

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MORBİD OBES ADÖLESLERDE ALKOLİK OLMAYAN YAĞLI
KARACİĞER HASTALIĞI ARAŞTIRMASI

ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ, HEPATOLOJİ VE BESLENME BİLİM DALI
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DR. ŞAMİL HIZLI

TEZ YÖNETİCİSİ
DOÇ. DR. NUR ARSLAN

İZMİR, 2007

TEŞEKKÜR

Yan dal eğitimim sürecinde ve tez çalışmam sırasında deneyim ve bilgilerinden yararlandığım sayın Prof. Dr. Benal BÜYÜKGEBİZ ve öğretim üyeleri Doç. Dr. Nur ARSLAN ve Doç. Dr. Yeşim ÖZTÜRK'e, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesinde bana gerekli çalışma ortamını sağlayan Anabilim Dalı Başkanları sayın Prof. Dr. Nur OLGUN ve Prof. Dr. Hasan ÖZKAN'a ve tüm değerli öğretim üyelerine, tez çalışmalarım sırasında katkılarını esirgemeyen Patoloji AD'ından Prof. Dr. Erdener ÖZER'e ve Radyoloji AD'ndan Prof. Dr. Handan ÇAKMAKÇI'ya, çalışmalarım sırasında beni destekleyen tüm çalışma arkadaşlarıma ve değerli eşime teşekkür ederim.

Uzm. Dr. Şamil HIZLI

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	3
Şekil, Tablo Resim Ek Listesi	4
KISALTMALAR	5
ÖZET	6
ABSTRACT	8
1.GİRİŞ VE AMAÇ	10
2.GENEL BİLGİLER	12
2.1.Epidemiyoloji ve Patogenez.....	12
2.2.Yağ Asitleri ve NAFLD	16
2.3. İnsülin Rezistansı ve NAFLD	16
2.4. Leptin ve NAFLD	17
2.5. Tip II Diabetes Mellitus (DM) ve NASH.....	17
2.6. Hikaye.....	18
2.7. Belirti ve Bulgular.....	19
2.8. Laboratuvar Bulguları	20
2.8.1. Serum Biyokimyası	20
2.8.2. Abdominal Ultrasonografi (USG)	21
2.8.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	22
2.8.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	22
2.8.5. Histolojik Bulgular ve Tanıda Karaciğer Biyopsisinin Rolü	23
2.9. Tedavi.....	25
2.10. Prognoz	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM	27
3.2.Antropometrik Değerlendirme	27
3.3. Laboratuvar İncelemeleri	28
3.5.Etik onay	30
4.BULGULAR	31
4.1. Öykü:	31
4.2.Antropometrik bulgular ve fizik inceleme bulguları:.....	32
4.3.Laboratuvar bulguları:	33
4.4.Karaciğer histopatolojik bulguları	36
5.TARTIŞMA	444
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	58
7. KAYNAKLAR	61

Şekil, Tablo Resim ve Ek Listesi	<u>Sayfa</u>
Şekil 1 NAFLD patogenezi	14
Şekil 2 NAFLD patogenezi	15
Tablo I. NAFLD İle İlişkili Durumlar	19
Tablo II. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının histolojik bulguları	23
Tablo III. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığında tedavi seçenekleri	26
Tablo IV. Hastaların demografik özellikleri ve beslenme alışkanlıkları	32
Tablo V. Hastaların antropometrik bulguları	33
Tablo VI. Çalışmaya alınan hastaların temel laboratuvar bulguları	34
Tablo VII. Çalışmaya alınan hastaların karaciğer ultrasonografi bulguları	35
Tablo VIII. Hastaların histopatolojik bulguları	39
Tablo IX. NASH saptanan ve saptanmayan hastaların demografik özellikleri	40
Tablo X. NASH saptanan ve -mayan hastaların antropometrik ve fizik bulguları	41
Tablo XI. NASH saptanan ve saptanmayan hastaların laboratuvar bulguları	42
Tablo XII. NASH saptanan ve saptanmayan hastaların karaciğer USG bulguları	43
Resim 1. Karaciğerde yağlanma (Hematoksilen-Eosin, x100)	366
Resim 2. Karaciğerde enflamasyon(Hematoksilen-Eosin, x100)	377
Resim 3. Karaciğerde fibrozis (Hematoksilen-Eosin, x100)	377
Resim 4. Karaciğerde dejenerasyon (Hematoksilen-Eosin, x100)	388
Ek 1. Hasta bilgilendirme ve onam formu örneği	74

KISALTMALAR

Hb	Hemoglobin
BK	Beyaz küre
PMNL	Polimorfonükleer lökosit
CRP	C-reaktif protein
ALT	Alanin amino transferaz
AST	Aspartat amino transferaz
Alb	Albumin
PT	Protrombin zamanı
PTT	Parsiyel tromboplastin zamanı
INR	İnternasyonal Normal Oranı
GGT	Gamaglutamil transferaz
ALP	Alkalin fosfataz
TG	Trigliserid
KOL	Kolesterol
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
TSH	Tiroid stimulan hormon
INS	İnsülin
USG	Ultrasonografi
BMI	Body mass index (Vücut kütle indeksi)
NASH	Nonalkolik steatohepatit
NAFLD	Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
TV	Televizyon

ÖZET

Morbid obesite özellikle adölesan yaş grubunda alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (Non-alcoholic fatty liver disease-NAFLD) gelişmesi açısından yüksek risk oluşturur. Bugün için henüz hastalığın kesin tedavisi olmadığından bu hastalıkta erken dönemde ilerlemenin yavaşlatılmasıyla ölümcül olabilecek komplikasyonlara engel olunması temel yaklaşımdır. Bu araştırmada, kronik karaciğer hastalığı şüphesi ile karaciğer biyopsisi yapılması planlanmış morbid obes adölesanlarda diyet öyküsünün yanında, klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilerek adölesan çağda NAFLD patogenezinin erken dönem değişim basamaklarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya sebat eden karaciğer fonksiyon bozukluğu ve/veya hepatomegali nedeniyle kronik karaciğer hastalığı açısından karaciğer biyopsisi yapılması planlanmış olan 30 morbid obes adölesan alındı. Tüm hastaların obesite ve diyet öyküsü, ağırlık, boy ölçümleri yapılarak kaydedildi. Hematolojik ve biyokimyasal testlerin sonuçları ile karaciğer biyopsisi yapılan 14 hastanın patolojik bulguları kaydedildi.

Bulgular: Hastaların 15'i erkek idi. Ortalama; yaş 13.92 yıl, boy 162.06 cm, ağırlık 82.92 kg, boya göre ağırlık %168.3, vücut kütle indeksi (BMI) 31.7 kg/m², obesite süresi 7.48 yıl idi. Hastalarımızın tümü haftada en az bir kez "fast food" tüketirken, ortalama olarak "fast food" tüketme sıklığı haftada 2.87 adet, günlük televizyon izleme süresi 5.1 saat, üç günlük diyet listesi ile hesaplanan günlük alınan kalori 2157 kilokalori idi. Hastaların tümü kliniğimize kilo fazlalığı nedeniyle başvurmuştu ve tüm hastaların BMI'i 95 persentilin üzerinde idi. Hastalarımızın tümü morbid obes adölesanlardı.

Çalışmaya alınan 30 adölesan hastadan aileleri onam veren 14 tanesine karaciğer biyopsisi yapıldı. Bu hastalardan 4'ü (%28.5) NASH, 10'u basit yağlanma tanısı aldı. NASH olan ve olmayan hastaların verileri karşılaştırıldığında; NASH grubundaki hastaların diğer gruba göre daha fazla "fast food" tükettikleri (sırasıyla, 4.5 ± 1.0 ve 2.5 ± 2.4 kez/hafta, p=0.473), daha fazla enerji aldıkları (sırasıyla, 2377.5 ± 159.0 ve 2144.8 ±

320.0 kilokalori/gün, $p=0.097$), ALT (sırasıyla, 46.5 ± 24.9 ve 21.1 ± 6.2 U/L, $p=0.054$) ve CRP (sırasıyla, 6.57 ± 4.5 ve 4.9 ± 4.3 mg/dL, $p=0.604$) değerlerinin daha yüksek olduğu belirlendi. Ancak bu parametreler iki grup arasında anlamlı farklılık göstermiyordu. Bu durum gruplardaki hastaların az olmasına bağlandı. Buna karşın, biyopside NASH saptanan ancak ALT değeri normal saptanan iki hasta saptandı. Tüm hastalarda Quick insülin rezistans indeksine göre insülin rezistansı olmasına rağmen, NASH grubunda 1 hastada akantozis nigrikans saptandı. Abdominal ultrasonografide (USG), tüm hastalarda hepatomegali saptandı ve 20 hastada “grade I”, 9 hastada “grade II”, bir hastada “grade III” yağlanma tespit edildi.

Sonuç olarak, morbid obes olan ve insülin rezistansı gelişmiş olan adölesanlarda karaciğerde enflamasyon sürecinin başlamış olabileceği ve bu enflamasyon sürecini ALT değerlerinin tam olarak yansıtmadığı belirlendiğinden biyopsi adayı olabilecek hastaların saptanması için daha farklı parametrelerin araştırılması gerektiği söylenebilir. Bu çalışmanın bulguları ALT ve kantitatif CRP bulguları yüksek olup morbid obes olan adölesanlarda insülin rezistansı da gelişmiş ise NASH tanısını doğrulamak için karaciğer biyopsisi yapılmasının gerekliliğini destekleyecek niteliktedir. ALT, CRP ve “Quick insülin rezistansı” değerinin morbid obes adölesanlarda karaciğer hasarı ve enflamasyonunu göstermede yol gösterici olup olmadığını değerlendirmek için daha fazla sayıda hasta ile yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Morbid obesite, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, alkolik olmayan steatohepatit, adölesan, patoloji

ABSTRACT

Morbid obesity is a risk factor for the development of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Curative treatment of NAFLD is not found yet. Stopping the progression of disease and prevention of its' complications is the current strategy.

Aim of this study is to examine the changes at early steps of NAFLD pathogenesis and to clarify the early findings reflecting the NASH development. In this study, history including the three and twenty one days diet history, clinical, biochemical and pathological findings of adolescents in order to explain the etiology of mild liver function abnormality and/or hepatomegaly examined.

Thirty morbid obese adolescents with persistent mild liver enzyme abnormality and/or hepatomegaly that were in the list of liver biopsy included into the study. History of obesity and diet, anthropometric measurements, physical examination findings, laboratory findings of all patients were determined. And also pathological findings of liver biopsy patients examined. Patients with fatty involvement, degeneration and inflammation were diagnosed as NASH. The difference in findings were tested between the NASH and non-NASH patients.

Results; 15 of patients were male. Mean; age at admission were 13.92 years, weight were 82.92 kg, height were 162.06 cm, weight for height were %168.3, body mass index were 31.7, obesity duration were 7.48 years. All the patients were eating fast food at least one per week, mean fast food use frequency were 2.8 per week, duration of TV watching 5.1 hours per day, three days diet includes 2157 Kkal per day. All the patients were admitted with the complaint of obesity. All the patients' BMI were above 95th percentile. All the patients were morbid obese adolescents.

Liver biopsy was done in 14 patients. 4 of them (28.5%) were diagnosed as NASH and 10 were fatty liver. The patients in the NASH group were eating more fast food than fatty liver group (4.5 ± 1.0 and 2.5 ± 2.4 per week respectively, $p=0.473$), were using more

energy (2377.5 ± 159.0 and 2144.8 ± 320.0 Kkal perday, respectively, $p=0.097$). ALT and CRP level of NASH and fatty liver group were 46.5 ± 24.9 vs 21.1 ± 6.2 U/L, $p=0.054$, 6.57 ± 4.5 vs 4.9 ± 4.3 mg/dL, $p=0.604$, respectively. The difference were insignificant due to small number of patient groups. But there were two NASH patients with normal ALT levels. Although there were insulin resistance according to Quick index in all patients, acanthosis nigricans was detected in one patient in NASH group. There were hepatomegaly in all patients at abdominal USG, 'grade I' in 20 patients, 'grade II' in 9 patients and 'grade III' in one patient.

As a result; since it's found that the hepatic inflammation process may be started at morbid obese adolescents with insulin resistance and ALT levels may not be reflecting this process new parameters may be needed in order to detect which patients are candidates of liver biopsy. The findings of this study supporting the need of liver biopsy in morbid obese adolescents with insulin resistance, high ALT and CRP. There is a need for studies with larger numbers of patients in order to decide whether the ALT, CRP and Quick insulin resistance index is reflecting the liver inflammation and hepatic derangement in morbid obese adolescents.

Key words: morbid obesity, nonalcoholic fatty liver, nonalcoholic steatohepatitis, adolescent, pathology

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alkole bağılı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (non-alcoholic fatty liver disease-NAFLD) histopatolojik olarak alkole bağılı karaciğer hasarına benzeyen, ancak alkol kullanmayan kişilerde gelişen metabolik karaciğer hastalığıdır (1). Çocuklarda ilk kez 1983'te tanımlanan NAFLD vakalarının tamamına yakını obesiteye ikincil olarak gelişmektedir (2-4). NAFLD karaciğerde basit yağlanmadan, steatohepatit (NASH) ve fibrozis-siroza dek ilerleyen bir sürecin tümünü tanımlar (1,3,5). Son yıllarda yapılan çalışmalar tüm dünyada çocuklarda obesite sıklığının yıllar içinde büyük hızla katlanarak epidemiy boyutunda arttığını göstermektedir (1,4-17). Bu artışta aile ve çocuğun beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler ile hareketsiz yaşam tarzı başta olmak üzere çevresel faktörler büyük rol oynamaktadır (18-27). Obesitenin neden olduğu bir çok komplikasyona ek olarak, yakın gelecekte NAFLD'nın karaciğere bağılı morbidite ve mortalite nedenleri arasında ilk sırada yer alacağı bildirilmektedir (1,4,5,16,28,29). Amerika'da 6-19 yaş arasındaki çocuklarda obesite sıklığının %15'e çıktığı ayrıca "fazla kilolu" çocukların da %30 oranında (NAFLD sıklığının %20, NASH sıklığının ise %2-3 düzeyinde) olduğu tahmin edilmektedir (7-27). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ultrasonografi ile belirlenen NAFLD sıklığının %11.8 olduğu bildirilmiştir (16). Erişkin çalışmalarında yağlı karaciğerin benign bir durum olduğu, ancak NASH gelişen hastalarda %25 oranında siroz gelişebileceği ve bu vakaların %10 kadarının kaybedildiği bildirilmiştir (5,30). Pediatrik yaş grubunun incelendiği yayınlarda ise çocuklardaki obesite ve NAFLD tanısının atlandığı, NASH tablosunun erişkinlere oranla daha hızlı geliştiği ve NASH gelişenlerin de siroza erişkinlerden daha hızlı ilerlediği saptanmıştır (31-33).

Çocukluk çağından itibaren başlayan obesitenin erişkin yaşdaki NAFLD'ye ve siroza temel teşkil edebilmesi nedeniyle çocuklar ve erişkinlerde NAFLD patogenezini

aydınlatılması büyük önem kazanmıştır (34-39). Günümüzde NAFLD tanısı, aminotransferaz yüksekliğinin başka bir nedene bağlı olmadığı belirlenen hastalarda düşünülmektedir, ancak tüm NAFLD hastalarında aminotransferaz düzeyleri yükselmeyebileceğinden bu yöntemle bazı hastaların tanısı atlanmakta ve bu hastalar çok ileri safhada komplikasyonlar ile kliniğe başvurmaktadır (40).

Bu çalışmada kronik karaciğer hastalığı şüphesi ile karaciğer biyopsisi yapılması planlanmış morbid obes adölesanlarda klinik ve patolojik bulguların incelenerek NAFLD'in erken dönemindeki değişikliklerin belirlenmesi ve NAFLD'in ileri evresi olan nonalkolik steatohepatit (NASH) patogenez basamaklarına ışık tutulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Çocuklarda büyük oranda obesiteye bağlı gelişen alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (non-alcoholic fatty liver disease-NAFLD) prevalansının arttığı, kronik karaciğer hastalığının en sık nedenlerinden biri haline geldiği tahmin edilmektedir (41-44). Bu artışta temel neden obesite sıklığındaki artıştır (41-45).

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı alkol almayan bireylerde gelişen ve karaciğerde izole steatozdan ağır steatohepatite (NASH) ve siroza kadar değişen bir histolojik yelpazeyi içeren metabolik bir sendromdur (1-3). Nonalkolik yağlı karaciğer geri dönüşüm olasılığı olan ve benign bir durumken, steatohepatit NAFLD'ın en şiddetli formu olarak kabul edilir (1-3). Bu yüzden steatohepatit gelişmesi öncesinde bu riski öngörebilecek testler çok değerlidir.

2.1. Epidemiyoloji ve Patogenez

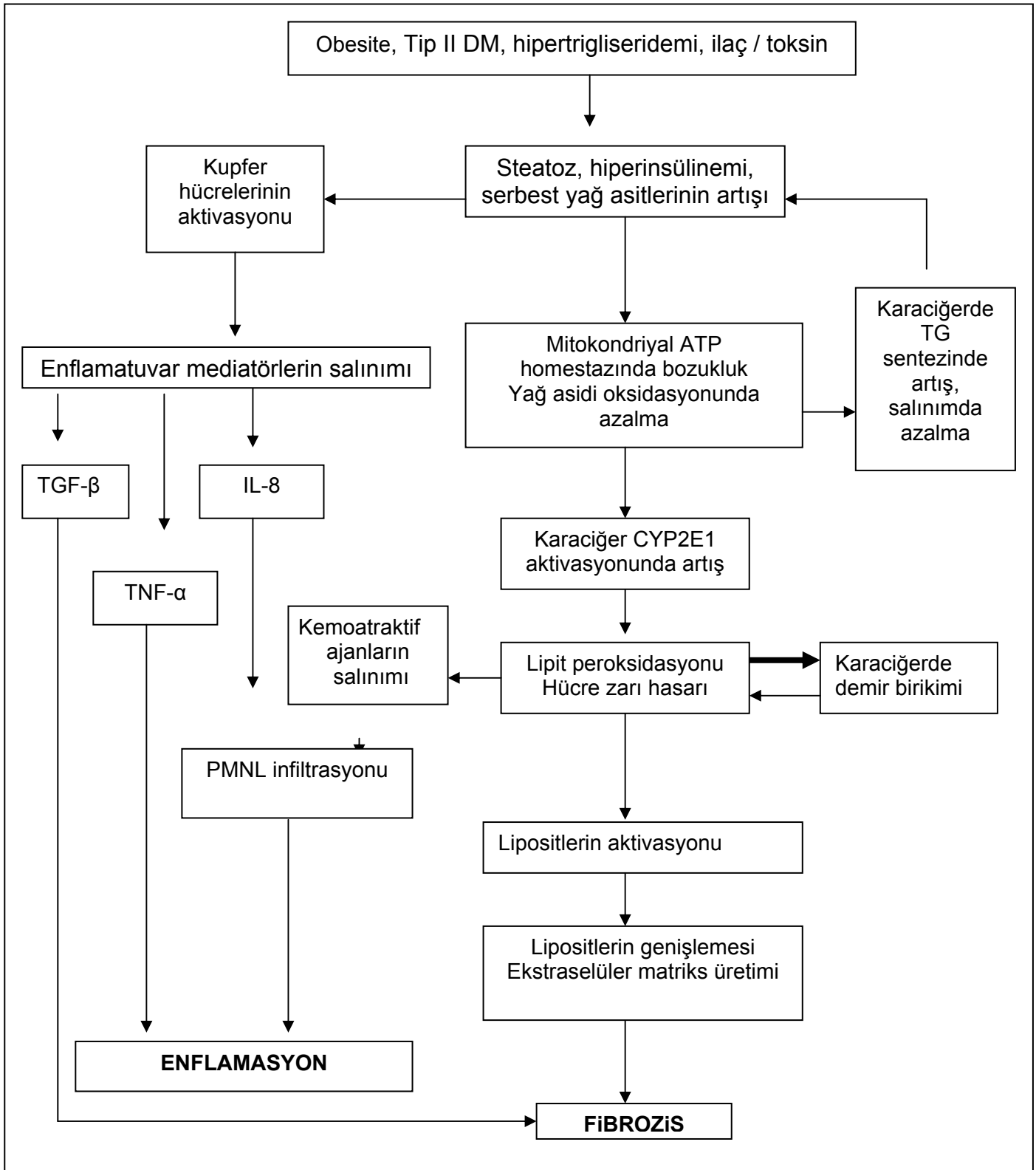
Son yıllarda NAFLD gittikçe artan sıklıkta tanımlanmaya ve bu hastalığa sekonder gelişen siroz hastalığı karaciğer transplantasyonu için önemli bir endikasyon oluşturmaya başlamıştır (31,36,46).

Tüm dünya ülkelerinde çocuklarda obesite sıklığı hızla artmaktadır (3,47). Amerika ve Brezilya'da her yıl çocuk toplumunun %0.5'i aşırı kilolu hale gelirken; Avrupa, Kanada ve Avustralya'da bu rakamın %1 olduğu bildirilmektedir (41). İngiltere'deki bir araştırmada 6 ve 15 yaşındaki çocuklarda sırasıyla %10 ve %17 oranında obesite saptanmıştır (48). Kanada'da 1996'da yapılan bir ülke taramasında erkek çocukların %35.4'ünün fazla kilolu, %16.6'sının ise obes olduğu belirlenmiştir (13). Amerikan toplumunun %20'sinin obes olduğu ve bunların da %23'ünde karaciğerde yağlanma olduğu bildirilmektedir (3). Benzer şekilde, Amerikan erişkinlerini içeren bir araştırmada bireylerin %8'inin karaciğer

enzimlerinin yüksek olduğu ve bu yüksekliklerin tamamına yakınının NAFLD'ye bağlı olduğu bildirilmiştir (39). Erişkin obes hastaların incelendiği bir araştırmada ise, %69.5'inde NASH bulgularının saptandığı, bunlardan %41'inde ise ciddi fibrozis geliştiği bildirilmiştir (49).

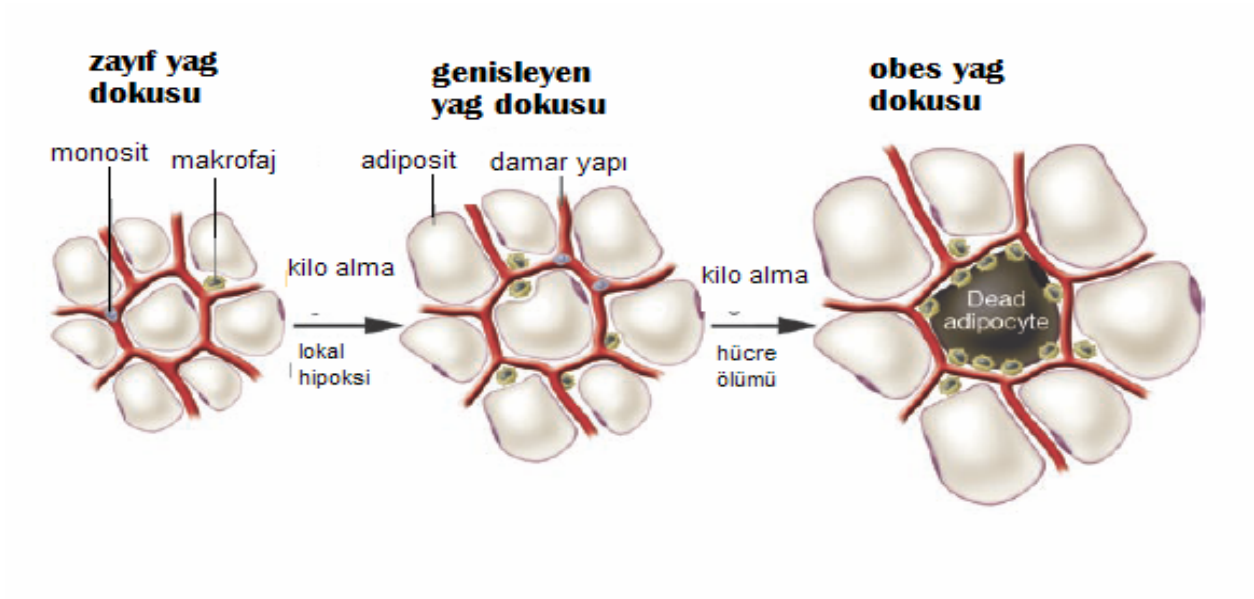
Obesite ve yağlı karaciğer gelişimi ile ilgili çocukluk yaş grubunda yapılan çalışmalar artmaktadır. Karaciğer hastalığının taranması amacıyla karaciğer enzimlerinin kullanıldığı bir araştırmada, enzimlerinde yükselme olan adölesanların %60-80'inin obes olduğu belirlenmiştir (50). Japonya'da ultrasonografik yöntemle test edilen 4-12 yaş arasındaki 810 çocuğun %2.4'ünde karaciğerde yağlanma saptanmıştır (51). Türkiye'deki sıklık konusunda henüz ayrıntılı araştırmalar bulunmamaktadır. Bilim Dalı'mızda yapılmış olan bir çalışmada obes çocuklarda USG ile tespit edilen yağlı karaciğer sıklığı %11.8 bulunmuştur. Vücut kütle indeksi arttıkça yağlı karaciğer görülme oranının arttığı da bu çalışmada tespit edilmiştir. (16).

NAFLD ve NASH patogenezi halen açıklığa kavuşmuş değildir (1,3). Hücresel düzeyde gelişen değişikliklere dair birçok hipotez geliştirilmiştir. Hastalığın başlangıcında yağlanmanın ilk sırada geliştiği, yağlanmaya lokal hipoksinin eşlik ettiği ve ardından oksidatif stresin etkisiyle enflamasyon ve steatohepatitin geliştiği ileri sürülmektedir. Şekil 1 ve 2'de bu karmaşık patogenezi özetlenmeye çalışılmıştır (3,30).



Şekil 1. NAFLD patogenezi (30 numaralı kaynaktan alınmıştır). TGF-β : Transforming growth

faktör, TNF-α : Tümör nekroz faktör, IL-8 : İnterlökin 8, PMNL : Polimorfonükleer lökosit



Şekil 2. NASH patogenezi(34 nolu kaynaktan alınmıştır)

2.2. Yağ Asitleri ve NAFLD

Aşırı miktarda yağ asidi girişinin nedeni uzun süreli aşırı oral alımdır. Aşırı miktarda yağ asidi girişi veya yağ asitlerinin uygun şekilde metabolize edilemeyişi durumunda hepatositlerde yağ birikimi (steatoz) olmaktadır (43). Yüksek düzeydeki serbest yağ asitlerine ek olarak insülin ve glukoz karaciğerde hepatik trigliserid sentezinde anahtar rol oynayan CYP2E-1 enzimini aktive eder. Bu enzimin temel fonksiyonu asetil KoA karboksilaz, yağ asit sentaz, asetil koA sentetaz, gliserol-3-fosfat açıltransferaz ve stearoyl-KoA desaturaz-1 (SCID-1) isimli lipojenik enzimleri stimüle etmektir (52). CYP2E-1 enzimi trigliserid sentezinde kullanılan doymamış tek zincirli yağ asitlerinin sentezini katalizler (53). Sonuçta birikmiş olan yağ asitleri ya direkt olarak hepatosit hasarı ile ya da lipid peroksidasyonu yaparak karaciğer hasarına neden olurlar. Direkt hepatosit hasarı membranın parçalanması (deterjan etki), Na/K ATPaz inhibisyonu, intrasellüler kalsiyum homeostazının bozulması, apoptoz ve hücre nekrozuna kadar ilerleyebilen mitokondriyal hasara neden olur (43). Ayrıca hepatositlerde biriken yağ, hücreyi oksidatif stresin etkisiyle normalden fazla üretilen tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin 8 ve endotoksinler gibi maddelere karşı daha hassas hale getirebilir (54). Lipit peroksidasyon ürünleri de hepatik makrofajlar olan “stellate” hücrelerini ve nötrofilleri de aktive ederek proenflamatuvar sitokinlerin üretimini artırırlar (54). Bu sitokinlerin net etkisi de enflamasyonsürecini başlatmaktır. Böylece tablo steatohepatite ilerlemiş olur. Steatohepatit sonrası hücre hasarı, fibrotik doku oluşumu ve ardından bu dokunun yaygınlaşmasıyla siroz gelişir (49,54).

2.3. İnsülin Rezistansı ve NAFLD

Kronik karaciğer hastalığında hiperinsülinemi görülmesi beklenen bulgulardandır. Bu hastalarda insülin düzeyinin yüksek olmasının nedeni hepatik insülin yıkımının

azalması ve pankreastan aşırı miktarda insülin salgılanmasıdır. Serumda fazla miktarda bulunan insülin nedeniyle perifer dokularda lipoliz artmakta ve kan lipit düzeyi de yükselmektedir (55). Ancak insülin düzeyi yüksek olmakla birlikte insüline karşı karaciğerde reseptör düzeyinde bir dirençten bahsedilmektedir (55). İnsülin rezistansı gelişmesi karaciğerin yağlanması için ilk adımı atarken serbest oksijen radikallerinin salınması, CYP2E1'in indüksiyonu ve artmış hidrojen peroksit salınımıyla gelişen oksidatif stres ikinci adıma neden olur (55). Her iki adımın lipit peroksidasyonunu arttırarak kollajen üretimi, fibrozis ve siroza gidişe neden olduğu düşünülmektedir. Obesite süresi uzun, yağlanma ve enflamasyonsüreci başlamış olan hastalarda fibrozisin daha fazla gözlenmesi bu düşüncüyü desteklemektedir (49).

Yaşları 6 ile 15 arasında değişen 228 çocuğu içeren bir araştırmada hiperinsülineminin yağlı karaciğer gelişmesine olan katkısının, kan şekeri, serum lipitleri ve antropometrik parametrelere oranla daha fazla olduğu saptanmıştır (56).

2.4. Leptin ve NAFLD

Leptin ile obesitenin ilişkisi; leptin eksikliği, leptin reseptör eksikliği veya leptin reseptörlerini kullanan sinyal sisteminin eksikliği şeklinde olabilir. Karaciğer inflamasyonu ve fibrozis gelişiminde leptinin rolünün olduğu düşünülmekle birlikte bu konuda yapılan bir çalışmada leptin düzeyi ile hepatik steatoz arasında ilişki saptanamamıştır (57-58).

2.5. Tip II Diabetes Mellitus (DM) ve NASH

Erişkinlerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda NAFLD hastalarının %21-45'inde DM gözleendiği bildirilmiştir (38,59). Başka bir çalışmada da DM tanısı ile izlenen ve

ultrasonografik olarak yağlı karaciğeri saptanan 49 erişkin hastadan biyopsi yapılan 32'sinin tümünde NAFLD saptanmıştır (38). Bu hastaların %87.5'inde patoloji NASH ile uyumlu bulunmuştur (38). Ciddi obesitesi olan hastaların %42'sinde karaciğerde fibrozis saptanmıştır. DM olup obes olmayan hastalarda bu oranın %21 olması obesitenin diabete ek bir etken olarak karaciğerdeki hasarı arttırdığını göstermiştir (38).

İyi kontrollü olmayan DM hastalarında gelişen yoğun lipit yıkımı büyük miktardaki serbest yağ asitlerinin dolaşıma katılarak karaciğere ulaşmasına ve burada aşırı trigliserid sentezi sonucunda karaciğerde yağlanma olmasına neden olur. Ayrıca potansiyel olarak sitotoksik oldukları bilinen serbest yağ asitleri, lizozomal fragilite artışı, enzim aktivitelerinde azalma ve membran bütünlüğünde bozulmalara neden olur (59).

Erişkinlerde yapılan bir çalışmada DM hastalarında son dönem karaciğer yetmezliğine bağlı mortalitenin kardiovasküler komplikasyonlara bağlı mortaliteden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (60). Obesite sıklığındaki artışa bağlı olarak DM sıklığının da artacağı tahmin edilmektedir (61). Buna göre karaciğer yetmezliğine bağlı mortalitede de artış olacaktır. Obesitenin önlenmesi veya erken dönemde tedavi edilmesi bu komplikasyonların ortaya çıkmasına engel olmak için en etkili önlem gibi görünmektedir.

2.6. Hikaye

Erişkinlerde obesite, diabet, ileri yaş ve serum lipit anormalikleri NAFLD ile ilişkili bulunan faktörlerdir (Tablo I). Bu faktörlerin çocuklarda NAFLD gelişimi üzerine olan etkisi henüz net olarak belirlenmemiştir.

Tablo I. NAFLD ile ilişkili durumlar

Nutrisyonel bozukluklar	Obesite
	Total parenteral beslenme
	Hızlı kilo kaybı
	DM
	Hipertrigliseridemi
Metabolik hastalıklar	Hipo / abetalipoproteinemi, Galaktozemi
İlaçlar	Sentetik östrojenler, kortikosteroid, amiodaron, metotreksat, pekheksilin, diltiazem, nifedipin, L-asparajinaz, tetrasiklin, valproik asit, warfarin, klorokin, azaserin, bleomisin, puromisin, tamoksifen
Cerrahi	Jejunioleal by-pass, gastropeksi, ciddi kısa barsak eksizyonu, biliopankreatik diversiyon
Meslek hastalıkları	Hidrokarbonlara maruz kalma

Erişkin çalışmaları yanında çocuklarda yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre obesite, tip II DM ve insülin rezistansının NAFLD gelişimi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (4,56,62-64).

2.7. Belirti ve Bulgular

Alkolik hepatitli hastaların aksine bu hastalar çoğunlukla asemptomatiktirler. En sık görülen belirtiler halsizlik ve güçsüzlük gibi spesifik olmayan bulgulardır (1,2). Sağ üst kadranda ağrısı ve karın şişliği daha nadir olan belirtilerdir (1,3).

Hastaların %75'inde hepatomegali gelişir ancak obesite nedeniyle karaciğer büyümesinin tespit edilmesi güçtür (2-3). Pratisyen hekim ve pediatristlerin katıldığı bir araştırmada bu hekimlerin obes çocuklarda fizik incelemede hepatomegaliyi saptama

oranının %1.4 olduğu belirlenmiştir (46). Hepatomegali NAFLD için önemli bir ipucu olmasına rağmen, bu bulgunun atlanması NAFLD hastalarının atlanmasına neden olmaktadır (46).

Akantozis nigrikans boyun, aksilla, inguinal bölge ve fleksural bölgelerde lokalize olan cilt keratin tabakasındaki koyulaşmadır (65). Bu maküler lezyon hastaların %19-33'ünde belirlenir (1-4,66). İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) için reseptör barındıran cilt hücrelerinin hiperplazisine bağlı olduğu ve bazı etnik grup ve ırklarda insülin rezistansı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (1-4,65).

Karaciğer hastalığının ilerlemesi durumunda mental, fiziksel ve sosyal fonksiyonlarda bozulmalar gözlenebilir. Kronik karaciğer hastalığının bulguları olan ikter, asit, ensefalopati, palmar eritem ve spider nevüsler siroz gelişmiş olan hastalarda gözlenebilir ancak nadirdir. NAFLD hastalarında tanı anında hastaların %25'inde splenomegali bulunabileceği bildirilmiştir (3).

2.8. Laboratuvar Bulguları

2.8.1. Serum Biyokimyası

NAFLD tanısı genellikle tesadüfen bakılan karaciğer fonksiyon testlerindeki bozukluk nedeniyle gündeme gelir (3). NAFLD hastalığının seyrinde alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz enzimlerinde çoğunlukla hafif-orta düzeyde en fazla normalin beş katına kadar olan bir yükselme gözlenir (3). Serum alkalin fosfataz ve bilirübin düzeyleri genellikle normal olmakla birlikte iki katına kadar yükselebilir. NAFLD hastalarının AST / ALT oranları genellikle 1'den küçük olurken alkolik nedenli hepatitlerde bu oran genellikle 1'den büyüktür (3).

Aminotransferaz yüksekliği karaciğer hücrelerindeki hasarı gösteren bir parametredir. NAFLD hastalarında karaciğer hücrelerinde hasarlanma olduğundan bu enzimlerin yükselmesi beklenir. Ancak aminotransferaz yüksekliği olmadan da NAFLD hastalığının tüm dereceleri gelişebilir. Obes bir hastada aminotransferazların yüksek olmaması NAFLD tanısını ekarte ettirmemektedir (40).

Obes çocuklarda ALT ve AST değerlerinin karaciğerdeki yağlanma ve fibrozisi tam olarak yansıtmadığı yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (39,40). Aminotransferaz düzeyleri dışında bu patolojileri belirlemek için yeni parametreler veya skortlama sistemlerine gereksinim vardır.

2.8.2. Abdominal Ultrasonografi (USG)

Karaciğerde yağlanma ultrasonografide parlak bir ekojenite olarak gözlenir (67). Ayrıca yağlanma ultrasonik dalgaların doku içinde ilerlerken normalden daha fazla azalmasına neden olur ve karaciğerin arka bölümünde bir karanlık alan oluşmasına ve diafragmanın netliğinin kaybolmasına yol açar (67). Üçüncü bir bulgu da intrahepatik damarların yapılanmasının detaylarının izlenememesidir. Karaciğerde fibrozis olması da ekojenitenin artışına neden olmakla birlikte fibrozisin yağ dokusuna göre daha az dalga atenüasyonuna neden olduğu, daha kaba bir ekojenite görüntüsü verdiği ve portal venlerin fibrotik bölgelerde daha belirginleştiiği bildirilmiştir (67). Ultrasonografideki yağlanma skoru ile patolojik bulguların yüksek korelasyonu bildirilmekle beraber yağlı karaciğerin kesin tanısı için geçerli olan bir yöntem geliştirilememiştir (67). Ultrasonografinin yağlı karaciğeri belirlemedeki sensitivitesi %82-90 düzeyinde iken karaciğerdeki yağlanma %10'un üzerine çıktığında bu oran %100'e yükselmektedir (68).

Ultrasonografi basit yağlanmayı NASH tablosundan ayırt edemediğinden bu ayırımın önemli olduğu ilaç-tedavi denemeleri gibi durumlarda karaciğer biyopsisi yapılması gereklidir (69).

2.8.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Karaciğerde biriken yağ dokusu normale oranla daha az ışının geçişine izin verdiğinden yağlı karaciğer hastalığında karaciğer dansitesi dalağa oranla daha düşüktür (67). Yapılan çalışmalarda karaciğer tomografisindeki dansite ile karaciğerdeki yağlanmanın korele olduğu gösterilmekle birlikte bu çalışmaların çok dikkatle yapılması gerektiği belirtilmiş, ayrıca tomografideki dansite ile fibrozis skorunun korele olmadığı da gösterilmiştir (70).

Bilgisayarlı tomografi yaygın olarak uygulanabilmekle birlikte işlem esnasında hastanın aldığı radyasyon miktarı yüksek olduğundan ve ultrasonografiye ek bir bilgi vermiyor olması nedeniyle yağlı karaciğer tanısında ve takiplerde kullanılması uygun görülmemektedir (67,68).

2.8.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Manyetik rezonans görüntülemede yağlanma T1 ağırlıklı kesitlerde yüksek sinyal yoğunluğu olarak gözlenir. Yağın MRG ile gösterilmesi spektroskopi yöntemi ile daha iyi yapılabilir (32). Bu teknikle yağ dokusunun hacmi de hesaplanabilir. MRG esnasında fazla radyasyon yayılmadığından hastalarda seri çekim yapılabilir ve rutin kontrollerde kullanılabilir. Radyologlar tarafından MRG bulgularının yorumlanmasında USG ve BT'ye oranla patolojik tanı ile daha yüksek uyum olduğu da saptanmıştır (69). Ancak bu teknik

pahalıdır ve sadece kısıtlı sayıdaki merkezde uygulanabilir. Ayrıca MRG dar bir ortamda yapıldığından hastaların bu küçük alanı tolere etmesi zordur (67).

Tüm bu görüntüleme yöntemlerinden hiçbiri basit yağlanmayı enflamasyondan ayırt edebilecek özellikte değildir (67-70). Henüz karaciğer biyopsinin yerini tutabilecek invaziv olmayan bir teknik belirlenememiştir.

2.8.5. Histolojik Bulgular ve Tanıda Karaciğer Biyopsisinin Rolü

NAFLD'da kesin tanı sadece karaciğer biyopsisi yapılarak histolojik bulguların irdelenmesiyle konulabilir (67). Karakteristik tablo steatoz, inflamasyon, dejenerasyon ile birlikte fibrozisin izlenmesidir. İnvaziv bir yöntem olması dolayısıyla NAFLD şüphesi olan tüm hastalarda karaciğer biyopsisi yapılması halen tartışılmakla birlikte, biyopsi yapılan hastalarda karaciğerdeki yağlanmanın düzeyinin belirlenmesinin yanında enflamasyonun ve fibrozisin derecesi de belirlenebilmektedir (Tablo II). Bu bulgular hastanın tedavisinin planlanmasında önemli olabilmektedir (68).

Tablo II. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının histolojik bulguları

Spektrum	Steatoz → Steatohepatit → Fibrozisle birlikte steatohepatit → Siroz
Steatoz	Makroveziküler; hafif-ağır; öncelikle zon 3'te başlar
Steatohepatit	Enflamasyon; genellikle hafif, lobüler ve mikst (mononükleer / nötrofilik)
	Hepatosit dejenerasyonu: balonlaşma ve Mallory cisimciği
Fibrozis	Öncelikle perisellüler daha sonra köprüleşme
Siroz	10 yıllık süreç içinde % 25'e varan oranda gelişir

Sadece klinik bulgular veya görüntüleme yöntemleri ile NASH tablosunun basit yağlanmadan ayırt edilmesi mümkün değildir (68). Ayrıca aminotransferaz düzeyleri ile enflamasyonun ciddiyeti de paralellik göstermemektedir (40). Sadece yağlanması olup yükselmiş karaciğer enzimleri ile gelen hastalar olabileceği gibi, karaciğer enzimleri normal olan steatohepatit hastaları da olabilir (40). NAFLD tanısının konması için hastanın alkol almıyor olması ayrıca viral, metabolik, otoimmün nedenler ve hemakromatozis gibi diğer hepatosteatoz yapan karaciğer hastalıklarının ekarte edilmiş olması gereklidir (1-4). Bu yüzden bu hastalarda hikaye alınırken alkol kullanımı dikkatle sorgulanmalı ve diğer hastalıklara ait tetkikler yapılmalıdır.

Karaciğer biyopsisi yapılması durumunda tedavi edilebilir diğer karaciğer hastalığı nedenleri ekarte edilmekte, basit yağlanma steatohepatit tablosundan ayırt edilebilmekte, fibrozis varsa derecesi belirlenmekte ve uzun süreli prognoz hakkında bilgi sahibi olunabilmekte, ilaç başlanması durumunda kontrol biyopsi yapılarak ilaca verilen cevap belirlenebilmektedir (71). NAFLD'nın genellikle iyi prognozlu olması, kesin bir tedavinin henüz bulunmamış olması ve karaciğer biyopsisinin risk ve maliyeti nedeniyle biyopsi yapılmaması görüşünü savunanlar da mevcuttur. Bu gruptaki araştırmacılar tarafından karaciğer biyopsisi yapılacaksa da, bu işlemin üçüncü derece merkezlerde yapılmasının uygun olacağı belirtilmektedir (71).

Karaciğer biyopsisinin yapılamaması durumunda fibrozis olup olmadığını öngörebilecek kriterlerin değerlendirilmesi uygun olacaktır. Ancak bu kriterlerin de daha önceden yapılmış çalışmalarla kanıtlanmış olması gereklidir. Bu çalışmada temel amaçlardan biri henüz karaciğer fonksiyonları belirgin oranda bozulmamış olan obes hastaların incelenmesiyle NAFLD'yi erken dönemde yansıtabilecek parametrelerin belirlenmesine yardımcı olmak ve risk faktörlerinin irdelenmesine çalışmaktır.

2.9. Tedavi

NAFLD progresif olarak hepatik fibrozis ve siroza kadar ilerleyebildiği ve prevalansı hızlı şekilde arttığı için tedavi protokollerinin hızla geliştirilmesi gereklidir. Ancak tedavi metotlarından üstünlüğü saptanmış olan ve etkisi kesin olarak belirlenen bir tedavi bulunamamıştır. Bugün için temel olarak risk faktörlerinin düzeltilmesi veya engellenmesi (yağ asitlerinin karaciğere ulaşmasının engellenmesi, insülin rezistansının azaltılması ve karaciğeri koruyucu olduğu bilinen ilaçların kullanılması) bulunmaktadır (1,2) (Tablo III).

2.10. Prognoz

Özellikle hepatosteatozun uzun süreli olduğu ve obesitenin morbid düzeye ulaştığı vakalarda NAFLD'ye bağlı fibrozis ve siroz riski yükselmektedir. Bu gruptaki hastalarda prognoz kötüdür. Nedeni belirlenemeyen sirozların %20-25 kadarının NAFLD'ye bağlı olduğu ve bu vakaların yaklaşık %10'unun kaybedildiği gösterilmiştir (30,72).

Tablo III. NAFLD tedavi seçenekleri

Progresif kilo verme	Gastrointestinal kaynaklı endotokseminin tedavisi
Egzersiz programı	Antibiyotikler ve laktobasillus
Hipergliseminin kontrolü	Sitokin profillerinin düzeltilmesi
Hiperlipideminin tedavisi	Enflamatuvar / fibrojenik sitokinlerin temizlenmesi
Hiperinsülineminin tedavisi	Anti-TNF antikorlar
İnsülin sensitivitesini arttıran ilaçlar	TNF-reseptör antagonistleri
Leptin, thiazolidinedionlar	Antienflamatuvar / antifibrojenik sitokinlerin üretiminin arttırılması
Lipid düşürücü ilaçlar	CYP2E1 enzim aktivitesinin azaltılması
Fibratlar, HMG CoA redüktaz inhibitörleri (statinler)	Tamoksifenin neden olduğu steatohepatitte bezofibrat
Karaciğerdeki demirin azaltılması	Jejunoileal bypass'ın önlenmesi
Antioksidan ve sitoprotektif ajanlar	Genel öneriler
Karnitin	Alkol, hepatotoksik ilaç ve toksinlerin alınmaması
N-asetilsistein	Hepatit A ve B'ye karşı aşılama
Propiltiourasil	Flebotomi
S-adenosilmetionin	Karaciğer transplantasyonu
Selenyum	
Silimarin	
VitaminE	
Ursodeoksikolik asit	
Kolin ve fosfolipitler	
Betain, kolin, linoloil fosfotidilkolin	

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji, Beslenme-Metabolizma Bilim Dalı'na Ocak 2004 - Aralık 2004 tarihleri arasında kilo fazlalığı nedeniyle başvuran hastalardan altı ay veya daha uzun süredir sebat eden hepatomegali ve / veya alanin aminotransferaz yüksekliği etyolojisinin araştırılması için karaciğer biyopsisi yapılması planlanmış olan 30 morbid obes adolesan alındı. Çalışmaya alınan hastaların ailelerinden bilgilendirilmiş onam alındı. Hastaların öykü, fizik inceleme bulguları, antropometrik değerlendirme ve karaciğer histolojik incelemeleri kaydedildi. Tüm hastalardan rutin alınan öyküye ek olarak üç günlük ve üç haftalık diyet listeleri de istendi. Diyet listelerinin kalori içerikleri hesaplandı. Diyet listesinde yer alan ve özellikle ev dışında ticari ortamlarda (hamburgerci, restoran gibi) tüketilen hamburger, tost gibi ürünler "fast food" olarak değerlendirildi ve çocukların bir haftalık süreçte bu ürünlerden ne kadar tükettikleri belirlendi.

3.1. Dışlama kriterleri

Değerlendirmeye enfeksiyöz, metabolik, otoimmün karaciğer hastalığı, abetalipoproteinemi, kısa barsak sendromu tanısı olan, jejunioileal by-pass, gastropaksi operasyonu geçiren, çevresel toksinlerle (hidrokarbonlar gibi) teması olan, ilaç ve alkol alım öyküsü olan çocuklar alınmadı. Ayrıca, fizik incelemesinde enfeksiyon bulguları olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Antropometrik değerlendirme

Hastaların vücut ağırlıkları 0.1 kg hassasiyete sahip, kalibre edilmiş tartı ile iki kez ölçüldü ve iki ölçümün ortalaması alındı. Boy ölçümü 0.1 cm hassasiyete sahip olan stadiometre ile standart metotlara uygun olarak iki kez ölçüldü ve iki ölçümün ortalaması

alındı. Ağırlık ve boy ölçümleri aynı pediatri hekimi tarafından yapıldı. Tüm hastaların vücut kütle indeksi (vücut ağırlığı [kg]/ boy [m]²) hesaplandı. Vücut kütle indeksi aynı yaş ve cins için uygun olan persentil cetveli ile karşılaştırıldı ve vücut kütle indeksi 95 persentil ve üzerinde olan çocuklar obes olarak kabul edildi (73-75). Benzer şekilde tüm hastaların boya göre ağırlığı (hastanın ağırlığının, boyunun 50 persentile uyan standart ağırlığa oranlanması) hesaplandı. Boya göre vücut ağırlığı %140'ın üzerinde olanlar morbid obes olarak kabul edildi (74).

3.3. Laboratuvar incelemeleri

Tüm hastaların tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT), glukoz, ALT, AST, gama glutamil transferaz (GGT), alkalin fosfataz (ALP), total bilirübin, total protein, albümin, trigliserid (TG), total kolesterol (T-KOL), yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K), düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-K), tiroid stimulan hormon (TSH), insülin düzeyi ölçümleri yapıldı. Laboratuvar değerlerinin normal değerleri için alınan referans aralıkları: hemoglobin 12-18 yaş arası erkekler için 13-16 g/dL, kızlar için 12-16 g/dL, C-reaktif protein değeri mg/L olarak; 5-14 yaş erkekler 0.17-1.07, kızlar 0.17-1.1, 15-28 yaş erkekler 0.31-1.8, kızlar 0.2-1.9, PT 11-15 sn, PTT 25-35 sn, glukoz 60-100 mg/dL, ALT 1-45 U/L, AST 5-45 U/L, GGT 5-24 U/L, ALP 12-13 yaş erkekler ve kızlar için sırasıyla; 200-495 U/L, 105-420 U/L, 14-15 yaş erkekler ve kızlar için U/L olarak sırasıyla; 130-525, 70-230, 16-19 yaş erkek ve kızlar için sırasıyla; 65-260, 50-130, total bilirübin 0.1-1.2 mg/dL, total protein 6.6-8.2 g/dL, TG 12-15 yaş erkekler ve kızlar için mg/dL olarak sırasıyla; 36-138, 41-138, 16-19 yaş erkekler ve kızlar için mg/dL olarak sırasıyla; 40-163 ve 40-128 mg/dL, T-KOL 10-14 yaş erkekler için 130-204 mg/dL, kızlar için 124-217 mg/dL, 15-19 yaş erkekler için 114-198 mg/dL, kızlar için 125-212 mg/dL, HDL-K mg/dL

olarak 1-13 yaş için 35-84,14-19 yaş için 35-65, LDL-K 10-19 yaş erkek ve kızlar için sırasıyla 50-170 mg/dL, TSH 1-20 yaş 0.7-6.4 µIU/mL, insülin 1-20 7-24 µIU/mL olarak alındı (76).

Tüm hastaların Quick insülin rezistans indeksi hesaplandı. Bunun için aşağıdakiler formül kullanıldı: $(1/\log(\text{insülin}) \times \log(\text{glukoz}))$. "Quick IR" değeri 0.34 ve altındaki değerler insülin rezistansı olarak kabul edildi (55).

Tüm hastalara aynı radyolog tarafından batın ultrasonografi incelemesi yapıldı.

3.4. Karaciğer biyopsisi

Karaciğer biyopsisi yapılacak hastaların ailelerinden biyopsi için izin alındı. Hastalara sedasyon anestezisi altında tru-cut (18 G) biyopsi iğnesi ile USG eşliğinde karaciğer biyopsisi yapıldı. Biyopsi preparatları formalin içinde Patoloji Anabilim Dalı'na ulaştırıldı.

Tüm biyopsi örnekleri hastaların klinik ve laboratuvar bulgularından haberdar olmayan, pediatrik örneklerde deneyimli bir patolog tarafından değerlendirildi. Yağlanma 3; enflamasyon, fibrozis ve dejenerasyon varlığı ise 4 düzey üzerinden skorlandı (75). Yağlanmanın yanısıra, enflamasyon, fibrozis ve dejenerasyonu olan hastalar NASH tanısı aldı (68). Yağlanmanın varlığı yaygınlığının ağırlığına göre: hafif (%25'in altında), orta (%25-50), ağır (%50'den fazla) olarak gruplandı.

3.5. Etik onay

Çalışmanın yapılabilmesi için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Çalışmalar Etik Kurulu'ndan 22 Haziran 2004 tarih ve 517 protokol numarası ile onay alındı.

3.6. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz SPSS for Windows 11.0 programı ile yapıldı. Değerler ortalama \pm standart sapma (minimum-maksimum) olarak verildi. Grup oranlarının karşılaştırılmasında ki-kare testi, gözlerde beklenen değerler 5'in altında ise Fischer'in kesin ki-kare testi kullanıldı. Grup ortalamalarının karşılaştırılması non-parametrik testler ile yapıldı. Bu amaçla iki grubun ortalamasının karşılaştırılması için Mann-Whitney U-testi kullanıldı. İki grup arasındaki bağıntının saptanmasında Spearman korelasyon analizi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hastaların başvuru sırasındaki yaşı ortalama 13.92 ± 1.57 yıl (minimum: 12 yıl, maksimum: 17 yıl) idi. Hastaların 15'i kız (%50) idi. Hastaların demografik özellikleri ve beslenme alışkanlıkları Tablo IV ve V'te yer almaktadır.

4.1. Öykü:

Ortalama obezite süresi 7.48 ± 3.3 yıl (minimum: 3, maksimum: 13 yıl) idi. Doğum ağırlığı 3360 ± 737 g (1600 - 4650) olarak saptandı. Hastaların ortalama obezite süresi 7.48 ± 3.3 yıl (3 - 12) idi. Hastaların tümü (%100) ortalama 5.1 ± 2.7 saat/gün (minimum: 1, maksimum: 12 saat) televizyon seyrediyordu. Hastaların tümü (%100) haftada en az 1 kez (ortalama 2.8 kez/hafta) "fast food" tüketiyordu. Hastalardan alınan üç ve yirmibir günlük diyet öyküleri ortalamaları sırasıyla 2157 ± 245 kilokalori (1780 - 2800) ve 1974 ± 197 kilokalori (1590 - 2300) idi. Hastaların 27 (%90)'sinin anne ve/veya babasında obezite mevcuttu: Hastaların 12'sinin hem anne hem de babası obes, 8'inin annesi obes, 7'sinin babası obes idi. 26 (%86.6) hastanın arkadaşlarından en az birisi obes idi (Tablo IV). Hastalarda sağ üst kadrın ağrısı, baş ağrısı, uykuda solunum problemi ve solunum durması, kalça-diz ağrısı gibi obeziteye bağlı komplikasyonlara ait semptomlar mevcut değildi.

Tablo IV. Hastaların demografik özellikleri ve beslenme alışkanlıkları

Özellik	Bulgular
	Ortalama \pm standart sapma (minimum-maksimum)
Yaş (yıl)	13.9 \pm 1.57 (12 - 17)
Cinsiyet (E / K)	15 / 15
Doğum ağırlığı (g)	3360 \pm 737 (1600 - 4650)
Obesite süresi (yıl)	7.48 \pm 3.3 (3 - 12)
TV izleme süresi (saat/gün)	5.1 \pm 2.7 (1 - 12)
“Fast food” tüketimi (kez/hafta)	2.87 \pm 2 (1 - 8)
Diyet ile alınan enerji (3 günlük diyet örneği) (Kkal/gün)	2157 \pm 245 (1780 - 2800)
Diyet ile alınan enerji (21 günlük diyet örneği) (Kkal/gün)	1974 \pm 197 (1590 - 2300)
Arkadaş grubunda obesite varlığı	26 / 30
Anne ve/veya babada obesite varlığı	27 / 30

4.2. Antropometrik bulgular ve fizik inceleme bulguları:

Başvuru sırasındaki ortalama vücut ağırlığı 82.9 \pm 16.8 kg (55.1-125), boya göre ağırlık (standart %si) %168.3 \pm 30.7 (140-171), BMI 31.7 \pm 5.7 (25.5-50) idi. Tüm hastaların BMI'i 95 persentilin üzerinde idi. Hastalarımızın tümü morbid obes adölesanlardı. Bir hastada (%7.1) akantozis nigrikans saptandı. Tüm hastalarımızda USG ile saptanan hepatomegali mevcuttu (Tablo V).

Tablo V. Hastaların antropometrik bulguları

Özellik	Bulgular
	Ortalama \pm standart sapma (minimum-maksimum)
Vücut ağırlığı (kg)	82.9 \pm 16.8 (55.1 - 125)
Boya göre ağırlık (standardın %si)	168.3 \pm 30.7 (140- 171)
Vücut kütle indeksi (BMI)	31.7 \pm 5.7 (25.5 - 50)
Hepatomegali varlığı	30 / 30
Akantozis nigrikans	1/ 30

4.3. Laboratuvar bulguları:

Tüm hastaların ortalama hemoglobin ve lökosit değerleri sırasıyla 13.4 g/dL, ve 7566 hücre/mm³ idi. Ortalama CRP değeri 6.18 mg/dL bulundu. CRP değeri bakılan 28 hastadan 12'sinde (%42.8) CRP değeri normalden yüksekti. ALT yüksekliği 3 hastada, GGT yüksekliği 5 hastada, ALP yüksekliği 8 hastada saptandı. Trigliserid yüksekliği 2 hastada ve total kolesterol yüksekliği ise 4 hastada saptandı. Hastaların laboratuvar bulguları Tablo VI'da yer almaktadır. Tüm hastalarda insülin rezistansı ve abdominal USG'de hepatomegali mevcuttu (Tablo VII). Boya göre ağırlık yüzdesi ile CRP düzeyi arasında güçlü ($r=0.763$, $p=0.002$) bir ilişki saptandı.

Tablo VI. Çalışmaya alınan hastaların temel laboratuvar bulguları

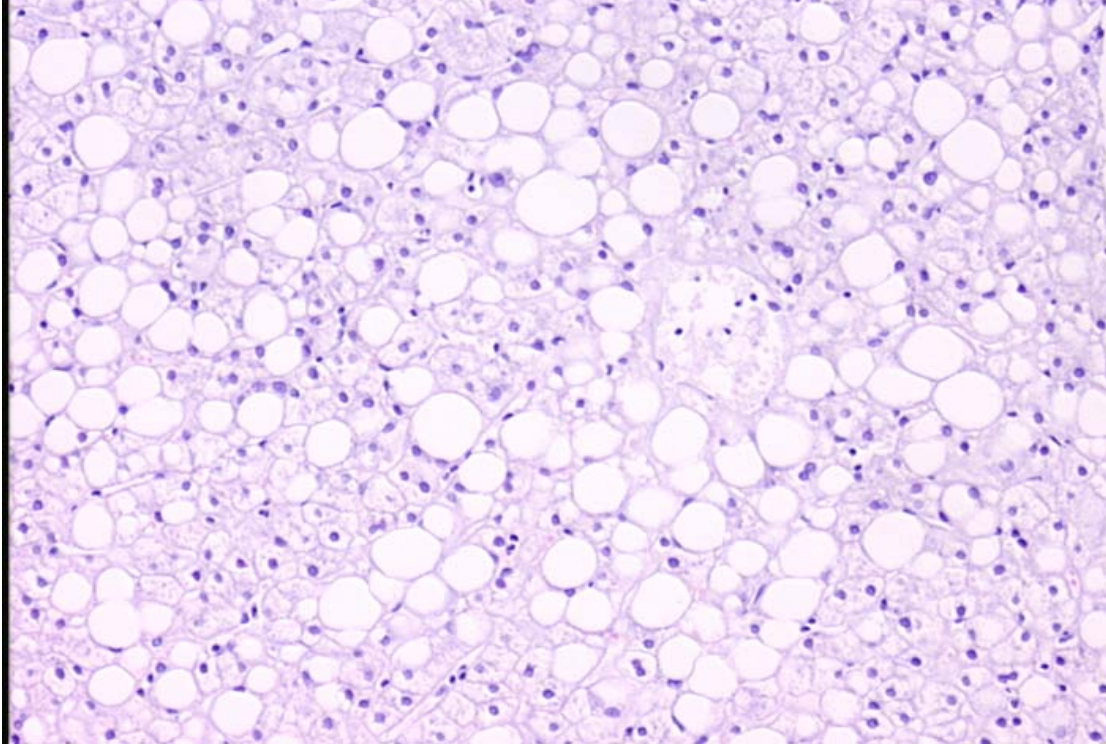
Laboratuvar parametreleri	Bulgular
Hemoglobin (g/dL)	13.4 ± 0.81 (11.9 - 15.3)
Lökosit (hücre/mm ³)	7566 ± 1601 (4800 - 11500)
CRP (mg/L)	6.18 ± 5.6 (0.41 - 20.5)
Alanin aminotransferaz (U/L)	28.5 ± 16 (12 - 76)
Aspartat aminotransferaz (U/L)	24.6 ± 11.1 (12 - 69)
Gama glutamil transferaz (U/L) (n=24)	18.2 ± 4.6 (10 - 26)
Alkalen fosfataz (U/L)	502.4 ± 232.6 (173 - 1061)
Total bilirubin (mg/dL)	0.44 ± 0.11 (0.3 - 0.7)
Total protein (g/dL)	7.5 ± 0.57 (6.8 - 8.7)
Albümin (g/dL)	4.7 ± 1.6 (4.1 - 5.3)
PT (sn)	12.7 ± 0.52 (12 - 13.6)
aPTT (sn)	29.5 ± 2.4 (25.7 - 36.1)
INR	1.0 ± 0.05 (0.95 - 1.1)
Trigliserid (mg/dL)	117.2 ± 45.9 (60 - 214)
Total kolesterol (mg/dL)	171.2 ± 33.5 (118 - 261)
HDL-kolesterol (mg/dL)	46.5 ± 12 (27 - 74)
LDL- kolesterol (mg/dL)	102.6 ± 28.4 (55 - 175)
TSH (µIU/mL)	2.77 ± 1.3 (1.14 - 6.5)
İnsülin (mIU/mL)	25 ± 28 (3.6 - 166)
İnsülin rezistans indeksi (Quick)	0.306 ± 0.02 (0.23 - 0.34)

Tablo VII. Çalışmaya alınan hastaların karaciğer ultrasonografi bulguları

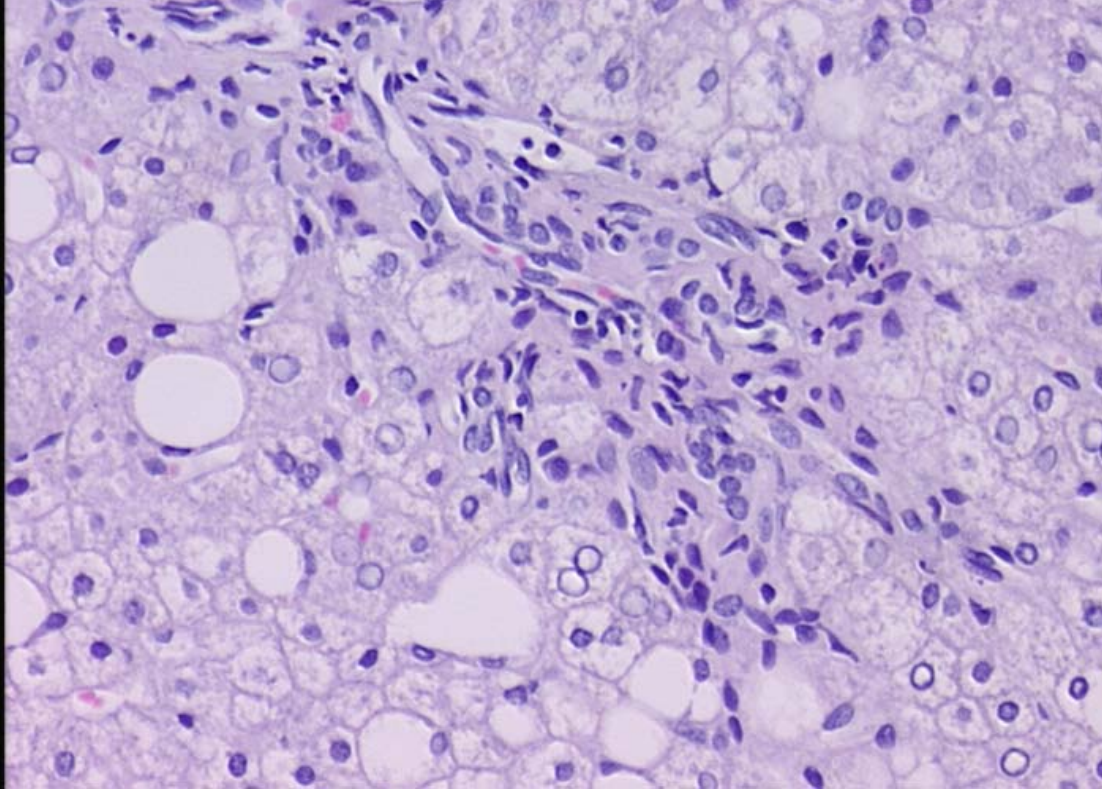
Bulgu	Hasta sayısı
USG ile karaciğerde yağlanma	30
Grade I yağlanma	20
Grade II yağlanma	9
Grade III yağlanma	1
USG'de hepatomegali	30

4.4. Karaciğer histopatolojik bulguları

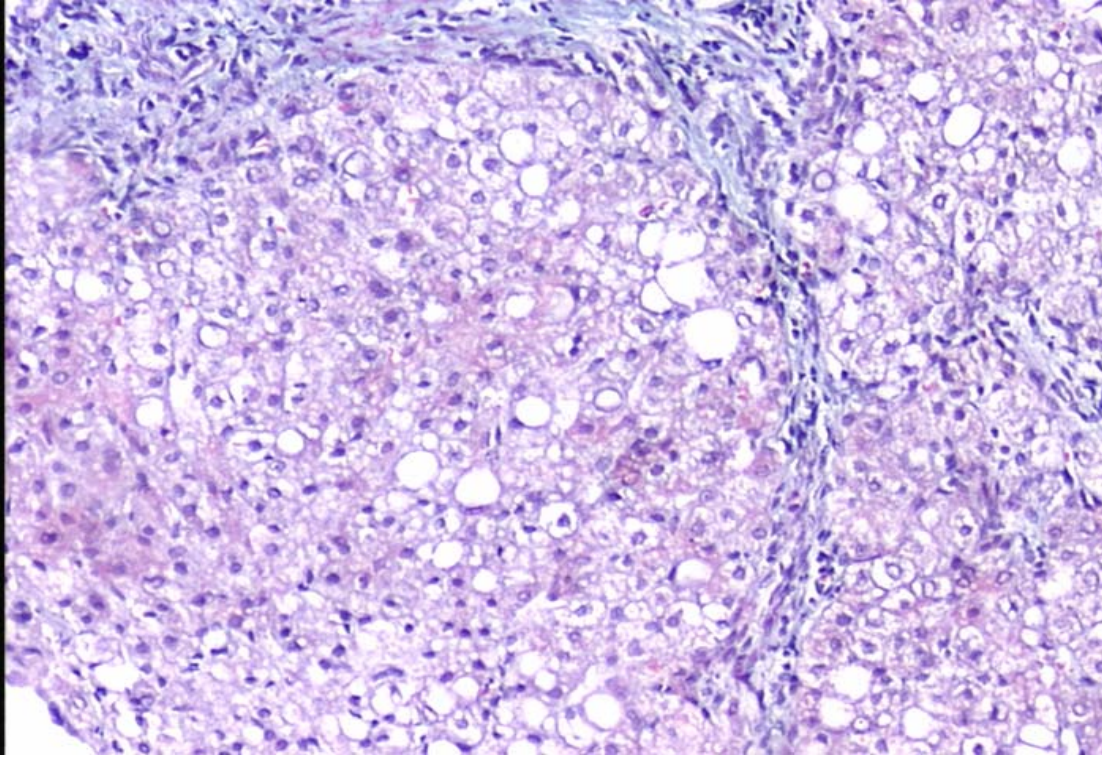
Çalışmaya alınan otuz adölesanın ondört tanesinin ailesi karaciğer biyopsisi yapılmasına onam verdiğiinden, bu 14 hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı ve bu hastaların inceleme bulguları patolojik değerlendirmeye dahil edildi. (Resim 1-4, Tablo VIII ve IX) .



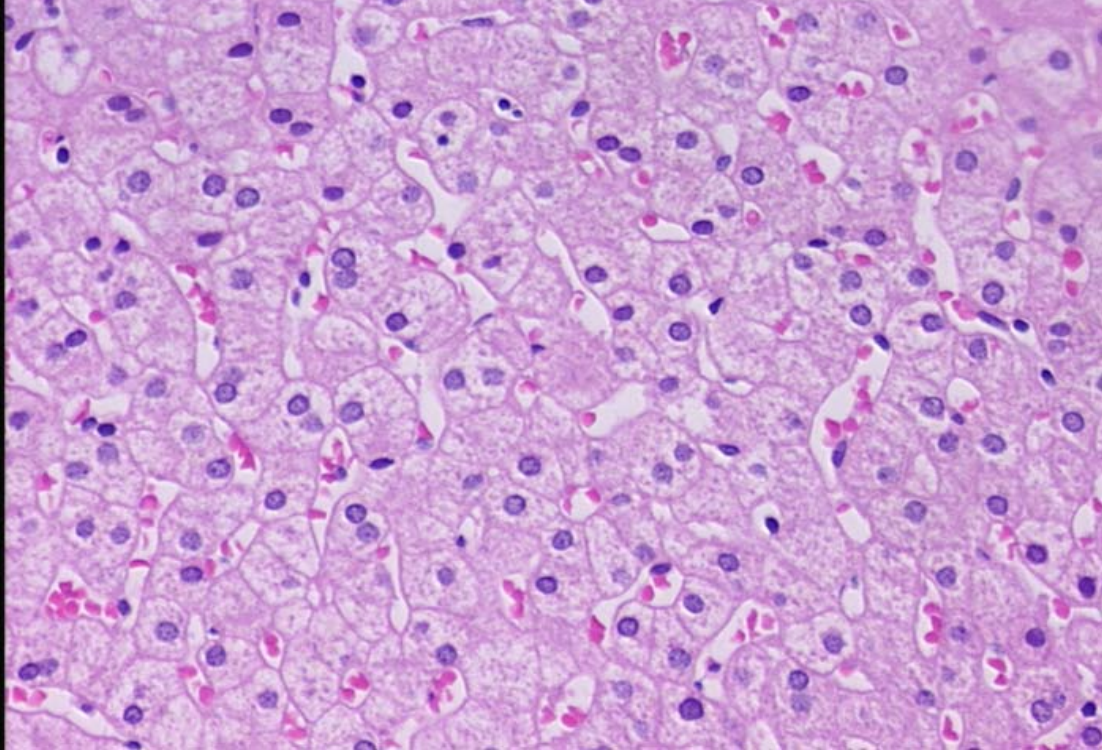
Resim 1. Karaciğerde yağlanma (Hematoksilen-Eosin, x100)



Resim 2. Karaciğerde enflamasyon(Hematoksilen-Eosin, x100)



Resim 3. Karaciğerde fibrozis (Hematoksilen-Eosin, x100)



Resim 4. Karaciğerde dejenerasyon (Hematoksilen-Eosin, x100)

Tablo VIII. Hastaların histopatolojik bulguları

Preparat no	Yağlanma	İnflamasyon	Fibrozis	Dejenerasyon	Toplam skor
15173	3	2	2	3	10
15268	1	1	0	1	3
17483	1	2	0	1	4
16291	1	1	0	1	3
16672	0	2	2	3	7
16680	3	2	2	3	10
17893	0	1	0	0	1
17909	2	3	2	3	10
18732	1	1	0	1	3
17698	0	1	0	1	2
17597	0	1	0	1	2
19037	0	1	0	1	2
19832	0	1	0	1	2
20059	0	1	0	1	2

NASH saptanan 4 hasta ile steatohepatit olmayan 10 hasta demografik, fizik inceleme ve laboratuvar bulguları ile karşılaştırıldı (Tablo IX, X ve XI).

Tablo IX. Karaciğer biyopsisinde nonalkolik steatohepatit (NASH) saptanan ve saptanmayan hastaların demografik özellikleri

	NASH saptanan (n=4)	NASH saptanmayan (n=10)	p
Yaş (yıl)	13.9 ± 0.8	13.8 ± 1.4	0.217
Cinsiyet (E / K)	1 / 3	2 / 8	0.095
Doğum ağırlığı	3412 ± 1444	3315 ± 409	0.839
Obesite süresi (yıl)	7.47 ± 4.3	7.65 ± 2.5	0.793
TV izleme süresi (saat/gün)	4.25 ± 1.5	6.6 ± 3.1	0.087
“Fast food” tüketimi (kez/hafta)	4.5 ± 1.0	2.5 ± 2.4	0.473
Diyet ile alınan enerji (3 günlük diyet örneği) (Kkal/gün)	2377.5 ± 159.0	2144.8 ± 320.0	0.097
Diyet ile alınan enerji (21 günlük diyet örneği) (Kkal/gün)	2145.0 ± 64	1973.0 ± 243	0.063
Arkadaş grubunda obesite varlığı	3 / 4	4 / 10	0.287
Anne ve/veya babada obesite varlığı	4 / 4	9 / 10	0.857

Tablo X. Karaciğer biyopsisinde nonalkolik steatohepatit (NASH) saptanan ve saptanmayan hastaların antropometrik ve fizik inceleme bulguları

	NASH saptanan (n=4)	NASH saptanmayan (n=10)	p
Vücut ağırlığı (kg)	79.6 ± 8.2	82.7 ± 12.2	0.539
Boya göre ağırlık (standardın %si)	172.7 ± 22.9	166.9 ± 20.8	0.681
BMI	31.1 ± 4.4	32.5 ± 2.7	0.539
Hepatomegali varlığı	4 / 4	10 / 10	0.486
Akantozis nigrikans varlığı	1 / 4	0 / 10	0.286

Tablo XI. Karaciğer biyopsisinde nonalkolik steatohepatit (NASH) saptanan ve saptanmayan hastaların laboratuvar bulguları

	NASH saptanan (n=4)	NASH saptanmayan (n=10)	p
Hemoglobin (g/dL)	13.3 ± 1.1	13.1 ± 0.5	0.943
Lökosit (hücre/mm³)	9150 ± 1915	7980 ± 1423	0.288
CRP (mg/L)	6.57 ± 4.5	4.9 ± 4.3	0.604
Açlık kan şekeri (mg/dL)	93.7 ± 4	88.1 ± 10	0.158
Alanin aminotransferaz (U/L)	46.5 ± 24.9	21.1 ± 6.2	0.054
Aspartat aminotransferaz (U/L)	27.3 ± 7.7	20.1 ± 7.1	0.142
Gama glutamil transferaz (U/L)	17.0 ± 2.6	17.5 ± 6.2	0.921
Alkalen fosfataz (U/L)	608.0 ± 232	455.2 ± 230	0.283
Total bilirubin	0.48 ± 0.1	0.44 ± 0.07	0.517
Total protein (g/dL)	8.2 ± 0.89	7.6 ± 0.34	0.412
Albümin (g/dL)	4.8 ± 0.44	4.7 ± 0.17	0.648
PT (sn)	13.1 ± 0.46	12.6 ± 0.44	0.103
aPTT (sn)	28.2 ± 1.7	29.7 ± 2.9	0.414
Trigliserid (mg/dL)	119.4 ± 42.2	112.3 ± 54	0.839
Total kolesterol (mg/dL)	150.7 ± 19.2	174.2 ± 43	0.454
HDL-kolesterol (mg/dL)	41.5 ± 9.9	47.8 ± 13.9	0.635
LDL- kolesterol (mg/dL)	85.5 ± 12.7	104.1 ± 33.4	0.304
TSH (mIU/mL)	4.3 ± 2.1	2.5 ± 1.3	0.106
İnsülin (mIU/mL)	60.1 ± 71.7	21.5 ± 11.1	0.454
İnsülin rezistans indeksi (Quick)	0.28 ± 0.03	0.30 ± 0.01	0.054

Tablo XII. Karaciğer biyopsisinde nonalkolik steatohepatit (NASH) saptanan ve saptanmayan hastaların karaciğer USG bulguları

Ultrasonografi	Karaciğer biyopsisi		p
	NASH saptanan (n=4)	NASH saptanmayan (n=10)	
Karaciğerde yağlanma	4 (%100)	10 (%100)	0.486

5. TARTIŞMA

Obesite sıklığı tüm dünyada hem çocuklarda hem de erişkinlerde gittikçe artmakta ve komplikasyonları sıklaşmaktadır (3-14). Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı da çoğunlukla obesiteye ikincil olarak gelişen bir durumdur (15-29). NAFLD tanısı genellikle obes bir çocukta karaciğer enzim yüksekliğinin saptanması veya hepatomegali saptanması durumunda akla gelmektedir (31-34). Bu hastalara biyopsi yapıldığında bazı biyopsi örneklerinde önemli düzeyde hasarın gelişmiş olduğu görülmektedir (35-36). Bugün için NAFLD'nın kesin bir tedavisi bulunmamaktadır (35-36). Bu nedenle, bu komplikasyonun ortaya çıkmadan önce tanınması çok büyük önem taşımaktadır (39-40). Bu çalışmada karaciğer biyopsisi yapılan morbid obes çocukların klinik ve laboratuvar bulguları incelenerek, NAFLD ve NASH gelişimini henüz komplikasyonlar gelişmeden gösterebilecek ve erken tanı konulmasında yardımcı olabilecek bulguların araştırılması amaçlanmıştır.

Hastalarımızın yaş ortalaması (13.9 ± 0.8 yıl) saptandı ve literatürde NAFLD tanısı konulup incelenmiş olan çocukların yaşları ile uyumlu idi (76-83). Literatürde yayınlanmış olan serilerde NAFLD gelişen hastaların yaklaşık %80'inin 10 yaşından büyük adölesanlar olduğu belirtilmektedir (76-83). Bizim hastalarımız da adölesan yaş grubunda idi. NAFLD sıklığının adölesan yaş grubunda artış göstermesinin nedenleri arasında; beslenme alışkanlıklarının fazla yağ ve enerji içeren bir diyetle geçmek şeklinde değişmesi, spora ayırdıkları sürenin azalması ile birlikte uzun süre televizyon izleme ve bilgisayar oyunları ile oynama gibi nedenlerle aktivitelerinin azalmasıyla vücut kitle indekslerindeki artış sayılabilir (20,21,24,77). Gelişmiş ülkelerde yaşayan adölesanlardaki inaktivitenin nedenleri arasında sosyal ortamlardaki güvenlik sorunu da sayılmaktadır (34).

Çalışmalarda obesitenin ciddiyeti arttıkça diğer faktörlerden bağımsız olarak karaciğer yağlanma düzeyinin arttığı bildirilmiştir. Bu yayınlara göre morbid obes hastalarda karaciğerde ileri düzeyde yağlanma olması beklenir (16,78). Çalışmamıza dahil olan morbid obes adölesanların tümünde karaciğerde yağlanma ve hepatomegali saptanmış olması literatür verilerini doğrular nitelikteydi. Ayrıca, biyopsi yapılan hastaların tümünde enflamasyon sürecinin başlamış olduğu ve dört hastada NASH geliştiği belirlendi. Bu bulgular, morbid obes hastalarda NAFLD riskinin artmasının yanında bu gruptaki hastaların önemli bir kısmında NASH geliştiğini göstermektedir. Literatürde ortalama 5.5 yıl izlenen 57 NASH tanılı çocuğun kontrol biyopsisi yapılan beşinden dördünün bulgularının fibrozise ilerlemiş olduğu ve bir hastada siroz geliştiği saptanmıştır. Bu verilerden yola çıkarak bizim hastalarımızın siroza ilerleme ihtimallerinin de mevcut olduğu söylenebilir (79,84). Hastalarımızın bu açıdan uzun süreli izlemlerinin yapılması da önem arz etmektedir.

Daha önce yapılan bir çalışmada, ortalama yaşı 9.5 yıl ve obesite süresi 6.5 yıl olan morbid obes çocukların %25'inde aminotransferaz yüksekliği %53'ünde ise ultrasonografide yağlanmanın geliştiği bildirilmiştir (78). Hasta grubumuzda ortalama obesite süresi 7.48 yıldır. Tüm hastalarımızda USG ile karaciğerde yağlanma ve hepatomegali saptanmıştı ve bu bilgi aminotransferaz yüksekliği olmasa da obesite süresi uzun olan ve USG ile hepatomegalisi ve karaciğerde yağlanması olan morbid obes hastalarda NASH gelişme olasılığı açısından tanının erken konulabilmesi için karaciğer biyopsisinin erken dönemde yapılması fikrini desteklemektedir (65,67,69,77,79).

İkizlerde yapılan çalışmalar genetik faktörlerin obesite gelişimini %25-80 oranında etkilediğini göstermiştir (84,85). Özellikle anne en önemli olmak üzere babanın

da obes olmasının çocukta obesiteyi tetikleyen bir faktör olduğu gösterilmiştir (84,85). Anne ve baba, hem genetik yapıyı hem de yeme alışkanlığının oluşmasını sağlayan yakın çevreyi oluşturmaları nedeniyle çocukta obesite gelişimini tetikler (22). Çocukluk çağında gelişen yeme alışkanlıklarının erişkin dönemde de devam ettiği gösterilmiştir. Hangi besinlerin satın alınacağına karar veren ve pişirerek yemeye hazır hale getiren anne-babadır. Ayrıca çocuğun yeme alışkanlığını aşırı derecede kontrol altında tutan anne ve babaların çocuğun kendi iştahını yönlendirme ve kontrol etme yetisinin gelişimine engel oldukları da gösterilmiştir (85). Anne veya babada obesite olması durumunda çocukta obesite riski 2-3 kat artmaktadır (77). Bizim hastalarımızın %90'ında anne ve / veya babanın obes olması literatürdeki bilgileri desteklemekteydi. Bu da anne - babanın özellikle morbid obesite gelişiminde önemli bir rolü olduğunu ve obesitenin tedavisi yapılırken aile odaklı yaklaşımların oluşturulması gerektiğini düşündürmektedir. Evde yenecek olan besinlerin anne ve baba tarafından seçilmesi, anne - babanın fiziksel olarak örnek oluşturması, beraber yemek yenilmesi durumunda çocuğa uygun ve dengeli yemek yeme yönünde mesaj verilmesi ile obesitenin çözümüne dolayısıyla da NAFLD'nın önlenmesine önemli katkılar sağlanabilir (77,85,87,88).

Çocukluk çağı obesite sıklığının son otuz yılda tüm dünyada iki kat arttığı dikkate alındığında obesite gelişiminde sosyal faktörlerin ve çevresel etmenlerin genetik yapıya oranla daha etkili oldukları söylenebilir (85,86). Ailede ve arkadaş grubunda obeslerin bulunması çevresel faktörlerdendir (77). Bizim hastalarımızın 27'sinin (%90) anne ve/veya babasının obes olması, 26'sının (%86.6) arkadaşlarının obes olması bu literatür bilgisi ile uyumludur. Obes çocukların toplumdan soyutlandıkları, depresyona girdikleri ve kendilerine obeslerden oluşan bir dünya kurdukları ve hayat kalitelerinin kanser hastası çocukların düzeyine düştüğü bildirilmiştir (18,64).

Hastalarımızdan üç ve yirmi bir günlük diyet listesi istendi. Literatürde adölesan yaş grubunda yedi günlük diyet listelerinin tutulması önerilmekle birlikte, günlük diyet listesinin daha uygun olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (86,87). Bizim yaptığımız değerlendirmede yirmi bir günlük diyet listesinden hesaplanan günlük kalori miktarının üç günlük listeden hesaplanan kaloriden istatistiksel olarak farklı olmamakla birlikte daha az olduğu saptandı. Bunun nedeni olarak da listenin son günlerinde günlük kalori alımının gittikçe az miktarda kaydedildiği ve bu konuda bir isteksizlik olduğu görüldü. Bu verilerin ışığında adölesanlarda üç günlük diyet listesinin tüketilen günlük kalori miktarını saptamak açısından yeterli olduğu kanısına varıldı.

Son yıllarda diyet alışkanlıklarının değişmesini yansıtan “fast food” ile beslenme alışkanlığı adölesan yaş grubunda gittikçe yaygınlaşmaktadır (41,88). “Fast food” sodyum, yağ ve kalori içeriği yüksek ancak protein ve besleme değeri açısından yetersiz yiyeceklerdir (87-90). Yağ içeriği fazla olan “fast food” tarzı besinler lezzet açısından daha çekici olmakla birlikte doygunluk hissi vermediğinden fazlaca tüketilmektedir (77). Bir “fast food” içeriği ortalama 250 - 500 kilokalori düzeyinde enerji içerirken, besin değeri yok denecek kadar azdır (89). Duffey ve arkadaşlarının çok yakın bir zamanda yaptığı çalışmada, adölesanlarda “fast food” tüketiminin BMI artış hızını normal restoran yemeklerine oranla daha fazla arttırdığı saptanmıştır (20). Tüm hastalarımızın haftada en az bir kez, ortalama 2.8 kez “fast food” yeme alışkanlığı olduğu belirlendi. Bu bilgi ülkemizdeki adölesanların beslenme alışkanlığının “fast food” türü yiyecekler lehine değiştiğine işaret etmektedir. Çalışmamızda ayrıca, karaciğer biyopsisinde NASH saptanan hastalarımızın ortalama “fast food” yeme sıklığı (4.5 ± 1.0 kez/hafta) enflamasyon ve fibrozis olmadan yağlanma saptanan (2.5 ± 2.4 kez/hafta) gruba göre daha yüksek bulunmasına karşın aradaki fark anlamlı değildi. Bu durum her iki grupta bulunan hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir. Ancak bu veriler dikkat

çekicidir. Ayrıca günlük alınan tüm enerjiler karşılaştırıldığında da, NASH saptanan hastalarımızın günlük enerji alımı (2377.5 ± 159.0 kilokalori) diğer (2144.8 ± 320.0 kilokalori) gruba göre daha yüksek bulunmasına karşın aradaki fark anlamlı değildi ($p=0.097$). Bu enerji alım fazlalığı NASH grubunda “fast food” tarzı beslenmenin fazla olmasının bir sonucu olabilir. Bu bulgular “fast food” tüketimi ile NASH gelişimi arasındaki birebir ilişkiyi gösterecek kadar güçlü olmasa da “fast food” tüketiminin NASH gelişimini tetikleyen faktörlerden bir olabileceğini akla getirmiştir. Bu yeme alışkanlığı uzun yıllar devam edebilir ve bu süreçte obes olan bireyde süre uzadıkça enflamasyon ve NASH tablosu ortaya çıkabilir (34-36,39,40).

Son yıllarda gelişmiş ülkelerde yüksek kalorili içeceklerin kullanımında %65'e varan artışlar olurken taze besin tüketiminde azalma olmuştur (17,85). Yapılan çalışmalarda, taze besin ve içeceklerin fiyatlarında %35-50, yüksek kalorili içeceklerin fiyatlarında ise %22 artış olduğu, buna karşın şeker, et, yağlı yiyecekler ve “fast food” fiyatlarında azalma olduğu, bu nedenle gelişmiş ülkelerdeki adölesanların “fast food” türü yiyecekler ve yüksek kalorili içeceklere yönelmesinde mali nedenlerin de etkili olduğu belirlenmiştir (85). Bizim hastalarımızın tümü her hafta en az bir kez “fast food” tüketmekteydi. Ancak bizim hastalarımızın bu tercihlerinde mali nedenlerin önemli rol oynamadığı söylenebilir. Çünkü gelir düzeyi dikkate alınırca, ülkemizdeki “fast food” ve yüksek kalorili içecek fiyatları henüz gelişmiş ülkelerdeki kadar ucuzlamış değildir.

Son yıllarda TV kanallarının sayısının artmasının da etkisiyle artan TV izleme süresince çocuğun inaktif olmasının yanında bu esnada alınan yüksek kalorili (örneğin çerez ve benzeri) gıdalar ve gıda reklamları ile daha fazla karşılaşma nedeniyle gıda tüketiminde artış olması obesite gelişimine önemli katkılar yapmaktadır (19,24,41,90,91). Literatürde bildirilen obes olmayan adölesanlarda ortalama TV izleme

ve video oyunları oynama süresi yaklaşık 2 saat/gün kadardır (90). Hastalarımızın ortalama günlük TV izleme süresi 5.1 ± 2.7 saat idi. Bu süre literatürde bildirilen süreye oranla çok yüksektir. Bu sürenin uzun olmasının morbid obes olan hastalarımızın inaktivitesine olan katkısı büyüktür. Robinson ve arkadaşlarının ortalama 8.9 yaşındaki 192 çocuk ile yaptığı bir çalışmada televizyon izleme ve video oyunları oynama süresinin kısaltılmasının vücut kütle indeksinin azaltılmasında etkili olduğu gösterilmiştir (91). Bizim çalışmamızda detaylı inceleme imkanımız olmayan video oyunları oynama süresi ve bilgisayar kullanım süresinin artışı da inaktiviteyi arttırdığından obesite gelişimi riskini arttırmaktadır (90).

Karaciğer biyopsisinde NASH saptanan hastalarımızın ortalama CRP değeri (6.57 ± 4.5 mg/L) enflamasyon ve fibrozis olmadan yağlanma saptanan (4.9 ± 4.3 mg/L) gruba göre daha yüksek bulunmasına karşın aradaki fark anlamlı değildi. Bu durum her iki grupta bulunan hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir. Bu farklılığın net cevabının bulunabilmesi için daha yüksek sayıda hasta içeren gruplarla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Yapılan çalışmalarda obesite kronik bir enflamatuvar bir süreç olarak tanımlanmıştır (35,92). Bu çalışmalardaki hastaların kantitatif CRP değerleri morbid obes adölesanlarda kronik bir enflamasyonun varlığı fikrini destekler niteliktedir. CRP karaciğerden salgılanan bir akut faz reaktanı olmasının yanında endotelial enflamasyonu da yansıtır (35). Hastalarımızda boya göre ağırlık yüzdesi ile CRP düzeyi arasında güçlü ($r=0.763$, $p=0.002$) bir ilişki saptandı. Ezgü ve arkadaşlarının Türk obes çocuklarda, Ford ve arkadaşlarının ise İtalyan adölesan obes çocuklarda yaptıkları çalışmada bizim bulgularımızla benzer nitelikte obesite düzeyi (boya göre ağırlık) arttıkça CRP değerlerin arttığı saptanmıştır (35,63,93). Çeşitli ülkelerden yapılan adölesan ve erişkinleri içeren çalışmalarda artan CRP değerlerinin artan BMI, artan bel çevresi, yüksek açlık insülin düzeyi ve insülin rezistansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir

(94-97). Okul öncesi yaştaki sağlıklı çocuklarda yapılan bir araştırmada da yüksek CRP değerlerinin yüksek insülin düzeyi ilişkili olduğu gösterilmiştir (98). Obesitede yağ dokusundan fazla miktarda salgılanan TNF- α ve IL-6 nedeniyle, periferdeki insülin reseptörlerinin ve tirozin kinaz aktivitesinin inhibe olmasına bağlı ortaya çıkan hipergliseminin etkisiyle adezyon moleküllerinin ekspresyonunun artması sonucunda endotel enflamasyonu geliştiği ileri sürülmüştür (100,101).

Karaciğer biyopsisinde NASH saptanan hastalarımızın ortalama ALT değeri (46.5 ± 24.9 mg/dL) enflamasyon ve fibrozis olmadan yağlanma saptanan grubun ortalama değerinin (21.1 ± 6.2 mg/dL) iki katından fazla olmasına rağmen aradaki fark anlamlı değildi ($p= 0.054$). Bu durum her iki grupta bulunan hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir. Ancak bu bulgular, NASH tablosu gelişmiş hastalarda, genel olarak karaciğer enflamasyonunun biyokimyasal göstergesi olan ALT değerinin enflamasyon gelişmemiş hastalara göre daha yüksek olarak görülebileceğini düşündürmektedir. Literatürde de ALT değeri ile NASH tablosu gelişmesi arasında bulgularımızı destekleyen ve bulgularımızla uyumlu olmayan yayınlar bulunmaktadır. Obes çocuklarda obesite süresinin uzunluğu ile doğru orantılı olarak aminotransferazların yükseldiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (65,102). Bizim hastalarımızda obesite süresi uzun olmakla birlikte, ALT yüksekliğinin bu çalışmaların gösterdiğinden daha hafif düzeyde yükseldiği, ancak biyopsilerde enflamasyon sürecinin tüm hastalarda başlamış olduğu dikkati çekmiştir. Bu bulgular literatürdeki bazı yayınlarda savunulan ALT yüksekliğinin karaciğerdeki enflamasyon ve hasar sürecini tam olarak yansıtmadığı fikrini desteklemektedir (40,50). ALT düzeyi normal olan hastalarda da NASH gelişebilir (40,50). Bizim hastalarımız arasında da biyopside NASH gelişmiş ancak ALT değeri normal olan iki hasta olması bu bilgilerle uyumludur. Bu bilgilere dayanarak, günlük pratikte NASH gelişiminin kesin bir göstergesi olarak sadece ALT değerinin

kullanılmasının yeterli olamayabileceği söylenebilir. NASH gelişme riski olan morbid obes adölesanlarda ALT dışında karaciğerdeki hasarı yansıtacak başka parametrelerin saptanmasına ihtiyaç vardır (39,49). Bu gruptaki hastalarda NAFLD tanısının kesin olarak konulabilmesi için karaciğer biyopsisi yapılması gereklidir (1-5,76).

NAFLD hastalarında ALT:AST oranının 1'den fazla olması tipiktir (5,37). Bizim hastalarımızın tümünde ALT:AST oranları 1'den fazla saptanmıştır. ALT:AST oranının birden küçük olması alkolik karaciğer hastalarında bulunur. Bu özelliğiyle NAFLD hastalarından ayrılırlar. Literatürdeki NAFLD serilerinde hastaların alkol kullanımı konusunda şüpheler olabilmekle birlikte bizim hastalarımızda alkol kullanma öyküsü yoktu (33,34). Bu açıdan ülkemizdeki obes adölesanlar NAFLD'nin doğal seyrinin incelenmesi açısından önemli bir hasta grubunu teşkil etmektedir.

Hastalarımız arasında GGT ve ALP yüksekliği sıklığı sırasıyla %25 ve %29.6 oranında saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda NAFLD olan çocuklarda %25 oranında GGT ve ALP yüksekliğinin eşlik ettiği, erişkin hastalarda da GGT ve ALP'nin benzer oranlarda yüksek olduğu bildirilmiştir (33,34,102). Bu bulgulara göre NAFLD hastalarının sadece dörtte birinde bu biyokimyasal parametreler yükselmektedir. Bu nedenle NAFLD'ye bağlı karaciğer hasarını yansıtmak açısından GGT ve ALP tayini yapmak iyi bir belirleyici yol olmayabilir.

Tüm hastaların albumin ve INR değerleri normal sınırlarda idi. Literatürde siroz gelişmemiş olan, erken dönemdeki NAFLD hastalarında albumin ve INR'nin normal bulunduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (36,40,42). Hastalarımızın tümünün albumin ve INR değerlerinin normal saptanması hiçbirinde siroz gelişmemiş olmasına ve daha erken evrede olmalarına bağlanabilir.

Quick insülin rezistans indeksi kullanıldığında hastalarımızın tümünde insülin rezistansının olduğu saptandı. NAFLD hastalarında insülin rezistansı gelişmesi sık bildirilen bir komplikasyondur (30). İnsülin rezistansının yağlı karaciğerin gelişmesinde rolü olduğu enflamatuvar sürece dair etkisinin de olabileceği daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (55,56,62). Bizim hastalarımızın tümünde insülin rezistansının ve enflamasyonun gelişmiş olması, literatürde bildirilen insülin rezistansının NASH gelişimindeki enflamasyonun tetikleyicisi olabileceği savı ile uyumludur (62). Serumda fazla miktarda bulunan insülin nedeniyle perifer dokularda lipoliz artmakta ve kan lipit düzeyi de yükselmekte, ayrıca serbest yağ asitleri TG esterifikasyonu lehine yönelmektedir (30,55). Ancak insülin düzeyi yüksek olmakla birlikte insüline karşı hepatosit reseptör düzeyinde bir dirençten bahsedilmektedir (55). İnsülin rezistansı gelişmesi karaciğerin yağlanması için ilk adımı atarken serbest oksijen radikallerinin salınması, CYP2E1'in indüksiyonu ve artmış hidrojen peroksit salınımıyla gelişen oksidatif stres ikinci adıma neden olur (43,55). Her iki adımın lipit peroksidasyonunu artırarak kollajen üretimi, fibrozis ve siroza gidişe neden olduğu düşünülmektedir. Obesite süresi uzun, yağlanma ve enflamasyon süreci başlamış olan hastalarda fibrozisin daha fazla gözlenmesi bu düşüncüyü desteklemektedir (49,78).

Akantozis nigrikans boyun, aksilla, inguinal bölge ve fleksural bölgelerde lokalize olan cilt keratin tabakasındaki kalınlaşma ve koyulaşmadır (65). Daha önce yapılan çalışmalarda akantozis nigrikans bulgusunun insülin rezistansı olan vakalarda gözlendiği hatta bir tarama metodu olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (83,103-105). Çocuklarda yapılan başka bir çalışmada da akantozis nigrikansın yaygınlığının BMI ve açlık insülin düzeyi ile doğru orantılı olduğu bildirilmiştir (106). Keratinositlerde bulunan insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü reseptörleri nedeniyle, hiperinsülinemi durumunda insülin

benzeri büyüme faktörü ile büyük yapısal benzerlik gösteren insülinin bu reseptörlere bağlandığı ve keratinosit hücre bölünmesini tetikleyerek akantozis nigrikansa neden olduğu ileri sürülmektedir (83). NASH tanısı almış hastaların incelendiği başka bir çalışmada ise hastaların tümünde insülin rezistansı olduğu halde akantozis nigrikans bulgusunun sık görülmediği bildirilmiştir (107). Litoniua ve arkadaşlarının, çoğunluğu obes olan yeni tip II diabet tanısı almış hastalarda yaptığı çalışmada da Latin kökenli Amerikalılarda Afrika kökenli olanlardan belirgin oranda daha az akantozis nigrikans gözleendiği bildirilmiştir (108). Akantozis nigrikans gelişiminin etnik/ırka dayalı olabileceği bildirilmiştir (65,108). Kerem ve arkadaşları tarafından bazı obeslerde akantozis nigrikans saptanmaması akantozis nigrikans-obesite kompleksinin otozomal dominant geçişli oluşuna bağlanmıştır (109). Maitra ve arkadaşları ise akantozis nigrikansın beyaz ırkta gözlenmediğini ve pigmente cilde sahip ırklarda insülin rezistansını gösterebileceğini bildirmişlerdir (110). Lopez-Alvarenga ve arkadaşları rengi koyuluğunu birden dörde kadar derecelendirmişler ve akantozis nigrikansın koyu rengi ifade eden dördüncü fototipteki obes hastalarda diğer fototiplere oranla daha sık geliştiğini göstermişlerdir (111). Fonseca ve arkadaşları da beyaz ırktaki insülin rezistansı olan Down sendromlu adolesanlarda yaptıkları çalışmada hiçbir hastada akantozis nigrikans saptamamışlardır (112). Yine Sabin ve arkadaşları İngiltere’de obes çocuklarda yaptıkları çalışmada akantozis nigrikans ile insülin rezistansı arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır (113). Hastalarımızın tümünde hesaplanan Quick indeksine göre insülin rezistansı olmasına rağmen sadece bir hastada akantozis nigrikans saptanmış olması hastalarımızın beyaz ırkta olmasına bağlı olabilir. Bu nedenle akantozis nigrikans olmasa da obes hastalarda insülin rezistansı ve hiperinsülinemi olabileceği akla gelmelidir, ayrıca bulgularımıza göre akantozis nigrikansın NASH varlığı veya yokluğunu belirlemede iyi bir gösterge olmadığı söylenebilir.

Liangpunsakul ve arkadaşlarının erişkin hastalarda yaptıkları çalışma sonuçlarına göre hipotiroidi ile NASH patogenezi arasında bir ilişki mevcuttur (114). Hipotiroidili hastalarda hiperlipidemi geliştiği, yağ asidi oksidasyonunun azaldığı, lipid peroksidasyonunun arttığı ve karaciğerden TG salınımının azaldığı bildirilmiştir (115,116). NASH patogenezinde lipid peroksidasyonunun önemli bir rolü olduğu bildirilmektedir (117). Subklinik hipotiroidide TSH düzeyleri yüksek seyrederken sT3 ve sT4 düzeyleri normaldir ve hastada klinik bulgu bulunmamaktadır (118). Çoğunlukla subklinik hipotiroidide lipid problemleri artmış kolesterol düzeyleri, artmış LDL düzeyleri ve düşük HDL düzeyleri şeklinde ortaya çıkar (117). Subklinik hipotiroidi ile NASH arasında henüz net bir bağlantı bulunamamıştır. Bizim hastalarımızdaki TSH düzeyi subklinik hipotiroidi düzeyindedir. Karaciğer biyopsisinde NASH saptanan hastalarımızın ortalama TSH değeri (4.3 ± 2.1 mIU/mL) enflamasyon ve fibrozis olmadan yağlanma saptanan grubun ortalama değerinden (2.5 ± 1.3 mIU/mL) fazla olmasına rağmen aradaki fark anlamlı değildi ($p= 0.106$). Bu sonuç bu farkın daha uygun şartlarda test edilebilmesi ve subklinik hipotiroidi ile NASH patogenezi ilişkisinin araştırılması için daha geniş serilerle yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğuna işaret etmektedir.

Yağlı karaciğer hastalığı tanısını koymak amacıyla yapılan karaciğer biyopsinde hem yağlanma hem de enflamasyon süreci birlikte olduğundan ardışık NAFLD teorisi geliştirilmiştir (77). Ancak bizim hastalarımızdan bazılarında patolojik incelemede yağlanma olmadığı halde enflamasyon sürecinin başladığı izlenmiştir. Karaciğerdeki yağlanmanın diffüz, multinodüler, fokal, subkortikal, periportal, perivenuler, perilezyonel veya intralezyonel olabileceği bildirilmiştir (119). Radetti ve arkadaşları adölesan obeslerde yaptıkları bir çalışmada karaciğerdeki yağlanmanın yaygınlık düzeyinin karaciğer enzimlerindeki yükselme ile doğru orantılı olduğunu göstermişlerdir (120). Bu bilgiler, karaciğer fonksiyonları belirgin oranda yükselmemiş olan hastalarımızda

karaciğerdeki yağlanmanın yama tarzında olabileceğini ve biyopsi materyalinin yağlanma olmayan bölgeden alınmış olabileceğini düşündürmüştür. Nadiren de olsa karaciğerdeki yağlanmanın nodüler ve multifokal nodüler tarzda olabileceği de bildirilmiştir (121,122).

Amerika'da obes adölesanlarda NASH sıklığını yansıtabilecek nedeni belli olmayan ALT yüksekliği sıklığı %23, Japonya'da %12-25 olarak belirlenmiştir (56,82,101,123). Amerika'da tüm erişkin otopsilerinde NASH sıklığı %6.27 olarak bulunmuştur (124). Yine Amerika'da doğal nedenlerle ölen çocuklarda yapılan otopsi bilgilerine göre yağlı karaciğer hastalığı ikinci sıradaki hastalıktır (42). Çalışmamızda karaciğer biyopsisi yapılan 14 hastadan 4'ü (%28.5) NASH tanısı almıştır. Bu oranın literatürdeki verilere oranla yüksek olmasının nedeni bizim hastalarımızın literatürdekilere oranla daha ciddi obes ve daha uzun süredir obes olmaları bağlı olabilir (36,42,49,50,56,82,123). NASH gelişmiş hastaların uzun süreli hayat standardının ve prognozunun çok iyi olmadığı düşünülürse henüz küratif tedavisi bulunmamış olan bu hastalığın önlenmesi için gerekli yaklaşımların yapılması önemlidir. Morbid obes olan hastalarımızda ALT yüksekliği belirgin olmadığı halde enflamasyon sürecinin başlamış hatta bazı vakalarda fibroza dek ilerlemiş olması bu hastalığın sinsi seyirli olduğunu göstermiştir ve normal ALT düzeyleri olan hastalarda da NASH gelişmiş olduğunu bildiren çalışma sonuçlarını desteklemektedir (40,50).

NASH tanısı alan hastalar ile yağlı karaciğeri olan hastaların bulguları karşılaştırıldığında klinik ve laboratuvar parametrelerden hiç birinin bu tanıları ayırt etmede yeterli olmadıkları görülmüştür. Ancak özellikle günlük enerji alımı, CRP ve ALT düzeyi arasında fark bulunmaması çalışma gruplarındaki hasta sayılarının az olmasından da kaynaklanabilir. Yine de literatürle uyumlu olarak, biyopsi yapılan ve

fibrozis ve enflamasyon saptanmış olan hastalarımız arasında normal ALT değeri olanların olması tüm kısıtlılıklara rağmen ALT yüksekliğinin her zaman belirleyici olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızın kısıtlı yönlerinden birisi NASH tanısı için kullandığımız karaciğer biyopsisinin invaziv olması nedeniyle günlük pratikte kullanılmasının uygun olmamasıdır. İkinci kısıtlılık ise, çalışma gruplarındaki hasta sayılarının az olması nedeniyle gruplar arasında rakamsal fark olmasına rağmen anlamlı farkların çıkamamasıdır. Bu kısıtlılıklar daha geniş serilerle aşılabılır. Çalışmamızda sadece morbid obes adolesanların alınmış olması da diğer bir kısıtlı yöndür. İnvaziv bir işlem yapılması nedeniyle çalışma grubunun az sayıda hastadan oluşacağı da göz önüne alınarak, sonuçların güvenilirliğini artırmak açısından böyle bir kısıtlama yapılmıştır. Daha hafif obes hastalarda bu parametrelerin NASH gelişimini göstermedeki güvenilirliğinin sınanması için daha geniş serilere ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmamızın en önemli güçlü yönü, çocukluk yaş grubunda bulunan morbid obes hastalara karaciğer biyopsisi yapılarak NASH tanısının konulmuş ve laboratuvar parametrelerinin bu kesin tanı yöntemiyle ayrılmış gruplarda değerlendirilmiş olmasıdır. Bu nedenle çalışmamız, çocukluk çağındaki obeslerde bu laboratuvar parametrelerinin değerlendirildiği en geniş orijinal çalışma olma özelliği taşımaktadır.

Sonuç olarak, morbid obes olan ve insülin rezistansı gelişmiş olan adolesanlarda enflamasyon sürecinin başlamış olabileceği ve bu enflamasyon sürecini ALT değerlerinin tam olarak yansıtmadığı belirlendiğinden biyopsi adayı olabilecek hastaların saptanması için daha farklı parametrelerin araştırılması gerektiği söylenebilir. Bu çalışmanın bulguları ALT ve kantitatif CRP bulguları yüksek olup morbid obes olan

çocuklarda insülin rezistansı da gelişmiş ise NASH tanısını doğrulamak için karaciğer biyopsisi yapılmasının gerekliliğini destekleyecek niteliktedir. ALT, CRP ve “Quick insülin rezistansı” değerinin morbid obes adölesanlarda karaciğer hasarı ve enflamasyonunu göstermede yol gösterici olup olmadığını değerlendirmek için daha fazla sayıda hasta ile yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır. Karaciğer biyopsisinin en azından seçilmiş vakalarda yapılması bu hastalık hakkındaki bilgilerimizi önemli oranda arttıracak ve karaciğer hasarını başlangıcını yansıtabilecek parametrelerin saptanmasına yardımcı olacaktır. Bu parametrelerin belirlenmesiyle NASH tedavisi için kullanılacak ilaçların da test edilebilmesi mümkün olabilir ve tedavi şansı daha kolay ve hızlı bir şekilde bulunabilir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Obes adölesanlarda alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının klinik ve laboratuvar özelliklerinin incelendiği çalışmamızda şu sonuçlar elde edilmiştir:

1. USG ile yağlı karaciğer saptanan tüm hastalarda ve daha sonra karaciğer biyopsisi yapılan ve NAFLD tanısı alan hasta grubunda sağ üst kadran ağrısı, kaşıntı, sararma gibi karaciğer hastalığı düşündürecek semptomlar mevcut değildi. Bu veri NAFLD'nin pek çok hastada asemptomatik olabileceğini göstermektedir.
2. Hastaların tümünde hepatomegali mevcuttu. Fizik incelemede palpasyon zorluğuna bağlı olarak saptanamayan hepatomegalinin atlanmaması açısından özellikle morbid obes çocuklarda karaciğer boyutunun ve ekojenitesinin USG ile değerlendirilmesi hastaların daha iyi takibi açısından uygun olabilir.
3. Tüm hastalarda insülin direnci saptanmasına rağmen bir hastada akantozis nigrikans tespit edildi. Bu durum özellikle beyaz ırkta insülin direnci olsa bile bu cilt bulgusunun saptanamayabileceğini gösteren literatür bilgileriyle uyumlu idi. Bu nedenle fizik incelemede akantozis nigrikans saptanmamasının insülin direnci olmayacağı anlamına gelmediği düşünülmelidir.
4. Hepatomegali ve USG'de yağlı karaciğer ile uyumlu görünümü olan 30 morbid obes hastanın ailesinin izin verdiği 14'üne karaciğer biyopsisi yapıldı ve bu hastalardan 4'ü (%28.5) NASH tanısı aldı. Bu verilere göre morbid obes adölesanların yaklaşık dörtte birinde NASH tablosunun gelişmiş olabileceği akla gelmelidir.

5. NASH gelişmiş hastaların tükettiği “fast food” miktarının daha fazla olduğu belirlendi. Buna göre adölesanların tükettikleri “fast food” miktarının azaltılması yönünde çalışmalar yapılmalı ve çocuklara sağlıklı beslenme konusunda eğitim verilmelidir.
6. NASH gelişmiş olan hastalar ile yağlı karaciğeri olan hastalar arasında anamnez, klinik ve laboratuvar verileri açısından fark yoktu. Bu bilgi NASH gelişme riskini belirlemede tek başına ALT yüksekliğinin yeterli olmadığını düşündürmektedir. Bu hastaların erken dönemde belirlenebilmesi için özellikle morbid obes olan çocukların, ALT dışında ultrasonografi ile de dikkatle incelenmesi uygun bir yaklaşım olacaktır.
7. NASH olan hastaların CRP ve ALT değerleri olmayanlara oranla yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı çıkmamış olmasının nedeni hasta sayısının az olması olabileceğinden daha yüksek hasta sayıları ile bu parametrelerin karşılaştırılması uygun olacaktır.
8. Patoloji verileri dikkate alındığında enflamasyonun gelişmiş olduğu bazı vakalarda yağlanma olmadığı dikkat çekmiştir. Bu bulgular NAFLD hastalarında gelişen steatozun multifokal olduğunu ve biyopsi yapıldığında yağlanma olmayan bölgeden örneklem alınmış olabileceğini düşündürmüştür. Bu açıdan bu konuda yapılacak daha fazla sayıda hastanın çalışmaya alındığı araştırmalara ihtiyaç vardır.
9. Abdominal USG'nin obes hastalara NAFLD tanısına yaklaşımda yol gösterici olmakla birlikte, karaciğer biyopsisi yapılan hastalar karşılaştırıldığında, USG'nin karaciğerdeki basit yağlanmayı NASH tablosundan ayırmada yetersiz olduğu saptanmıştır.

- 10.**Tüm hastalar dikkate alındığında, kantitatif CRP değerleri ortalaması normal değerlerden yüksek bulunmuştur. Ayrıca, boya göre ağırlık ile CRP düzeyi arasında güçlü ($r=0.763$, $p=0.002$) bir ilişki saptanmıştır. Bu veriler, hastalarımızdaki obesitenin kronik bir enflamasyon nedeni olduğuna işaret etmektedir.
- 11.**TV seyretme süresinin (5.1 ± 2 saat/gün) literatürde bildirilen sürelerden uzun olması nedeniyle özellikle obes çocuklar başta olmak üzere ülkemizde çocukların TV seyretme süreleri azaltılmalıdır.
- 12.**Çalışmamızda yer alan hastaların obesite süreleri ortalama 7.48 yıl idi. Bu bulgu toplumumuzda bu çocukların sağlıklı olarak kabul edilmelerinden kaynaklanabilmektedir. Bu nedenle, karaciğer hasarlanması bulgularının gelişmiş olduğu da göz önüne alınarak, obes çocuğun sağlıklı çocuk olmadığı obesitenin bir çok komplikasyona neden olduğu kamuoyuna sık sık hatırlatılmalı ve sağlıklı çocuk izleminde mutlaka antropometrik ölçümler yapılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Yu AS, Keeffe EB. Nonalcoholic fatty liver disease. *Rev Gastroenterol Disord* 2002;2:11-19.
2. Moran JR, Ghishan FK, Halter SA, Greene HL. Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction. *Am J Gastroenterol* 1983;78:374-377.
3. Sathya P, Martin S, Alvarez F. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:593-600.
4. Roberts EA. Steatohepatitis in children. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002;16:749-765.
5. Wieckowska A, Feldstein A. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population:a review. *Curr Opin in Pediatr* 2005;17:636-641.
6. Katherine MF. Trends in body weight and overweight in the US population. *Nutrition Reviews* 1996;54:S97-S100.
7. Mc Carthy HD, Ellis SM, Cole TJ. Central overweight and obesity in British youth aged 11-16 years: cross sectional surveys of waist circumference. *BMJ* 2003;326:624-628.
8. Rudolf MCJ, Sahota P, Barth JH, Walker J. Increasing prevalence of obesity in primary school children:cohort study. *BMJ* 2001;322:1094-1095.
9. Farrell GC. Nonalcoholic steatohepatitis: What is it, and why is it important in the Asia-Pacific region? *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:124-138.
10. Marwaha RK, Tandon N, Singh Y, Aggarwal R,Grewal K, Man K. A study of growth parameters and prevalence of overweight and obesity in school children from Delhi. *Indian Pediatr* 2006;43:943-952.
11. Goodman S, Lewis PR, Dixon AJ, Travers CA. Childhood obesity:of growing urgency. *Med J Aust* 2002;176:400-401.

12. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes* 2006;1:11-25.
13. Tremblay MS, Willms JD. Secular trends in the body mass index of Canadian children. *CMAJ* 2000;163:1429-1433.
14. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents and adults, 1999-2002. *JAMA* 2004;291:2847-2850.
15. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabaka CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006;295:1549-1555.
16. Arslan N, Büyükgebiz B, Öztürk Y, Çakmakçı H. Fatty liver in obese children: prevalence and correlation with anthropometric measurements and hyperlipidemia. *Turk J Pediatr* 2005;47:23-27.
17. Stubbs CO, Lee AJ. The obesity epidemic: both energy intake and physical activity contribute. *Med J Aust* 2004;181:489-491.
18. Agras WS, Mascola AJ. Risk factors for childhood overweight. *Curr Opin Pediatr* 2005;17:648-652.
19. Bar-on ME. The effects of television on child health: implications and recommendations. *Arch Dis Child* 2000;83:280-292.
20. Duffey KJ, Gordon-Larsen P, Jacobs DR Jr, Williams OD, Popkin BM. Differential associations of fast food and restaurant food consumption with 3-y change in body mass index: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Am J Clin Nutr* 2007;85:201-208.
21. Garaulet M, Martinez A, Victoria F, Perez-Llomas F, Ortega RM, Zamora S. Differences in dietary intake and activity level between normal-weight and overweight or obese adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:253-258.

22. Whitaker RC, Dietz WH. Role of the prenatal environment in the development of obesity. *J Pediatr* 1998;132:768-776.
23. Birch LL, Fisher JO. Development of eating behaviours among children and adolescents. *Pediatrics* 1998;101:539-549.
24. Çabuk N, Öztürk Y, Büyükgebiz B. Obesite gelişiminde çevresel faktörler: Anket çalışması. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2001;15:187-191.
25. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Ogden CL, Dietz WH. Racial and ethnic differences in secular trends for childhood BMI, Weight, and Height. *Obesity* 2006;14:301-308.
26. Agrawal S, Bonkovsky HL. Management of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:253-261.
27. Youssef W, McCullough AJ. Steatohepatitis in obese individuals. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002;16:733-747.
28. Dietz WH. Health Consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Pediatrics* 1998;101:518-525.
29. Kocak N, Yuce A, Gurakan F, Ozen H. Obesity: a cause of steatohepatitis in children. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1099-1100.
30. McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:255-262.
31. Riley MR, Bass NM, Rosenthal P, Merriman RB. Underdiagnosis of pediatric obesity and underscreening for fatty liver disease and metabolic syndrome by pediatricians and pediatric subspecialties. *J Pediatr* 2005;147:839-42.
32. Kerkar N. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *Pediatr Transplantation* 2004;8:613-618.

33. Manton ND, Lipsett J, Moore DJ, Davids GP, Bourne AJ, Coup RTL. Nonalcoholic steatohepatitis in children and adolescents. *Med J Aust* 2000;173:476-474.
34. Neels JG, Olefsky JM. Inflamed fat: what starts the fire? *J Clin Invest* 2006; 116:33-35.
35. Ezgü FS, Hasanoglu A, Tümer L, Özbay F, Aybay C, Gündüz M. Endothelial activation and inflammation in prepubertal obese Turkish children. *Metabolism* 2005; 54:1384-1389.
36. Molleston JP, White F, Teckman J, Fitzgerald JF. Obese children with steatohepatitis can develop cirrhosis in childhood. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2460-2462.
37. Reid A. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2001;121:710-723.
38. Gupte P, Amarapurkar D, Agal S, Baijal R, Kulshrestha P, Pramanik S, Patel N, Madan A, Amarapurkar A, Hafeezunnisa, Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:854-858.
39. Sorrentino P, Tarantino G, Conca P, Perrella A, Terracciano ML, Raffaella Vecchione R, Gargiulo G, Gennarelli N, Lobello R. Silent non-alcoholic fatty liver disease-a clinical–histological study. *J Hepatol* 2004;41:751-757.
40. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, Sterling RK, Shiffman ML, Stravitz RT, Sanyal A. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003;37:1286-1292.
41. Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people. *Obesity Rev* 2004; 5:(Suppl 1) 4-85.

42. Patton HM, Sirlin C, Behling C, Middleton M, Schwimmer JB, Lavine JE. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: A critical appraisal of current data and implications for future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:413-427.
43. Xiong MA, Zhiping LI. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Chin J Dig Dis* 2006;7:7-11.
44. Nobili V, Marcellini M, Devito R, Ciampalini P, Piemonte F, Comparcola D, Sartorelli MR, Angulo P. NAFLD in children: A prospective clinical-pathological study and effect of lifestyle advice. *Hepatology* 2006;44:458-465.
45. Agirbasli M, Cakir S, Ozme S, Ciliv G. Metabolic syndrome in Turkish children and adolescents. *Metabolism* 2006;55:1002-1006.
46. Fishbein M, Mogren J, Mogren C, Cox S, Jennings R. Undetected hepatomegaly in obese children by primary care physicians: A pitfall in diagnosis of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Pediatr* 2005;44:135-143.
47. James PT, Leach R, Kalamara E, Shayeghi M. The worldwide obesity epidemic. *Obes Res* 2001;9:228S-233S.
48. Reilly JJ, Dorosty AR. Epidemic of obesity in UK children. *Lancet* 1999;354:1874-1875.
49. Monzon CG, Perez EM, Lo Iacon O, Bermejo MF. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J Hepatol* 2000;33:716-724.
50. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr* 2000;136:727-733.
51. Tominaga K, Kurada JH, Chen YK, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relation to obesity: an epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995;40:2002-2009.

52. Jansen PLM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1079-1085.
53. Ntambi JM, Miyazaki M. Regulation of stearyl-CoA desaturases and role in metabolism. *Prog Lipid Res* 2004;43:91-104.
54. Contos MJ, Sanyal AJ. The clinicopathologic spectrum and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Adv Anat Pathol* 2002;9:37-51.
55. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, Forlani G, Melchionda N. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999;107:450-455.
56. Kawasaki T, Hashimoto N, Kikuchi T, Hideo T, Makoto U. The relationship between fatty liver and hyperinsulinemia in obese Japanese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:317-321.
57. Agrawal H, Bonkowsky HL. Management of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:253-261.
58. Iorio R, Sepe A, Giannattasio A, Cirillo F, Spagnuolo MI, Franzese A, Fontana S, Aufiero D, Perna F, Vegnente A, Matarese G. Immune phenotype and serum leptin in children with obesity-related liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:341-344.
59. Harrison SA. Liver Disease in patients with diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:68-76.
60. de Marco R, Locatelli F, Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muqqueo M. Cause-specific mortality in type 2 diabetes: The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22:756-761.
61. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM. Increasing prevalence of overweight among US adults: The National Health and Nutrition Examination Surveys 1960 to 1991. *JAMA* 1994;272:205-211.

62. Tankurt E, Biberoglu S, Ellidokuz E, Hekimsoy Z, Akpınar H, Cömlekci A, Okan A, Sagol O. Hyperinsulinemia and insulin resistance in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31:963-968.
63. Mandato C, Lucariello S, Licenziati MR, Franzese A, Spagnuolo MI, Ficarella R, Pacilio M, Amitrand M, Capuano G, Rosario M, Vairo P. Metabolic, hormonal, oxidative, and inflammatory factors in pediatric obesity-related liver disease. *J Pediatr* 2005;147:62-6.
64. Schwimmer JB, Burwinkle TM, Varni JW. Health-related quality of life of severely obese children and adolescents. *JAMA* 2003;289:1813-1819.
65. Gilkison C, Stuart CA. Assessment of patients with acanthosis nigricans skin lesion for hyperinsulinemia, insulin resistance and diabetes risk. *Nurse Pract* 1992;17:26-37.
66. Mulchtar Q, Cleverley G, Voorhees RE, McGrath JW. Prevalence of acanthosis nigricans and its association with hyperinsulinemia in New Mexico adolescents. *J Adolesc Health* 2001;28:372-376.
67. Joy D, Thava VR, Scott BB. Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:539-543.
68. Russo MW, Jacobson IM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Hospital Physician* 2002;67:36-41.
69. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, Mullen KD, Cooper JN. Utility of radiologic imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:745-750.
70. Panicek DM, Giess CS, Schwartz LH. Qualitative assessment of liver for fatty infiltration on contrast-enhanced CT: is muscle a better standard of reference than spleen? *J Comput Assist Tomogr* 1997;21:699-705.

71. Das K, Kar P. Non-alcoholic steatohepatitis. *J Assoc Physicians India* 2005;53:195-199.
72. Burke A, Lucey MR. Non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and orthotopic liver transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:686-693.
73. Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Mei Z, Guo S, Wei R, Grummer-Strawn LM, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL. Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version. *Pediatrics* 2002;109:45-60.
74. Motil KJ, Philips SM, Conkin CA. Nutritional Assessment. In: Hyams JS, Wylie R, Eds, *Pediatric Gastrointestinal Disease* (2nd edition), WB Saunders Company, Philadelphia 1999:717-739.
75. Younossi ZM, Gramlich T, Liu YC, Matteoni C, Petrelli M, Goldblum J, Rybicki L. Non-alcoholic fatty liver disease: assessment of variability in pathologic interpretations. *Mod Pathol* 1998;11:560-565.
76. Nicholson JF, Pesce MA. Reference Ranges for Laboratory Tests and Procedures. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Eds, *Nelson Textbook of Pediatrics* (17th edition), Philadelphia, 2004:2393-2426.
77. Duran P, Kramer R. Pediatric obesity: concerns and controversies. *Pediatr Case Rev* 2002;3:168-179.
78. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, Puzziello A, Iannucci MP, Saviano C, Brunetti F, Rubino A. Liver involvement in obese children. *Dig Dis Sci* 1997;42:1428-1432.
79. Molleston JP, White F, Teckman J, Fitzgerald JF. Obese children with steatohepatitis can develop cirrhosis in childhood. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2460-2462.

80. Baldrige AD, Perez-Atayde AR, Graeme-Cooke F, Higgins L, Lavine JE. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. *J Pediatr* 1995;127:700-704.
81. Kahen T, Schwimmer J, Lavine J, et al. Population prevalence of pediatric fatty liver disease. *Gastroenterology* 2004;126:1093.
82. Kinugasa A, Tsunamoto K, Furukawa N, Sawada T, Kusunoki T, Shimada N. Fatty liver and its fibrous changes found in simple obesity of children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3:408-414.
83. Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:48-53.
84. Feldstein AE, El-Youssef M, Freese DK, Lindor KD, Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease in children: A follow-up study for up to 16 years. *Gastroenterology* 2003;124:A701.
85. Strauss RS. Childhood obesity. *Pediatr Clin North Am* 2002;49:175-201.
86. Warden NS, Warden CH. Pediatric obesity. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:339-380.
87. Robinson S, Barker M, Skelton R, Wilman C. Assessing the diet of adolescent girls in the UK. *Public Health Nutr* 1999;2:571-577.
88. Thompson OM, Ballew C, Resnicow K. Food purchased away from home as a predictor of change in BMI z-score among girls. *Int J Obes* 2004;28:282-289.
89. Fast food facts from <http://www.childrenwithdiabetes.com>
90. Calamaro CJ. Preventing childhood overweight. *Nutr Today* 2003; 39:194-199.
91. Robinson TN. Reducing children's television viewing to prevent obesity. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1561-1567.
92. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics* 2001;107:13-19.

- 93.** Ford ES, Galuska DA, Gillespie C, Will JC, Giles WH, Dietz WH. C-reactive protein and body mass index in children: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Pediatr* 2001;138:486-92.
- 94.** Vikram NK, Misra A, Dwivedi M, Sharma R, Pandey RM, Luthra K, et al. Correlations of C-reactive protein levels with anthropometric profile, percentage of body fat and lipids in healthy adolescents and young adults in urban North India. *Atherosclerosis* 2003;168:305-311.
- 95.** Kazumi T, Kawaguchi A, Hirano T, Yoshino G. C-reactive protein in young, apparently healthy men: associations with serum leptin, QTc interval, and high density lipoprotein-cholesterol. *Metabolism* 2003;52:1113-6.
- 96.** Misra A, Vikram NK, Arya S, Pandey RM, Dhingra V, Chatterjee A, et al. High prevalence of insulin resistance in postpubertal Asian Indian children is associated with adverse truncal body fat patterning, abdominal adiposity and excess body fat. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1217-1226.
- 97.** Chambers JC, Eda S, Bassett P, Karim Y, Thompson SG, Gallimore JR, et al. C-reactive protein, insulin resistance, central obesity, and coronary heart disease risk in Indian Asians from the United Kingdom compared with European whites. *Circulation* 2001;104:145-150.
- 98.** Shea S, Aymong E, Zybert P, Shamon H, Tracy RP, Deckelbaum RJ, et al. Obesity, fasting plasma insulin, and C-reactive protein levels in healthy children. *Obes Res* 2003;11:95-103.
- 99.** Bagg W, Ferri C, Desideri G, Gamble G, Ockelford P, Braatvedt GD. The influences of obesity and glycemic control on endothelial activation in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5491-7.

- 100.** Vikram NK, Misra A, Pandey RM, Dwideri M, Luthra K, Dhingra V, Talwar KK. Association between subclinical inflammation and fasting insulin in urban young adult north Indian males. *Indian J Med Res* 2006;124:677-682.
- 101.** Tazawa Y, Noguchi H, Nishinomiya F, Takada G. Serum alanine transferase activity in obese children. *Acta Paediatr* 1997;85:238-241.
- 102.** Russo MW, Jacobson IM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Hosp Physician* 2002;67:36-41.
- 103.** Miura N, Ikezaki A, Iwama S, Matsuoka H, Ito K, Sugihara S. Genetic factors and clinical significance of acanthosis nigricans in obese Japanese children and adolescents. *Acta Paediatr* 2006;95:170-175.
- 104.** Yamazaki H, Ito S, Yoshida H. Acanthosis nigricans is a reliable cutaneous marker of insulin resistance in obese Japanese children. *Pediatr Int* 2003;45:701-705.
- 105.** Likitmaskul S, Santiprabhob J, Sawathiparnich P, Numbenjapon N, Chaiachanwatanakul K. Clinical pictures of type 2 diabetes in Thai children and adolescents is highly related to features of metabolic syndrome. *J Med Assoc Thai* 2005;88:S169-S175.
- 106.** Copeland K, Pankratz K, Cathey V, Immohotichey P, Maddox J, Felton B, McIntosh R, Parker D, Burgin C, Blackett P. Acanthosis nigricans, insulin resistance and dyslipidemia among Native American children. *J Okla State Med Assoc* 2006;99:19-24.
- 107.** Uwaifo GI, Tjahjana M, Freedman RJ, Lutchman G, Promrat K. Acanthosis nigricans in patients with nonalcoholic steatohepatitis: an uncommon finding. *Endocr Pract* 2006;12:371-379.
- 108.** Litonjua P, Pinero-Pilona A, Aviles-Santa L, Raskin P. Prevalence of acanthosis nigricans in newly-diagnosed type 2 diabetes. *Endocr Pract* 2004;10:101-106.

- 109.** Kerem N, Guttman H, Hochberg Z. The autosomal dominant trait of obesity, acanthosis nigricans, hypertension, ischemic heart disease and diabetes type 2. *Horm Res* 2001;55:298-304.
- 110.** Maitra SK, Rowland PCM. The obesity syndrome and acanthosis nigricans. *J Cosmet Dermatol* 2004;3:202-210.
- 111.** Lopez-Alvarenga JC, Garcia-Hidalgo L, Landa-Anell MV, Santos-Gomez R, Gonzalez-Barranco J, Comuzzie A. Influence of skin color on the diagnostic utility of clinical acanthosis nigricans to predict insulin resistance in obese patients. *Arch Med Res* 2006;37:744-748.
- 112.** Fonseca CT, Amaral DM, Ribeiro MG, Beserra ICR, Guimaraes MM. Insulin resistance in adolescents with Down syndrome: a cross sectional study. *BMC Endocrine Disorders* 2005;5:6-12.
- 113.** Sabin MA, Ford AL, Holly JMP, Hunt LP, Crowne EC, Shield JPH. Characterisation of morbidity in a UK, hospital based, obesity clinic. *Arch Dis Child* 2006;91:126-130.
- 114.** Liangpunsakul S, Chalasani N. Is hypothyroidism a risk factor for non-alcoholic steatohepatitis? *J Clin Gastroenterol* 2003;37:340-343.
- 115.** Costantini F, Pierdomenico SD, De Cesare D, et al. Effect of thyroid function on LDL oxidation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:732-737.
- 116.** Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid disease and lipids. Thyroid* 2002;12:287-293.
- 117.** Robertson G, Leclercq I, Farrell GC. II. Cytochrome P-450 enzymes and oxidative stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;281:G1135-1139.
- 118.** Owen PJD, Lazarus JH. Subclinical hypothyroidism: the case for treatment. *Trends Endocrinol Metabol* 2003;14:257-261.

119. Karcaaltincaba M, Akhan O. Imaging of hepatic steatosis and fatty sparing. *Eur J Radiol* 2007;61:33-43.
120. Radetti G, Kleon W, Stuefer J, Pittschieler K. Nonalcoholic fatty liver in obese children evaluated by magnetic resonance imaging. *Acta Paediatr* 2006;95:833-837.
121. Zeppa P, Anniciello A, Vetrani A, Palombini L. Fine needle aspiration biopsy of hepatic focal fatty change. A report of two cases. *Acta Cytol* 2002;46:567-570.
122. Prasad SR, Wang H, Rosas H, Menias CO, Narra VR, Middleton WD, Heiken JP. Fat-containing lesions of the liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2005;25:321-331.
123. Schwimmer JB, McGreal N, Deutsch R, et al. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. *Pediatrics* 2005;115:e561Y5.
124. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;12:1106Y10.

EK-1 HASTA BİLGİLENDİRME VE İZİN FORMU

Araştırmanın Adı: Morbid obez çocuklarda nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Sorumlu araştırmacılar: Uzm.Dr. Şamil HIZLI, Yard. Doç. Dr. Nur ARSLAN, Yard. Doç. Dr. Yeşim ÖZTÜRK, Uzm. Dr.Özlem BEKEM, Doç.Dr.Handan ÇAKMAKÇI, Doç. Dr. A.Yiğit GÖKTAY, Doç. Dr. Erdener ÖZER, Prof Dr. Benal BÜYÜKGEBİZ

Araştırmanın Yürütüleceği Klinik: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı/Çocuk Gastroenteroloji, Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, Radyodiagnostik ABD, Patoloji ABD

Sayın Anne / Baba,

Alkolin olmayan yağlı karaciğer hastalığı, karaciğer yağlanmasından siroza dek değişen patoloji spektrumu gösteren ve alkol kullanmayan kişilerde genellikle obeziteye bağlı gelişen bir karaciğer hastalığıdır. Bu hastalık obez çocukların %22.8-52.8'inde görülür.

Yağlı karaciğer hastalığı gelişimi için obezite dışında bildirilen risk faktörleri hipertansiyon, akantozis nigrikans, hepatomegali, karaciğer fonksiyonlarında bozukluk, lipid yüksekliği, yüksek insülin rezistansı, hiperglisemi, demir depolanması ve görüntüleme yöntemleri ile yağlanmanın saptanmasıdır. Ancak bu tetkikler karaciğer hastalığının şiddetini belirleyememektedir. Bu konuda kesin tanı sadece karaciğer biyopsisi yapılarak patolojik inceleme ile konulabilmektedir.

Çocuklarda yağlı karaciğer hastalarının, karaciğer fonksiyonları yükselmeden önceki dönemde belirlenmesi ve önleyici tedavinin uygulanabilmesi için yağlı karaciğer hastalığı için risk oluşturan faktörlerin daha iyi irdelenmesine ihtiyaç vardır. Aksi takdirde risk faktörlerini taşımalarına rağmen tanı alamayan hastalar erken tedavi şansını kaçırmaktadırlar.

Biz yağlı karaciğer hastalığı olan obez çocukların hurda gıda (junk food / fast food) yı fazla tükettiğini düşündük. Bu düşüncenin değerlendirilmesi için de yağlı karaciğer hastalığı olanların diyet listeleri ile olmayanların karşılaştırılması gerekmektedir. Bu araştırmada kronik karaciğer hastalığı şüphesi ile karaciğer biyopsisi yapılan hastalardan morbid obezitesi olan (boyuna göre kilo >140) çocukların verileri değerlendirilmektedir.

Çalışmaya katılmak veya katılmamak kararını vermekte tamamen serbestsiniz. Bu çalışmaya katıldığınız takdirde sizden istenen yazmış olduğunuz üç günlük diyet listesinin 3 haftalık olarak yazılmasıdır. Bu çalışma sonucunda NAFLD patolojisi gelişen çocuklar ile gelişmemiş olanların diyet listeleri, antropometrik, klinik, laboratuvar bulguları karşılaştırılarak bu hastalık için risk faktörü olanlar belirlenecektir. Alkolin olmayan yağlı karaciğer hastalığı belirlenen hastalar yoğun tedavi ve izlem programına alınacaktır.

Çocuğunuza araştırmaya katılmakla, mevcut hastalığının tanısı ve tedavisi için yapılacak işlemlerin dışında ek bir işlem yapılmayacak ve ek olarak bir ilaç verilmeyecektir.

Yukarıdaki araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir zorlama olmaksızın çocuğumun katılmasını kabul ediyorum.

Adı:.....Soyadı:Tarih:.....İmza:

Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı:.....Soyadı:Tarih:.....İmza:.....

Açıklama yapan araştırmacının

Adı: Uzm Dr.Şamil HIZLI

Tel: 245 53 30 Tarih:.....İmza: