT düzeyleri ise sadece dislipidemi ile ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: çocuk, obezite, nonalkolik steatozis, steatohepatitis, insülin resistansı

ABSTRACT

Kirel,B. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance in obese children and adolescents admitted to the Pediatric Endocrinology Department. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Faculty of Medicine, Thesis in Pediatric Endocrinology Eskişehir, 2010.

Nonalcoholic fatty liver is a growing problem related with insulin resistance (IR) in obesity. 161 Obese children and adolescents (age ranged 4-18 yrs., 56 boys and 105 girls) admitted to the Our Pediatric Endocrinology Department and investigated for hepatosteatosis by ultrasonography (USG) were included in this study and their medical records were analyzed retrospectively for prevalence of nonalcoholic fatty liver and its relation to IR. Hepatosteatosis was found in 40% patients by USG. ALT \geq 40 U/L was found in 17.5% of the 134 patients done serum ALT analysis and in 35% of the patients with steatosis. Patients with steatosis had statistically higher body-mass index (BMI), homeostasis model assessment for IR (HOMA-IR), serum ALT, AST, insulin and triglyceride levels and lower HDL-C levels than the patients without steatosis. Acantosis nigrikans (AN) ve IR prevalences were 68% and 57.4%, respectively in patients with steatosis and % 37 and % 42.6, respectively in the patients without steatosis ($p=0.001$ and $p<0.05$, respectively). Patients with elevated ALT levels had statistically higher BMI; HOMA-IR and insulin levels than the patients with normal ALT levels. IR and AN prevalences were not different between high and low ALT groups. Steatosis prevalences were 53.6 % in girls and 32.4 % in boys ($p<0.01$). The prevalence of elevated ALT was found in prepubertal children ($p<0.05$), but, the prevalences of steatosis were not different between prepubertal-pubertal children and prepubertal girls and boys. Pubertal boys had higher steatosis prevalence than pubertal girls ($p<0.05$). Pubertal children had higher HOMA-IR ($p<0.05$). The prevalence of steatosis was higher in children with AN ($p=0.001$). The prevalences of steatosis and elevated ALT levels were not different between children with and without IR. The severity of steatosis was correlated positively with insulin, ALT and AST ($r=0.3$, $p<0.05$, $r=0.5$, $p<0.001$, and $r=0.3$, $p<0.05$, respectively). In the logistic regression analysis, sex, BMI and HDL-C were determinants of steatosis and only HDL-C were related with elevated ALT levels. High prevalences of hepatosteatosis and elevated ALT levels are found in obese children and adolescents. IR is a factor related with steatosis. However, sex, the degree of obesity (BMI) and dyslipidemia are more important determinants of steatosis. Elevated ALT levels are related with only dyslipidemia.

Key Words: children, obesity, nonalcoholic steatosis, steatohepatitis , insulin resistance.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. İnsülin Resistansı ile NAFLD İlişkisi	6
2.3.1. Akantozis Nigrikans	8
2.4. Patogenez	8
2.5. Klinik	11
2.6. Tanı	11
2.7. Klinik Seyir ve Prognoz	15
2.8. Önleme ve Tedavi	16
3.GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1.Hasta Grubu	18
3.2 Yöntem	18
3.3 İstatistik Analiz	19
4.BULGULAR	20
5. TARTIŞMA	33
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	44
KAYNAKLAR	50

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALT	Alanine aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
AN	Akantozis nigrikans
ELF	Enhanced Liver Fibrosis
FFA	Serbest yağ asiti
GGT	Gama glutamil transferaz
HDL-C	Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol
HOMA-IR	Homeostosis model assesment for İnsülin resitance
IR	İnsülin resistansı
KVS	Kardiyovasküler sistem
LDL-C	Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol
MS	Metabolik sendrom
NAFLD	Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
NASH	Nonalkolik steatohepatitis
QUICKI	Quattitative IS check indeksi
USG	Ultrasonografi
VA	Vücut ağırlığı
VKİ	Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER

2.1. NAFLD tanısında önerilen yaklaşım

Sayfa

14

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1 USG ile steatozis derecelendirilmesi.	14
4.1 Tüm çalışma grubunun özellikleri (n=161).	20
4.2. Hepatosteatozis (USG ile) ve ALT yüksekliği saptananlar	21
4.3. USG ile saptanan hepatosteatozisin derecesine göre dağılım	21
4.4. USG ile hepatosteatozis tespit edilen ve edilmeyen grupların özellikleri	22
4.5. ALT \geq 40 ve ALT<40 olan hastaların özellikleri	23
4.6. Akantozis nigrikans tespit edilen ve edilmeyen grupların özellikleri	24
4.7. IR varlığına göre çalışma grubunun özellikleri	25
4.8. Steatozisin derecesine göre grupların özellikleri	27
4.6. Çalışmada araştırılan parametrelerin cinsine göre dağılımı	29
4.10. Puberteye göre araştırma sonuçları	30

1.GİRİŞ

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (Nonalcoholic fatty liver, NAFLD), alkol tüketimi olmayan, viral, konjenital ve otoimmün hastalık parametrelerinin negatif olduğu bireylerde histolojik olarak karaciğerde yağ birikimi saptanan, genellikle benign bir durum olarak tanımlanan ve hastaların çoğunda saptanan steatozis ve/veya inflamasyon ile karakterize ve/veya fibrozisin eşlik ettiği; siroz ve hepatosellüler karsinoma ile sonuçlanabilen steatohepatitisi (Nonalcoholic steatohepatitis, NASH) kapsayan geniş bir spektrumlu bir hastalıktır (1-6).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı için major risk faktörünün obezite olduğu bildirilmektedir. Obez çocuk ve erişkinlerde prevalansı yüksektir (1-6). Vücut kitle indeksi (VKİ)>30 kg/m² olan bireylerde NAFLD riskinin 4.6 kat arttığı saptanmıştır (6).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının sıklığı, obezite sıklığının artışına paralel olarak giderek artmakta ve hem erişkin hem de çocukluk çağında NAFLD ve ilgili sorunlar; en yaygın gözlenen kronik karaciğer hastalığı olarak tanımlanmaktadır (1,2,5,7).

Erişkin popülasyonda NAFLD sıklığının % 20-30 civarında olduğu; bu hastaların % 20-30'unda ilerleyici karaciğer hastalığı geliştiği ve NASH'li hastaların % 3-8'inde siroz ve karaciğer hastalığı ile ilişkili ölümler meydana geldiği bildirilmiştir (3,8). ABD'de çocuk ve adolesanlarda NAFLD sıklığı % 2.6-9.6 olarak bildirilmiştir (5).

Obezite ile NAFLD arasındaki en güçlü bağlantı, insülin resistansıdır (IR) ve IR, NAFLD patogenezinde rol oynayan en önemli faktördür (1-5,8). NAFLD sıklığı, metabolik sendrom (MS) veya tip 2 diyabeti olanlarda genel popülasyona göre 2-3 kat daha fazladır (8).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. NAFLD patogenezinde “çift darbe hipotezi” ileri sürülmüştür. Birinci darbe, diyetle de ilişkili olarak hiperinsülinemi ve IR zemininde karaciğerde yağ birikmesidir. İkinci darbe ile karaciğer harabiyeti (inflamasyon ve fibrozis, NASH) gelişir ve ilerler (3-5,7,9). IR (karaciğere artmış serbest yağ asidi (FFA) girişini, de novo lipogenezi ve stellat hücre aktivasyonunu artırarak), obezite (FFA salınımı ve adipokin/sitokin üretimi ile) adipokin/sitokin sistemi ise (insülin sinyalizasyonunu değiştirerek ve inflamatuvar cevap uyarısı ile) hem karaciğerde yağ birikimini ve NASH'yi indüklemektedir. Mitokondriyal disfonksiyon, artan oksidatif stress, endotoksinler ve artmış apoptozis, karaciğer harabiyetini artırmakta ve NASH gelişmesine neden olmaktadır (3).

Çoğu NAFLD hastası klinik olarak asemptomatiktir. NASH'lilerde karaciğer enzimleri yükselir. Aspartat amino transaminaz (AST), özellikle alanin amino transaminaz (ALT) yüksekliği NASH için bir ön belirteçtir. Ultrasonografi (USG), tomografi ve magnetik

rezonans gibi görüntüleme yöntemleri ile steatozisin varlığı gösterilebilir; ancak karaciğer dokusunda yağ infiltrasyon miktarı kesin olarak saptanamaz ve karaciğer harabiyetinin tipi ve derecesi belirlenemez. Basit yağlanma ile NASH ve fibrozis arasındaki ayırım, sadece biyopsi ile yapılabilir. Histolojik inceleme NAFLD tanısında altın standart yöntemdir. Ancak riskli ve pahalıdır (1,2,4,6,10).

Nonalkolik karaciğer hastalığının klinik seyri ve prognozu kesin olarak belirlenememiştir. NASH'de olduğu gibi karaciğer transplantasyonunu gerektirecek kadar ilerleyici fibrozis, siroz ve onun tüm komplikasyonları gelişebilir. Basit steatozisin seyri benign ve yavaştır; ancak nadiren NASH olduğu gibi ilerleyici fibrozis geliştiği bildirilmiştir. Klinik olarak hangi hastada NASH gelişeceğini kestirmek zordur (2,5,8). Çocuklarda da prognoz belli değildir. Çocuklarda NAFLD'ye sekonder gelişmiş siroz vakaları bildirilmektedir. NAFLD'si olan bu çocuklar erişkin döneme ciddi karaciğer problemi ile geçmektedirler (2). Ayrıca steatozisi olan hastalarda tip 2 diyabet ve kardiyovasküler sistem (KVS) hastalıkları riskinin arttığı da bildirilmektedir (8,11,12). Bu nedenlerle NAFLD'nin belirlenmesi ve önlenmesi gereklidir.

Bu araştırmada Pediatrik Endokrinoloji Polikliniği'nde takip ettiğimiz ve NAFLD açısından riskli bir grup oluşturan obez çocuk ve adolesanların dosya kayıtlarından nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı sıklığını belirlemeyi; aynı zamanda ilişkili olduğu faktörleri ve özellikle IR ile ilişkisini saptamayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, alkol tüketimi olmayan, viral, konjenital ve otoimmün hastalık parametrelerinin negatif olduğu bireylerde histolojik olarak karaciğerde yağ birikimi ile karakterize bir hastalıktır. Hastalığın spektrumu oldukça geniş olup; genellikle benign bir durum olarak tanımlanan ve hastaların çoğunda saptanan basit yağlı karaciğerden (steatozis), karaciğerde inflamasyon ve/veya fibrozisin eşlik ettiği; siroz ve hepatosellüler karsinom ile sonuçlanabilen daha ağır bir durum olan steatohepatitisi kapsamaktadır (1-6).

Bu hastalık ilk kez 1980'lerde Ludwig ve ark. (13) tarafından erişkin hastalarda tanımlanmıştır. Bu araştırmacılar alkol tüketimi olmayan 20 hastanın karaciğer biyopsi materyallerinde histolojik olarak alkolik hepatitten ayırt edilemeyen karaciğerde yağlı ve nekro-inflamatuvar değişiklikler, Mallory cisimleri ve siroz saptamıştır.

2.2 Epidemiyoloji

Dünyanın her yerinde obezite ve komplikasyonlarının sıklığı giderek artmaktadır. Obezite ile ilişkili olduğu bilinen tip 2 diyabet, hipertansiyon ve MS gibi hastalıklar listesine NAFLD'de eklenmiştir. NAFLD ilk tanımlanmasından sonra hem erişkin bireylerde hem de çocukluk çağında giderek daha iyi tanınmakta ve artan sıklıkta bildirilmektedir. Pediatrik NAFLD büyüyen bir problem olarak tanımlanmaktadır. Bugün Batı Ülkeleri'nde hem erişkin hem de çocukluk çağında NAFLD ve ilgili sorunların en sık gözlenen kronik karaciğer hastalığı olduğu bildirilmektedir (1-4,7).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, ilaç kullanımı, hızlı kilo verme, total parenteral nutrisyon, lipodistrofi ve dislipobetaproteinemi gibi sekonder nedenlerle de ortaya çıkabilir. Bu nedenle primer NAFLD, diğer sekonder nedenlerden ayrılmalıdır (5,6).

Az sayıda geniş popülasyon çalışması olduğundan ve güvenilir bir tarama yöntemi olmadığından toplumlarda gerçek NAFLD/NASH sıklığı bilinmemektedir (5).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı, değişik çalışmalarda USG, ALT düzeyleri ve/veya biyopsi ile konulmaktadır. Halen kullanılan noninvazif tarama yöntemleri ile NASH sıklığını tahmin etmek mümkün değildir. NASH'nin kesin tanısı karaciğer biyopsisi ile konulabilir (2,5-8). Halen kaza vb. değişik nedenlerle gerçekleşen ölümler sonrası veya hastane ölümlerinden sonra yapılan otopsilerde, hastane ölümlerinden sonra veya bariyatrik

cerrahi sırasında alınan karaciğer doku örneklerinden veya hastanelerde seçilmiş hastalara yapılan tetkik ve biyopsilerden NAFLD/NASH sıklığı bildirilmektedir (6,8).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı sıklığı, erişkin popülasyonda Suudi Arabistan'da % 10, Japonya'da % 9–14, Kuzey İtalya'da % 16–25 ve ABD'de % 3-45 olarak bildirilmiştir (8). Çin'de NAFLD sıklığının % 15 olduğu ve geçen dekatta obezitenin artışı ile iki katına çıktığı saptanmıştır (14). Genel olarak erişkin popülasyonda NAFLD sıklığının % 20-30 civarında olduğu; bu hastaların % 20-30'unda progresif hastalık geliştiği bildirilmiştir (3,8). NASH, son dönem karaciğer hastalığına (siroz) ve hepatosellüler karsinomaya yol açabilir. Siroz ve karaciğer hastalığı ile ilişkili ölümler, NASH'li hastaların % 3-8'inde meydana gelmektedir (8).

Çocuk yaş grubunda da çok az popülasyon çalışması vardır. Asya ve ABD'de çocuk ve adölesanlarda NAFLD sıklığı % 2.6-9.6 olarak bildirilmiştir (5).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının etiyojisi bilinmemektedir. NAFLD gelişmesinde çok çeşitli risk faktörlerinin birlikte rol oynadığı bildirilmektedir. Bu faktörler obezite, visseral obezite, IR, artmış bel çevresi, hiperinsülinemi, dislipidemi-hipertrigliseridemi, yetersiz glukoz toleransı ve tip 2 diyabet olarak tanımlanmaktadır. Diğer risk faktörleri coğrafik bölge, ırk/etnik yapı ve cins olarak tanımlanmıştır (1,2,11,15).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastalarda Homeostosis model assesment for insülin resistance (HOMA-IR) yüksekliği ile karakterize IR saptanmakta ve HOMA-IR'nin NAFLD ile ilişkili en önemli faktörlerden olduğu bildirilmektedir (2,7,16-18). MS veya tip 2 diyabeti olanlarda genel popülasyona göre NAFLD sıklığı 2-3 kat daha fazladır (8).

Bugüne kadar yapılan araştırmalar, NAFLD için major risk faktörünün obezite olduğunu göstermiştir. Obez çocuk ve erişkinlerde NAFLD prevalansı yüksektir ve artmaktadır (1-6). İtalya'da yapılan bir popülasyon çalışmasında NAFLD sıklığı % 16.4 iken, obezlerde % 75.8'e çıkmıştır (6). VKİ>30 kg/m² olan bireylerde NAFLD riskinin 4.6 kat arttığı saptanmıştır (6). Morbid obezite nedeniyle bariyatrik cerrahi uygulananlarda NAFLD sıklığı % 86-96 olarak bildirilmiştir (6).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı sıklığının Avrupa, Asya, Güney ve Kuzey Amerika'da fazla kilolulu ve obez çocuklarda %12–80 arasında değiştiği bildirilmiştir (5). Schwimmer ve ark. (16), biyopsi ile NAFLD'si olan çocukların % 88'inin obez olduğunu göstermişlerdir. Başka bir araştırmada obez çocukların yaklaşık % 25'inde serum ALT yüksekliği saptandığı bildirilmiştir (1). National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) tarafından fazla kilolu çocukların % 6'sında, obezlerin % 10'unda ALT yüksekliği olduğu rapor edilmiştir (1). Child and Adolescent Trial for Cardiovascular Health

(CATCH) verilerinde serum ALT yüksekliğine VKİ'nin % 36 oranında katkıda bulunduğu saptanmıştır (1).

Nobili ve ark. (19), acil polikliniğine başvuran 3280'çocuktan 897'sinde ALT yüksekliği saptamışlardır. Bu çocukların 520'sinde ALT düzeylerinin spontan olarak normal sınırlara indiği gözlenmiştir. Geriye kalan hastaların 21'inde ilaç veya alkol alımı öyküsü, 52'sinde viral enfeksiyon, 14'ünde genetik hastalık saptanmıştır. Kalan diğer 87 hastanın obez olduğu, bu obez çocukların 74'ünde USG ile hepatosteatozis saptandığı bildirilmiştir. Steatozisi olan hastaların hepsine karaciğer biyopsisi yapılmıştır. Histolojik incelemede hepsinde steatozis, % 58'inde inflamasyon, % 28'inde fibrozis saptayarak obez hastalarda gizli NASH'yi saptamak açısından ALT tayini yapılmasını ve takip edilmesini önermişlerdir.

Loguercio ve ark. (20), en az bir yıldır ALT ve/veya GGT yüksekliği ile izlenen ve etiyojileri saptanamayan, çoğu fazla kilolu veya obez 305 erişkin erkek hastanın % 20-60'ında dislipidemi, % 10.5'inde diyabet, % 40'ında hiperinsülinemi ve % 35'inde hiperferritinemi saptamışlardır. Hastaların % 80'inde biyopsi ile karaciğerde steatozis ve hafif derecede inflamasyon ve fibrozis ve yedi hastada siroz bulunduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda total antioksidan kapasitenin % 38 oranında azaldığı, lipid peroksidasyon belirteçlerinin % 90'nında arttığını ve fibrozis ile negatif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır.

Papandreou ve ark. (18), 9-14 yaşlarında olan 43 obez çocuğun % 41'inde USG ile steatozis; steatozisi olanların yarısında hafif, yarısında orta/ağır NAFLD tespit etmişlerdir.

Abdominal obezite/visseral obezite ile NAFLD ile arasında çok güçlü bir ilişki olduğu, abdominal obezitenin NAFLD'yi belirlemede VKİ'den daha iyi bir gösterge olduğu, VKİ normal olsa bile abdominal obezitenin NAFLD için bir risk faktörü olduğu ve karaciğer fibrozisine katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir (1,3,7,15,20,22). Bel çevresinin ALT düzeyleri için duyarlı bir indeks olduğu bildirilmiştir (15,22).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığına yatkınlığı belirleyen genetik faktörler henüz bilinmemektedir. Bazı etnik gruplarda NAFLD sıklığı artmıştır. Siyah çocuklarda NAFLD için risk faktörleri olan IR ve obezite sıklığı daha fazla saptanmasına rağmen NAFLD sıklığı, hispanik ve beyazlara göre daha düşüktür. Hispanik kökenli çocuklarda ileri karaciğer fibrozisi daha fazla görülmektedir (1,2,5,11,16).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının 2-3 yaşındaki küçük çocuklarda bile görüldüğü rapor edilmiştir (2,7). Erkek çocuklarda NAFLD prevalansının daha yüksek olduğu (2/1) rapor edilmektedir (1,2,5,6). Erişkinlerde ise kadınlarda daha fazla görülmektedir (2,6).

2.3. İnsülin Resistansı ve NAFLD İlişkisi

İnsülin hücre düzeyinde kendi reseptörüne bağlanınca; hücre içinde bir dizi sinyalizasyon ile yağ ve kas hücrelerine glukoz girişi, protein ve glikojen sentezi, glikoneogenezis, büyüme ve mitogenezis gibi olaylar başlamaktadır (4).

İnsülin duyarlılığı, en iyi öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği ile belirlenmektedir. Bu yöntemde intravenöz insülin ve dextroz infüzyonu yapılmaktadır. Klemp tekniği pratikte zor olduğu için bunun yerine açlık glukoz, insülin düzeyleri ve OGTT sırasında ölçülen insülin düzeyleri kullanılmaktadır. Pratikte bu verilerden insülin duyarlılığını değerlendirmek üzere IR'yi belirlemek için HOMA-IR hesaplanmaktadır (6).

İnsülin resistansı varlığında periferik glukoz kullanımı azalır ve karaciğerde glukoz yapımı inhibe olmaz. Kan glukoz düzeyi yükselir ve kompanse edilebilir hiperinsülinemi gelişir. Genetik, inflamatuvar, nutrisyonel ve yaşam tarzı gibi pek çok sebepten dolayı insülin sinyalizasyonu özellikle postreseptör mekanizmaların bozulması sonucu IR gelişir (3,4). Bu nedenlerin yanı sıra steatozis gelişiminde rol alan inflamatuvar sinyaller aracılığı ile düzeyleri artan TNF- α , IL-6 gibi sitokinler; aktive ettikleri aracı proteinler ve yollar aracılığı ile insülin sinyalizasyonu bozarak IR gelişimine katkıda bulunurlar ve yağ asit sentezinin kontrolünü değiştirirler (3,4,5,9).

İnsülin resistansı, erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da NAFLD gelişmesi ve ilerlemesinde rol oynayan en önemli patofizyolojik faktördür (1-5,8,21). IR ile ilişkili olan obezite, tip 2 diyabet ve MS ile birlikte NAFLD'nin sık olarak saptanması ve bu hastalarda hiperinsülinemi ve IR saptanması NAFLD patogenezinde IR'nin rol oynadığını göstermektedir (1-8,10,16,17,23). NAFLD'si olanların bir kısmının normal VA'da olduğu bildirilmektedir (2). Erişkinlerde de normal VA olan bireylerde IR ile birlikte steatozis ve ALT yüksekliği saptanmıştır (15). Obez olmayan NAFLD'li çocuklarda IR saptanması, IR'nin NAFLD'de önemine işaret etmektedir (16). Prediyabet durumlarında obezitenin varlığından bağımsız olarak karaciğerde steatozisin ağırlığı arttıkça insülin duyarlılığının azaldığı ve beta hücre fonksiyonlarının yetersizleştiği gösterilmiştir (24).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastalarda hiperinsülinemi ve HOMA-IR yüksekliği ile karakterize IR saptanmaktadır (2,7,12,16,18). Schwimmer ve ark. (16), biyopsi ile steatozis saptanan çocukların hemen hepsinde IR saptamıştır. HOMA-IR'nin steatozis varlığına ve ALT yüksekliğine etki eden en önemli faktör olduğu tespit etmişlerdir.

Yüksek ALT düzeylerinin aynı zamanda tip 2 diyabet gelişiminin bir habercisi olduğu bildirilmektedir (2,11). Artan glisemik değerler de hem NAFLD hem de diyabet gelişimini haber vermektedir (11). Tip 2 diyabetin NAFLD için bir risk faktörü olduğu, tip 2

diyabetlilerde % 30-50 oranında NAFLD bulunduğu gösterilmiştir (11). NAFLD saptanan tip 2 diyabetlilerin % 50'sinde steatohepatitis ve %19'unda siroz bulunduğu rapor edilmiştir (11). Tip 2 diyabet varlığı aynı zamanda NAFLD'si olanlarda NASH ve fibrozis varlığının bir habercisi olarak tanımlanmaktadır (11).

Tip 2 diyabetin tedavisinde insülin duyarlılığını artıran ilaçlar kullanıldığında karaciğer volümünün azaldığı, karaciğer enzim düzeylerinin düştüğü, hepatik histolojinin düzeldiği gösterilmiştir. Bu klinik gözlemler, NAFLD patogeneğinde IR'nin rolüne işaret etmektedir (11,19).

2.3.1 Akantozis Nigrikans

Akantozis nigrikans (AN) obezitenin en sık saptanan deri bulgusudur. Dermisin spinöz tabakasındaki diffüz hiperplaziye sekonder; derinin kadifemsi, hiperkeratotik ve koyu renk almasıdır. Sıklıkla simetrik olarak vücudun kıvrım yerlerinde; boyun, koltuk altı, antekubital bölgeler ve kemer bölgesinde gözlenir. Tüm etnik gruplarda erişkinler ve çocuklarda AN ile obezite, IR ve hiperinsülinemi arasında güçlü ve yakın bir ilişki saptanmaktadır. Tip 2 diyabeti olan çocuklarda % 90 sıklıkta AN saptanmaktadır. Obezlerde hiperinsülinemi ile beraber % 74 sıklıkta AN varlığı saptanmıştır. Amerikalı zencilerde AN sıklığı diğer topluluklara göre 25 kat daha fazladır. Ayrıca AN'i olan Afrikan-Amerikan'larda diyabet sıklığı AN'i olmayan Afrikan-Amerikan'lara göre altı kat daha fazladır. Bir çalışmada AN'i olanlarda olmayanlara göre artmış bozulmuş glukoz toleransı olduğu gösterilmiştir. AN'i olan çocukların ileride tip 2 diyabet gelişmesi açısından yakın takibi önerilmektedir (28,29).

İnsülin resistansı ve NAFLD ilişkisi bilindiğinden dolayı bazı araştırmalarda NAFLD'li hastalarda AN sıklığı da araştırılmıştır. NAFLD'si olanlarda % 30, NASH'si olanlarda % 50 oranında AN sıklığı bildirilmiştir (5,7,16,30).

2.4. Patogeneze

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı gelişiminde “çift darbe hipotezi” ileri sürülmektedir. Birinci darbe karaciğer hücresinde yağ birikiminin (steatozis) olmasıdır. Karaciğerde en fazla biriken lipid trigliseriddir ve trigliserid birikimi IR ile yakın ilişkilidir. IR periferik yağ dokularından lipolizi artırarak karaciğere FFA girişini hızlandırır (3,4,7,9). NAFLD'li hastalarda serum FFA düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (2-4). Obezite ve açlık durumlarında da karaciğere gelen FFA miktarı artar (9). Ayrıca hiperinsülinemi karaciğer içinde yeni trigliserid sentezine (de novo lipogenezis) yol açar ve mitekondriyal FFA oksidasyonunu inhibe eder. Böylece hepatik trigliserid birikimi; hepatik yağ girişi (uptake ve

sentez) ve çıkışını (oksidasyon ve VLDL yoluyla hepatik lipid transferinin azalması) değiştiren hepatik ve sistemik faktörler arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanır (9,21,23). IR ile ilgili karaciğere yağ artışı artırır bu mekanizmalardan başka diyetle alınan ekzojen FFA'nın da katkısı olduğu ileri sürülmektedir (2,3,18,21). Karbohidrattan, doymuş yağlardan ve yüksek dansiteli fruktoz, sükröz içeren enerji yoğun gıdalarla beslenme hem hiperinsülinemiye yol açmakta hem de doymuş FFA kaynağı olarak rol oynamaktadır (2,3). NAFLD'li hastaların kontrollere göre yüksek oranda FFA içeren ve rafine karbohidrattan zengin diyetle beslendikleri gösterilmiştir (3,21). Bir araştırmada intrahepatik yağın % 60-80'ninin yağ dokusundan karaciğere gelen FFA kaynaklı olduğu (IR ile ilişkili), % 15'nin diyetteki FFA'lardan geldiğini ve geriye kalanının de novo lipogenez kaynaklı olduğunu göstermişlerdir (21,31). Başka araştırmacılar de novo lipogenezin sağlıklı kontrollerde % 5, NAFLD'si olanlarda % 26 oranında yüksek olduğunu göstermişlerdir (3,4,21). Sonuçta karaciğerde steatozis gelişmektedir.

Nonalkolik karaciğer hastalığı olan bazı hastalarda basit steatozis ve bunların bir kısmında NASH gelişmesinin nedeni bilinmemekte ve araştırılmaktadır (3). Bu durumda genetik ve çevresel faktörleri kapsayan oldukça kompleks mekanizmaların rol oynadığı ileri sürülmektedir (2,3). Lipid sentezini, taşınmasını, depolanmasını ve karaciğerden çıkışını etkileyen, sitokin salınımını düzenleyen, oksidatif stressi belirleyen ve endotoksin cevabını etkileyen genlerin ve gen polimorfizmlerin karaciğerde lipid birikimi ve NASH gelişiminde rol oynayabilecekleri ileri sürülmüştür. Bu konularda araştırmalar devam etmektedir (3,8). Bazı gen polimorfizmlerinde hastalığın ağırlığının arttığı gösterilmiştir (3). Ayrıca bu klinik farklılıkta rol oynayabileceği ileri sürülen çevresel faktörlerin rolü olduğu ileri sürülmektedir. Bu çevresel faktörler; fizik aktivite, diyet, diyetle yüksek oranda satüre yağ asitlerinin alımı, vitamin C ve E gibi antioksidanların, protein ve çinko alımının diyetle az alınması ve ince barsakta bakteriyel overgrowth olarak sayılmaktadır (2,3,8).

Çift darbe hipotezine göre yağ birikimi olduktan sonra özellikle oksidatif stress ve anormal sitokin sentezi gibi başka faktörler; karaciğerde inflamasyon, fibrozis ve siroz gelişimine yol açarlar ve sonunda klinik olarak NASH gelişir. Hangi kaynaktan gelirse gelsin karaciğerde artan FFA'nın kendisi karaciğerde toksisite geliştirir (2,3,7). FFA'lar hepatositlerde bağışıklık sisteminde yer alan toll-like reseptörleri ve hücrel apoptozisi uyarma, oksidatif stress, sitokin ve serbest oksijen radikal yapımlarını indüklemeye ve direkt olarak insülin sinyalizasyonunu değiştirebilme kapasitesine sahiptir (2,3). Birçok çalışmada NASH'li hastalarda serum serbest oksijen radikallerinin ve antioksidan kapasitesinin azaldığı, oksidatif stress derecesinin (lipid peroksidasyonu ve DNA hasarını gösteren markerların),

hastalığın ağırlığı (nekroinflamasyon ve fibrozisin) ile arttığı saptanmıştır (3). Bu hastalarda oksidatif stressin artmasından artmış FFA düzeyleri sorumludur. Peroksizomal ve mitokondriyal oksidatif mekanizmaların değişmesi bu hastalarda serbest oksijen radikallerinin artışı ile sonuçlanır (2,3). Artan serbest radikaller, lipid peroksidasyonuna yol açarak proinflamatuvar sitokin düzeylerini artırır ve “stellat” hücrelerini aktive ederler. Sonunda basit steatozis zemininde karaciğerde inflamasyon ve fibrozis gelişimi başlar (3).

Obez bireylerde sistemik kronik bir inflamasyon bulunduğu, yağ hücrelerinin TNF- α salgılayarak NAFLD patogenezinde anahtar rolü oynadığı ileri sürülmektedir (3-5). NASH’li hastalarda serum TNF- α düzeylerinin ve TNF- α ’nın ve reseptörünün karaciğerde gösteriminin arttığı ve fibrozisin derecesi ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (3,4). TNF- α artışı, hepatosit zedelenmesinin erken reaksiyonlardan biri olup, diğer inflamatuvar sitokinlerin yapımını tetiklemekte, inflamatuvar hücrelerin birikimini, hepatosit zedelenmesini ve fibrozisin gelişmesini kolaylaştırmaktadır. TNF- α , IR ve serbest oksijen radikallerinin mitokondriyal yapımını artırmakta ve apoptozisi hızlandırmaktadır (2,3,9). Apoptozis hem direkt hem de indirekt olarak NAFLD patogenezinde rol oynamaktadır. NASH’lilerde karaciğer biyopsilerinde apoptozisin arttığı gösterilmiştir (3). NAFLD patogenezinde, insülin sinyalizasyon ve inflamasyon cevabında rol oynayan diğer bir sitokin IL-6’dır. hem hayvan ve insan IR-NAFLD modellerinde IL-6 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Karaciğerde IL-6 ekspresyonu ile inflamasyonun, fibrozisin ve sistemik IR’nin derecesi arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (3,4).

Adiponektin ve leptinin NASH patogenezinde rol oynayan adipokinlerden olduğu bildirilmektedir. Adiponektin düzeylerinin obezite, tip 2 diyabet ve diğer IR durumlarında olduğu gibi NAFLD’li hastalarda da azaldığı gösterilmiştir (1-4,7,8). Adiponektin insülin etkisini düzeltir, insülin duyarlılığını artırır, insülin reseptör fonksiyonunu değiştirir, hepatosellüler FFA metabolizmasını etkiler. Adiponektinin antiinflamatuvar etkileri vardır. IR’deki rolü nedeniyle steatozisin düzelmesinde, inflamasyon ve fibrozisin iyileşmesinde koruyucu rolü vardır (1,3). Adiponektin hepatositlere FFA girişini bloke ederek ve FFA çıkışını ve oksidasyonunu artırarak hepatositlerdeki yağ birikimini azaltır. Adiponektin ayrıca TNF- α ’nın etkilerini antagonize eder (2,3,23).

Obezlerde olduğu gibi NAFLD’si olanlarda da artmış leptin düzeyleri saptanmaktadır. Leptin resistansı söz konusudur (1-4,15). Deneysel modellerde leptinin inflamasyon ve fibrozisi uyardığı gösterilmiştir (3,15).

2.5. Klinik

Çoğu NAFLD hastası klinik olarak asemptomatiktir. Ailede NAFLD öyküsü varlığı dikkat çekmelidir. Bazı hastalarda massif yağ depolanmasına sekonder hepatomegali saptanabilir. Eğer karaciğer çok büyükse abdominal hassasiyet ve karın ağrısına neden olabilir. NAFLD'liler çoğunlukla obezite, IR ve dislipidemi gibi MS özelliklerini gösterirler. Tip 2 diyabet ve atherosklerozis semptom ve bulgularını taşıyabilirler. Muayenede jeneralize obezite saptanır. Ancak yaklaşık % 10'unda fazla kiloluluk ve obezite saptanamaz. AN saptanabilir. Bel çevresi artmıştır. Sitriolar olabilir (1,2,5-8).

2.6. Tanı

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı için karaciğerde steatozis yapan diğer nedenler (hepatit, Wilson, otoimmün hepatit vb.) ekarte edilmelidir. Alkol tüketiminin olmaması gerekir (5,6,9).

Halen NAFLD tanısı serum ALT düzeylerinin yüksek olması ve USG ile karaciğerde steatozis saptanması ile konmaktadır (1,2,5,6). Genel olarak tesadüfen USG ile hepatosteatozis saptanır (1). Laboratuvar bulguları tanı koymada yönlendirici değildir, tanıyı desteklerler (1,5,6,9,20).

Nonalkolik steatohepatitislilerde ALT daha belirgin olmak üzere karaciğer enzimleri yükselir. AST ve ALT yüksekliği NASH için ön belirteçtir. ALT düzeyi normal aralığın hafif üzerinde bulunabilir veya normalin 10 katına kadar yükselebilir (1,5,7,21). Ancak sıklıkla ALT düzeyler normaldir (18). Biyopsi anında olguların % 20'sinde ALT düzeylerinin normal olduğu gösterilmiştir (7,32). Steatozisi olan bireyde ALT düzeyleri normal sınırlarda ise ileri tetkik gerekli değildir. ALT düzeyleri zaman içinde flüktüasyon gösterebilir. Periyodik ALT düzeyi tayini normal düzeylerde kalıp kalmadığını anlamak için yapılabilir (21). ALT düzeylerinin normal olduğu, ancak ilerleyici hastalık saptandığı hastalar bildirilmektedir (7,27). Çocuklarda NAFLD tanısına yaklaşım Şekil 2.1'de gösterilmiştir (1).

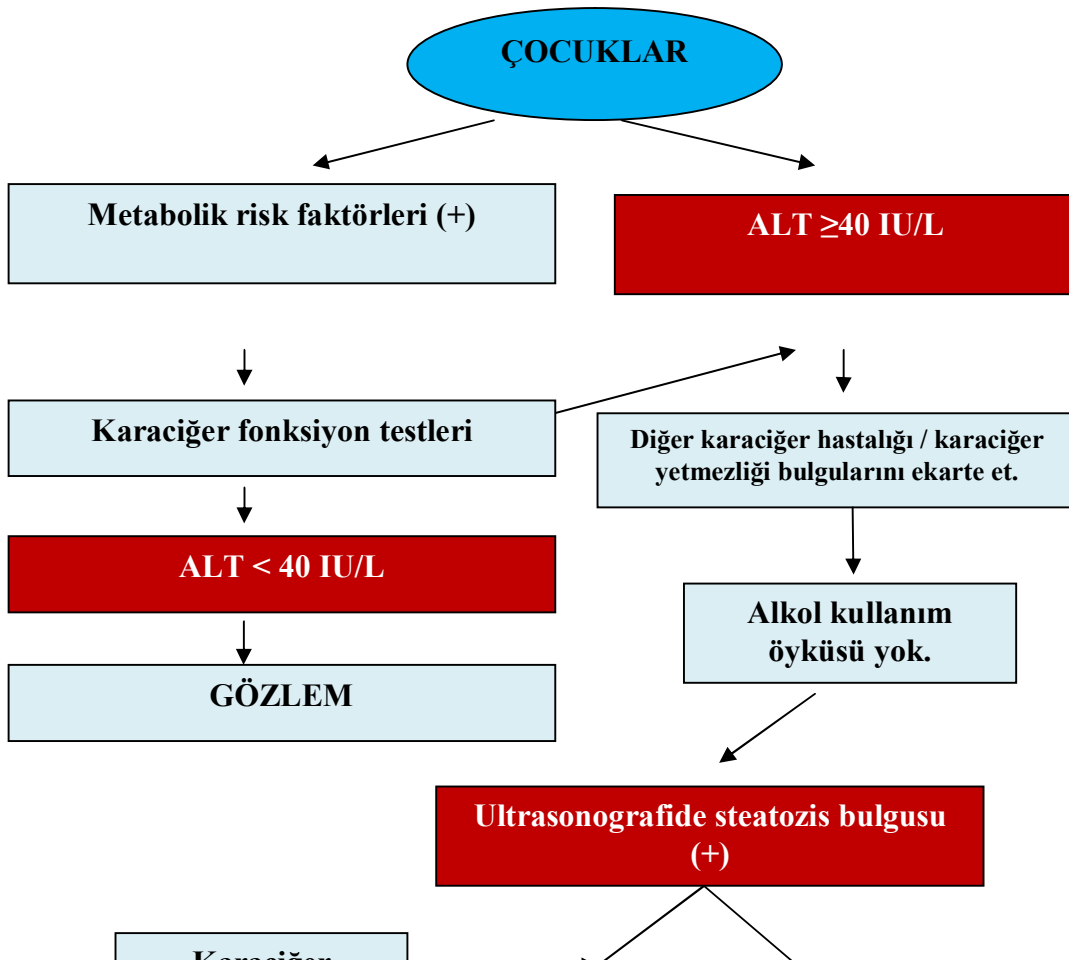
Çoğu NAFLD'li hastada dislipidemi vardır. Başlıca hipertrigliseridemi şeklindedir ve/veya düşük HDL-C düzeyleri eşlik eder (1,2,7). Artmış açlık serum insülin düzeyi ve yüksek HOMA-IR saptanır. Azalmış adiponektin düzeyleri karakteristiktir (2,7).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı, USG, tomografi ve magnetik rezonans gibi görüntüleme çalışmaları ile konulabilir (1,5,6). Bu görüntüleme yöntemleri ile hepatosteatozisin varlığı gösterilir, ancak karaciğer dokusunda yağ infiltrasyon miktarı, karaciğer harabiyetinin tipi ve derecesi belirlenemez.. Tomografi pediatrik hastalarda radyasyon nedeniyle kullanılmamaktadır (1,5,20).

Ultrasonografi, hepatosteatozisi belirlemede yardımcı, invazif olmayan bir yöntemdir. Erişkinlerde % 60-94 sensitivite ve % 73-93 spesifite ile USG ile hepatosteatozis saptanabilir. Ancak çocuklarda USG'nin NAFLD tanısını koymadaki doğruluk derecesi henüz belirlenmemiştir (1). USG'de karaciğer parankim ekojenitesi sağ böbrek ve dalak ekojenitesi ile karşılaştırılarak semikantitatif olarak değerlendirilir ve derecelendirilir (12). Bu değerlendirme Tablo 2.1'de gösterilmiştir (12).

Ultrasonografide ekojenik karaciğer büyük olasılıkla NAFLD düşündürse de, basit yağlanma ile NASH ve fibrozis arasındaki ayırım klinik ve laboratuvar parametrelerle güvenli olarak yapılamaz; sadece histopatolojik inceleme ile yapılabilir. Biyopsi, yağlanmanın derecesini belirlemede, nekro-inflamatuvar lezyonları ve fibrozisi göstermede ve hastalığın prognozu hakkında bilgi edinmede ve basit steatozisi NASH'den ayırmada altın standart yöntemdir. Ancak biyopsi riskli ve pahalıdır (1,2,4,5,7-9).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı için biyopsi yapılmasının gerekliliği tartışmalıdır ve kesin indikasyonlar belirlenmemiştir (2,6). Bu hastalara biyopsi yapmak için önerilen aday kriterler: küçük yaş (<10 yaş), hepatosplenomegali, çok yüksek ALT veya AST düzeyleri, ileri düzeyde IR (HOMA-IR ile), spesifik olmayan otoantikörlerin saptanması, biyokimyasal araştırmalarda Wilson hastalığı saptanmamışsa, eşlik eden kronik viral hepatit veya a1-antitripsin eksikliği, hipotalamik hastalık gibi diğer morbiditeler, ailede ağır NAFLD öyküsü varlığı ve tedavi planı yapabilmek için olarak sıralanmaktadır (2).



Tablo. 2.1 USG ile steatozis derecelendirilmesi

Grade	Tanım	Bulgular
Grade 0	Normal ekojenite	Böbrek ile karaciğer izoekoik ve steatozis yok
Grade 1	Hafif steatozis	Hafif, diffüz hiperekojenik karaciğer parankimi var, diyafragma ve intrahepatik damarlar normal görünümde veya karaciğer ekosu böbreğe göre hafif artmış.
Grade 2	Orta derecede steatozis	Diyafragma ve intrahepatik damarlarda görüntülenmede hafif yetersizlik ile beraber olan karaciğer parankim ekosunda diffüz, orta derecede artış var.
Grade 3	Ağır steatozis	İnce ekoda ağır artış, intrahepatik damarların, diyafragma ve karaciğerin arka ve sağ lobunun zayıf görüntülenmesi veya hiç görülememesi, böbrek ekosu ile karaciğer ekosu arasında büyük farklılık var.

Steatohepatitisin histolojik özellikleri; hafif yağlanma ve inflamasyon tablosundan köprüleşmiş fibrozis ve siroza kadar değişen geniş bir spektrumu kapsamaktadır (2).

Çocuklarda görülen NASH'nin histolojik bulguları erişkinlerde tipik olarak alkolik karaciğerde gözlenen bulgulardan farklıdır (2,5). Pediatrik NASH'de portal/periportal değişiklikler (inflamasyon ve fibrozis) daha fazla olup lobuler değişiklikler; örneğin hepatositlerde balonlaşma, Mallory cisimleri, inflamasyon ve perisellüler fibrozis daha az sıklıkla gözlenmektedir (1,2,5).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı 100 çocukta yapılan bir araştırmada iki farklı steatohepatitis tespit edilmiştir. Tip 1 steatohepatitiste steatozis, balon dejenerasyonu ve erişkin steatohepatitisine benzeyen perisinüzoidal fibrozis vakaların % 17'sinde saptanmıştır. % 51 çocukta tip 2 olarak tanımlanan steatozis, portal inflamasyon ve portal fibrozis bulunmuştur. Vakaların % 16'sında ise biyopside hem tip 1 hem de tip 2 bulguları gözlenmiştir. Tip 2 steatohepatitisli çocukların daha küçük yaşta oldukları ve daha ağır obezitelelerinin olduğu ve çoğunun erkek olduğu saptanmıştır (1,2,5).

Çocuklar ve erişkinlerde karaciğer biyopsisi bulgularının niçin farklı olduğu bilinmemektedir. Çocuklarda genç karaciğerin çocuklarda zedelenmeye farklı cevap veriyor

olabileceği veya çocuklarda tamir olayının erişkinden daha aktif olabileceği veya alternatif olarak periportal harabiyetin karaciğer harabiyetinin erken bir bulgusu olabileceği ileri sürülmüştür (2).

2.7. Klinik Seyir ve Prognoz

Prognoz NAFLD’de kesin olarak belirlenememiştir (2,5,8,32). Basit NAFLD’nin seyri benign ve yavaştır. Mortalite üzerine etkisi yoktur. Fakat NASH’de olduğu gibi basit steatozislilerde de karaciğer transplantasyonunu gerektirecek kadar ilerleyici fibrozis, siroz ve onun tüm komplikasyonları gelişebilir (2,6,8). Ancak NASH, siroz ve karaciğer yetmezliğine yol açan kötü prognozlu, progresif bir hastalıktır (1-6). 15-20 Yıllık periyotta hastaların % 2’sinden daha azında prognozu kötü siroz geliştiği bildirilmiştir (8). Bu hastaların 1/3’ünde kısa sürede karaciğer ilişkili morbidite-mortalite ve yüksek oranda hepatosellüler karsinom gelişebildiği bildirilmiştir (2).

Çocuklarda klinik seyir ve prognoz belli değildir. Pediatrik NAFLD, çok küçük oranda da olsa ama kesin olarak siroz için bir risk oluşturmaktadır (2,5,9).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastaların çoğu obez, tip 2 diyabetli ve MS’in diğer özelliklerini taşıyan hastalardır. Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar NAFLD’li hastalarda KVS hastalık riskinin arttığını ve ateroskleroz ile ilişkili olduğunu göstermiştir. NAFLD’li hastalarda artmış karotid arter intima kalınlığı, subklinik aterosklerozis indeksi, artmış sol ventrikül kitle indeksi ve diastolik disfonksiyon bildirilmektedir (8,12,33). NAFLD’nin gelecekte gelişecek KVS olaylarını belirlediği ve bu hastalarda KVS hastalıklarının artmış mortalite ile beraber olduğu gösterilmiştir (8). Bu nedenle NAFLD tedavileri ateroskleroza predispozisyon sağlayan bazı metabolik değişiklikleri düzeltmek üzerine olmalıdır. NAFLD’li hastalar KVS hastalığı yönünden invazif olmayan yöntemlerle araştırılmalıdır.

Klinik olarak hangi hastada NASH gelişeceğini önceden kestirmek zordur (1,3,8). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda yaş, cins, vücut ağırlığı (VA), obezite derecesi (VKİ>28 kg/m²), diyabet, AST/ALT>0.8 olması, GGT, α2-makroglobulin, apolipoprotein A1, total bilirubin, glukoz düzeyleri, trombosit sayısı, albumin düzeyleri, hipertansiyon, IR indeksinin yüksek olması ve hipertrigliseridemi karaciğer fibrozisi ve siroz gelişimi için önemli risk faktörleri oldukları saptanmıştır (1,8,9). Fibrozisi belirlemede elastografi ve “Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Panel”olarak bilinen hyaluronik asit, doku metalloproteinaz-1 inhibitörü ve prokollagen tip III N-terminal peptid gibi serum fibrozis parametreleri düzeylerinin karaciğer fibrozisi varlığını belirlemede yararlı olduğu gösterilmiştir (1).

2.8. Önleme ve Tedavi

Bugün itibarıyla karaciğer steatozisinin etkili bir tedavisi yoktur. Obezite en önemli risk faktörü olduğundan NAFLD'yi önlemede ve tedavisinde öncelikle yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir. Sağlıklı, dengeli bir diyet ile birlikte düzenli egzersiz programları başlatılmalıdır. Düşük glisemik indeksli ve glisemik yükü olan diyetler önerilmektedir. Kilo kaybı ile VKİ'de gelişen çok küçük değişikliklerde bile serum ALT düzeylerinin normale geldiği, steatozis olan karaciğerde infiltrasyon ve nekro-inflamasyonun azaldığı gösterilmiştir. Ancak kilo kaybı ile karaciğerde gelişen fibroziste gerileme gösterilememiştir. Ancak hızla fazla kilo vermenin tehlikeli olduğu gözlenmiştir. Bu durumda metabolik bozukluklar artmakta ve karaciğerdeki portal inflamasyon, fibrozis ve fokal nekrozis kötüleşmektedir (1,2,5).

Uygun vakalarda ağır morbiditesi olanlarda bariyatrik cerrahi uygulanmaktadır (1).

Bazı ilaçlar NAFLD tedavisinde uygulanmaktadır. Vitamin E, ursedeolik asit, metformin ve lipid düşürücü ajanlar tedavi amacıyla kullanılan ilaçlardır. Ancak farmakolojik tedaviler konusunda yapılan araştırmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmektedir (1,2,5,32). Bu ilaçların kullanımının yaşam tarzı etkinliklerine pek bir üstünlükleri olmadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (5,26,27). Nobili ve ark. (26), biyopsi ile NAFLD veya NASH saptanan yaşları 9-18 yıl arasında değişen 57 fazla kilolu ve obez çocukta 24 ay süre ile metformin kullanımı ve yaşam tarzı değişikliğinin (diyet ve fizik aktivite) etkilerini karşılaştırmışlardır. Biyopsi kontrolünün de yapıldığı bu çalışmanın sonunda metformin kullanımının karaciğer enzimlerini düşürme, steatozisi azaltma ve karaciğer hastalığı üzerine yaşam tarzı değişikliklerine göre bir üstünlüğü olmadığını gösterilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Grubu

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (ESOGÜTF) Pediatrik Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran obez çocuk ve adölesanlardan USG ile hepatosteatozis taraması yapılmakta ve serum ALT düzeyi tayin edilmektedir. Hepatosteatozis ve/veya ALT yüksekliği saptanan hastalardan rutin olarak gastroenteroloji konsültasyonu istenmektedir.

Bu araştırmada Ocak 2007-Ocak 2010 tarihleri arasında Pediatrik Endokrinoloji Polikliniğine başvuran obez çocuk ve adölesanların dosya kayıtları incelendi. VKİ \geq 95.p olan ve hepatobilier USG ile NAFLD varlığının araştırıldığı saptanan hastalar araştırmaya dahil edildi. Sistemik bir hastalığı, hepatit, diyabet, hipotiroidisi ve ilaç kullanım öyküsü (Na L-Thyroxin, oral kontraseptif, antiepileptik, aspirin, metformin, bromokriptin, gibi) olanlar araştırmaya alınmadı. Hastaların hiç birinde alkol tüketimi öyküsü yoktu. Hasta çocuk obezite tanısı ile polikliniğimizde izlenirken daha sonra başka tarihte başka bir hastalıkla başvurmuşsa ve örneğin: metformin başlanmış ise; o hastanın tedavi öncesi obezite nedeni ile takip edildiği dönemdeki muayene ve eş zamanlı tetkik kayıtlarına ait veriler alınarak araştırmaya dahil edildi.

Çalışma protokolü için ESOĞÜTF Etik Kurul'undan 22.3.2010 tarih ve 13 sayılı karar ile onay alındı.

3.2 Yöntem

Hastaların dosya kayıtlarından öykü ve fizik muayene bulguları incelendi. Öyküde başka bir hastalık varlığı, ilaç kullanımı varlığı değerlendirildi. Antropometrik ölçümlerden VA, boy, VA ve boy persantil değerleri, VKİ, VKİ persantil değerleri, bel ve kalça çevresi ölçümleri; fizik muayenelerinden sistolik ve diyastolik tansiyon, AN varlığı, hepatomegali ve puberte değerlendirme kayıtları araştırma verilerine dahil edildi.

Polikliniğimizde boy ölçümü, ayakkabısız olarak dik pozisyonda standart boy ölçme skalası (Seca, Germany) ile, VA, ayakkabısız ve minimal içeri kıyafetleri ile günlük standardizasyonu yapılan baskül (Seca, Germany) ile ölçülmektedir. Boy ve VA persantilleri belirlenmesinde Türk çocukları için hazırlanmış yaşa ve cinse uygun büyüme eğrileri ile kullanıldı (34). VKİ, VA/boy² formülü ile hesaplandı. elde edilen değer yaşa ve cinse uygun VKİ eğrileri ile kıyaslanmaktadır (35). VKİ \geq 95.p ise obez olarak kabul edilmektedir. Hastalarımızın pubertal gelişimleri Tanner Evrelemesi'ne göre değerlendirilmektedir.

Polikliniğimize başvuran obez hastalarda rutin olarak açlık venöz kan örneklerinden kan glukoz düzeyi, eş zamanlı insülin düzeyi, total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol (LDL-C), HDL-kolesterol (HDL-C), ALT, AST düzeyleri ve tiroid hormonları tayin edilmektedir. Hastaların bu laboratuvar kayıtları araştırmaya dahil edildi. ALT yüksekliği için sınır değeri ≥ 40 U/L olarak alındı. Trigliserid ve HDL-C düzeyleri yaşa ve cinse uygun lipid referans değerleri ile kıyaslandı (36). Trigliserid değerinin $>95.p$ olması hipertrigliseridemi, HDL-C düzeyinin $<10.p$ olması HDL-C düşüklüğü olarak değerlendirildi.

İnsülin resistansı için açlık serum glukoz ve eş zamanlı insülin düzeyleri kayıtlarından glukoz (mmol/L) x insülin ($\mu\text{U/ml}$)/22.5 formülü kullanılarak HOMA-IR değerleri hesaplandı. HOMA-IR >3 olanlar IR pozitif olarak değerlendirildi.

3.3 İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS paket programı (SPSS, Chicago, IL, Versiyon 13) kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uyumları Shapiro-Wilks testi ile araştırıldı. Karşılaştırmalar için independent samples T test, Mann-Whitney U testi ve ki-kare testleri; korelasyonlar için Pearson ve Spearman Korelasyon analizleri kullanıldı. Verilere ayrıca Backward stepwise (Wald) lojistik regresyon analizi uygulandı. Normal dağılıma uyan veriler ortalama \pm standart deviyasyon (SD), normal dağılıma uymayan veriler median (min-max) olarak gösterildi. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Pediyatrik Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran obez ocuk ve adölesanların dosyaları incelendi. Hepatosteatozis yönünden USG ile araştırıldığı saptanan, yaşları 4-18 yıl arasında değişen 56 erkek, 105 kız toplam 161 obez ocuk ve adölesan araştırmaya dahil edildi.

Hastalara ait dosya kayıtlarına bakıldığında araştırmada incelenen hemen hemen her parametre için eksik veriler olduğu gözlemlendi. Bu nedenle bu eksik verilerin değerlendirmede hataya yol açmaması için tablolarda eksiklik olan parametrelerin (n) değerleri de verildi. Her bir parametrenin değerlendirilmesinde kendi evreni kullanıldı.

Dosya kayıtlarında hepatosteatozis saptanan her hastadan gastroenteroloji konsültasyonu istendiği; ancak bu hastaların büyük çoğunluğunun gastroenterolojiye başvurmadığı, gastroenteroloji polikliniğinde muayene olanların endokrinoloji polikliniğinde yapılan aynı klinik ve laboratuvar bulguları ile NAFLD tanısı konduğu, çok azında viral hepatit markerlerinin tayin edildiği ve negatif olarak saptandığı tespit edildi.

Tablo 4.1 Tüm alışma grubunun özellikleri (n=161).

Kız/Erkek (n)	105/56
Prepubertal/Pubertal (n)	31/130
Yaş (ay)	147 ± 37
VA (kg)	67 ± 21
Boy (cm)	151 ±15
VKİ (kg/m²)	29 ± 6
USG'de steatozis (+/-) (n)(%)	64/97 (% 40 / %60)
Akantozis nigrikans (+/-) (n)(%)	70/72 (% 49/51)
HOMA-IR>3 / HOMA-IR<3 (n)(%)	74/78 (% 49/51)
ALT≥40 / ALT<40 (n)(%)	20/114 (%17.5/82.5)

Çalışma grubunun özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir. USG ile hastaların % 40'ında hepatosteatozis saptandı. ALT tayini yapılanların (134 hasta) %17.5'unda ALT ≥40 idi (Tablo 4.2). USG ile steatozis saptananlarda steatozisin derecesi ve sıklığı Tablo 4.3'te görölmektedir.

Tablo 4.2. Hepatosteatozis (USG ile) ve ALT yüksekliği saptananlar.

	n (%)*
Steatozis (+)	64 (% 40)
Steatozis (-)	97 (% 60)
Toplam	161 (% 100)
ALT ≥40	20 (% 17.5)
ALT <40	114 (% 82.5)
Toplam	134 (% 100)

*% değerler her bir parametrenin kendi evreninin %'sidir.

Tablo 4.3. USG ile saptanan hepatosteatozisin derecesine göre dağılım.

	Steatozis (+)
	(n=64)
Grade 1	39 (% 61)
Grade 2	20 (% 31)
Grade 3	5 (% 8)

Ultrasonografi ile saptanan steatozis varlığına göre çalışmada değerlendirilen parametrelerin dağılımını Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Çalışmamızda steatozisi olanlarda; olmayanlara göre istatistiksel olarak VA, VKİ, HOMA-IR, serum ALT, AST, insülin ve trigliserid düzeyleri daha yüksek iken HDL-C düzeyleri düşük olarak saptandı (Tablo 4.4).

Steatozisi olanlarda AN sıklığı (% 68) steatozisi olmayanlardan (% 37) yüksek idi (p=0.001). IR (HOMA-IR>3) sıklığı steatozislilerde (% 57.4) steatozisi olmayanlardan (% 42.6) yüksek bulundu (p<0.05).

Tablo 4.4. USG ile hepatosteatozis tespit edilen ve edilmeyen grupların özellikleri*

	Steatozis (+)	Steatozis (-)	P*
	(n=64)	(n=97)	
Kız/Erkek (n)	34/30	71/26	
Prepubertal/pubertal (n)	15/49	16/81	
Yaş (ay)	151 ± 36	145 ± 37	p>0.05

VA (kg)	73 ± 22	63 ± 20	p<0.01
Boy (cm)	153 ± 15	151 ± 14	p>0.05
VKİ (kg/m ²)	30 (21-48)	27.4 (20-40)	p=0.001
Bel çevresi (cm)	94 ± 12	91 ± 13	p>0.05
Kalça çevresi (cm)	105 ± 12	105 ± 12	p>0.05
Bel/kalça oranı	0.89 ± 0,07	0.87 ± 0,06	p>0.05
Sistolik basınç (mm/Hg)	116 ± 19	116 ± 15	p>0.05
Diastolik basınç (mm/Hg)	70 (40-110)	70 (50-100)	p>0.05
Glukoz (mg/dl)	83 ± 13	84 ± 10	p>0.05
İnsülin (µIU/L)	21 ± 15	15 ± 10	p<0.01
HOMA-IR	3.5 (0.4-17.7)	2.7 (0.3-10.3)	p<0.05
AST (U/L)	35 ± 18	21 ± 6	p<0.001
ALT (U/L)	28 (10-148)	17 (10-35)	p<0.001
AST/ALT oranı	1.05 ± 0,42	1.16 ± 047	p>0.05
T. kolesterol (mg/dl)	169 ± 33	163 ± 28	p>0.05
HDL-C (mg/dl)	42 ± 11	52 ± 25	p<0.001
LDL-C (mg/dl)	106 ± 28	97 ± 28	p<0.05
Trigliserit (mg/dl)	158 ± 87	121 ± 57	p<0.01
Akantozis nigrikans (+/-)(n)	38/18	32/54	p=0.001
ALT ≥40 / ALT<40 (n)	20/37	0/67	
HOMA-IR>3 / HOMA-IR<3 (n)	35/26	39/52	p<0.05

*Non parametrik veriler median (min-max) olarak, parametrik veriler ortalama ± SD olarak, frekanslar (n) olarak verilmiştir.

ALT düzeyleri yüksek (ALT≥40) olan ve olmayan (ALT<40) hastaların özellikleri Tablo 4.5'te görülmektedir. Bu oran ALT tayin edilenlerin % 17.5'u; USG ile steatozis saptananların % 35'i idi. ALT'si yüksek olan 20 hastanın hepsinde USG'de steatozis saptandı. USG ile steatozis saptanmayan olguların hiçbirinde ALT yüksekliği saptanmadı. Steatozis saptanan ve ALT düzeyi düşük olanların oranı % 32, ALT düzeyleri düşük ancak USG ile steatozis saptanmayanların oranı % 68 idi.

Tablo 4.5. ALT≥40 ve ALT<40 olan hastaların özellikleri

	ALT≥40 (n=20)	ALT<40 (n=114)	P*
Kız/Erkek (n)	9/11	77/11	

Prepubertal/pubertal (n)	7/12	18/96	
Yaş (ay)	150 ± 37	130 ± 29	p<0.05
VA (kg)	65 (28-95)	67 (26-118)	p>0.05
Boy (cm)	148 ± 16	152 ± 14	p>0.05
VKİ (kg/m²)	30.76 ± 5.8	28.4 ± 6.1	p>0.05
Bel çevresi (cm)	96 ± 9	92 ± 13	p>0.05
Kalça çevresi (cm)	105 ± 12	106 ± 13	p>0.05
Bel/kalça oranı	0.88 ± 0,07	0.87 ± 0,06	p>0.05
Sistolik basınç (mm/Hg)	118 ± 22	116 ± 16	p>0.05
Diastolik basınç (mm/Hg)	73 ± 13	73 ± 14	p>0.05
Glukoz (mg/dl)	84 ± 21	84 ± 9	p>0.05
İnsülin (µIU/L)	20 ± 14	17 ± 12	p>0.05
HOMA-IR	4 ± 4	4 ± 3	p>0.05
AST (U/L)	52 ± 14	22 ± 8	p<0.001
ALT (U/L)	64 ± 26	20 ± 6	p>0.05
AST/ALT oranı	0.89 ± 0,3	1.15 ± 0,46	p<0.05
T. kolesterol (mg/dl)	173 ± 29	165 ± 31	p>0.05
HDL-C (mg/dl)	36 ± 9	50 ± 23	p<0.05
LDL-C (mg/dl)	112 ± 28	99 ± 29	p>0.05
Trigliserit (mg/dl)	193 ± 93	129 ± 70	p=0.01
USG'de steatozis (+/-)(n)	20/0	37/77	
Akantozis nigrikans (+/-)(n)	12/5	45/54	p>0.05
HOMA-IR>3 / HOMA-IR<3 (n)	8/11	53/53	p>0.05

*Veriler ortalama ± SD olarak, frekanslar (n) olarak verilmiştir.

ALT düzeyi yüksek olanlar ile olmayanlar arasında AN ve IR sıklıkları açısından farklılık tespit edilmedi (p>0.05). İstatiksel olarak ALT'si yüksek olanlarda olmayanlara göre yaş daha küçük, AST ve trigliserit düzeyleri yüksek, AST/ALT oranı ve HDL-C düzeyleri düşük olarak saptandı (Tablo 4.5).

Araştırmamızda 142 hastanın muayenesinde AN'ye dikkat edildiği ve kaydedildiği görüldü. Bu hastaların % 49'unda AN saptandı. AN varlığına göre araştırma sonuçları Tablo 4.6'de gösterilmiştir.

Akantozis nigrikans saptanan hastalarda USG ile steatozis sıklığı % 54, ALT yüksekliği % 21 idi. AN olmayanlarda USG ile steatozis sıklığı % 25, ALT yüksekliği % 8.5

idi. AN'si olanlarda IR sıklığı % 66 iken AN'si olmayanlarda % 34.3 idi ($p<0.001$). AN pozitif olanlarda IR ve steatozis sıklıklarının AN'si olmayanlardan yaklaşık iki kat daha fazla, ALT yüksekliğinin de yaklaşık üç kat daha fazla olduğu görüldü. AN olanlar ile olmayanlar arasında USG ile steatozis varlığı sıklığı anlamlı farklılık gösterdi ($p=0.001$). Ancak yüksek ALT sıklığı açısından iki grup arasında farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Akantozis nigrikans varlığına göre gruplar karşılaştırıldığında boy, VA, VKİ, bel ve kalça çevresi, AST, insülin ve HOMA-IR, AN olanlarda olmayanlardan daha yüksek idi (Tablo 4.6).

Dosya kayıtlarında bazı hastaların glukoz ile eş zamanlı insülin düzeylerinin tayin edilmediği gözlemlendi. Bu nedenle 152 hastanın HOMA-IR'si hesaplanabildi. IR varlığına göre araştırma sonuçları Tablo 4.7'da gösterilmiştir.

İnsülin resistansı olanlarda USG ile steatozis sıklığı % 47.3, IR olmayanlarda % 33.3 olarak tespit edildi. ALT yüksekliği; IR'si olanlarda % 13 iken, IR'si olmayanlarda % 17 idi. IR'si olan ve olmayanlar arasında steatozis ve yüksek ALT sıklıkları açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

İnsülin resistansı sıklığı, pubertal çocuklarda prepubertal çocuklardan daha yüksek idi (sırasıyla, % 85.2 ve % 14.8). IR'si olanlarda AN sıklığı (% 66), IR'si olmayanlardan (% 34) daha yüksek idi ($p<0.001$).

İnsülin resistansı olanlarda olmayanlara göre; VA, boy, VKİ, Bel ve kalça çevresi, bel/kalça oranı, diyastolik basınç, trigliserid, insülin ve glukoz düzeyleri yüksek idi (Tablo 4.7). Diğer parametreler için IR'si olanlar ile olmayanlar arasında farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.6. Akantozis nigrikans tespit edilen ve edilmeyen grupların özellikleri*.

	A. Nigrikans (+) (n=70)	A. Nigrikans (-) (n=72)	p
Kız/Erkek (n)	44/26	50/22	
Prepubertal/pubertal (n)	13/57	13/59	
Yaş (ay)	152 ± 32	145 ± 40	$p>0.05$
VA (kg)	76 ± 19	61 ± 20	$p<0.001$
Boy (cm)	155 ± 11	150 ± 16	$p<0.05$
VKİ (kg/m²)	31.27 ± 6	26.86 ± 5	$p<0.001$
Bel çevresi (cm)	98 ± 11	87 ± 12	$p<0.001$
Kalça çevresi (cm)	109 ± 11	102 ± 12	$p<0.01$
Bel/kalça oranı	0.89 ± 0,07	0.87 ± 0,68	$p>0.05$
Sistolik basınç (mm/Hg)	120 ± 18	113 ± 14	$p>0.05$

Diyastolik basınç (mm/Hg)	75 ± 13	76 ± 12	p>0.05
Glukoz (mg/dl)	85 ± 13	83 ± 10	p>0.05
İnsülin (µIU/L)	23 ± 14	14 ± 7	p<0.001
HOMA-IR	2.2 (0.34-10.4)	4.3 (0.5-17.7)	p<0.001
AST (U/L)	30 ± 17	24 ± 11	p<0.05
ALT (U/L)	30 ± 24	24 ± 16	p>0.05
AST/ALT oranı	1.09 ± 0,5	1.08 ± 0,4	p>0.05
T. kolesterol (mg/dl)	167 ± 26	167 ± 32	p>0.05
HDL-C (mg/dl)	47 (22-234)	45 (19-73)	p>0.05
LDL-C (mg/dl)	101 ± 23	105 ± 32	p>0.05
Trigliserit (mg/dl)	144 ± 79	135 ± 70	p>0.05
USG'de steatozis (+/-) (n)	38/32	18/54	p=0.001
ALT ≥40 / ALT<40 (n)	12/45	5/54	p>0.05
HOMA-IR>3 / HOMA-IR<3 (n)	45/23	23/44	p<0.001

*Non parametrik veriler median (min-max), parametrik veriler ortalama ± SD ve frekanslar n olarak verilmiştir.

Tablo 4.7. IR varlığına göre çalışma grubunun özellikleri*.

	HOMA-IR <3 (n=78)	HOMA-IR >3 (n=74)	p
Kız/Erkek (n)	49/29	48/26	
Prepubertal/pubertal (n)	19/59	11/63	
Yaş (ay)	145 ± 41	154 ± 30	p>0.05
VA (kg)	61 ± 20	76 ± 19	p<0.001
Boy (cm)	148 ± 16	156 ± 11	p<0.001
VKİ (kg/m²)	27.22 ± 4.9	30.88 ± 6	p<0.001
Bel çevresi (cm)	89 ± 14	96 ± 11	p<0.05
Kalça çevresi (cm)	102 ± 13	109 ± 10	p<0.05
Bel/kalça oranı	0.86 ± 0,07	0.90 ± 0,07	p<0.05
Sistolik basınç (mm/Hg)	114 ± 16	119 ± 16	p>0.05
Diyastolik basınç (mm/Hg)	72 ± 13	76 ± 13	p<0.05
Glukoz (mg/dl)	79 ± 8	88 ± 13	p<0.001

İnsülin (µIU/L)	10 ± 7	26 ± 12	p<0.001
AST (U/L)	27 ± 12	26 ± 15	p>0.05
ALT (U/L)	19 (10-85)	21 (10-148)	p>0.05
AST/ALT oranı	1.1 ± 0,5	1.09 ± 0,4	p>0.05
T. kolesterol (mg/dl)	166 ± 30	163 ± 28	p>0.05
HDL-C (mg/dl)	46 (22-234)	45 (19-73)	p>0.05
LDL-C (mg/dl)	106 ± 28	97 ± 28	p>0.05
Trigliserit (mg/dl)	125 ± 68	150 ± 77	p<0.05
USG'de steatozis (+/-)(n)	26/52	35/39	p>0.05
Akantozis nigrikans (+/-)(n)	23/44	45/23	p<0.001
ALT ≥40 / ALT<40 (n)	11/53	8/53	p>0.05

*Non parametrik veriler median (min-max) olarak, parametrik veriler ortalama ± SD olarak, frekanslar n olarak verilmiştir.

Steatozisin derecesine göre grupların özellikleri Tablo 4.8'de gösterilmiştir. Steatozisi grade 3 olan hastaların frekansı çok az olduğundan bu hastaların verileri, grade 2 steatozis saptananlarla birlikte (Grade 2 ve 3, orta-ağır steatozis olarak) incelendi. Grade 1 (hafif steatozis) ile grade 2 ve 3 grupları arasında AN varlığı, yüksek ALT ve IR sıklıkları açısından farklılık saptanmadı (p>0.05).

Tablo 4.8. Steatozisin derecesine göre grupların özellikleri*.

	Grade 1 (n=39)	Grade 2 ve 3 (n=25)	P*
Kız/Erkek (n)	20/19	14/11	
Prepubertal/pubertal (n)	9/12	6/19	
Yaş (ay)	151 ± 38	150 ± 35	p>0.05
VA (kg)	70 ± 21	76 ± 23	p>0.05
Boy (cm)	153 ± 16	152 ± 14	p>0.05
VKİ (kg/m2)	29.75 ± 5.45	32.3 ± 6.2	p>0.05
Bel çevresi (cm)	96 (67-125)	97 (81-111)	p>0.05
Kalça çevresi (cm)	105 ± 13	105 ± 10	p>0.05
Bel/kalça oranı	0.89 ± 0,07	0.9 ± 0.08	p>0.05
Sistolik basınç (mm/Hg)	113 ± 16	120 ± 22	p>0.05
Diyastolik basınç (mm/Hg)	70 (50-110)	80 (40-100)	p>0.05
Glukoz (mg/dl)	82 ± 8	85 ± 19	p>0.05
İnsülin (µIU/L)	19 ± 15	24,4 ± 14	p>0.05

HOMA-IR	4 ± 3,4	5 ± 3,7	p>0.05
AST (U/L)	26 (17-85)	42 (17-80)	p<0.05
ALT (U/L)	27 ± 16	50 ± 32	p>0.05
AST/ALT oranı	1.13 ± 0,37	0.91 ± 0,5	p>0.05
T. kolesterol (mg/dl)	162 ± 33	181 ± 31	p<0.05
HDL-C (mg/dl)	43 ± 10	41 ± 13	p>0.05
LDL-C (mg/dl)	104 ± 28	109 ± 28	p>0.05
Trigliserit (mg/dl)	137 ± 65	193 ± 107	p<0.05
Akantozis nigrikans (+/-)(n)	20/13	18/5	p>0.05
ALT ≥40 / ALT<40 (n)	8/26	12/11	p>0.05
HOMA-IR>3 / HOMA-IR<3 (n)	18/19	17/7	p>0.05

*Veriler ortalama ± SD olarak, frekanslar (n) olarak verilmiştir.

Cinsiyete göre araştırma sonuçları Tablo 4.9'da gösterilmiştir. USG ile erkek çocukların % 53.6'sında, kız çocukların ise % 32.4 steatozis saptandı. Bu oranlar istatistiksel olarak farklı idi (p<0.01).

ALT'si yüksek olanların % 55'i erkek, % 45'i kız idi. ALT yüksekliği saptanmayan hastaların % 12.5'u erkek, % 87.5'u kız idi. Kızlarda ALT≥40 olma sıklığı % 10, erkeklerde % 23 idi (p>0.05).

Kızlar ve erkekler arasında AN, ALT yüksekliği ve IR sıklıkları açısından farklılık saptanmadı (p>0.05). Cinse göre karşılaştırma yapıldığında kızlarda istatistiksel olarak boy daha uzun, glukoz ve AST düzeyleri yüksek ve bel/kalça oranı daha düşük idi (Tablo 4.9). Diğer parametreler için cinse göre farklılık saptanmadı (p>0.05).

Puberteye göre araştırma sonuçları Tablo 4.10'da gösterilmiştir. USG ile steatozis, prepubertal çocukların % 48.3'ünde saptanırken pubertal çocukların % 38'inde saptanmıştır. ALT≥40 olma açısından prepubertal/pubertal dağılım % 28 ve % 13.5 idi. Görüldüğü üzere prepubertal çocuklarda steatozis/steatohepatitis sıklığı pubertal çocuklardan daha yüksektir. Prepubertal ve pubertal çocuklar arasında yüksek ALT sıklığı istatistiksel olarak farklı bulundu (p<0.05). Ancak USG ile saptanan steatozis sıklığı açısından farklılık saptanmadı (p>0.05). Prepubertal kızlar ve erkekler arasında steatozis sıklığı farklı değilken (p>0.05), pubertal erkeklerde steatozis sıklığı (% 52) pubertal kızlardan (% 30) daha yüksek idi (p<0.05). Pubertal kız ve erkekler arasında IR, AN ve yüksek ALT sıklıkları farklı değildi (p>0.05).

Prepubertal-pubertal olarak kıyaslandığında yaşın ve pubertenin ilerlemesi ile antropometrik ölçümlerde normal olarak beklenen farklılık saptandı (Tablo 4.10). Pubertal

çocuklarda HOMA-IR'nin prepubertal çocuklardan daha yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$). Ancak AN ve IR sıklıkları açısından prepubertal-pubertal gruplar arasında farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Toplam 136 hastada trigliserid ve 124 hastada HDL-C düzeyi kaydı tespit edildi. Bu hastaların % 55'inde hipertrigliseridemi vardı. Hipertrigliseridemisi olanların % 45'inde, olmayanların % 37'sinde steatozis saptandı. Ancak bu iki grup arasında steatozis, AN ve yüksek ALT sıklıkları açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Hipertrigliseridemisi olanlarda IR sıklığı olmayanlardan daha yüksek idi ($p<0.05$).

Tablo 4.9. Çalışmada araştırılan parametrelerin cinse göre dağılımı*.

	Kız (n=105)	Erkek (n=56)	p**
Prepubertal/pubertal (n)	21/84	10/46	
Yaş (Ay)	147 ± 40	148 ± 30	$p>0.05$
VA (kg)	67 ± 23	67 ± 18	$p>0.05$
Boy (cm)	150 ± 15	155 ± 14	$p<0.05$
VKİ (kg/m²)	29.1 ± 6.7	28.1 ± 3.7	$p>0.05$
Bel çevresi (cm)	93 ± 13	92 ± 13	$p>0.05$
Kalça çevresi (cm)	107 ± 12	102 ± 12	$p>0.05$
Bel/kalça oranı	0.88 ± 0,06	0.87 ± 0,81	$p<0.05$
Sistolik basınç (mm/Hg)	116 ± 16	115 ± 17	$p>0.05$
Diastolik basınç (mm/Hg)	73 ± 14	73 ± 12	$p>0.05$
Glukoz (mg/dl)	82 ± 10	86 ± 13	$p<0.05$
İnsülin (µIU/L)	18 ± 13	17 ± 12	$p>0.05$
HOMA-IR	3,6 ± 2,8	3,9 ± 3,2	$p>0.05$
AST (U/L)	24 ± 10	32 ± 19	$p<0.05$
ALT (U/L)	21 (10-148)	20 (10-96)	$p>0.05$
AST/ALT oranı	1,07 ± 0,4	1,2 ± 0,5	$p>0.05$
T. kolesterol (mg/dl)	167 ± 32	163 ± 28	$p>0.05$
HDL-C (mg/dl)	49 ± 24	44 ± 12	$p>0.05$
LDL-C (mg/dl)	105 ± 25	97 ± 31	$p>0.05$
Trigliserit (mg/dl)	134 ± 73	140 ± 72	$p>0.05$

USG'de steatozis (+/-) (n)	34/71	30/26	p<0.01
Akantozis nigrikans (+/-) (n)	44/50	26/22	p>0.05
ALT ≥40 / ALT<40 (n)	9/77	11/37	p>0.05
HOMA-IR>3 / HOMA-IR<3 (n)	48/47	26/29	p>0.05

*Nonparametrik veriler median (min-max), parametrik veriler ortalama ± SD ve frekanslar (n) olarak verilmiştir.

Tablo 4.10. Puberteye göre araştırma sonuçları*.

	Prepubertal (n=31)	Pubertal (n=130)	p
Kız/Erkek (n)	21/10	84/46	
Yaş (ay)	110 ± 27	156 ± 33	p<0.001
VA (kg)	51 ± 17	71 ± 20	p<0.001
Boy (cm)	136 ± 13	155 ± 12	p<0.001
VKİ (kg/m ²)	26.85 ± 5.6	29.2 ± 5.8	p<0.05
Bel çevresi (cm)	81 ± 9	94 ± 12	p<0.01
Kalça çevresi (cm)	91 ± 10	107 ± 11	p<0.001
Bel/kalça oranı	0.87 ± 0,07	0.88 ± 0,07	p>0.05
Sistolik basınç (mm/Hg)	120 (90-120)	120 (80-190)	p>0.05
Diyastolik basınç (mm/Hg)	74 ± 15	73 ± 13	p>0.05
Glukoz (mg/dl)	82 ± 8	84 ± 12	p>0.05
İnsülin (µIU/L)	9.8 (2-57.6)	15 (2-77)	p>0.05
HOMA-IR	1.9 (0.4-10.8)	3 (0.34-17.7)	p<0.05
AST (U/L)	33 ± 17	26 ± 13	p<0.05
ALT (U/L)	23 (11-96)	20 (10-148)	p>0.05
AST/ALT oranı	1.1 ± 0,55	1.1 ± 0,43	p>0.05
T. kolesterol (mg/dl)	174 ± 31	164 ± 30	p>0.05
HDL-C (mg/dl)	47 (29-69)	46 (19-234)	p>0.05
LDL-C (mg/dl)	113 ± 29	98 ± 27	p<0.05
Trigliserit (mg/dl)	114 ± 46	142 ± 77	p>0.05
USG'de yağlı karaciğer (+/-) (n)	15/16	49/82	p>0.05
Akantozis nigrikans (+/-) (n)	13/13	57/59	p>0.05

ALT ≥40 / ALT<40 (n)	7/18	13/96	p<0.05
HOMA-IR>3 / HOMA-IR<3 (n)	11/19	63/59	p>0.05

*Non parametrik veriler median (min-max), parametrik veriler ortalama ± SD ve frekanslar (n) olarak verilmiştir.

Hastaların % 17'sinde HDL-C düşüklüğü saptandı. HDL-C'si düşük olanların % 71'inde steatozis, %63'ünde yüksek ALT saptanmıştır. HDL-C'si yüksek olanların % 29'unda steatozis, % 27'sinde yüksek ALT düzeyleri saptandı. HDL-C'si düşük ve yüksek olanlar arasında steatozis ve yüksek ALT sıklıkları farklı idi (sırasıyla, p<0.05 ve p<0.001). Bu iki grup arasında AN ve IR sıklıkları açısından farklılık saptanmadı (p>0.05).

On beş hastada hem hipertrigliseridemi hem de HDL-C düşüklüğü saptandı. Bu hastaların % 60'ında hepatosteatozis tespit edildi.

Korelasyon analizinde HOMA-IR ile yaş (r=0.2, p<0.05), VA (r=0.4, p<0.001), boy (r=0.4, p<0.001), VKİ (r=0.4, p<0.001), bel ve kalça çevreleri (sırasıyla, r=0.3, p=0.01 ve r=0.4, p=0.001), sistolik ve diyastolik basınç (her ikisi için r=0.2, p<0.05), ve trigliserid düzeyleri (r=0.3, p=0.001) arasında pozitif korelasyon ve HDL-C (r=-0.2, p<0.05) arasında negatif korelasyon saptandı.

İnsülin ile yaş (r=0.5, p<0.05), VA (r=0.4, p<0.001), VKİ (r=0.2, p<0.001), bel ve kalça çevreleri (sırasıyla, r=0.4, p<0.01 ve r=0.4, p<0.01), sistolik ve diyastolik basınç (her ikisi için r=0.2, p<0.01), ve steatozisin derecesi (r=0.3, p<0.05) arasında pozitif korelasyon; insülin ile HDL-C (r=-0.2, p<0.05) arasında negatif korelasyon saptandı.

Steatozisin derecesi ile ALT ve AST arasında pozitif korelasyon (sırasıyla, r=0.5, p<0.001 ve r=0.3, p<0.05) saptandı. HDL-C ile ALT ve AST arasında negatif korelasyon (sırasıyla, r=-0.3, p<0.01 ve r=-0.2, p<0.05) saptandı.

Veriler ayrıca Backward stepwise (Wald) lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Tek başına HOMA-IR'nin steatozis varlığına etkisi değerlendirildiğinde (153 hasta), HOMA-IR'nin etkili olduğu (p<0.05), her bir birim HOMA-IR artışı için yağ varlığının 1.14 kat (odd ratio) arttığı saptandı. Aynı model AN için uygulandığında (142 hasta); AN'nin steatozis varlığında çok daha etkili bir parametre olduğu ve steatozis varlığını 3.56 kat artırdığı tespit edildi (p<0.001). Steatozis varlığına VKİ'nin etkisi (160 hasta) de anlamlı bulundu (p=0.01, odd ratio= 1.115). Aynı lojistik analizde ALT yüksekliğine HOMA-IR (126 hasta), AN varlığının ve VKİ'nin etkisi olmadığı saptandı (p>0.05).

Aynı analizde trigliserid ve HDL-C düzeylerinin ise hem steatozis varlığına hem de ALT yüksekliğine etkileri olduğu gözlemlendi. Bir birim trigliserid arttığında steatozis 1.008 kat

(138 hasta), ALT yüksekliği (114 hasta) 1.008 kat arttı ($p<0.01$). Steatozis varlığı her bir birim HDL-C azaldıkça 1.05 kat, ALT yüksekliği ise 1.11 kat arttı (sırasıyla, $p<0.01$ ve $p<0.001$)(125 hasta).

Backward stepwise (Wald) lojistik regresyon modeli cins, pubertal-prepubertal, HOMA-IR, AN, HDL-C ve trigliserid ile oluşturulduğunda steatozis varlığına etkili olan parametreler (101 hasta); cins, HDL-C ve VKİ idi. Bu modelde erkeklerde steatozis varlığının 3.4 kat daha fazla olduğu saptandı ($p<0.05$). HDL-C, bir birim azalınca steatozis varlığı 1.04 kat arttı ($p=0.054$). VKİ, bir birim arttığında steatozis varlığı 1.21 kat arttı ($p<0.01$).

Aynı lojistik regresyon modeli ALT yüksekliği için uygulandığında (79 hasta); sadece HDL-C'nin en etkili parametre olduğu ve HDL-C'de bir birim azalma ALT'yi 1.15 kat arttırmakta idi ($p=0.001$).

5. TARTIşMA

Araştırmamızda obez çocuk ve adölesanların % 40'ında USG ile hepatosteatozis ve ALT düzeyi tayin edilenlerin % 17.5'unda $ALT\geq 40$ olduğu tespit edilmiştir. USG ile steatozisi olanların % 35'inde ALT yüksekliği saptandı. ALT düzeyi yüksek olanların

hepsinde USG ile steatozis saptanmıştır. Ancak ALT<40 olanların hiç birinde USG ile steatozis saptanmamıştır.

Nonalkolik karaciğer hastalığı spektrumunda steatozis, basit karaciğer yağlanması olarak kabul edilmektedir. Steatohepatitis (NASH) ise ilerleyici karaciğer hastalığı olup; histolojik bulgular; hafif yağlanma ve inflamasyon tablosundan köprüleşmiş fibrozis ve siroza kadar değişmektedir (1-6). Klinik ve laboratuvar parametreleri ile NASH ve fibrozis tanısı güvenli olarak konulamaz, mutlaka biyopsi gereklidir (1,2,5,6,8,9).

Ultrasonografide hepatosteatozisi olan ancak ALT yüksekliği saptanmayan hastalarımızın basit steatozis ve karaciğer hücre zedelenmesinin bir bulgusu olan ALT yüksekliği saptanan hastaların ise steatohepatitis olarak değerlendirilebileceği akla gelmektedir. Ancak steatohepatitisin kesin tanısı için karaciğer biyopsisi yapmak gereklidir. Hastalarımıza ise biyopsi yapılmamıştır.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı sıklığı, dünyanın her yerinde obezite sıklığının artışına paralel olarak artmakta ve bugün itibarıyla NAFLD, hem erişkin hem de çocukluk çağında en yaygın gözlenen kronik karaciğer hastalığı olarak tanımlanmaktadır (1,2,5,7). Genel popülasyonda gerçek NAFLD sıklığı, geniş popülasyon araştırmaları ve güvenilir bir tarama yöntemi olmadığından bilinmemektedir. (5). Erişkinlerde NAFLD sıklığının % 20-30 civarında olduğu; bu hastaların % 20-30'sinde ilerleyici karaciğer hastalığı geliştiği bildirilmiştir (3,8)

Pediyatrik yaş grubunda çok az popülasyon çalışması vardır. Asya ve ABD'de çocuk ve adolesanlarda NAFLD sıklığı % 2.6-% 9.6 olduğu (5), 12-19 yaş grubunda diğer sebepler ekarte edildikten sonra % 8'inde artmış ALT düzeyi tespit edilmiştir (15,32).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının sebebi bilinmemektedir. Obezitenin NAFLD için major risk faktörü olduğu bildirilmektedir. Obez çocuklarda ve erişkinlerde NAFLD prevalansı yüksektir ve artmaktadır (1-6). İtalya'da yapılan bir popülasyon çalışmasında NAFLD sıklığı % 16.4 iken, obezlerde % 75.8'e çıkmıştır (6). VKİ>30 kg/m² olan bireylerde NAFLD riskinin 4.6 kat arttığı saptanmıştır (6). Morbid obezite nedeniyle bariyatrik cerrahi uygulananlarda NAFLD sıklığı % 86-96'ya çıkmaktadır (6).

Bir araştırmada biyopsi ile NAFLD/NASH saptanan hastaların % 90'nının fazla kilolu veya obez oldukları; özellikle abdominal obezitenin NAFLD'de daha etkili olduğu bildirilmiştir (15). Schwimmer ve ark. (16), biyopsi ile NAFLD tanısı koydukları 43 çocuğun % 88'inin obez olduğunu, Papandreou ve ark. (18), obez çocukların % 41.8'inde USG ile steatozis saptamışlardır. Başka bir araştırmada obez çocukların % 10-24'ünde artmış ALT düzeyleri saptanmıştır (15). Nobili ve ark. (19), acil polikliniğe başvuran ve ALT yüksekliği

saptanan 3280 çocuğu incelemişler ve diğer nedenleri ekarte ettikten sonra obez olan 87 çocuğun % 85'inde biyopsi ile NAFLD, NAFLD'si olan bu çocukların % 58'inde steatohepatitis ve % 16'sında fibrozis saptamışlardır. Loguercio ve ark. (20), bir yıldır ALT ve/veya gamaglutamil transferaz (GGT) yüksekliği nedeniyle izlenen ve herhangi bir etiyoloji saptanamayan hastaların % 70'inin obez olduğunu ve bu obez hastaların % 80'ninde biyopsi ile karaciğerde hafif derecede fibrozis ve inflamasyonun eşlik ettiği steatozis tespit etmişlerdir.

Yaptığımız literatür taramasında ülkemizde çocuk ve erişkinlerde genel popülasyonda NAFLD sıklığını bildiren bir araştırma bulunamamıştır. Ankara'da yapılan bir araştırmada obez çocuklarda % 52.4'ünde USG ile hepatosteatozis ve %13.8'inde yüksek ALT düzeyleri tespit edilmiştir. Bu araştırmada steatozisi belirleyen en önemli faktörün VKİ, ALT düzeylerini belirleyen en önemli faktörlerin VKİ ve VLDL düzeyi olduğu saptanmıştır. Ayrıca steatozisin derecesi ile VKİ, hiperlipidemi, ALT düzeyleri, leptin ve IR indeksleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (37). Denizli'de yapılan bir çalışmada 322 obez çocukta USG ile % 46.9 oranında steatozis ve % 7.8 oranında ALT yüksekliği saptanmıştır (38).

Araştırmamızda obez hastalarda oldukça yüksek oranda steatozis ve yüksek ALT sıklığı saptanmıştır. Basit steatozisin benign seyrettiği bildirilmesine rağmen bu obez çocuklar karaciğer zedelenmesi ve inflamasyonu açısından risk altındadır. Erişkin döneme kronik karaciğer hastalığı gelişme riski ile geçmektedirler (2). Bu nedenle steatozisi olan ve/veya ALT yüksekliği eşlik eden ve obez olan bu hastalarımız için acil yaşam tarzı değişiklikleri, beslenme düzenlemeleri ve uygun vakalarda farmakolojik tedavi planları yapılmalıdır.

Araştırmamızda steatozisli hastalarda, VA ve VKİ'nin steatozisi olmayanlardan daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular obez olan bu hasta grubunda obezitenin derecesi arttıkça steatozis riskinin arttığına işaret etmektedir. VKİ, diyabet, MS ve dislipidemi içinde bir risk faktörüdür. Araştırmamızda VA, VKİ ve bel çevresi gibi adiposite parametreleri açısından ALT düzeyi yüksek ve düşük olanlar arasında farklılık bulunmaması; adipositeden başka faktörlerin ALT düzeylerini etkilediği akla getirmiştir.

Araştırmamızda steatozisi olan grupta HOMA-IR, ALT, AST, insülin ve trigliserid düzeylerinin yüksek, HDL-C düzeylerinin düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular; steatozisi olan hastalarımızda hiperinsülinemi ve IR varlığına ve steatozisin IR ve lipid metabolizması ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir. Hastalarımızın % 55'inde

hipertrigliseridemi, % 17'sinde düşük HDL-C düzeyi, on beş hastada hem hipertrigliseridemi hem de HDL-C düşüklüğü saptanmıştır.

Hastalarımızda saptadığımız obezite, IR ve artmış trigliserid düzeyleri ile düşük HDL-C düzeyleri bilindiği gibi KVS hastalıkların gelişimi açısından major risk faktörlerindedir. Bu bulgular aynı zamanda hasta grubumuzun bir IR sendromu olarak bilinen MS özellikleri taşıdıklarını göstermektedir. Araştırmamızda HOMA-IR ve insülin düzeyleri ile VKİ, bel-kalça çevreleri, sistolik-diyastolik basınç, trigliserid düzeyleri ile pozitif, HDL-C düzeyleri ile negatif korelasyon saptanmış olması da bu yorumumuzu desteklemektedir. IR olan grupta bahsedilen bu parametrelerin IR'si olmayan gruptan daha yüksek olduğu saptanmıştır. O halde IR'lilerde MS özellikleri daha belirgindir.

Metabolik sendrom metabolik anormallikler kümesidir. Bu anormallikler; IR/hiperinsülinemi, hipertansiyon, dislipidemi, santral obezite ve yetersiz glukoz toleransdır (2,24,39). MS'li hastalar, tip 2 diyabet ve KVS hastalık gelişimi açısından risk faktörleri taşımaktadırlar (6,8). MS'lilerde IR ile beraber, genetik, endokrin ve vasküler değişiklikler; çevresel bir uyarı ile birlikte NAFLD gelişmesi ve ilerlemesinde rol oynamaktadırlar (8). MS veya tip 2 diyabeti olanlarda genel popülasyona göre NAFLD sıklığının 2–3 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (8). NAFLD'nin MS'in hepatik manifestasyonu olduğu da ileri sürülmektedir (3,4). Pek çok araştırmada NAFLD'si olan hastaların MS kriterleri taşıdığı saptanmaktadır (7,8,39). Manco ve ark. (7), NAFLD'lilerin çoğunda hipertrigliseridemi ve HDL-C düşüklüğü ile karakterize dislipidemi olduğunu, % 40'ında hipertansiyon, % 10'unda yetersiz glukoz toleransı, % 2'sinde tanı anında tip 2 diyabet olduğunu ve % 8'inde tip 2 diyabet geliştiğini ve % 65'inde MS olduğunu ve birden fazla MS kriteri bulunmasının NASH gelişimi riskini artırdığını bildirmişlerdir. Başka bir araştırmada 85 obez adölesanda MS varlığı araştırılmıştır. Bunların % 49'unda kan basıncı yüksekliği, % 54'ünde HDL-C düşüklüğü, % 54'ünde trigliserid yüksekliği, % 20'sinde açlık kan glukozu yüksekliği veya yetersiz glukoz toleransı saptanmıştır. Bu çocukların 37'sinde USG ile % 73 oranında NAFLD bulunmuştur. Bu araştırmada 47 hastanın üç veya daha fazla MS kriteri taşımakta olduğu; bu grupta daha fazla sıklıkta yağlı karaciğer, daha ağır derecede yağlanma ve ALT ve GGT yüksekliği saptanmıştır (39). Bazı araştırmacılar NAFLD'nin de MS tanı kriterlerine dahil edilmesini istemektedir (24). O halde obez ve NAFLD'si olan hastalar MS varlığı yönünden, MS kriterleri taşıyan hastalar da NAFLD varlığı açısından araştırılmalıdır (8,9,24,39).

Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar, NAFLD'nin atheroskleroz ile ilişkili olduğunu ve bu hastalarda KVS hastalık riskinin arttığını göstermiştir. NAFLD'nin gelecekte gelişecek

KVS olaylarını belirleyen bir parametre olduğu bildirilmektedir. NAFLD'li hastaların aynı zamanda KVS hastalığı yönünden noninvazif yöntemlerle araştırılması önerilmektedir (8,12,33).

Bulgularımız obez olan ve steatozis saptanan hastalarımızın sadece kronik karaciğer hastalığı açısından değil, aynı zamanda MS, diyabet ve KVS hastalığı açısından da riskli olarak erişkin döneme geçtiğini göstermektedir.

Araştırmamızda steatozislielerde HOMA-IR ve insülin düzeyleri yüksek (hiperinsülinemi) olarak saptanmıştır. Steatozislielerde IR ve AN sıklığının steatozisi olmayanlardan daha yüksek olduğu görülmüştür. Lojistik regresyon analizinde; HOMA-IR'nin her bir birim artışında steatozis varlığının 1.14 kat arttığı; AN varlığının daha güçlü bir etkisi olduğu ve steatozis varlığını 3.56 kat artırdığı saptanmıştır. Bu sonuçlar steatozis varlığının ile IR ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

İnsülin resistansı ile ilişkili durumlardan olan obezite, tip 2 diyabet ve MS ile birlikte NAFLD'nin sık gözlenmesi ve bu hastalarda hiperinsülinemi ve IR saptanması, NAFLD patogeneğinde IR'nin rol oynadığını göstermektedir (2,3). IR'nin erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da NAFLD gelişmesi ve ilerlemesinde rol oynayan en önemli patofizyolojik faktör olduğu bildirilmektedir (1-5,8,9,23). NAFLD'nin IR'nin hepatik bir manifestasyonu olduğu ileri sürülmektedir (3,4).

Nonalkolik yağlı karaciğeri olanların bir kısmında fazla kiloluluk ve obezite saptanmamaktadır (2). Obez olmayan NAFLD'li çocuklarda IR saptanması IR'nin önemine işaret etmektedir (26). Erişkinlerde de normal VA olan bireylerde IR ile birlikte USG'de steatozis ve ALT yüksekliği saptanmıştır (16). Prediyabet durumlarında obezitenin varlığından bağımsız olarak karaciğerde steatozisin ağırlığı arttıkça insülin duyarlılığının azaldığı ve beta hücre fonksiyonlarının yetersizleştiği gösterilmiştir (24).

Araştırmamızda olduğu gibi NAFLD'si olan hastalarda HOMA-IR yüksek olarak saptanmaktadır. HOMA-IR'nin NAFLD ile ilişkili en önemli faktör olduğu pek araştırmada rapor edilmektedir (2,16,17,18,22,25). Schwimmer ve ark.'nın (16) araştırmasında biyopsi ile steatozis saptanan çocukların hepsinde IR saptanmıştır. Bu araştırmada açlık insülin düzeyleri, HOMA-IR ve Quattitative IS check indeksinin (QUICKI) karaciğer histolojik bulguları ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Semiz ve ark.'nın (38) araştırmasında HOMA-IR'nin trigliserid ve ALT düzeyleri ile beraber steatozis derecesini belirleyen önemli bir faktör olduğu saptanmıştır.

De Luis ve ark. (25), 214 obez kız hastada yaptıkları araştırmalarında; ALT düzeyleri yüksek olanlarda HOMA-IR'nin yüksek olduğu, her bir ünite HOMA-IR artışı için ALT

düzeyinde 0.27 artış olduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda ALT düzeyleri yüksek olanlarda adiponektin düzeylerinin azaldığı saptanmıştır. Bu araştırmada lipid parametreleri, IR ve leptin ALT düzeyleri ile korelasyon göstermiştir. Ancak multivariyat analizinde ALT düzeylerinin sadece IR ile ilgili olduğu saptanmıştır.

ALT düzeylerinin NAFLD'de olduğu gibi tip 2 diyabet gelişiminin de bir habercisi olduğu; artan glisemik değerlerin de hem NAFLD hem de diyabet gelişimini haber verdiği bildirilmektedir (11,22). Tip 2 diyabetin NAFLD için bir risk faktörü olduğu, tip 2 diyabetlilerde % 30-50 oranında NAFLD bulunduğu gösterilmiştir (11). Tip 2 diyabet varlığı aynı zamanda NAFLD'si olanlarda NASH ve fibrozis varlığının bir habercisi olarak tanımlanmaktadır (11). NAFLD diyabeti olanlarda ayrıca KVS hastalık riskini artırmaktadır (11).

Tip 2 diyabetin tedavisinde insülin duyarlılığını artıran ilaçlar kullanıldığında karaciğer volümünün azaldığı, karaciğer enzim düzeylerinin düştüğü, hepatik histolojinin düzeldiği gösterilmiştir. Bu klinik gözlemede NAFLD patogenezinde IR'nin rolüne işaret etmektedir (11).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ile IR arasında ilişki olması nedeniyle bazı çalışmalarda NAFLD'lilerde AN sıklığı araştırılmıştır. AN, IR'nin klinik bir bulgusudur (28,29). Literatürde steatozisi olan hastalarda AN varlığının değişken olduğu; NAFLD'lilerde % 30 oranında ve NASH'si olan hastalarda % 50 oranında AN saptandığı bildirilmiştir (2,5,7,8). Rashid ve ark. (30), 36 NAFLD'li çocuğun 13'ünde AN saptamışlardır. Obez olan tüm hasta grubumuzda % 49, steatozisi olanlarda % 68 oranında AN varlığı saptanmıştır.

Araştırmamızda IR'si olanlar ile olmayanlar arasında steatozis sıklığı farklı değilken AN'si olan hastalarda steatozis sıklığının AN'si olmayanlardan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. AN'si olan hastalarda IR ve steatozis sıklığının AN'si olmayanlarda yaklaşık iki kat, ALT yüksekliğinin de 2-3 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Araştırmamızda AN'si olan hastalarda VA, boy, VKİ, bel-kalça çevreleri, AST, insülin düzeyleri ve HOMA-IR daha yüksek olarak saptanmıştır. Bu bulgular yine steatozis sıklığının obezite ve IR'nin derecesi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Lojistik regresyon analizinde AN ile steatozis varlığı arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. O halde steatozis varlığını tahmin etmede IR'nin klinik bir bulgusu olan AN'nin HOMA-IR'den daha iyi bir belirteç olduğunu söylemek mümkündür. Fizik muayenesinde AN saptanan hastalar, USG ve ALT düzeyi tayini ile NAFLD yönünden mutlaka araştırılmalıdır. AN varlığına göre ALT yüksekliğinin değişmemesi ve regresyon analizinde AN'nin etkisinin saptanmaması, AN ile steatozis gelişimi arasında bir ilişki olduğunu; ancak karaciğer hücre harabiyeti ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

Steatozisli hastalarımızda IR sıklığı yüksek iken; IR'si olan ve olmayanlar karşılaştırıldığında, steatozis ve ALT sıklığı farklı bulunmamıştır. Ayrıca regresyon analizinde steatozis varlığına HOMA-IR'nin ve AN'nin etkisinin kaybolduğu ve VKİ, cins ve HDL-C'nin etkisinin olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar IR'nin steatozis varlığı ile ilişkili olmasına karşılık obezitenin derecesi ve lipid parametrelerinin steatozis için daha etkili faktörler olduğuna işaret etmektedir.

Hipertrigliseridemi NAFLD için risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (15). Çocuklarda hipertrigliserideminin steatozis ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (1). Manco ve ark. (7), NAFLD'lilerin çoğunda hipertrigliseridemi ve HDL-C düşüklüğü ile karakterize dislipidemi olduğunu göstermişlerdir. Yoo ve ark. (22), obez çocuklarda artmış ALT düzeylerinin yüksek trigliserid ve kolesterol ve düşük HDL-C düzeyleri ile ilişkili olduğunu saptamışlardır.

Hastalarımızın % 55'inde hipertrigliseridemi, % 17'sinde düşük HDL-C düzeyi, obez hastada hem hipertrigliseridemi hem de HDL-C düşüklüğü saptanmıştır. Hipertrigliseridemisi olan hastalarımızın % 45'inde, hipertrigliseridemisi olmayanların % 37'sinde steatozis saptanmıştır. Ancak iki grup arasında steatozis sıklığı farklılık göstermemiştir. Hipertrigliseridemisi olanlarda IR sıklığı daha fazla olarak saptanmıştır. HDL-C düşük olanlarda steatozis ve yüksek ALT sıklıkları, HDL-C düzeyi yüksek olanlardan oldukça yüksek olarak saptanmıştır. Bu iki grup arasında AN ve IR sıklıkları açısından farklılık saptanmamıştır. Yine regresyon analizlerinde trigliserid ve HDL-C düzeylerinin hem steatozis varlığına hem de ALT yüksekliğine etkileri olduğu gözlenmiştir. Bir birim trigliserid arttığında steatozis varlığının ve ALT yüksekliğinin 1.008 kat arttığı gözlemlendi. Her bir birim HDL-C azaldıkça steatozis varlığının 1.05 kat, ALT yüksekliğinin ise 1.11 kat arttığı tespit edilmiştir. Regresyon analizinde steatozisle VKİ, cins ve HDL-C ilişkili iken ALT yüksekliğini etkileyen tek parametrenin HDL-C olduğu görülmüştür. Bu bulgular daha önce bahsedildiği gibi; steatozisin, IR, adiposite ve lipid parametreleri ile ilişkili olduğunu; ancak ALT düzeylerinin daha çok lipid metabolizması bozuklukları tarafından belirlendiğini ve en önemli parametrenin HDL-C olduğunu göstermiştir.

Araştırmamızda ALT düzeyi yüksek hastaların aynı zamanda USG ile steatozis saptanan hastalar olduğu görülmüştür. Bu hastaların yaşının daha küçük olduğu ve dislipidemik (trigliserid yüksek, HDL-C düşük) özellikler taşıdıkları anlaşılmıştır. ALT düzeyi yüksek olanlar ile düşük olanlar arasında HOMA-IR ve insülin düzeyleri, VKİ ve IR ile AN sıklıkları farklılık göstermemiştir. ALT düzeyleri ile insülin ve HOMA-IR düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Regresyon analizinde VKİ, HOMA-IR ve AN

varlığının ALT düzeylerine bir etkisi olmadığı ve sadece HDL-C düzeylerinin etkili olduğu saptanmıştır. Bu bulgular steatozisli hastalarda yüksek ALT düzeylerine VKİ ve IR'nin bir katkısının olmadığını; lipid parametrelerinin etkili olduğunu ve/veya çalıştığımızda araştırılmayan diğer faktörlerin rolü olduğunu düşündürmüştür.

Nonalkolik karaciğer hastalığı patogeneğinde “çift darbe hipotezi” ileri sürülmektedir. Birinci darbe diyetle de ilişkili olarak hiperinsülinemi ve IR zemininde karaciğerde yağ birikmesidir (steatozis). İkinci darbe ile karaciğerde inflamasyon ve fibrozisle giden ilerleyici hastalık ortaya çıkmaktadır. İkinci darbeden mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stress, artmış lipid peroksidasyonu, artmış apoptozis, artmış sitokin maruziyeti ve düşük adiponektin düzeyleri sorumlu tutulmaktadır (3-5,7,9).

Araştırmamızda elde edilen bulguların yukarıda bahsedilen “çift darbe hipotezi” ile uyumluluk gösterdiğini düşünmekteyiz. Hastalarımızda steatozis varlığı ile obezite, IR ve lipid parametreleri arasında ilişki saptanması; birinci darbe için gerekli koşulların sağlandığını düşündürmektedir. Ancak steatohepatitis olarak değerlendirilebilecek yüksek ALT düzeylerinin sadece lipid parametreleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu bulgular ALT düzeyi yüksekliğine araştırmadığımız diğer faktörlerin rolü olabileceğini akla getirmektedir.

Araştırmamızda ALT düzeyleri, erkek çocuklarda sayısal olarak kızlardan daha yüksek iken istatistiksel olarak farklılık göstermemiştir. Ancak steatozis sıklığı erkek çocuklarda daha fazla olarak tespit edilmiştir. Regresyon analizinde erkek cinsiyetin steatozis varlığını artırdığı gözlenmiştir. Böylece steatozis varlığının cinsiyete göre farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Bu bulgunun sebebinin belirlenmesi gereklidir. Kızlar ve erkekler arasında VKİ, insülin, lipid parametreleri, HOMA-IR düzeyleri ve IR ile AN varlığı açısından farklılık saptanmamıştır. O halde steatozis açısından cinsiyete göre farklılıkta VKİ, lipid parametreleri ve IR'nin rolünün olmadığı akla gelmektedir. Kızlarda boy daha uzun, bel/kalça oranı daha düşük olarak saptanmıştır. Bu sonucunda normal pubertal gelişimin bir parçası olduğunu ve kızların erkeklerden daha önce puberteye girmeleri ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz.

Erişkin ve çocuk NAFLD'si arasında farklılıklar vardır. Literatürde erkek çocuklarda NAFLD prevalansının daha yüksek olduğu (2/1) bildirilmektedir (1,2,5,16,22). Erişkinlerde kadınlarda daha fazla görülmektedir (2,6).

Araştırmamızda prepubertal ve pubertal olarak kıyas yapıldığında yaşın ilerlemesi ile antropometrik ölçümlerde normal olarak beklenen farklılık saptanmış ve bu bulgunun normal pubertal gelişim sürecini gösterdiği düşünülmüştür. Ayrıca pubertal hastalarda pubertal fizyolojik IR ile uyumlu olduğu düşünülen HOMA-IR yüksekliği saptanmıştır. AN ve IR sıklığı açısından prepubertal-pubertal gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Pubertal

çocuklarda VKİ daha yüksektir. Ancak prepubertal çocuklarda yüksek ALT sıklığı daha fazla olarak bulunmuştur. Yine prepubertal çocuklarda steatozis sıklığı istatistiksel olarak farklı olmamasına rağmen sayısal olarak pubertal çocuklardan daha yüksek olarak saptanmıştır. Bu bulgular prepubertal çocukların steatozis/steatohepatitis açısından riskli bir grup oluşturduklarını; VKİ ve pubertal IR'nin steatozis gelişiminde rolü olmadığını göstermektedir.

Prepubertal çocuklarda hangi faktörlerin steatozis/steatohepatitis gelişimini kolaylaştırdığı bilinmemektedir. Araştırmamızda erkek çocuklarda steatozis sıklığı fazla olarak saptanmıştır. Prepubertal kız ve erkekler arasında steatozis sıklığı farklılık göstermemiştir. Pubertal erkeklerde steatozis sıklığı, pubertal kızlardan daha yüksek olarak saptanmıştır. Pubertal kız ve erkekler arasında IR, AN ve yüksek ALT sıklığı farklı olarak saptanmamıştır. O halde pubertenin başlaması ile steatozis gelişiminde cinsiyet farklılığına yol açan başka faktörler rol oynamaktadır. Ayrıca çalışmamızda ALT yüksekliğinin küçük yaştaki çocuklarda daha fazla olduğu da saptanmıştır. Bu durumda pubertede kızlarda steatozis gelişiminde koruyucu bir faktörün rolü olabileceği akla gelmektedir. Menapozda NAFLD sıklığının arttığı bildirilmiştir (22). Cinsiyete göre NAFLD sıklığının farklı olmasının cins steroidlerinin düzeyi (östrojen/testesteron oranı), karaciğerde cins steroidleri reseptörlerinin gösterimi veya büyüme hormonu salınımı patterni ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür (1,22). Bazı araştırmalar yaş, özellikle pubertal evrenin NAFLD'nin başlamasında önemli olduğunu ileri sürmüşlerdir (1). Bununda pubertede cins hormonlarının ve IR'nin artışı ile açıklanabileceği ileri sürülmüştür (1). Çocukluk çağı NAFLD modellerinde pubertal gelişimi kapsayan ve cins steroidlerinin de araştırıldığı prospektif başka araştırmaların yapılması gereklidir.

Klinik olarak hangi hastada NASH gelişeceğini önceden kestirmek zordur (1,3,8). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda yaş, cins, vücut ağırlığı (VA), obezite derecesi ($VKİ > 28 \text{ kg/m}^2$), diyabet, $AST/ALT > 0.8$ olması, GGT, $\alpha 2$ -makroglobulin, apolipoprotein A1, total bilirubin glukoz düzeyleri, trombosit sayısı, albumin düzeyleri, hipertansiyon, IR indeksinin yüksek olması ve hipertrigliseridemi karaciğer fibrozisi ve siroz gelişimi için önemli risk faktörleri oldukları saptanmıştır (1,8,9). Fibrozisi belirlemede elastografi ve serum fibrozis parametrelerinin tayini de önerilmektedir. Çocuklarda Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Panel olarak bilinen hyaluronik asit, doku metalloproteinaz-1 inhibitörü ve prokollagen tip III N-terminal peptid gibi serum fibrozis parametreleri düzeylerinin karaciğer fibrozisi varlığını belirlemede yararlı olduğu gösterilmiştir (1).

Araştırmamızda ALT düzeyi yüksek olanlarda olmayanlara göre yaşın daha küçük, AST ve trigliserit düzeylerinin yüksek ve AST/ALT oranı ve HDL-C düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır.

Hafif derecede steatozisi olanlar ile orta ve ağır derecede steatozisi olanlar karşılaştırıldığında orta-ileri derece steatozisi olanlarda AST, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri daha yüksek olarak saptanmıştır. Bu iki grup arasında çalışmada araştırılan diğer parametreler ve IR, yüksek ALT ve AN sıklıkları açısından farklılık saptanmamıştır. İnsülin düzeyleri ile steatozisin derecesi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. O halde steatozisin derecesi hiperinsülinemi ve lipid metabolizması bozuklukları ile ilgilidir. USG ile saptanan hepatosteatozisin derecesi ile ALT ve AST düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu USG'nin karaciğer harabiyetini göstermede duyarlı bir yöntem olduğuna işaret etmektedir. Orta-ileri derece steatozisi olanlarda AST düzeylerinin yüksek olarak saptanması bu hastaların steatohepatitis/fibrozis açısından riskli bir grup olduğunu düşündürmüştür. Çünkü AST/ALT oranının artması steatohepatitisi düşündürdüğü bildirilmiş ve $AST/ALT > 0.8$ olması, karaciğer fibrozisi açısından risk olarak tanımlanmıştır (1,6,9,16).

Araştırmamızın retrospektif bir analiz olmasının limitasyona neden olduğuna ve planlı bir kayıt sistemi olmadığından bazı parametreler açısından eksikliklerin olmasına yol açtığını düşünmekteyiz..

Sonuç olarak araştırmamızda obez çocuk ve adölesanlarda oldukça yüksek oranda hepatosteatozis ve ALT yüksekliği saptanmıştır. Steatozisli hastalarda hiperinsülinemi, artmış IR ve artmış AN sıklıkları bulunmaktadır. IR'nin steatozis varlığına etkili bir faktör olduğu, ancak AN'in steatozis varlığını önceden tahmin etmede daha iyi bir belirteç olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca bu araştırmada obezitenin derecesi, cinsiyet ve dislipideminin steatozis varlığına etki eden IR'den daha önemli faktörler olduğu saptanmıştır. Serum ALT düzeyine ise VKİ ve IR'nin etkilerinin olmadığı; ALT ile ilişkili en önemli faktörün dislipidemi; özellikle HDL-C düzeyleri olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada steatozisin erkek çocuklarda daha fazla olduğu, erkek cinsiyetin steatozis için bir risk faktörü olduğu, pubertal erkeklerde steatozis sıklığının daha fazla olduğu saptanmıştır. Cinsiyete göre steatozis sıklığının farklı olmasında pubertede gelişen yağ dokusunun artışı ve IR ile ilgisinin olmadığı tespit edilmiştir. Kızlarda pubertede steatozis gelişimini önleyen koruyucu bir faktörün olduğu akla gelmektedir. Bu konuda cins steroidlerini de içeren daha kapsamlı geniş araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Steatozisi ve ALT yüksekliği olan obez çocuklar erişkin döneme kronik karaciğer hastalığı gelişme riski ile geçmektedirler. Bu hastalar ayrıca oldukça yüksek oranda IR,

hipertrigliseridemi ve HDL-C düşüklüğü gibi MS özellikleri taşıdıkları için ileride diyabet ve KVS hastalıkları gelişmesi açısından da riskli bir grup oluşturmaktadırlar. Bu yüzden obez çocuk ve adölesanların hepatosteatozis ve MS yönünden araştırılması ve acil olarak diyet, egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri ve/veya uygun vakalarda farmakolojik tedavi planlarının yapılması gereklidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Pediatrik Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran obez çocuk ve adölesanların dosyaları incelenerek yaşları 4-18 yıl arasında değişen 56'sı erkek, 105'i kız toplam 161 obez çocuk ve adölesan araştırmaya dahil edildi. 31 Çocuk prepubertal, 130 çocuk pubertal dönemde idi.
2. USG ile hastaların % 40'ında hepatosteatozis saptandı. ALT tayini yapılanların (134 hasta) %17.5'unda ALT \geq 40 idi.
3. İnsülin resistansı (HOMA-IR>3) sıklığı steatozislielerde (% 57.4) steatozisi olmayanlardan (% 42.6) anlamlı olarak yüksek idi (p<0.05).
4. Steatozisi olanlarda; olmayanlara göre istatistiksel olarak VA, VKİ, HOMA-IR, serum ALT, AST, insülin ve trigliserid düzeyleri daha yüksek iken, HDL-C düzeyleri düşük olarak saptandı.
5. ALT'si yüksek olan 20 hastanın hepsinde USG'de steatozis saptandı. USG ile steatozis saptanmayanlarda ALT yüksekliği saptanmadı. Yüksek ALT sıklığı, ALT tayin edilen tüm grupta % 17.5, USG ile steatozis saptananlarda % 35 idi. USG ile steatozis saptanan ve ALT düzeyi düşük olanların oranı % 65, ALT düzeyleri düşük ancak USG ile steatozis saptananların oranı % 32 idi.
6. ALT'si yüksek olanlar ile olmayanlar arasında AN ve IR sıklığı açısından farklılık tespit edilmedi (p>0.05).
7. İstatistiksel olarak ALT'si yüksek olanlarda olmayanlara göre yaş daha küçük, AST ve trigliserit düzeyleri yüksek, AST/ALT oranı ve HDL-C düzeyleri anlamlı düşük olarak saptandı.
8. Araştırmamızda 142 hastanın AN kaydı vardı. Bu hastaların % 49'unda AN saptandı. AN saptanan hastalarda USG ile steatozis sıklığı % 54, ALT yüksekliği % 21 idi. AN

olmayanlarda USG ile steatozis sıklığı % 25, ALT yüksekliği % 8.5 idi. AN olanlarda IR sıklığı % 66 iken olmayanlarda % 34.3 idi ($p<0.001$).

9. Akantozis nigrikans olanlar ile olmayanlar arasında USG ile steatozis varlığı sıklığı anlamlı farklılık gösterdi ($p=0.001$). AN pozitif olanlarda IR ve steatozis sıklıklarının AN'si olmayanlardan yaklaşık iki kat daha fazla, ALT yüksekliğinin de yaklaşık üç kat daha fazla olduğu görüldü. Ancak yüksek ALT sıklığı açısından iki grup arasında farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

10. Akantozis nigrikans varlığına göre gruplar karşılaştırıldığında boy, VA, VKİ, bel ve kalça çevresi, AST, insülin ve HOMA-IR, A.Nig olanlarda olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek idi.

11. Dosya kayıtlarında bazı hastaların glukoz ile eş zamanlı insülin düzeylerinin tayin edilmediği gözlemlendi. Bu yüzden 152 hastanın HOMA-IR'si hesaplanabildi.

12. İnsülin direnci olanlarda USG ile steatozis sıklığı % 47.3, IR olmayanlarda % 33.3 olarak tespit edildi. ALT yüksekliği; IR'si olanlarda % 13 iken, IR'si olmayanlarda % 17 idi. IR'si olanlar ve olmayanlar arasında USG ile steatozis sıklığı ve yüksek ALT sıklığı açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

14. İnsülin resistansı sıklığı, pubertal çocuklarda prepubertal çocuklardan daha yüksek idi (sırasıyla, % 85.2 ve % 14.8).

15. İnsülin resistansı olanların % 66'sında, IR'si olmayanların % 34'ünde AN tespit edildi. IR pozitif-negatif olanlar arasında AN sıklığı farklı idi ($p<0.001$).

16. İnsülin resistansı olanlarda olmayanlara göre; VA, boy, VKİ, Bel ve kalça çevresi, bel/kalça oranı, diyastolik basınç, trigliserid, insülin ve glukoz düzeyleri istatistiksel olarak daha yüksek idi. Diğer parametreler için IR'si olanlar ile olmayanlar arasında farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

17. Steatozisi grade 3 olan hastaların frekansı çok az olduğundan bu hastaların verileri, grade 2 steatozis saptananlarla birlikte (Grade 2 ve 3, orta-ağır olarak) incelendi. Grade 1 ile grade 2 ve 3 grupları arasında AN varlığı, yüksek ALT ve IR sıklığı açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

18. USG ile erkek çocukların % 53.6'sında, kız çocukların ise % 32.4'ünde steatozis saptandı. Bu oranlar istatistiksel olarak farklı idi ($p<0.01$).

19. ALT'si yüksek olanların % 55'i erkek, % 45'i kız idi. ALT yüksekliği saptanmayan hastaların % 12.5'u erkek, % 87.5'u kız idi. Kızlarda $ALT\geq 40$ olma sıklığı % 10, erkeklerde % 23 idi ($p>0.05$).

20. Kızlar ve erkekler arasında AN, ALT yüksekliği ve IR sıklığı açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$).
21. Cinsle göre karşılaştırma yapıldığında kızlarda istatistiksel olarak boy daha uzun, glukoz ve AST düzeyleri yüksek ve bel/kalça oranı daha düşük idi. Diğer parametreler için cinsle göre farklılık saptanmadı ($p>0.05$).
22. USG ile steatozis, prepubertal çocukların % 48.3'ünde saptanırken pubertal çocukların % 38'inde saptanmıştır. $ALT \geq 40$ olma açısından prepubertal/pubertal dağılım % 28 ve % 13.5 idi.
23. Prepubertal ve pubertal çocuklar arasında yüksek ALT sıklığı istatistiksel olarak farklı bulundu ($p<0.05$). Ancak USG ile saptanan steatozis sıklığı açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$).
24. Prepubertal çocuklarda kızlar ve erkekler arasında steatozis sıklığı farklı değilken ($p>0.05$), pubertal erkeklerde steatozis sıklığı (% 52) pubertal kızlardan (% 30) daha yüksek idi ($p<0.05$).
25. Pubertal kız ve erkekler arasında IR, AN ve yüksek ALT sıklıkları farklı değildi ($p>0.05$).
26. Prepubertal-pubertal olarak karşılaştırma yapıldığında yaşın ilerlemesi ile antropometrik ölçümlerde normalde beklenen değişiklik saptandı.
27. Ayrıca pubertal dönemdeki çocuklarda HOMA-IR'nin prepubertal çocuklardan daha yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$). Ancak AN ve IR sıklıkları açısından prepubertal-pubertal gruplar arasında farklılık saptanmadı ($p>0.05$).
28. Toplam 136 hastada trigliserid düzeyi ve 124 hastada HDL-C düzeyi kaydı tespit edildi. Bu hastaların % 55'inde hipertrigliseridemi vardı. Hipertrigliseridemi olanların % 45'inde, olmayanların % 37'sinde steatozis saptandı. Ancak iki grup arasında steatozis sıklığı farklılık göstermedi ($p>0.05$). Yine bu iki grup arasında AN sıklığı, ALT yüksekliği açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Hipertrigliseridemi olanlarda IR sıklığı daha yüksek idi ($p<0.05$).
29. Hastaların % 17'sinde HDL-C düşüklüğü saptandı. HDL-C düşük olanlarda steatozis (% 71) ve ALT yüksekliği (% 63) sıklıkları, HDL-C'yi yüksek olanlardan (sırasıyla, % 29 ve % 27) fazla idi (sırasıyla, $p<0.05$ ve $p<0.001$). Bu iki grup arasında AN ve IR sıklıkları açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$).
30. Hem hipertrigliseridemi hem de HDL-C düşüklüğü 15 hastada saptandı. Bu hastaların % 60'ında steatozis tespit edildi.
31. Korelasyon analizinde HOMA-IR ile yaş ($r=0.2$, $p<0.05$), VA ($r=0.4$, $p<0.001$), boy ($r=0.4$, $p<0.001$), VKİ ($r=0.4$, $p<0.001$), bel ve kalça çevreleri (sırasıyla, $r=0.3$, $p=0.01$ ve $r=0.4$, $p=0.001$), sistolik ve diyastolik basınç (her ikisi için $r=0.2$, $p<0.05$), ve trigliserid

düzeyleleri ($r=0.3$, $p=0.001$) arasında pozitif korelasyon ve HDL-C ($r=-0.2$, $p<0.05$) arasında negatif korelasyon saptandı.

32. İnsülin ile yaş ($r=0.5$, $p<0.05$), VA ($r=0.4$, $p<0.001$), VKİ ($r=0.2$, $p<0.001$), bel ve kalça çevreleri (sırasıyla, $r=0.4$, $p<0.01$ ve $r=0.4$, $p<0.01$), sistolik ve diyastolik basınç (her ikisi için $r=0.2$, $p<0.01$), ve steatozis derecesi ($r=0.3$, $p<0.05$) arasında pozitif korelasyon; insülin ile HDL-C ($r=-0.2$, $p<0.05$) arasında negatif korelasyon saptandı.

33. Steatozis derecesi ile ALT ve AST arasında pozitif korelasyon (sırasıyla, $r=0.5$, $p<0.001$ ve $r=0.3$, $p<0.05$) saptandı.

34. HDL-C ile ALT ve AST arasında negatif korelasyon (sırasıyla, $r=-0.3$, $p<0.01$ ve $r=-0.2$, $p<0.05$) saptandı.

35. Veriler Backward stepwise (Wald) lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Steatozis varlığına tek başına HOMA-IR'nin etkisi değerlendirildiğinde (153 hasta); HOMA-IR'nin etkili olduğu ($p<0.05$), her bir birim HOMA-IR artışı için yağ varlığının 1.14 kat (odd ratio) arttığı saptandı. Aynı model AN için uygulandığında (142 hasta); AN'nin steatozis varlığında çok daha etkili bir parametre olduğu ve steatozis varlığını 3.56 kat artırdığı tespit edildi ($p<0.001$). Steatozis varlığına VKİ'nin etkisi (161 hasta) de anlamlı bulundu ($p=0.01$, odd ratio= 1.115).

36. Aynı lojistik analizde ALT yüksekliğine HOMA-IR (126 hasta), AN varlığının ve VKİ'nin etkisi olmadığı saptandı ($p>0.05$).

37. Trigliserid ve HDL-C düzeylerinin ise hem steatozis varlığına hem de ALT yüksekliğine etkileri olduğu gözlemlendi. Bir birim trigliserid arttığında steatozis (138 hasta) varlığı ve ALT yüksekliği (114 hasta) 1.008 kat arttı ($p<0.01$). Steatozis varlığı her bir birim HDL-C azaldıkça 1.05 kat, ALT yüksekliği ise 1.11 kat arttı (sırasıyla, $p<0.01$ ve $p<0.001$)(125 hasta).

38. Backward stepwise (Wald) lojistik regresyon modeli cins, pubertal-prepubertal, HOMA-IR, AN, HDL-C ve trigliserid ile oluşturulduğunda steatozis varlığına etkili olan parametreler (101 hasta); cins, HDL-C ve VKİ idi. Bu modelde erkeklerde steatozis varlığının 3.4 kat daha fazla olduğu saptandı ($p<0.05$). HDL-C, bir birim azalınca steatozis varlığı 1.04 kat arttı ($p=0.054$). VKİ, bir birim arttığında steatozis varlığı 1.21 kat arttı ($p<0.01$).

39. Aynı lojistik regresyon modeli ALT yüksekliği için uygulandığında (79 hasta); sadece HDL-C'un en etkili parametre olduğu ve HDL-C'da bir birim azalma ALT'yi 1.15 kat arttırmakta idi ($p=0.001$).

40. Steatozisi ve ALT yüksekliği olan obez hastalarımızın erişkin döneme kronik karaciğer hastalığı gelişme riski ile geçtiği anlaşılmıştır. Bu hastalar ayrıca oldukça yüksek oranda IR,

hipertrigliseridemi ve HDL-C dkl gibi MS zellikleri tadıkları için ileride diyabet ve KVS hastalıkları gelişmesi açısından da riskli bir grup oluşturmaktadırlar. Bu yüzden obez ocuk ve adölesanların hepatosteatozis ve MS yönünden araştırılması ve acil olarak diyet, egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri ve/veya uygun vakalarda farmakolojik tedavi planlarının yapılması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Alisi A, Manco M, Vania A, Nobili V. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease in 2009. J Pediatr. 2009; 155(4):469-74.
2. Roberts EA. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a growing problem? J Hepatol 2007;47:1133-42.
3. Petta S, Muratore C, Craxi A. Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: the present and the future. Dig Liver Dis. 2009;41:615-25.

4. Tilg H, Moschen AR. Insülin resistance, inflammation, and non-alcoholic fatty liver disease. *Trends Endocrinol Metabol* 2008;19:371-79.
5. Papandreu D, Rouso I, Mavromichalis I. Update on non-alcoholic fatty liver disease in children. *Clin Nut.* 2007;26:409-15.
6. Cortez-Pinto H, Camilo ME. Non-alcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH): diagnosis and clinical course. *Best Practise Res Clin Gastroenterol.* 2004;18:1089-104.
7. Manco M, Bottazzo G, De Vito R, Marcellini M, Mingrone G, Nobili V. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *J Am Coll Nutr* 2008;27:667-76.
8. Loria P, Lonardo A, Bellentani S, Day CP, Marchesini G, Carulli N. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular disease: an open question. *Nutr Metab Cardiovascular Dis.* 2007;17:684-98.
9. Demircioğlu F, Arslan N. Çocuklarda alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006;49:339-46.
10. Portincasa P, Grattagliano I, Palmieri VO, Palasciano G. [Nonalcoholic steatohepatitis: recent advances from experimental models to clinical management.](#) *Clin Biochem.* 2005;38(3):203-17.
11. Lonardo A, Carani C, Carulli N, Loria P. [Endocrine NAFLD' a hormonocentric perspective of nonalcoholic fatty liver disease pathogenesis.](#) *J Hepatol.* 2006;44(6):1196-207.
12. Fallo F, Pozza AD, Sonino N, Lupia M, Tona F, Federspil G, Ermani M, Catena C, Soardo G, Di Piazza L, Bernardi S, Bertolotto M, Pinamonti B, Fabris B, Sechi LA. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009; 19(9): 646-53.
13. Ludwig J, Viggiano T, Mc Gill D, Ott B. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:34-8.
14. Fan JG, Farrel GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol* 2009;50:204-10.

15. 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;20:1059-73.
16. 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; 143(4):500-5.
17. Kelishadi R, Cook SR, Amra B, Adibi A. Factors associated with insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease among youths. *Atherosclerosis*. 2009; 204(2): 538-43.
18. Papandreou D, Rousso I, Malindretos P, Makedou A, Moudiou T, Pidonia I, Pantoleon A, Economou I, Mavromichalis I. Are saturated fatty acids and insulin resistance associated with fatty liver in obese children? *Clin Nutr*. 2008; 27(2) :233-40.
19. Nobili V, Reale A, Alisi A, Morino G, Trenta I, Pisani M, Marcellini M, Raucchi U. Elevated serum ALT in children presenting to the emergency unit: Relationship with NAFLD. *Dig Liver Dis*. 2009; 41(10): 749-52.
20. Loguercio C, De Simone T, D'Auria MV, de Sio I, Federico A, Tuccillo C, Abbatecola AM, Blanco CDV. Italian AISF Clinical Group. Non-alcoholic fatty liver disease: a multicentre clinical study by the Italian Association for the Study of the Liver. *Dig Liver Dis*. 2004; 36(6): 398-405.
21. Musso G, Gambino R, Casseder M, Recent insights into hepatic metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Prog Lipid Res*. 2009;48:1-26.
22. Yoo J, Lee S, Kim K, Yoo S, Sung E, Yim J. Relationship between insulin resistance and serum alanine aminotransferase as a surrogate of NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease) in obese Korean children. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008 Sep;81(3):321-6.
23. Abdelmalek MF, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease as a complication of insulin resistance. *Med Clin North Am*. 2007; 91(6): 1125-49.
24. D'Adamo E, Marcovecchio ML, Giannini C, Capanna R, Impicciatore M, Chiarelli F, Mohn A. The possible role of liver steatosis in defining metabolic syndrome in prepubertal children. *Metabolism* 2009;Nov 13 (Doi:10.1016.J.metabol.2009.09.012)

25. De Luis DA, Aller R, Izaola O, Sagrado MG, Conde R, Bellido D. [Influence of insulin resistance and adipocytokines on elevated serum alanine aminotransferase in obese patients](#). Arch Med Res. 2008; 39(1):110-4.
26. 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; 30(6): 1168-76.
27. Bugianesi E, Marzocchi R, Villanova N, Marchesini G. [Non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis \(NAFLD/NASH\): treatment](#). Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2004; 18(6): 1105-16.
28. Güngör N, Libman IM, Arslanian SA. Type 2 diabetes in children and adolescents. In: Pediatric Endocrinology. Pescovitz OH, Eugster EA. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2004; 450-66.
29. Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A. Obesity and the skin physiology and skin manifestations of obesity. J Am Acad Dermatol 2007;56:901-16.
30. Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;30:48-53.
31. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Bold MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with non alcoholic fatty liver disease. J Clin Invest 2005;115:1343-51.
32. Lavine JE, Schwimmer JB, Molleston JP, Scheimann AO, Murray KF, Abrams SH, Rosenthal P, Sanyal AJ, Robuck PR, Brunt EM, Unalp A, Tonascia J; The NASH CRN Research Group. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: TONIC trial design. Contemp Clin Trials 2009; 62-70.
33. Selver B. 8-16 Yaş arası ekzojen obez çocuklarında alkolik olmayan karaciğer yağlanması ile sol ventrikül indeksi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği 2009.
34. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Günöz H, Darendeliler F, Baş F. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. Acta Paediatrica 2006; 95:1635-41.
35. Bundak R, Furman A, Günöz H, Darendeliler F, Baş F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. Acta Paediatrica 2006;95:195-8.

- 36.** Tershakovec AM, Rader DJ. Disorders of lipoprotein metabolism and transport. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th. ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2004. 445-67.
- 37.** Eminoğlu TF, amurdan OM, Oktar SO, Bideci A, Dalgı B. Factors related non-alcoholic fatty liver disease in obese children. Turkish J Gastroenterol 2008;19;85-91.
- 38.** Semiz S., Bican M., Sabir N. Semiz E. Çocukluk ağı obezitesinde karaciğer yağlanmasının vücut yağı ve metabolik risk faktörleri ile ilişkisi. Milli pediatri kongresi Fin-Türk pediatri günleri. 8-12 kasım 2006 Antalya. www.millipediatri.org.tr/bildiriler/PP-217.htm.
- 39.** Love-Osborne KA, Nadeau KJ, Sheeder J, Fenton LZ, Zeitler P. Presence of the metabolic syndrome in obese adolescents predicts impaired glucose tolerance and nonalcoholic fatty liver disease. J Adolescent Health 2008;42:543-48.

