

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

15 6525

**YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI SAPTANAN OBES ÇOCUKLARDA  
ATEROSKLEROZA YATKINLIĞIN KAROTİS İNTİMA-MEDIA KALINLIĞI  
ÖLÇÜMÜ İLE KONTROLLÜ OLARAK ARAŞTIRILMASI**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

DR. FATİH DEMİRCİOĞLU

TEZ YÖNETİCİSİ  
YRD. DOÇ. DR. NUR ARSLAN

İzmir 2004

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	I
<b>KISALTMALAR</b>	III
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	IV
<b>RESİM LİSTESİ</b>	IV
<b>EKLER LİSTESİ</b>	IV
<b>TABLO LİSTESİ</b>	V
<b>1-ÖZET</b>	1
<b>2-SUMMARY</b>	3
<b>3-GİRİŞ VE AMAÇ</b>	5
<b>4-GENEL BİLGİLER</b>	6
<b>4-1- OBESİTE</b>	6
4-1-1 Tanım-sıklık	6
4-1-2 Obesitenin değerlendirilmesi	6
4-1-3 Obesitenin komplikasyonları	7
<b>4-2- ALKOLİK OLMAYAN YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI</b>	8
4-2-1- Tanım	8
4-2-2 Epidemiyoloji	8
4-2-3 Etyoloji	8
4-2-4 Histopatolojik bulgular	9
4-2-5 Patogenez	9
4-2-5-1 İnsülin direnci	11
4-2-5-2 Oksidatif stres	12
4-2-5-3 Endotoksin-sitokin bağlantılı hücre hasarı	13
4-2-6 Klinik bulgular ve laboratuvar incelemeleri	15
4-2-7 Tanı	15
4-2-8 Doğal seyir	16
<b>4-3- ATEROSKLEROZ</b>	16
4-3-1 Tanım	17

4-3-2- Aterosklerozun Patogenezi	17
4-3-3- Aterosklerozun Gelişme Mekanizmaları	18
4-3-3-1 Zedelenmeye Yanıt Hipotezi Ve Endotel Disfonksiyonu	18
4-3-3-2 Monoklonal Hipotez	20
4-3-4 Ateroskleroz Risk Faktörleri	21
4-3-5 Aterosklerozda Tanı Yöntemleri	22
<b>5- GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>24</b>
5-1 Antropometrik değerlendirme	24
5-1-1 Boya göre ağırlık (Rölatif ağırlık)	24
5-1-2 Vücut Kitle İndeksi (Body Mass Index (BMI)=Quetelet İndex)	24
5-1-3 Kan basıncı ölçümü	24
5-2 Laboratuvar incelemeleri	25
5-3 Ultrasonografi ölçümleri	25
5-6- İstatistiksel analiz	27
<b>6-BULGULAR</b>	<b>28</b>
<b>7-TARTIŞMA</b>	<b>39</b>
<b>8-SONUÇLAR</b>	<b>45</b>
<b>9-KAYNAKLAR</b>	<b>47</b>

## KISALTMALAR

<b>AST</b>	Aspartat aminotransferaz
<b>ALT</b>	Alanin aminotransferaz
<b>HDL</b>	Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>LDL</b>	Düşük dansiteli lipoprotein
<b>VLDL</b>	Çok düşük dansiteli lipoprotein
<b>USG</b>	Ultrasonografi
<b>CCA</b>	Common carotid artery = ana karotid arter
<b>ICA</b>	Internal carotid artery = internal karotid arter
<b>DEXA</b>	Dual enerji X-ray absorpsiyometri
<b>NAFLD</b>	Non-alcoholic fatty liver disease=Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı
<b>NASH</b>	Non-alcoholic steatohepatitis
<b>TNF <math>\alpha</math></b>	Tümör nekrozis faktör-alfa
<b>YA</b>	Yağ asidi
<b>TG</b>	Trigliserid
<b>HbA<sub>1c</sub></b>	Hemoglobin A <sub>1c</sub>
<b>CYP 2E1</b>	Sitokrom p450 2 E 1
<b>IL-8</b>	İnterlökin 8
<b>NF <math>\kappa</math> B</b>	Nükleer faktör kappa B
<b>ALP</b>	Alkalin fosfataz
<b>GGT</b>	Gamma-glutamil transpeptidaz
<b>PDGF</b>	Platelet derived growth factor=trombosit kaynaklı büyüme faktörü
<b>FGF</b>	Fibroblast growth factor = fibroblast büyüme faktörü
<b>IL-1</b>	İnterlökin-1
<b>VCAM-1</b>	Vacuary cellular adhesion molecule=vasküler hücresel adezyon molekülü-1
<b>ICAM-1</b>	Intercellular adhesion molecule=intersellüler adezyon molekülü
<b>PAI-1</b>	Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
<b>CRP</b>	C-reaktif protein
<b>IMT</b>	İntima-media kalınlığı= intima-media thickness
<b>cIMT</b>	Karotid arter intima-media kalınlığı = carotid artery intima-media thickness
<b>BMI</b>	Body mass index = vücut kitle indeksi
<b>HBV</b>	Hepatit B virüsü
<b>HCV</b>	Hepatit C virüsü
<b>anti-LKM-1</b>	Anti-liver kidney microsomal-1 antikor

## ŞEKİL LİSTESİ

## Sayfa No

<b>Şekil 1</b>	Alkolik olmayan steatohepatit patogenezinde rol alan faktörler ve çift darbe teorisi	11
<b>Şekil 2</b>	Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında sitokinlere karaciğer yanıtı	14
<b>Şekil 3</b>	Ateroskleroz patogenezi	20
<b>Şekil 4</b>	Çalışmaya alınan hastaların ve kontrol grubunun dağılımı	28
<b>Şekil 5</b>	Karaciğer ekojenitesi ile sol CCA intima-media kalınlık ölçümlerinin gruplara göre karşılaştırılması	35
<b>Şekil 6</b>	Karaciğer ekojenitesi ile sol karotid bulbus intima-media kalınlık ölçümlerinin gruplara göre karşılaştırılması	36
<b>Şekil 7</b>	Karaciğer ekojenitesi ile sol ICA intima-media kalınlık ölçümlerinin gruplara göre karşılaştırılması	36

## RESİM LİSTESİ

<b>Resim 1</b>	Ana karotid arter düzeyinde intima media kalınlığının görünümü	33
----------------	--	----

## EKLER LİSTESİ

<b>EK-1</b>	Hasta bilgilendirme ve izin formu	59
<b>EK-2</b>	Hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar sonuçları	62
<b>EK-3</b>	Hastaların laboratuvar sonuçlarının normal aralığı	70

## TABLO LİSTESİ

## Sayfa No

<b>Tablo I :</b> Obesitenin komplikasyonları	7
<b>Tablo II:</b> Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığına neden olan faktörler	9
<b>Tablo III :</b> "American Hearth Association" tarafından yapılan aterosklerotik lezyonların histolojik sınıflaması, başlangıç yaşı ve klinik ile olan ilişkileri	18
<b>Tablo IV :</b> Ateroskleroz için major risk faktörleri	21
<b>Tablo V:</b> Ateroskleroz için ileri sürülen minör risk faktörleri	21
<b>Tablo VI:</b> Gruplara göre yaş ortalamalarının karşılaştırılması	28
<b>Tablo VII:</b> Yüzde boya göre ağırlık ortalaması değerlerinin gruplar arasında dağılımı	29
<b>Tablo VIII</b> Yüzde boya göre ağırlık ortalaması ile hastaların biyokimyasal ve USG analizlerinin korelasyon analizi sonuçları	30
<b>Tablo IX:</b> Gruplara göre ALT ortalamalarının karşılaştırılması	31
<b>Tablo X :</b> Kontrol grubu ve obes hasta gruplarının serum lipid düzeylerinin gruplara göre dağılımı	32
<b>Tablo XI:</b> Kontrol grubu ve obes hasta gruplarının serum lipid düzeyleri ortalamalarının anlamlılık değerlerinin dağılımı	32
<b>Tablo XII:</b> Kontrol grubu ve obesite grubunda bulunan çocukların intima-media kalınlık ölçümleri	34
<b>Tablo XIII:</b> Gruplara göre intima media kalınlık ölçümleri	34
<b>Tablo XIV:</b> Kontrol grubu ve obes hasta gruplarında bulunan çocukların intima media kalınlık ölçümleri ortalamalarının anlamlılık değerlerinin dağılımı	35
<b>Tablo XV:</b> Sol karotid arter intima-media kalınlık ölçümleri ile hastaların demografik, biyokimyasal ve ultrasonografik özelliklerinin ilişkisi	37
<b>Tablo XVI:</b> Çoklu regresyon sonuçlarına göre intima-media kalınlığı ortalamasını etkileyen özellikler	38

## 1. ÖZET

### YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI SAPTANAN OBES ÇOCUKLARDA ATEROSKLEROZA YATKINLIĞIN KAROTİS İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI ÖLÇÜMÜ İLE KONTROLLÜ OLARAK ARAŞTIRILMASI

**Amaç:** Çalışmada obesiteye ikincil alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı gelişen hastalarda ateroskleroza yatkınlığının değerlendirilmesinde, aterosklerozun öncü lezyonu olan subintimal yağ birikiminin indirekt göstergesi olarak intima-media kalınlığının ölçülmesi amaçlandı.

**Gereç ve yöntem:** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme-Metabolizma Bilim Dalı'nda izlenen yaşları 8.5-17.5 yıl arasında değişen obes hastalar (obesite grubu) ile aynı yaş grubundaki sağlıklı çocuklar (kontrol grubu) prospektif olarak çalışmaya alındı. Obesite kriteri olarak; boya göre ağırlığın standardın %120'sinin üstünde olması veya vücut kitle indeksi persentilinin %95'den büyük olması kabul edildi. Hipertansiyon, diabet, ailede prematüre ateroskleroza olanlar ve familial hiperkolesterolemi saptananlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Oniki saat açlıktan sonra, tüm obes hastalardan kan şekeri, aspartat (AST) ve alanin transaminaz (ALT), trigliserid, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), tiroid fonksiyon testi ölçümleri yapıldı.

Ultrasonografik olarak intima-media kalınlık ölçümü sağlıklı ve obes tüm çocuklardan sol ana karotid arter (sol CCA), sol karotid bulbus ve sol internal karotid arterden (sol ICA) yapıldı. Yine tüm çocuklarda alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının varlığı ve derecelendirilmesi ultrasonografik olarak yapıldı ve hepatosteatoz yok, grade 1 (hafif), grade 2 (orta) yada grade 3 (ciddi) olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmayı 30 sağlıklı çocuk (kontrol grubu, grup 1) ve toplam 80 obes hasta çocuk tamamladı. Obesite grubunda karaciğer ekojenitesine göre; hepatosteatozu olmayan 26 çocuk (grup 2), grade 1 hepatosteatozu olan 32 çocuk (grup 3) ve grade 2-3 hepatosteatozu olan 22 çocuk (grup 4) belirlendi. Obes hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı arasında anlamlı fark bulunmadı.

Yüzde boya göre ağırlık arttıkça karaciğerde yağlanma derecesinin de arttığı saptandı ( $r=0.728$ ,  $p<0.0001$ ). Açlık kan şekeri açısından gruplar arasında anlamlı fark

yoktu ( $p=0.421$ ). Sağlıklı kontrol grubu ile obes olan hastalar arasında ortalama ALT düzeyi açısından anlamlı fark saptandı ve karaciğerde yağlanma derecesi artıkça ALT ortalaması artmakta idi ( $r=0.428$ ,  $p<0.0001$ ). Alanin aminotransferaz yüksekliği saptanan toplam yedi hastanın hepsi grup 4 içerisinde yer almaktaydı. Sağlıklı kontrol grubu ve obes hastalar arasında trigliserid ( $75.83\pm 23.52$  ve  $118.15\pm 50.01$  mg/dL,) ve total kolesterol ( $142.25\pm 20.02$  ve  $169.91\pm 32.18$  mg/dL,) düzeyleri anlamlı derecede farklı iken (sırasıyla,  $p<0.0001$  ve  $p=0.005$ ), obes olan hasta grupları arasında fark saptanmadı (sırasıyla,  $p=0.572$  ve  $p=0.841$ ). HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla,  $p=0.682$  ve  $p=0.12$ ).

Karotis intima-media kalınlıkları cinsler arasında istatistiksel olarak farklı değildi. Sağlıklı kontrol grubu ile obes olan grup arasında anlamlı fark mevcut idi (her üç ölçüm için  $p<0.0001$ ). Gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında sağlıklı kontrol grubu ile hepatosteatozu olmayan obes hastalar arasında anlamlı fark yok iken, sağlıklı kontrol grubu ile karaciğerde yağlanması olan hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (her üç ölçüm için  $p<0.0001$ ). Ayrıca karaciğerde yağlanma olmayan obes hastalar ile karaciğerde yağlanması olan hastalar arasında intima-media kalınlık farkı belirgin iken (her üç ölçüm için  $p<0.0001$ ), grade 1 hepatosteaozlu hastalar ile grade 2-3 hepatosteatozu olan hastalar arasında anlamlı fark yoktu. Karotid arter intima-media kalınlıkları ile yaş, yüzde boya göre ağırlık, ortalama ALT, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve karaciğerde yağlanma derecesi arasında çoklu regresyon analizi yapıldığında, sadece karaciğerde yağlanması olanlarda anlamlı bir ilişki saptandı (sol CCA için  $p=0.01$ , sol karotid bulbus için  $p<0.0001$ , sol ICA için  $p=0.02$ ).

**Sonuç;** obesite ateroskleroz gelişimi için bir risk faktörüdür. Aterosklerozun öncü lezyonu olan subintimal yağlı çizgilenmenin indirekt göstergesi olan intima-media kalınlığı, ultrasonografik olarak karaciğerde yağlanma saptanan obes hastalarda, karaciğerde yağlanma saptanmayan obes hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmaktadır. Yağlı karaciğer hastalığına sahip obes hastalar, sağlıklı insanlar ve karaciğerinde yağlı değişiklikler olmayan obes hastalara göre ateroskleroz gelişimi açısından daha fazla riskli olarak görünmektedir. Obesite izleminde ultrasonografik olarak karaciğer yağlanması ve onunla ilişkili olarak intima media kalınlığının değerlendirilmesi aterosklerozun öngörülmesi ve önlenmesinde yararlı olabilir.

**Anahtar sözcükler:** Obesite, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, intima-media kalınlığı, ateroskleroz



## 2. SUMMARY

### A CONTROLLED INVESTIGATION OF THE SUSCEPTIBILITY TO ATHEROSCLEROSIS IN CHILDREN WITH OBESITY AND FATTY LIVER BY MEASURING INTIMA-MEDIA THICKNESS OF CAROTID ARTERIES

**Objectives:** Measuring intima-media thickness of arteries which is an indirect indicator of subintimal lipid deposition that is the predictive lesion of atherosclerosis for evaluating the susceptibility to atherosclerosis in children with nonalcoholic fatty liver disease secondary to obesity.

**Patients and methods:** A total of 80 obese children with age interval 8.5-17.5 years, who were followed at the department of Pediatric Gastroenterology, Nutrition and Metabolism as study group and 30 healthy children as control group were taken into the study prospectively. Children with weight for height ratio of higher than 120% or body mass index higher than 95% by considering age and gender were defined as obese. Children with hypertension, diabetes mellitus, family history of premature atherosclerosis and familial hypercholesterolemia were not included in the study. The study was approved by the Ethics Committee of the Dokuz Eylul University.

After overnight fast for 12 hours, plasma glucose, alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), total cholesterol, high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL) and thyroid function tests were examined from all obese patients.

The ultrasonographic measurement of intima-media thickness were done from left common carotid artery (CCA), left carotid bulb and left internal carotid artery (ICA) for both healthy and obese children. Again for all children nonalcoholic fatty liver disease were graded by ultrasonography as no evidence of hepatosteatosis, grade 1 (mild), 2 (medium) and 3 (serious) fatty liver respectively.

**Results:** 30 healthy children ( control group, group 1) and a total of 80 obese children completed the study. In the obesity group according to echogenicity of the livers, 26 children with no evidence of hepatosteatosis (group 2), 32 children with grade one hepatosteatosis (group 3), 22 children with grade two-three hepatosteatosis (group 4) were determined. The average age and sex distribution of obese children and control group were similar.

The values of percentage weight for height were positively correlated with the degree of hepatosteatosis ( $r=0.728$ ,  $p<0.0001$ ). No significant difference was found for fasting plasma glucose levels between all groups ( $p=0.421$ ). Significant difference was

found for ALT values of obese children and healthy control group and ALT was positively correlated with the grade of hepatosteatosi s ( $r=0.428$ ,  $p<0.0001$ ). The seven children with high ALT values were all in group 4.

Plasma triglycerides and total cholesterol values also showed significant differences between obese children and healthy control group (triglyceride:  $75.83\pm 23.52$  and  $118.15\pm 50.01$  mg/dL,  $p<0.0001$  and total cholesterol:  $142.25\pm 20.02$  and  $169.91\pm 32.18$  mg/dL,  $p=0.005$ , respectively) but they were not different between group 2, 3 and 4 ( $p=0.572$  and  $p=0.841$ , respectively). The values of HDL cholesterol and LDL-cholesterol were similar in four groups ( $p=0.682$  and  $p=0.12$ , respectively).

While intima-media thickness of arteries were similar for both gender, there was a significant difference between obese children and control group (for measurements of every three groups;  $p<0.0001$ ). No difference was found between the control group and obese children without hepatosteatosi s but the difference between healthy control group and the children with hepatosteatosi s were statistically significant (for all three measurements;  $p<0.0001$ ). Also intima media thickness of arteries were significantly different obese children with or without hepatosteatosi s (for all three measurements;  $p<0.0001$ ), but were not different for children who had various grades of hepatosteatosi s. When multivariance analysis were made between the thickness of left CCA, left carotid bulb us, left ICA and age, percentage of weight for height, average ALT values, total cholesterol, HDL-cholesterol and LDL-cholesterol, the grade of hepatosteatosi s were made a statistically significant relation was found only for the children with hepatosteatosi s (for left CCA  $p=0.01$ , for left carotid bulb us  $p<0.0001$ , for left ICA  $p=0.02$ ).

**Conclusion:** Obesity is a risk factor for atherosclerosis. Intima media thickness of arteries which is an indirect indicator of subintimal lipid deposition that is the predictive lesion of the atherosclerosis increase significantly in obese children with ultrasonographic hepatic steatosis from healthy control group or obese children without fatty liver. Obese children with hepatosteatosi s seem to be more susceptible to atherosclerosis rather than healthy children or obese children without hepatosteatosi s. In long term follow up obes children evaluating hepatosteatosi s and intima media thickness by ultrasonography may be useful for predicting and preventing atherosclerosis.

**Key words:** Obesity, nonalcoholic fatty liver disease, intima-media thickness, atherosclerosis

### 3. GİRİŞ ve AMAÇ

Ateroskleroz, batı dünyasında en sık görülen ölüm nedenidir. Serebrovasküler hastalık, koroner kalp hastalığı ve periferik arter tıkanıklıkları gibi hastalıklara yol açarak ciddi mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü yakın gelecekte aterosklerozun tüm dünyada mortalitenin birinci nedeni olacağını bildirmiştir. Aterosklerozun klinik bulguları tipik olarak yaşamın altıncı on yılına kadar görülmemesine rağmen, koroner arter hastalığı ve inme için birçok risk faktörü yaşamın erken döneminde aterosklerozun gelişmesini kolaylaştırır. Familial hiperkolesterolemi, homosistinüri, tip 1 diabetli hastalarda olduğu gibi obes çocuklarda da yağlı çizgilenmeler ve fibröz plaklar erken yaşta ortaya çıkabilmektedir. Obes çocuklar ayrıca, yetişkin yaşlarda koroner arter kalsifikasyonu ve hastalığı için yüksek risktedirler. Son 30 yılda çocukluk obesitesinin prevalansındaki 3 katlık artışın yakın gelecekte koroner arter hastalığı insidansını da artıracığı düşünülmektedir.

Bu kadar önemli olan aterosklerotik lezyonların erken saptanmasına yönelik çalışmalar giderek artmaktadır. Bu yöntemlerden biri de karotid arterlerde intima-media kalınlık ölçümüdür. Ateroskleroz için yüksek riskteki kişiler, B-mode ultrasonografi kullanılarak karotid intima-media kalınlığının ölçümü aracılığıyla saptanabilir. Bu konuda familial hiperkolesterolemili hastalarda yapılan çalışmalara ek olarak, tip 1 diabet, hipertansiyon, prematüre aterosklerozu olan bireylerin çocukları, homosistinüri, renal transplantasyonlu hastalarda intima-media kalınlığı bakılmış, sağlıklı çocuklara göre anlamlı artışlar saptanmıştır.

Bu çalışmada ilk kez ultrasonografik olarak obesiteye ikincil gelişen yağlı karaciğer hastalığı saptanan çocuklarda ateroskleroza yatkınlığın öngörülmesinde karotid intima-media kalınlığı ölçümünün değeri, sağlıklı kontrollerle karşılaştırılarak araştırılmıştır.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. OBESİTE

#### 4.1.1. Tanım-sıklık

Obesite alınan enerjinin harcanan enerjiden fazla olması sonucu vücutta aşırı yağ birikmesidir. Obesitenin çocuk ve adolesanlarda sıklığı giderek artmakta ve diabetes mellitus, koroner kalp hastalığı gibi önemli sağlık sorunlarının gelişimine zemin hazırlamaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nden bildirilen 2379 çocuğu içeren bir araştırmada, siyahlarda obesite sıklığı %18, aşırı kilolu çocuk sıklığı %31 iken, beyaz çocuk ve adolesanlarda bu değerler, sırasıyla, %8 ve %22 bulunmuştur (1,2). Avrupa ülkelerinde çocukluk yaş grubunda obesite sıklığı %2 ile %13 arasında değişmektedir (3). Türkiye'de çocukluk çağı obesitesi ile ilgili net bilgiler yoktur. Kanbur ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada incelenen 6462 olgunun 151'inde (%2.3) obesite saptanmıştır (4). Balkan obesite çalışma grubunun erişkinlerde yaptığı bir çalışmada, 10069 türk hasta grubunda, obesite sıklığı %12, aşırı kilolu erişkin sıklığı % 30.9 bulunmuştur (5).

#### 4.1.2. Obesitenin değerlendirilmesi

Çocuk ve adolesanlarda vücut yağ dokusu içeriğini tahmin etmede birçok yöntem kullanılmaktadır. Bunlar direkt ve indirekt yöntemler olarak sınıflandırılır. Direkt yöntemler vücudun yağlı ve yağsız komponentlerini tahmin etmede kullanılır. Bunlar su altında ağırlık ölçümü, manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi, dual enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) ve biyoelektrik empedans analizi gibi yöntemleri içermektedir. Bu yöntemler vücut yağ içeriğini belirlemede altın standart olup daha çok araştırma amaçlı kullanılmaktadır (6,7).

Pratik kullanımda obesitenin değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemler indirekt yöntemlerdir. İndirekt yöntemler yaşa göre ağırlık, boya göre ağırlık ölçümleri, vücut kitle indeksi, bel çevresi, bel/kalça oranı, cilt kıvrım kalınlığı ölçümü, ponderal indeksi gibi parametrelerdir. Bunlardan boya göre ağırlık, vücut kitle indeksi ve cilt kıvrım kalınlığı ölçümü en sık kullanılanlardır (7,8).

#### 4.1.3. Obesitenin komplikasyonları

Obesite birçok kronik hastalığın gelişmesinde önemli bir faktördür ve çok sayıda sistemi etkileyen komplikasyonları vardır. Bunlar tablo I'de özetlenmiştir (7,9).

**Tablo I : Obesitenin komplikasyonları**

<b>Solunum sistemi komplikasyonları</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Uyku apnesi</li><li>• Astım</li></ul>
<b>Ortopedik komplikasyonları</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kapital epifiz kayması</li><li>• Blount hastalığı</li><li>• Tibial torsion</li><li>• Ayak bileği burkulması</li></ul>
<b>Gastrointestinal sistem komplikasyonları</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kolelitiasis</li><li>• Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı</li><li>• Gastroözefagial reflü hastalığı</li></ul>
<b>Endokrin komplikasyonlar</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• İnsulin rezistansı/glukoz toleransında bozukluk</li><li>• Tip 2 diabetes mellitus</li><li>• Menstrüel problemler</li><li>• Polikistik over sendromu</li><li>• Hiperkortizolizm</li></ul>
<b>Kardiyovasküler komplikasyonlar</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hipertansiyon</li><li>• Dislipidemi</li><li>• Yağlı çizgileme</li><li>• Sol ventrikül hipertrofisi</li></ul>
<b>Nörolojik komplikasyonları</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• İdiopatik intrakranyal hipertansiyon /psödötümör serebri</li></ul>
<b>Diğer komplikasyonlar</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sistemik enflamasyon/C-reaktif proteinde artma</li></ul>

Obesiteye ikincil gelişen yan etkilerden en önemlisi ve en çok üzerinde durulan konu alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığıdır

## **4.2. ALKOLİK OLMAYAN YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI**

### **4.2.1. Tanım**

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ("Non-alcoholic fatty liver disease" NAFLD), çoğunlukla obesite ve insülin direnciyle birlikte olan ve alkol alımı yokluğunda karaciğerde özellikle makroveziküler yağ birikimiyle karakterize metabolik bir sendromdur. Karaciğer hastalığının histolojik spektrumu, tek başına yağlı değişiklikten steatohepatit, siroz ve karaciğer yetmezliğine kadar değişebilir. Yağlı karaciğer, geri dönüşüm olasılığı olan ve göreceli olarak benign bir hastalıkken, steatohepatit NAFLD'nin en şiddetli formu olarak kabul edilir (10,11).

Non-alkolik steatohepatitis (NASH) terimi ilk defa 1980'de Ludwig ve arkadaşları tarafından, 10 yıllık süreç içerisinde Mayo Kliniği'nde değerlendirilmiş 20 hastadaki karaciğer bulgularını tanımlamak için kullanılmıştır. Bu hastaların hikayelerinde önemli miktarda alkol kullanımı olmadığı halde, karaciğer biyopsi bulguları alkolik hepatitten ayırt edilememiştir (12). Daha önceden bu hastalığa psödoalkolik karaciğer hastalığı, alkolik olmayan Laennec hastalığı, karaciğer yağlanması bağlı hepatit, diabetik hepatit gibi isimler verilmesine rağmen NAFLD günümüzde en geçerli olan terimdir (10, 13,14).

### **4.2.2. Epidemiyoloji**

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının kesin tanısı biyopsi ile konulduğundan gerçek prevalansı bilinmemektedir. Birkaç çalışmada karaciğer biyopsisi yapılan hastalar arasında NASH sıklığı %1-9 olarak rapor edilmiştir (10,15,16). Bir otopsi çalışmasında obes hastaların %70'inde ve zayıf hastaların %35'inde steatoz saptanmıştır (17). Genel olarak erişkin obes hastaları kapsayan çalışmalarda basit steatoz, NASH ve siroz prevalansı, sırasıyla, %60, %20-25 ve %2-3 olarak bildirilmektedir (16,18-20).

### **4.2.3. Etyoloji**

Steatohepatit ileri yaş grubunda daha çok diabetik ve hiperlipidemik obes kadınlarda tarif edilmiş olmasına rağmen erkeklerde, obes olmayanlarda ve normolipidemik olanlarda da bildirilmiştir (17,21). Ayrıca kilo kaybettirmek için jejunum-ileal by-pass yapılanlarda, bazı ilaçların kullanılması sonrasında, konjenital ve edinsel metabolik hastalıklarda, viral enfeksiyonlarda da görülebilir (Tablo II) (14,22).



**Tablo II: Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığına neden olan faktörler (14,22)**

İlaçlar	Metabolik bozukluklar		Viral enfeksiyonlar
	Doğumsal metabolik bozukluklar	Edinsel metabolik bozukluklar	
Glukokortikoidler	Abetalipoproteinemi	Diabetes mellitus	HIV
Sentetik östrojenler	Galaktozemi	Enflamatuvar barsak hast.	HBV enf.
Aspirin	Hereditör fruktoz intoleransı	Jejunoleal by-pass	HCV enf.
Kalsiyum kanal blok.	Homosistinüri	<b>Obesite</b>	
Amiodaron	Glikojen depo hastalığı	Hiperlipidemiler	
Tamoksifen	Sistemik karnitin eksikliği	Total parenteral nutrisyon	
Tetrasiklin	Wilson hastalığı	Protein enerji malnutris.	
Metotreksat	$\alpha$ -1 antitripsin eksikliği	Uzun süreli açlık	
Valproik asit		Hızlı kilo kaybı	
Kokain			
Antiviral ajanlar (zidovudin, didanozin)			

#### 4.2.4. Histopatolojik bulgular

Alkolik olmayan steatohepatitte karaciğerin histopatolojik bulguları, yağlı değişikliklerin yanı sıra, fibrozisle birlikte veya fibrozis olmadan hepatosit hasarı, enflamasyon, Mallory cisimcikleri veya nekrozis ile karakterizedir. Steatohepatitin histolojik özellikleri hafif steatohepatitten köprüleşmiş fibrozis ve siroza kadar değişen geniş bir spektrumu kapsamaktadır. Bazı çalışmalarda NASH sadece parankimal enflamasyonla birlikte makroveziküler steatozisin bulunması olarak tanımlanır. Bu tanım genellikle benign steatozisi ve nonspesifik reaktif enflamasyonu içerir (21).

#### 4.2.5. Patogenez

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının patogenezini tam olarak bilinmemektedir. Steatozisin, steatohepatitin, ilerleyen hepatik fibrozisin ve sirozun gelişiminde, uygun genetik koşullarda birden fazla metabolik anormalliğin etkili olduğu ve karaciğeri oksidatif strese bağlı hasara daha yatkın yapan birçok mekanizmanın birlikte rol oynadığı düşünülmektedir (23).

Bazı bireylerde steatozisin neden steatohepatite dönüşmediği ve farklı etyolojilerle oluşan steatohepatit ve fibrozisin neden farklı derecelerde olduğu net açıklanamamaktadır (24). Hastalığın gelişme sürecinde çift darbe teorisi halen en

popüler teoridir. Yağlanmanın gelişme sürecinde “birinci darbe”, steatohepatit gelişme sürecinde “ikinci darbe” faktörleri etkilidir (Şekil 1,2) (25).

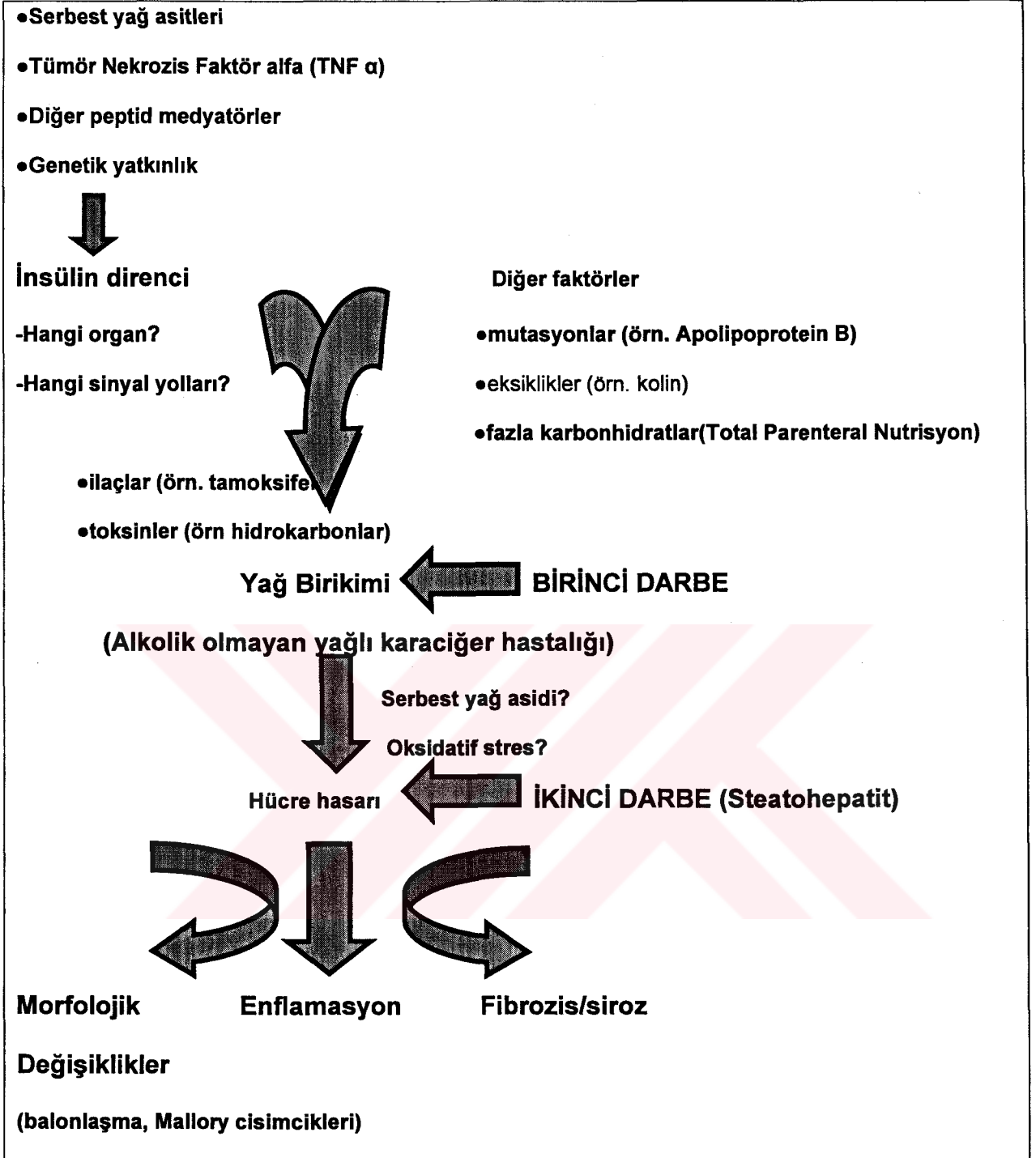
Lipidlerin neden hepatosit içinde biriktiğini anlamak için lipid metabolizmasını gözden geçirmek gerekir. Lipidler bağırsak mukozasından emildikten sonra şilomikron olarak lenfatik dolaşıma geçer. Bunlar lipidleri adipoz dokuya taşır. Burada ihtiyaç halinde kullanılmak üzere trigliserid olarak depolanır. İhtiyaç halinde trigliseridler hormona duyarlı lipaz ile parçalanarak serbest yağ asidi şeklinde dolaşıma verilir ve karaciğere taşınır. Karaciğere gelen yağ asitleri mitokondride enerji oluşturacak şekilde yıkılır veya çok düşük ağırlıklı lipoprotein (VLDL) sentezinde kullanılarak kana verilir (26).

Lipidlerin karaciğer ve periferik depolar arasındaki dolaşımı ve yağ asitlerinin hepatic sentezi göz önünde bulundurulduğunda;

1. **Karaciğere gelen yağ asidinde artış:** Obesite, aşırı açlık
2. **Karaciğerde yağ asidi sentezinde artış:** Aşırı karbonhidrat alımı
3. **Yağ asidinin  $\beta$ -oksidasyonunda azalma:** karnitin eksikliği, mitokondriyal disfonksiyon
4. **VLDL sentez veya salınımında bozulma:** Apoprotein sentezinde azalma, protein malnutrisyonu gibi nedenlerden dolayı karaciğerde yağlanma ortaya çıkabilir.

Sonuç olarak hepatosit içinde lipid birikimi olmakta ve “birinci darbe” gerçekleşmektedir (25). İnsülin direncinin alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığında “birinci darbe” gelişiminde en önemli faktör olduğu düşünülmektedir.





**Şekil 1:** Alkolik olmayan steatohepatit patogenezinde rol alan faktörler ve çift darbe teorisi

#### 4.2.5.1. İnsülin direnci

Obesite ve tip II diabet ile yağlı karaciğer birlikteliğinin sık olması, bu hastalarda insülin düzeylerinin artmış olması periferik insülin direncinin arttığını düşündürmektedir

(17). İnsülin direnci ve ona sekonder artmış yağ asidi üretimi artmış ALT, santral obesite, hemoglobin A<sub>1</sub> C (HbA<sub>1</sub>C) yüksekliği, açlık insülin ve C-peptid yüksekliği ile karşımıza çıkmaktadır (14,27).

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ve steatohepatiti olan hastalarda insülin direnci siktir. Insulin, uyarılmış insülin reseptör-tirozin kinazının aktivitesi aracılığıyla intrasellüler sinyal iletimini düzenler (28). İnsülin reseptöründe primer bozukluklar sık değildir, ancak insülin direnci durumlarının büyük çoğunluğunun altında reseptör sonrası yolların bir veya daha fazlasındaki bozukluğun yattığı düşünülmektedir (23). Son zamanlarda TNF- $\alpha$ , anjiyotensinojen, plazminojen aktivasyon inhibitörü-1 ve kompleman gibi peptid mediyatörler, leptin ve insülin direnci arasında ilişki olduğunu belirten çalışmalar yapılmaktadır (29,30).

#### **4.2.5.2. Oksidatif stres**

Karaciğerde “birinci darbe” sonucunda ortaya çıkan steatozis, “ikinci darbe” olarak adlandırılan oksidatif stres ve anormal sitokin üretiminin devreye girmesi ile steatohepatit gelişimine zemin hazırlar (25).

Normal şartlarda hafif düzeyde seyreden oksidatif stres iki nedenle artmaktadır:

1. **Sitokrom P450 2E1 (CYP 2E1)'in artmış ekspresyonu:** Süperoksit, hidroksil ve hidroksietil radikallerinin üretiminden sorumludur.
2. **Serbest yağ asitlerinin peroksisomal  $\beta$ -oksidasyonu:** Hidrojen peroksit üretiminden sorumludur.

Lipid peroksidasyonu steatozisin steatohepatit ve fibroze ilerlemesinde önemli bir adımdır. Membran lipidlerinin peroksidasyonu hücre nekrozuna ve dev mitokondrilerin oluşmasına neden olur. Lipid peroksidasyon ürünleri olan 4-hidroksionenal ve malondialdehid, karaciğerdeki stellat hücrelerini aktive eder, aktive olmuş stellat hücrelerinden kollajen üretimini, Mallory cisimciği oluşumunu ve nötrofil kemotaksisini stimüle eder (31-34). Malondialdehid TNF- $\alpha$ , interlökin 8 (IL-8), E-selektin, intersellüler adezyon molekülü gibi moleküllerin ekspresyonunu kontrol eden nükleer factor kappa B'yi (NF kappa B) aktive ederek enflamasyona katkıda bulunmaktadır (35). Bu enflamatuvar sitokinlerin artması ile ikinci darbe gerçekleşmekte ve steatohepatit gelişimi kolaylaşmaktadır.

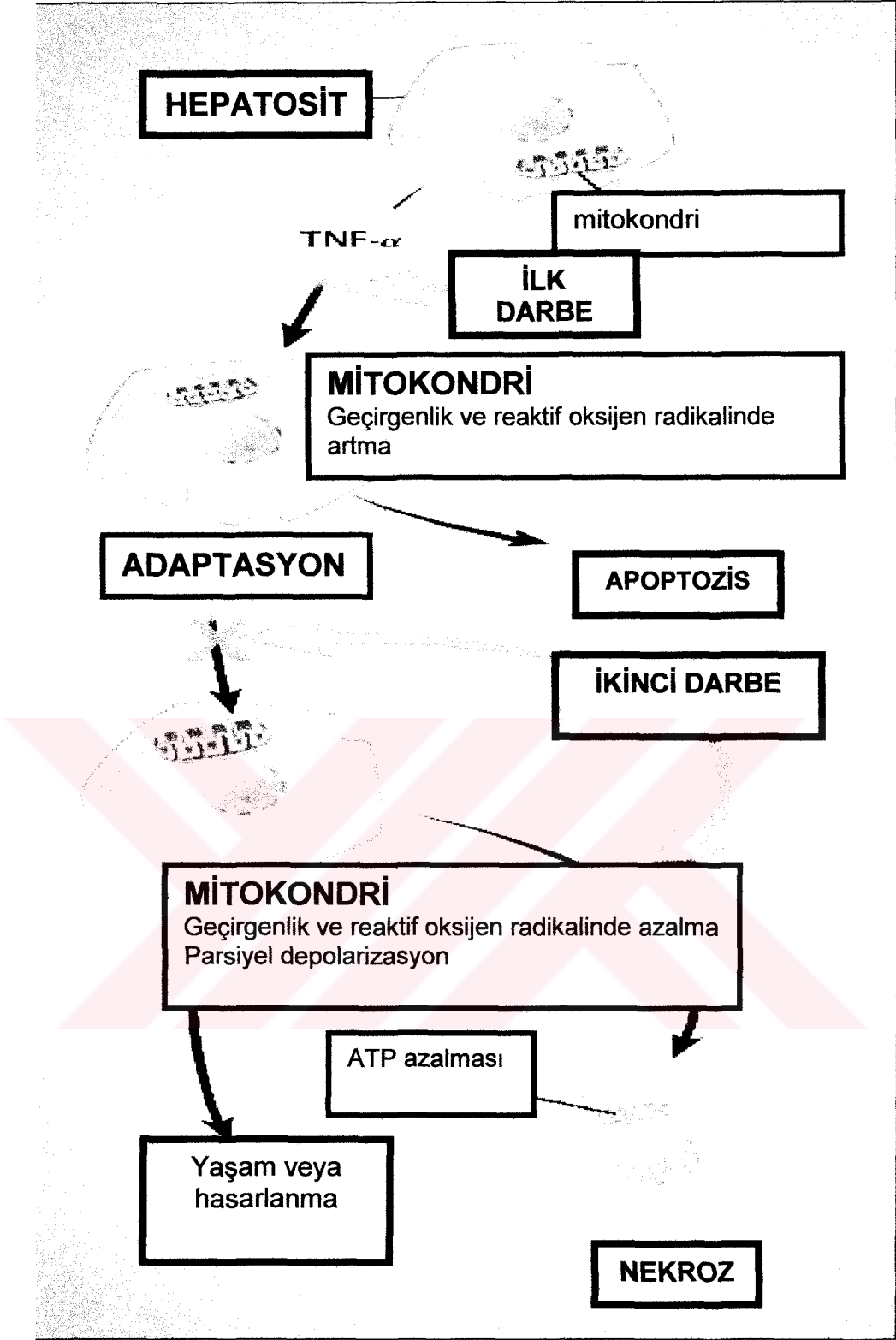
Yapılan son çalışmalarda steatohepatitte CYP 2E1 ekspresyonunun arttığı ve CYP 2E1'in doku içindeki dağılımının steatozisin derecesi ile uyumlu olduğu gösterilmiştir (36,37). Steatohepatit şiddetinin kişiden kişiye farklılık göstermesi oksidatif stresin derecesi, genetik ve çevresel faktörlere bağlı olabilir.

#### **4.2.5.3. Endotoksin-sitokin bağlantılı hücre hasarı**

Steatohepatitte endotoksinin rolü olabileceği ilk kez obesite nedeni ile jejunum-ileal by-pass cerrahisi yapılmış hastalarda NASH ve siroz insidansının arttığına görülmesiyle ortaya atılmıştır. Cerrahi işleme bağlı olarak portal endotoksemi meydana gelmekte ve postoperatif ortaya çıkan NASH riski antibiyotik kullanılmasıyla azalmaktadır (38). Yang grubunun çalışmasında ciddi steatozisi bulunan farelerin zayıf olanlara oranla endotoksine çok daha duyarlı oldukları ve düşük doz endotoksinle çok hızlı NASH geliştiği gösterilmiştir (39).

Tümör nekrozis faktör- $\alpha$  üretimi karaciğer hasarlanmasında en erken olaylardan biri olup diğer enflamatuvar sitokinlerin yapımını tetikler. Böylece enflamatuvar hücreler birikmekte, hepatosit hasarı ortaya çıkmakta ve fibrozis ile iyileşme gerçekleşmektedir. Tümör nekrozis faktör- $\alpha$  ile hücre içi sinyaller tetiklenmekte, buna bağlı mitokondrial geçirgenlik artmakta ve reaktif oksijen moleküllerinin sentezi artmaktadır. Sonuç olarak apoptozis hızlanmakta ve apoptozise uğramayan hücrelerde ise hasarlanmaya duyarlılık artmaktadır (Şekil 2) (40).

Kronik hepatosellüler hasara yanıt bireyler arasında belirgin biçimde değişiklik gösterir. Steatohepatitin neden bazı hastalar tarafından iyi tolere edildiğini ve bazılarında hızlı fibrozis oluşumuyla beraber olduğunu açıklayacak bu değişkenlik kısmi olarak enflamatuvar kaskadın peptid medyatörlerinin ve onların reseptörlerinin değişen polimorfizmleriyle açıklanabilir. Steatohepatitin ve kriptojenik sirozun ailesel yatkınlığının bulunması NASH'e eğilimi arttıran faktörlerin genetik polimorfizmlerinin rolünü desteklemektedir (41-44).



**Şekil 2:** Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında sitokinlere karaciğer yanıtı (40 no'lu literatürden alınmıştır).

#### 4.2.6. Klinik bulgular ve laboratuvar incelemeleri

Hastaların klinik özellikleri çok değişkendir; bazıları asemptomatik iken, diğerleri hafif düzeyde halsizlik, yorgunluk veya sağ üst kadran ağrısı tanımlarlar. Artmış transaminazlara sahip obes bir çocukta normal kıvamda hepatomegalinin bulunması alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı lehinedir. Kronik karaciğer hastalığının diğer görülebilen kanıtları (palmar eritem, spider anjiyoma, tenar-hipotenar atrofi v.b) nadir olarak görülür, fakat bu bulguların varlığı portal hipertansiyonun eşlik ettiği sirozu akla getirmelidir (11).

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığında laboratuvar bulguları tanı koydurmaz, ancak tanıyı destekler. Obes hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme yağlı karaciğer hastalığını akla getirmelidir. Birçok çocukta transaminazların hafif veya orta dereceli yüksekliği tek patolojik laboratuvar göstergesidir. Üçyüz on obes okul çocuğunu kapsayan bir çalışmada alanin aminotransferazın, yağlı karaciğer taramasında yararlı olduğu, obesite süresinin uzunluğunun yağlı karaciğer gelişme ve anormal serum ALT değeri görülme olasılığını arttırdığı gösterilmiştir (45).

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı olan kişilerde alkalin fosfat (ALP) normal veya orta derecede yükselirken, gamma-glutamil transpeptidaz (GGT), bilirubin, protrombin zamanı ve albumin genellikle normaldir (10,21). Hiperlipidemi görülme sıklığı %21 ile %83 arasındadır (46). İnsülin rezistansına bağlı olarak açlık kan şekerinde yükselme, insülin rezistansı indekslerinde pozitiflik saptanabilir (11,23).

#### 4.2.7. Tanı

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, alkol kullanımının olmaması, fizik muayene ve biyokimyasal bozukluklar (sıklıkla karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk), görüntüleme yöntemleri ve karaciğer fonksiyon testlerini bozacak sistemik bir hastalığın olmaması durumunda akla gelmelidir. Önceden de belirtildiği gibi laboratuvar bulguları tanı koymada yönlendirici değildir.

Ultrasonografi (USG), yağlı karaciğeri tanımlamada yardımcı olabilir. Ultrasonografide hepatik steatozis ile uyumlu olarak ekojenitede yaygın ve homojen bir artış görülür. Ultrasonografi karaciğer tutulumunu göstermede invaziv olmayan bir tanı yöntemi olup hafif ve orta dereceli fibrozisi saptamada yetersizdir. Okul çağındaki çocukları kapsayan geniş bir çalışmada, obesite indeksleri ile USG'de saptanan yağlı karaciğer prevalansı arasında kuvvetli pozitif bir uyumun olduğu bildirilmiştir (11,47). Bir çalışmada 75 obes çocuktan %25'inde karaciğer enzimlerinde artma ve %52'sinde de

USG'de hepatik steatozis saptanmıştır (48). Steatozis USG ile kantitatif olarak değerlendirilebilir ve bu yüzden hepatik steatozisli obes çocuklarda doğal seyrin ve diyete cevabın değerlendirilmesinde rol alabilir (49).

Radyolojik incelemeler (USG, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme) ile karaciğer hasarının derecesini saptamada bazı pozitif bulgular belirlenmiş olup, enflamasyon ve fibrozis derecesini saptamada kısıtlılıklara sahiptirler. Bu yüzden, karaciğer biyopsisi hastalara önemli prognostik bilgi vermesine ek olarak NASH'in tanısının konulmasında ve şiddetini belirlemede altın standart olarak gözükmektedir (46,50).

#### **4.2.8. Doğal seyir**

Yetişkinlerde belirli hasta karakteristikleri (örneğin orta yaş, kadın cinsiyet, obesite, diyabet ve serum lipid anormallikleri) NASH ile birliktelik gösterir. Yapılan birkaç çalışmada, çocuklarda aynı faktörlerin onları koroner arter hastalığı ve NAFLD açısından risk altına soktuğu belirtilmiştir. Basit NAFLD'nin doğal seyri göreceli olarak benign fakat NASH'de görüldüğü gibi bazen karaciğer transplantasyonunu gerektirecek kadar ilerleyici fibrozis, siroz ve onun bütün komplikasyonları gelişebilir (11). Klinik olarak NAFLD'li hangi hastanın ilerleyici fibrozis geliştireceğini ve hangi hastanın benign bir seyre sahip olacağını tahmin etmek zordur. Erişkinlerde yapılmış bazı çalışmalarda ileri yaş, obesite, diyabet, hipertansiyon, insülin rezistan indeksinin yüksek olması, vücut kitle indeksinin 28'in üzerinde olması, hipertrigliseridemi NASH'li vakalarda karaciğer fibrozisi ve siroz gelişimi için prediktif değerler olarak saptanmıştır (18,19,50).

#### **4.3. ATEROSKLEROZ**

Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde devam eden gelişmelere karşın bu hastalıklar nedeniyle ölüm oranları giderek artmaktadır (51). Dünya sağlık örgütünün hazırladığı bir raporda, 2020 yılında yaşamı kısıtlayan nedenler arasında koroner kalp hastalığının birinci, inmenin dördüncü sırada olacağı tahmin edilmektedir (52).

Aterosklerozun, belli bir genetik alt yapı ve riske sahip kişilerde çevresel risk faktörlerinin etkisi ile ortaya çıkan bir hastalık olduğu, eskisi gibi dejeneratif bir hastalık olmadığı anlaşılmıştır (53). Aterosklerozun en erken lezyonu olan yağlı çizgilenmenin erken çocukluk döneminde başladığı bilinmekte olup, son çalışmalarda

hiperkolesterolemisi olan annelerin fetüslerinde bile erken bulguların görülmeye başladığı tespit edilmiştir (54).

#### **4.3.1. Tanım**

Ateroskleroz arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikimine karşı karmaşık bir enflamatuvar-fibroproliferatif yanıttır (55,56). Aynı kişide bile farklı arter segmentlerinin ateroskleroza yatkınlığı farklıdır. Ateroskleroz daha çok aort, iliofemoral, koroner, karotis ve daha az oranda intrakranyal arterleri içeren büyük ve orta çaplı arterlerin fokal intimal hastalığıdır (56-58).

“Committee on Vascular Lesions of the Council on Atherosclerosis, American Hearth Association” normal arter intimasını ve ateroskleroza eğimli bölgeleri, asemptomatik erken lezyonlar ile ileri ve semptomatik olma potansiyeli olan lezyonları tanımlamıştır (56-58). Bu tanımlara dayalı olarak “American Hearth Association” tarafından aterosklerotik lezyonların histolojik sınıflaması yapılmıştır (58). Bu sınıflamanın histolojik evreleri, başlangıç yaşı ve klinik ile olan ilişkileri tablo 3’de gösterilmiştir.

#### **4.3.2. Aterosklerozun Patogenezi**

Normal insan intiması endotel hücreleri ile örtülü olup düz kas hücreleri, izole makrofajlar, nadiren mast hücreleri ve ekstrasellüler matriks içerir. Ekstrasellüler matriks hacmin %60’ını oluşturur ve proteoglikanlar, kollojen, elastin, fibronektin, laminin ve plazma proteinleri gibi bileşenlerden oluşur (57). Normalde intimada plazma protein konsantrasyonuyla doğru, molekül ağırlığı ile ters orantılı olacak şekilde tüm plazma proteinleri ve LDL bulunur (56).

Aterojenik uyarandan bağımsız olarak doğumdan itibaren belli bölgelerde özellikle bifurkasyonlarda olmak üzere tıkaçıcı olmayan intimal kalınlaşmalar vardır. Bunlar zamanla çevresel faktörlerin etkisi ile ilerler. Adaptif intimal kalınlaşmalar basınç, çevresel gerilim veya baskı ve mekanik güçlere yanıt olarak gelişir (57). Aterojenik uyarının etkisi altında ateroskleroz oluşumu için adaptif kalınlaşma iyi bir zemin oluşturur (59).



**Tablo III : “American Hearth Association” tarafından yapılan aterosklerotik lezyonların histolojik sınıflaması, başlangıç yaşı ve klinik ile olan ilişkileri**

Terminoloji ve temel histoloji	İlerleme evreleri	Esas büyüme mekanizmaları	En erken başlangıç	Klinik korelasyon
<b>Tip I (başlangıç ) Lezyon</b> İzole makrofajlar ve köpüklü hücreler	I ↓	Esas olarak lipid birikimine bağlı büyüme	Birinci dekattan itibaren	Sessiz klinik
<b>Tip II (yağlı çizgiler) Lezyon</b> Ağırlıklı olarak intrasellüler lipid birikimi	II ↓			
<b>Tip III (Intermediate) Lezyon</b> Tip II değişiklikler ve küçük ekstrasellüler lipid birikimi	III ↓	Düz kas ve kollogende hızlanmış artış	Üçüncü dekattan itibaren	Klinik olarak sessiz ya da aşikar
<b>Tip IV (aterom) Lezyon</b> Tip II değişiklikler ve ekstrasellüler lipid çekirdek	IV ↓			
<b>Tip V (fibroaterom ) lezyon</b> Lipid çekirdek ve fibrotik yüzey, multibl lipid çekirdekler ve fibrotik yüzeyler veya ağırlıklı kalsifiye-ağırlıklı fibrotik	V ↓	Trombüs oluşumu, hematom	Dördüncü dekattan itibaren	Klinik olarak sessiz ya da aşikar
<b>Tip VI (komplikeasyonlu) lezyon</b> Yüzey defekti, hematom, hemoraji, trombus	VI ↓			

### 4.3.3. ATEROSKLEROZUN GELİŞME MEKANİZMALARI

#### 4.3.3.1. Zedelenmeye yanıt hipotezi ve endotel disfonksiyonu

Ateroskleroz gelişimi karmaşık bir süreç olup birçok neden sıralanmıştır. Aterosklerozun zedelenmeye yanıt hipotezi ve endotel hasarı-disfonksiyonu bugün için geniş veri birikimi ile desteklenen en uygun yaklaşım olarak kabul edilmektedir (60-62). Bu hipoteze göre başta aterojenik lipidler olmak üzere çeşitli risk faktörlerinin etkisi ile intimal hasar başlar. Normalde kaygan ve parlak yüzeyli, antitrombotik, üzerine hücre



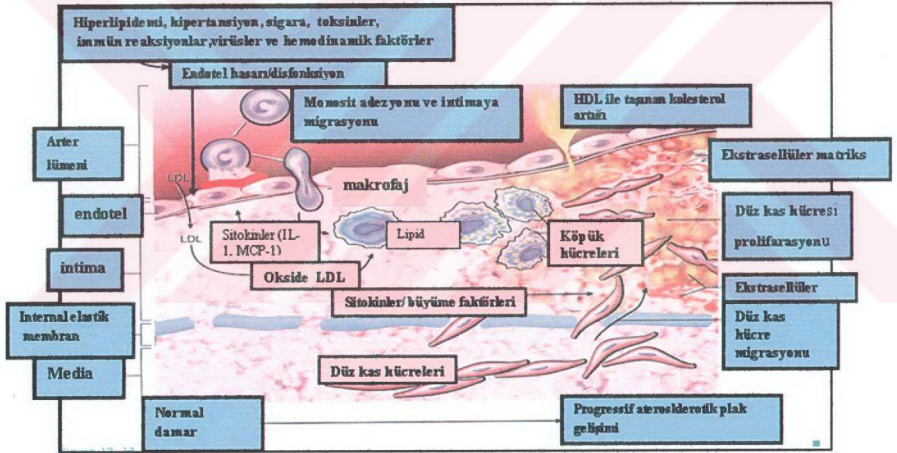
yapışmasını önleyici ve büyüme faktörlerini azaltıcı etkisi olan endotel bozulunca tam aksi özellikleri gelişmeye başlar (63-65). Aterojenik uyarılar plazma lipoprotein geçirgenliğinde artma, lökosit adezyon kapasitesinde artma, pro ve antitrombotik faktörler, büyüme uyarıcıları ve inhibitörleri, vazoaaktif maddelerin fonksiyonlarında dengesizlikler gibi endotel yapı ve fonksiyonlarında adaptasyonla ilgisi olmayan değişikliklere yol açabilir. Endotel disfonksiyonu olarak ifade edilen bu olaylar aterosklerozun başlaması, ilerlemesi ve klinik komplikasyonlarında önemli rol oynar (66).

Hiperkolesterolemi ve okside-LDL, hipertansiyon, sigara kullanımı, diabet, hiperhomosisteinemi ve ileri yaş gibi risk faktörlerinin varlığı klinik olarak tanımlanan endotel disfonksiyonuna eşlik eder (67-70). Bunlar, ortak moleküler mekanizmalar ile endotel hücrelerinde bazı genleri aktive etmekte ve pek çok büyüme faktörü (trombosit kaynaklı büyüme faktörü: PDGF, fibroblast büyüme faktörü: FGF, interlökin 1: IL-1, tümör nekrozis faktör  $\alpha$ : TNF- $\alpha$ ) ve adhezyon molekülünün (vasküler hücreler adezyon molekülü-1: VCAM-1, intersellüler adezyon molekülü-1: ICAM-1 ve selektinler) sentezi artmaktadır. Böylece endotel tamamen özellik değiştirerek prokoagulan, büyüme faktörü ve adhezyon molekülü salınan aktive endotel haline gelmektedir (71). Salınan bu maddelerin etkisi ile mononükleer hücreler endotele yapışır. Mononükleer hücrelerin üzerindeki integrin, VCAM-1'e bağlandığında adezyon sağlanır (72). Burada başlayan enflamatuvar olay tamamen mononükleer olup polimorfonükleer lökositlerin yeri yoktur. Bunun sonucunda özellikle okside LDL ile yüklü mononükleer hücreler endotele doğru hareket etmektedir (73-75). Daha sonra monositler ve lenfositler endotele yapışarak subendotel dokuya doğru göç eder (73,76). Subendotelial dokuda monositler makrofaja dönüşerek içinde lipid depolayan köpük hücrelerini oluştururlar. Buna aterosklerozun en erken lezyonu olan **yağlı çizgilenme** adı verilir. Yapılan otopsi çalışmalarında 10-14 yaş arası çocuklarda, koroner arterlerde %50 oranında yağlı çizgilenme saptanmıştır (77) (Şekil 3).

Makroskobik olarak aterosklerotik lezyonlardan ilk görülebilen lezyon yağlı çizgilenmeler olup ilerleyici aterosklerozun çok seyrek görüldüğü ülkelerde bile sık olarak izlenmektedir. Yağlı çizgilenmelerle aterosklerotik plakların dağılımı benzerlik gösterir (78). Bunun yanında yağlı çizgilerle plaklar arası geçiş gösterilmiştir. Bazı yağlı çizgilenmelerin yerleşimlerine ve risk faktörlerine maruz kalması ile ateromatöz plaklara dönüştükleri sanılmaktadır.

Yağlı çizgilenmeler doğumdan kısa bir süre sonra aortada görülmektedir. Hatta hiperlipidemili annelerin fetuslarında intrauterin başladığı gösterilmiştir. Sekiz-18 yaşlarında sayıları artar. Yaklaşık 10 yaş civarında sol koroner arterin proksimal segmentinde en yoğun olmak üzere koroner arterde de ortaya çıkar. Yağlı çizgiler patolojik olarak köpük hücrelerinden oluşur. Yağlı çizgilenmede lipidlerin çoğu hücre içindedir ve bu lezyonlar geri dönebilir (54,77).

Mononükleer hücre migrasyonu, sitokinlerin etkisi ile düz kas hücrelerinin tunica mediadan gelmesi, bütün bu hücrelerin proliferasyonu, merkezde ekstrasellüler lipid birikimi ve matris yapımının artması ile lezyon giderek büyür. Düz kas hücreleri kontraktil özelliğini kaybederek sentez yapıcı özellik kazanır ve elastin, kollajen, proteoglikan sentezler (57,79). Bu lezyona fibröz plak adı verilir. Bunun rüptüre veya fissüre olması, üzerine trombüs oturması ile damar tıkanır ve akut koroner olaylar gelişir (80,81).



Şekil 3: Ateroskleroz patogenezi

#### 4.3.3.2. Monoklonal hipotez

Endotel hasarlanması/disfonksiyonu ateroskleroz gelişiminde tetiği çeken en önemli mekanizmadır. Ancak birincil olayın düz kas çoğalması olduğunu iddia eden karşıt bir görüş de mevcuttur. Bu görüşe göre endotel zedelenmesi ikincildir veya yalnızca olaya katılır. Düz kas çoğalmasının birincilliği bazı plakların tek bir ana

hücrenin soyundan oluşuyor gibi gözüktüğünü saptayan çalışmalarla güç kazanmıştır (82).

Günümüzde endotel zedelenmesinin birincil olduğunu kanıtlayan çalışmalar çoğunluktadır. Ancak gerek endotel zedelenmesinin gerekse düz kas hücre proliferasyonunun ateroskleroz oluşumunda önemli etkenler olduğu açıktır. Teorilerden hangisi geçerli olursa olsun damar duvarı biyolojisi dinamik bir süreçtir. Tek ya da kısa süreli zedelenmeleri endotel ya da düz kasın onarımı izler. Yinelenen ve süregelen zedelenmeler aterosklerotik plak gelişimi ile sonuçlanır.

#### 4.3.4. ATEROSKLEROZ RİSK FAKTÖRLERİ

Ateroskleroz gelişiminde cinsiyet, aile öyküsü, sigara, dislipidemi, diyabet, hipertansiyon, sedanter yaşam, obezite, stres, homosistein, fibrinojen, lipoprotein (a), plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), C-reaktif protein (CRP) yüksekliği gibi birçok risk faktörü mevcuttur. Ateroskleroz için ileri sürülen major ve yeni kabul edilen risk faktörleri tablo IV ve V'te sunulmuştur (83).

**Tablo IV :** Ateroskleroz için major risk faktörleri

DEĞİŞTİRİLEBİLİR RİSK FAKTÖRLERİ	DEĞİŞTİRİLEMEZ RİSK FAKTÖRLERİ
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hiperlipidemi</li><li>• Hipertansiyon</li><li>• Diabetes mellitus</li><li>• Sigara</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Yaş</li><li>• Erkek cinsiyet</li><li>• Aile öyküsü</li></ul>

**Tablo V:** Ateroskleroz için ileri sürülen minör risk faktörleri

<ul style="list-style-type: none"><li>• Hematolojik faktörler (lökosit sayısı, fibrinojen, Faktör 7, PAI-1, CRP)</li><li>• Hiperhomosisteinemi</li><li>• Obesite/insülin direnci</li><li>• Lipoprotein (a)</li><li>• Hipertrigliseridemi</li><li>• Fizik aktivite azlığı</li></ul>
--



#### 4.3.5. ATEROSKLEROZDA TANI YÖNTEMLERİ

Koroner kalp hastalığı ve aterosklerozun tanısında kateter anjiyografi yanında elektrokardiyografi, ekokardiyografi, nükleer kardiyoloji, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme ve elektron ışınımlı bilgisayarlı tomografi gibi invaziv olmayan yöntemler ön plana çıkmaya başlamıştır. Fakat bu yöntemler semptomatik hale gelmeye başladığında aterosklerotik lezyonu gösterebilmektedir (84,85).

Aterosklerotik süreç çocukluk döneminde başlar ve orta/ileri yaşta miyokardial infarkt veya inme gibi kardiyovasküler komplikasyonlar meydana gelmeden önce, yıllar boyunca sinsi gelişir. Aterosklerozun ilk bulguları sistemik arterlerin intimasında yağlı çizgilerle sonuçlanan yağ depolanmasını içerir ve daha sonra bu lezyonların zemininde ateroskleroz gelişir ve semptomatik hale gelir. Son 10-15 yıldır aterosklerotik lezyonların asemptomatik dönemde saptanmasına yönelik çalışmalar hız kazanmıştır. Ultrasonografideki son gelişmeler sayesinde (artmış çözünürlük ve doğruluk) vasküler değişiklikler erken dönemde noninvaziv olarak saptanabilmektedir. Bu erken değişiklikler damar duvarlarının kalınlaşmasını ve bozulmuş arteryel vazodilatatör fonksiyonu içerir. Yapılan çalışmalar, intima-media kalınlık (IMT) ölçümünün subklinik aterosklerozun mükemmel bir belirleyicisi olduğunu göstermiştir (86). Benzer olarak hiperkolesterolemili çocuklarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında artmış karotid arter intima-media kalınlık (cIMT) değeri gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, 8-18 yaş grubunda 201 familial hiperkolesterolemi hastası ve bunların hasta olmayan taşıyıcı kardeşlerinde intima-media kalınlığı ölçülmüş ve familial hiperkolesterolemili çocuklarda anlamlı kalınlaşma saptanmıştır (87). Bu çocuklara statin tedavisi başlandığında intima-media kalınlığında tedavi verilmeyen gruba göre anlamlı olarak incelmeye olduğu gösterilmiştir (88). Bu çalışmalarda sıklıkla karotid arter kullanılmaktadır, çünkü boyunda yüzeyle yakın yerleşimidir ve ultrasonografi ile kolayca görüntülenebilmektedir.

Intima-media kalınlık ölçümü ile aterosklerozun öncü lezyonunu saptamaya yönelik çalışmalar sıklıkla familial hiperkolesterolemi, tip 1 diabetes mellitus, obezite tanılarıyla izlenen çocuklarda yapılmıştır (87-92). Bunun yanında hipertansiyon, prematüre aterosklerozu olan bireylerin çocukları, homosistinüri, renal transplantasyonlu hastalarda intima-media kalınlığı bakılmış ve intima-media kalınlığında anlamlı artışlar saptanmıştır (93-97).

Obezite, insülin rezistansına yol açarak diabete yatkınlık oluşturması ve buna ikincil ateroskleroz gelişimine neden olmasının yanı sıra, diabet oluşturmadan da

endotel disfonksiyonu ve intima-media kalınlığında artışa yol açarak bu sürece katkıda bulunabilmektedir. Bunun sonucunda çocukluk çağında aterosklerozun öncü lezyonu olan subintimal yağ çizgileri oluşumu artmakta ve bu da karşımıza endotel disfonksiyonu ve intima-media kalınlığında artış olarak çıkmaktadır. Bu tür çalışmalar daha çok erişkin yaş grubunda yapılmıştır ve çocukluk döneminde yapılmış çalışma sınırlı sayıdadır. Otuzaltı aşırı kilolu çocuk ile 36 sağlıklı çocuğu karşılaştıran bir çalışmada aşırı kilolu çocuklarda anlamlı olarak intima-media kalınlığı ve endotel disfonksiyonu saptanmıştır (92). Ayrıca bu intima-media kalınlığı ve endotel disfonksiyonunun düzgün diyet ve egzersiz ile gerileyebildiği gösterilmiştir (98). Erişkinlerde yapılan birçok çalışmada da insülin rezistansı, endotel disfonksiyonu ve intima-media kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

## 5. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme-Metabolizma Bilim Dalı'nda Ocak 2004-Aralık 2004 tarihleri arasında obezite tanısı alarak izleme alınan hastalar arasında gerçekleştirildi. Tüm hastaların antropometrik değerlendirmeleri ve fizik incelemeleri yapıldı.

### 5.1. Antropometrik değerlendirme

Hastaların vücut ağırlıkları, boy ve triceps deri kıvrım kalınlıkları ölçüldü. Obezite değerlendirmesi boya göre ağırlık (Rölatif ağırlık) ve vücut kitle indeksi ("Body Mass Index" (BMI)=Quetelet İndex) saptanarak yapıldı.

#### 5.1.1. Boya göre ağırlık (Rölatif ağırlık)

Çocuğun ağırlığını ideal ağırlık ile karşılaştıran bir yöntemdir. Yaşa ve cinsine göre düzenlenmiş boy ve vücut ağırlığını içeren tablolardan yararlanarak çocuğun boy yaşına uygun ağırlığı bulundu. Boyun 50 persentilde olduğu yaşın 50 persentildeki ağırlığı, o çocuğun ideal ağırlığı olarak kabul edildi. Çocuğun ölçülen ağırlığının ideal ağırlığına oranlanması ile rölatif ağırlık hesaplandı. Rölatif ağırlığın %120'nin üstünde olması obezite olarak değerlendirildi.

#### 5.1.2. Vücut kitle indeksi (Body Mass Index (BMI)=Quetelet İndex)

Ölçülen ağırlığın boyun metre cinsinden karesine oranlanması ile vücut kitle indeksi hesaplandı. Yaş ve cinsine göre vücut kitle indeksinin 95 persentilden büyük olması obezite olarak değerlendirildi (8,9).

Çalışmaya vücut kitle indeksi (BMI) 95 persentilden büyük olan hastalar dahil edildi. Ayrıca tüm hastaların boya göre ağırlık ölçümü hesaplandı. Obes hastalar yaş, cinsiyet, kilo, boy ve sağ üst kadran ağırsı, akantozis nigrikans veya hepatomegali varlığı açısından değerlendirildi.

#### 5.1.3. Kan basıncı ölçümü

Kardiyovasküler hastalık için risk faktörlerinin değerlendirilmesi standardize edilmiş protokollere göre yapıldı. Tekrarlanan kan basıncı ölçümleri rahat oturur pozisyondaki katılımcıların sağ kolundan ölçüldü. Kol uzunluğu ve çevresi, uygun boyutta tansiyon manşonu seçmek için muayene sırasında ölçüldü. Kan basıncı,



standart civalı tansiyon aletiyle üç kere ölçüldü. Standart olarak diabet, hipertansiyon ve ailesel koroner arter hastalığı, familial hiperkolesterolemi, şu anki sigara içimi sorgulandı. Sigara kullananlar, diabeti olanlar, familial hiperkolesterolemi saptananlar veya ailede premütüre aterosklerozu olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

## 5.2. Laboratuvar incelemeleri

Oniki saat açlıktan sonra, tüm hastalardan kan şekeri, AST, ALT, trigliserid, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, tiroid fonksiyon testi ölçümleri yapıldı.

Ultrasonografi ile karaciğerde yağlanma saptanan hastalarda obesite dışı nedenleri dışlamak için viral seroloji (HBV ve HCV), alfa-1 antitripsin düzeyi, anti-nukleer antikor, anti-düz kas antikor, "anti-liver kidney microsomal 1" (anti-LKM-1) antikorları, serum bakır, seruloplazmin, ferritin düzeyleri ölçümleri yapıldı. Ayrıca, öykü ile ayrıntılı olarak sorgulanarak ilaç toksisitesi (valproat, tetrasiklin, metotreksat, amiodaron veya prednizon), total parenteral nutrisyon ve alkol alımı dışlandı.

## 5.3. Ultrasonografi ölçümleri

Ultrasonografi görüntülemesine başlamadan önce hastalar karanlık, ısı kontrollü bir odada 10-15 dk uzandı. Bütün karotid arter ultrasonografi çalışmaları, çocukların klinik ve laboratuvar verilerinden haberdar olmayan tek bir tecrübeli radyolog (Dr. A.K) tarafından gerçekleştirildi. Ultrasonografi incelemelerinde ATL 5000-Philips, Bothell, WA kullanıldı. L 5-15 lineer geniş band ultrason probu ile görüntüler elde edildi. Hastalar, başı hafif ekstansiyona getirilmiş ve çalışılan karotid arterin zıt yönüne çevrilmiş şekilde supin pozisyonunda yatarken ölçümler yapıldı. Bütün çalışmalar sol karotid arterleri için önceden belirlenmiş standart tarama protokolü takip edilerek yapıldı. Karotid bulbus, bulbusun 1-2 cm proksimalindeki ana karotid arter segmenti ve internal karotid arterler tarandı. Görüntü taranırken uzak duvara odaklandı. Görüntüler dijital olarak kaydedildi. Dijital olarak depolanmış taramalar manuel olarak hastaların risk faktörlerini bilmeyen habersiz tek bir yorumcu tarafından analiz edildi. Analiz sırasında proksimal duvarda görüntü kalitesi iyi olmadığından sol ana karotid arter, sol bulbus ve sol internal karotid arter segmentlerinden uzak duvarların üçer ölçümü yapıldı ve bu ölçüm sonuçlarının ortalaması kullanıldı.

Karaciğerde alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının derecelendirilmesi intima-media kalınlık ölçümlerinden heberi olmayan bir tecrübeli radyolog (Dr. S.A.T)

tarafından yapıldı. Artmış ekojenite derecesi, sağ diyafragma yarısı ve intrahepatik damarların görünümüne göre 3 gruba ayrıldı (99,100):

- **Grade I (HAFİF):** Karaciğer parankiminde hafif derecede diffüz ekojenite artışı, intrahepatik damar sınırları ve diafragma normal görünümde
- **Grade II (ORTA):** Karaciğer parankiminde orta derecede ekojenite artışı, intrahepatik damar sınırları ve diafragma görünürlüğü hafifçe azalmış
- **Grade III (ŞİDDETLİ):** Karaciğer parankiminde ciddi derecede ekojenite artışı, kötü veya intrahepatik damar duvar sınırı, diafragma ve sağ lobun posterior bölümü seçilememekte

Sağlıklı kontrol grubu ise herhangi bir nedenle hastanemize başvuran, obezite, hipertansiyon, diabet, sigara içimi, ailesel koroner arter hastalığı, familial hiperkolesterolemi, kronik hastalık öyküsü olmayan, boya göre ağırlığı ve BMI normal sınırlarda saptanan çocuklar arasından seçildi. Bu çocuklardan başka bir nedenle kan tetkiki yapılması planlananlardan (12 çocuk) ailelerin izni alınarak karaciğer fonksiyon testi ve lipid profili de istendi. Bu çocukların da intima-media kalınlık ve karaciğerde yağlanma ölçümü aynı radyologlar tarafından yapıldı.

Sağlıklı kontrol grubu ile tüm obes hastaların oluşturduğu grup (obesite grubu) arasında karotis intima-media kalınlığı, yaş ortalaması, yüzde boya göre ağırlık, glukoz, ALT ortalaması, trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol açısından karşılaştırma yapıldı. Daha sonra sağlıklı kontrol grubu (grup 1), karaciğerde yağlanması olmayan obezite grubu (grup 2), karaciğerde birinci derece yağlanma olan obezite grubu (grup 3), karaciğerde ikinci-üçüncü derece yağlanma olan obezite grubu (grup 4) aynı parametreler açısından birbiri ile karşılaştırıldı.

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik kurulu tarafından 08.06.2004 tarih ve 09 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra başlatıldı ve tüm ailelerden aydınlatılmış onam formu alındı (Ek-1).



#### 5.4. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz, SPSS Software 11.0'da yapıldı. Grup ortalamalarının karşılaştırılması hasta sayısı yeterli olan grupta parametrik (Student-t testi), olmayan grupta nonparametrik testler ile yapıldı. Bu amaçla, ikiden fazla grup ortalamalarının karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis, iki grup ortalamasının karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U-testi kullanıldı. Gruplar arasındaki hasta değişkenlerinin intima-media kalınlığı ile ilişkisini değerlendirmede Pearson korelasyon analizi, hasta değişkenlerinin intima-media kalınlığına katkısını değerlendirmede çoklu regresyon analizi kullanıldı.  $p < 0.05$  bulunması anlamlı olarak kabul edildi.

## 6. BULGULAR

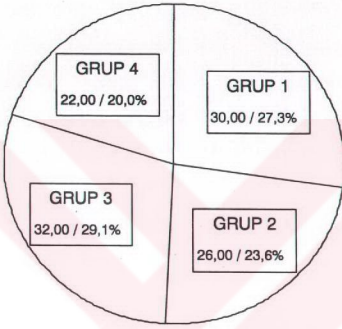
Çalışmaya 80'i obes (obesite grubu), 30'u sağlıklı (kontrol grubu) toplam 110 çocuk alındı. Hastalar USG ve klinik bulgularına göre dört gruba ayrıldı (Şekil 4):

**Grup 1:** Sağlıklı kontrol grubu (n=30, %27.3)

**Grup 2:** Obes olup hepatosteatozu olmayan hasta grubu (n=26, %23.6)

**Grup 3:** Obes olup grade 1 hepatosteatozu olan hasta grubu (n=32,%29.1)

**Grup 4:** Obes olup grade 2 ve 3 hepatosteatozu olan hasta grubu (n=22, %20.0)



**Şekil 4:** Çalışmaya alınan hastaların ve kontrol grubunun dağılımı

Hastaların 58'i kız (%52.7) idi. Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında fark yoktu ( $p=0.950$ ). Tüm hastaların yaş ortalaması  $13.1\pm 2.37$  yıl olup yaş ortalaması gruplar arasında farklı değildi (Tablo VI,  $p=0.191$ ).

**Tablo VI:** Gruplara göre yaş ortalamalarının karşılaştırılması\*

	Hasta sayısı	Yaş (Ortalama $\pm$ standart sapma)	Minimum-maksimum
<b>Grup 1</b>	30	$13.7\pm 0.4$	8.5-17.5
<b>Grup 2</b>	26	$12.71\pm 0.4$	8.5- 15.5
<b>Grup 3</b>	32	$12.61\pm 0.5$	8.5-16.0
<b>Grup 4</b>	22	$13.5\pm 0.4$	9.5-17.0

\*Kruskal-Wallis test,  $p=0.191$

Tüm çocukların yüzde boya göre ağırlık ortalaması 140.12±35.11 idi. Sağlıklı kontrol grubunun yüzde boya göre ağırlık ortalaması 98.07±7.79 iken, obes hastaların yüzde boya göre ağırlık ortalaması 155.89±27.48 idi. Obes hastalardan yağlı karaciğer olmayanların (n=26) yüzde boya göre ağırlık ortalaması 147.58±20.26, yağlı karaciğer olanların (n=54) yüzde boya göre ağırlık ortalaması 159.88±29.70 idi. Gruplar arasında hastaların yüzde boya göre ağırlık ortalaması ölçümleri karşılaştırıldığında grup 2 ile grup 3 arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.260), ancak diğer gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi (Tablo VII). Karaciğerde yağlanma derecesi arttıkça yüzde boya göre ağırlık ortalaması da artmakta idi (p<0.0001, r=0.728).

**Tablo VII:** Yüzde boya göre ağırlık ortalaması değerlerinin gruplar arasında dağılımı\*

	Yüzde boya göre ağırlık	
	Ortalama±standart sapma	Minimum-maksimum
Grup 1	98.07±7.79	85-113
Grup 2	147.58±20.26	123-193
Grup 3	150.86±18.12	122-202
Grup 4	173.01±37.90	126-271

\* Mann-Whitney U-test

**Yüzde boya göre ağırlık ortalamaları:** Grup 1 ile diğer gruplar: p<0.0001, grup 2 ve grup 3: p=0.260 , grup 2 ve grup 4: p=0.005 , grup 3 ve grup 4: p=0.025.

Hastaların fizik incelemelerinde hepatosplenomegali saptanmadı. Üç hastada akantozis nigrikans mevcut olup bu hastaların hepsi grup 4'te idi. Obesitesi olan 18 hastada batında ve bacaklarda strialar mevcut idi.

Hastaların yüzde boya göre ağırlık ortalaması ile ortalama ALT değeri (p<0.0001, r=0.428), trigliserid (p=0.03, r=0.226), total kolesterol (p=0.007, r=0.278), LDL-kolesterol (p=0.002, r=0.319), karaciğerde yağlanma derecesi (p<0.0001, r=0.728) ve karotis intima-media kalınlığı arasında pozitif korelasyon saptandı. HDL-kolesterol (p=0.007, r=-0.279) ile negatif korelasyon saptandı. Glukoz ortalamaları, yüzde boya göre ağırlık ortalaması ile korelasyon göstermemekte idi (p=0.111, p=0.153). Tablo VIII'de hastaların laboratuvar sonuçları ile boya göre ağırlık yüzdesi arasındaki korelasyon analiz sonuçları görülmektedir.

**Tablo VIII:** Yüzde boya göre ağırlık ortalaması ile hastaların biyokimyasal ve USG analizlerinin korelasyon analizi sonuçları\*

	Boya göre ağırlık yüzdesi*	
	p değeri	r değeri
Glukoz	0.111	0.153
ALT	<0.0001	0.428
Trigliserid	0.03	0.226
T. kolesterol	0.007	0.278
LDL -kolesterol	0.002	0.319
HDL- kolesterol	0.007	-0.279
Karaciğerde yağlanma	<0.0001	0.728

\* Pearson korelasyon analizi

Hastaların açlık kan şekeri ortalama (**Ek 3**)  $88.86 \pm 8.46$  mg/dL idi ve hiperglisemi saptanan hasta yoktu. Sağlıklı kontrol grubu ile obes olan hastalar ikili grup olarak karşılaştırıldığında açlık kan şekeri ortalamaları sırasıyla,  $87.17 \pm 7.05$  ve  $89.50 \pm 8.88$  mg/dL olarak bulundu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.199$ ). Ayrıca, dört grup karşılaştırıldığında da gruplar arasında ortalama açlık kan şekeri değeri açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0.421$ ).

Tüm çocukların ortalama ALT değeri  $22.35 \pm 15.09$  U/L olarak saptandı. Sağlıklı kontrol grubunda ortalama ALT değeri  $16.6 \pm 4.46$  U/L, obes grupta  $24.51 \pm 17.02$  U/L olup obes hastalarda anlamlı olarak yüksekti ( $p<0.0001$ ). Yedi (obes hastaların %8,75'i) hastada ALT değeri yüksek (**Ek 3**) olarak tespit edildi. Alanin aminotransferaz yüksekliği olan hastaların tamamı grup 4 içerisinde yer almaktaydı. Dört grup birbiri ile karşılaştırıldığında, ALT'nin ortalama değerleri açısından grup 1 ile 2 arasında fark saptanmazken ( $p=0.644$ ), diğer gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi (Tablo IX).



**Tablo IX:** Gruplara göre ALT ortalamalarının karşılaştırılması \*

	ALT	
	Ortalama±standart sapma	Minimum-maksimum
Grup 1	16.6±4.46	8-29
Grup 2	16.6±5.19	6-33
Grup 3	21.16±6.87	8-42
Grup 4	38.73±26.11	12-112

\* Mann-Whitney U-test

**ALT Ortalamaları:** Grup 1 ile 2 arasında  $p=0.644$ , grup 1 ile 3 arasında  $p=0.002$ , grup 1 ile 4 arasında  $p<0.001$ , grup 2 ile 3 arasında  $p=0.002$ , grup 2 ile 4 arasında  $p<0.001$ , grup 3 ile 4 arasında  $p=0.005$ .

Çalışmaya alınan tüm çocukların trigliserid düzeyi ortalama  $112.63\pm49.43$  mg/dL idi. Obes olan hastalar ile olmayanlar arasında trigliserid düzeyi açısından anlamlı fark tespit edildi (sırasıyla,  $118.15\pm50.01$  ve  $75.83\pm23.52$  mg/dL,  $p<0.0001$ ). Sağlıklı kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmasına rağmen ( $p=0.016$ ), obesitesi olan hasta grupları arasında trigliserid ortalaması açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0.572$ ). Hastaların 30'unda trigliserid yüksekliği (Ek 3) mevcut idi. Bunların 10'u grup 4, 11'i grup 3, 9'u da grup 2'de bulunmakta idi. Sağlam çocuklar arasında hipertrigliseridemi olan birey saptanmadı. Hastaların ortalama trigliserid düzeyi ve gruplar arası istatistiksel değerlendirme tablo X ve XI'de verilmiştir.

Tüm hastaların total kolesterol ortalaması  $166.3\pm32.18$  mg/dL idi. Sağlıklı kontrol grubu ile obes hastalar karşılaştırıldığında total kolesterol düzeyi ortalamaları açısından anlamlı fark mevcuttu (sırasıyla,  $142.25\pm20.02$  ve  $169.91\pm32.18$  mg/dL,  $p=0.005$ ). Kontrol grubu ile obesitesi olan diğer üç grup arasında anlamlı fark saptanmasına rağmen ( $p=0.018$ ), obes hasta gruplarının kendi içindeki karşılaştırmalarında ortalama total kolesterol değeri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0.841$ ). Toplam 7 hastada hiperkolesterolemi (Ek 3) mevcuttu. Bu hastaların 2'si grup 2, 3'ü grup 3, 2'si grup 4'te idi. Hastaların tümünde total kolesterol düzeyi 300 mg/dL'nin altında olup, hiçbir hastada familial hiperkolesterolemi mevcut değildi. Çalışmaya katılan çocukların gruplara göre ortalama kolesterol düzeyleri ve gruplar arası istatistiksel değerler aşağıda verilmiştir (Tablo X ve XI).

LDL-kolesterol ortalaması  $95.09\pm27.99$  mg/dL olup, sağlıklı kontrol grubunda  $77.92\pm20.73$  mg/dL, obes hasta grubunda  $97.66\pm28.13$  mg/dL idi. Aradaki fark

istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.016$ ). Gruplar arasında LDL-kolesterol ortalaması açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0.120$ ). HDL-kolesterol ortalaması  $48.76\pm 10.09$  mg/dL olup gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0.085$ ).

**Tablo X:** Kontrol grubu ve obes hasta gruplarının serum lipid düzeylerinin gruplara göre dağılımı (ortalama $\pm$ standart sapma, [minimum-maksimum]).

	Grup 1 n=30	Grup 2 n=26	Grup 3 n=32	Grup 4 n=22	p değeri*
Trigliserid (mg/dL)	75.83 $\pm$ 23.52 (44-123)	118.23 $\pm$ 48.23 (48-214)	114.44 $\pm$ 55.05 (63-281)	123.45 $\pm$ 45.98 (57-208)	0.016
Total kolesterol (mg/dL)	142.25 $\pm$ 20.02 (123-184)	170.69 $\pm$ 26.13 (123-251)	168.53 $\pm$ 32.62 (118-248)	171.00 $\pm$ 38.83 (132-278)	0.018
HDL- kolesterol (mg/dL)	53.08 $\pm$ 8.62 (44-69)	49.68 $\pm$ 9.69 (27-67)	48.66 $\pm$ 10.65 (27-70)	45.45 $\pm$ 9.96 (28-74)	0.085
LDL- kolesterol (mg/dL)	77.92 $\pm$ 20.73 (54-112)	96.15 $\pm$ 22.84 (54-156)	96.47 $\pm$ 28.27 (44-170)	101.18 $\pm$ 34.02 (62-198)	0.120

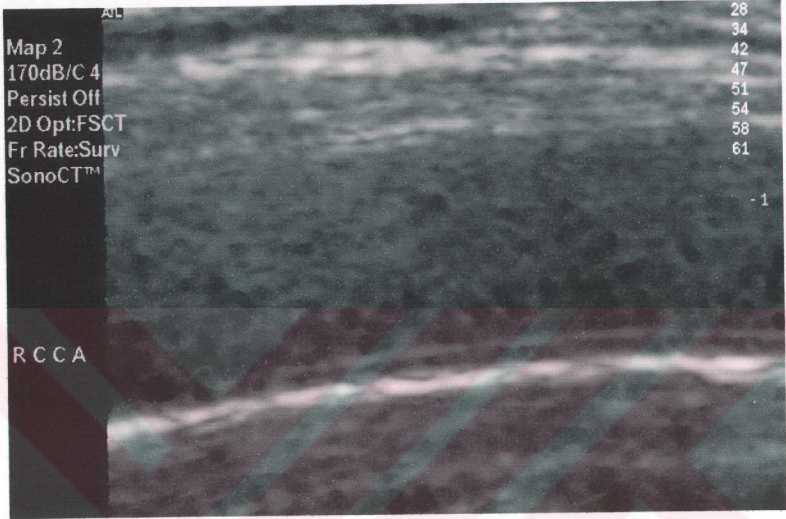
\* Kruskal-Wallis test

**Tablo XI:** Kontrol grubu ve obes hasta gruplarının serum lipid düzeyleri ortalamalarının anlamlılık değerlerinin dağılımı \*

Karşılaştırılan gruplar	Trigliserid	Total kolesterol	HDL kolesterol	LDL kolesterol
Grup 1 / Grup 2	$p=0.006$	$p=0.002$	$p=0.292$	$p=0.044$
Grup 1 / Grup 3	$p=0.013$	$p=0.011$	$p=0.201$	$p=0.032$
Grup 1 / Grup 4	$p=0.003$	$p=0.008$	$p=0.008$	$p=0.024$
Grup 2 / Grup 3	$p=0.398$	$p=0.656$	$p=0.719$	$p=0.988$
Grup 2 / Grup 4	$p=0.780$	$p=0.555$	$p=0.068$	$p=0.950$
Grup 3 / Grup 4	$p=0.364$	$p=0.993$	$p=0.203$	$p=0.916$

\* Mann-Whitney U-test

Tüm hastaların sol ana karotid arter (sol CCA), sol karotid bulbus ve sol internal karotid arter (sol ICA) düzeylerinden intima-media kalınlıkları uzak duvar görüntülerinden manuel olarak ölçüldü (Resim 1).



**Resim 1:** Ana karotid arter düzeyinde intima-media kalınlığının görünümü

Kızlar ve erkekler arasında intima-media kalınlıkları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi (sol ana karotid arter için  $p=0.138$ , sol karotid bulbus için  $p=0.147$ , sol internal karotid arter için  $p=0.134$ ). Hastaların yaş dağılımı ile intima-media kalınlığı karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (Sol CCA  $p=0.516$ , sol karotid bulbus için  $p=0.897$ , sol ICA için  $p=0.649$ ).

Boya göre ağırlık ile intima-media kalınlığı arasında ilişki değerlendirildiğinde sağlıklı kontrol grubu ve obezite grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sol ana karotid arter için  $p<0.0001$ , sol karotid bulbus için  $p<0.0001$ , sol internal carotid arter için  $p=0.002$ ). Boya göre ağırlık derecesi arttıkça intima-media kalınlığı artmakta idi (sol CCA için  $p<0.0001$ , sol karotid bulbus için  $p<0.0001$ , sol ICA için  $p=0.002$ ). Boya göre ağırlık ve intima-media kalınlıkları arasında korelasyon analizi yapıldığında anlamlı ilişki bulundu (sol CCA için  $p=0.001$ ,  $r=0.318$ , sol bulbus için  $p=0.003$ ,  $r=0.278$ , sol ICA için  $p<0.0001$ ,  $r=0.390$ ).

Sağlıklı kontrol grubu ile obesitesi olan grup (grup 1 ile obesite grubu) arasında intima-media kalınlık ölçümleri karşılaştırıldığında anlamlı fark mevcut idi ( $p<0.0001$ ). (Tablo XII). Ayrıca dört grup kendi içinde karşılaştırıldığında grup 1 ile grup 2 arasında anlamlı fark yok iken (sol ana karotid arter için  $p=0.064$ , sol karotid bulbus için  $p=0.267$ , sol internal karotid arter için  $p=0.185$ ), grup 1 ile grup 3 ve grup 4 arasındaki fark her üç ölçüm için de istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0.0001$ ). Grup 2 hastalar ile grup 3 ve grup 4 hastalar arasında intima media kalınlık farkı belirgin iken (her üç ölçüm için:  $p<0.0001$ ); grup 3 hastalar ile grup 4 hastalar arasında belirgin fark yoktu (sol ana karotid arter için  $p=0.369$ , sol karotid bulbus için  $p=0.771$ , sol internal karotid arter için  $p=0.639$ ) (Tablo XIII, XIV, Şekil 5,6,7).

**Tablo XII:**Kontrol grubu ve obesite grubunda bulunan çocukların intima-media kalınlık ölçümleri (ort±standart sapma)

İntima-media kalınlığı ölçüm yeri	Obes grup (n=80)	Kontrol grubu (n= 30)	p değeri
Sol ana karotid arter	0.414±0.071	0.351±0.055	$p<0.0001^*$
Sol karotid bulbus	0.412±0.067	0.350±0.067	$p<0.0001^*$
Sol internal karotid arter	0.324±0.068***	0.266±0.056****	$p<0.0001^{**}$

\* Student t-testi

\*\* Mann-Whitney U-testi

\*\*\* 55 hastada ölçüm yapılmıştır

\*\*\*\* 24 hastada ölçüm yapılmıştır

**Tablo XIII:** Gruplara göre intima media kalınlık ölçümleri (ort±standart sapma, [minimum-maksimum]).

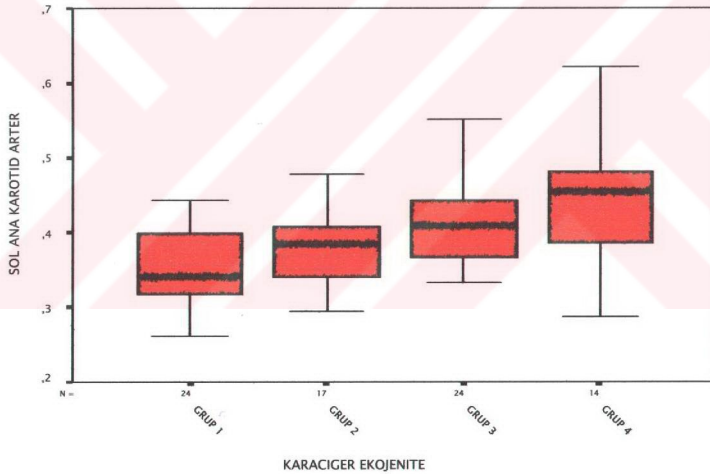
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Sol ana karotid arter	0.352±0.054 (0.261-0.443)	0.389±0.060 (0.295-0.522)	0.415±0.065 (0.332-0.558)	0.444±0.083 (0.287-0.621)
Sol karotid bulbus	0.350±0.058 (0.215-0.480)	0.376±0.075 (0.267-0.522)	0.437±0.058 (0.334-0.559)	0.419±0.073 (0.287-0.588)
Sol internal karotid arter	0.266±0.056 (0.174-0.413)	0.289±0.055 (0.198-0.409)	0.333±0.063 (0.244-0.527)	0.351±0.076 (0.262-0.528)



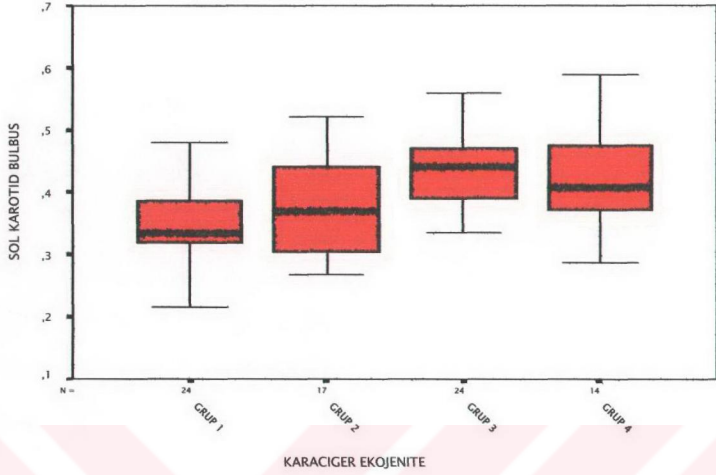
**Tablo XIV :** Kontrol grubu ve obes hasta gruplarında bulunan çocukların intima media kalınlık ölçümleri ortalamalarının anlamlılık değerlerinin dağılımı \*

Karşılaştırılan gruplar	Sol ana karotid arter	Sol karotid bulbus	Sol internal karotid arter
Grup 1 / Grup 2	$p=0.064$	$p=0.267$	$p=0.185$
Grup 1 / Grup 3	$p<0.0001$	$p<0.0001$	$p=0.001$
Grup 1 / Grup 4	$p<0.0001$	$p<0.0001$	$p=0.001$
Grup 2 / Grup 3	$p=0.017$	$p=0.001$	$p=0.035$
Grup 2 / Grup 4	$p=0.005$	$p=0.012$	$p=0.016$
Grup 3 / Grup 4	$p=0.369$	$p=0.771$	$p=0.639$

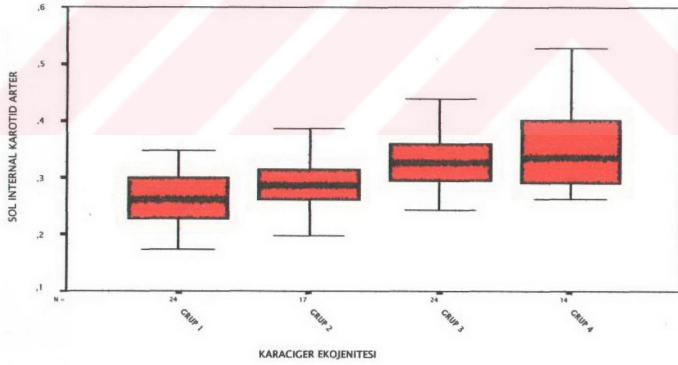
\* Mann-Whitney U-testi



**Şekil 5:** Karaciğer ekojenitesi ile sol CCA intima-media kalınlık ölçümlerinin gruplara göre karşılaştırılması



**Şekil 6:** Karaciğer ekojenitesi ile sol karotid bulbus intima-media kalınlık ölçümlerinin gruplara göre karşılaştırması



**Şekil 7:** Karaciğer ekojenitesi ile sol ICA intima-media kalınlık ölçümlerinin gruplara göre karşılaştırılması

Sol ana karotid arter, sol karotid bulbus ve sol internal karotid arter intima media kalınlık ortalamaları ile yaş, cinsiyet, yüzde boya göre ağırlık, ortalama ALT, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol düzeyleri ve karaciğerde yağlanma derecesi arasında korelasyon analizi yapıldığında özellikle yüzde boya göre ağırlık, ortalama ALT değeri ve karaciğerde yağlanma arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü (Tablo XV).

**Tablo XV:** Sol karotid arter intima-media kalınlık ölçümleri ile hastaların demografik, biyokimyasal ve ultrasonografik özelliklerinin ilişkisi\*

	Sol ana karotid arter		Sol karotid bulbus		Sol internal karotid arter	
	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri	r değeri
Yaş	0.392	-0.082	0.689	0.039	0.186	0.150
Boya göre ağırlık	<b>0.001</b>	<b>0.318</b>	<b>0.003</b>	<b>0.278</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>0.390</b>
ALT	<b>0.007</b>	<b>0.256</b>	0.083	0.166	<b>0.034</b>	<b>0.239</b>
Trigliserid	0.068	0.191	0.533	0.066	0.862	0.022
T. kolesterol	0.783	0.029	0.761	-0.032	0.851	0.024
HDL-kolesterol	0.156	-0.149	0.851	-0.020	0.612	-0.065
LDL kolesterol	0.979	-0,003	0.443	-0.081	0.845	0.025
Karaciğerde yağlanma	<b>&lt;0.0001</b>	<b>0.470</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>0.489</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>0.468</b>

\* Pearson korelasyon analizi

Hastalara sol ana karotid arter, sol karotid bulbus ve sol internal karotid arter ile yaş, cinsiyet, boya göre ağırlık yüzdesi, ortalama ALT değeri, total kolesterol, LDL-kolesterol, obezite varlığı ve karaciğerde yağlanma derecesi arasında çoklu regresyon analizi yapıldığında sadece karaciğerde yağlanması olanlarda anlamlı bir ilişki varken diğerlerinde anlamlı ilişki saptanmadı (sol ana karotid arter için  $p=0.01$ , sol karotid bulbus için  $p<0.0001$ , sol internal karotid arter için  $p=0.02$ , Tablo XVI).

**Tablo XVI:** Çoklu regresyon sonuçlarına göre intima-media kalınlığı ortalamasını etkileyen özellikler

	Sol ana karotid arter				Sol karotid bulbus				Sol internal karotid arter			
	Beta	%95 güven aralığı		p	Beta	%95 güven aralığı		p	Beta	%95 güven aralığı		p
<b>Cinsiyet</b>	0.038	0.352	0.016	0.725	0.134	1.328	0.134	0.188	0.214	1.689	0.017	0.097
<b>Yaş</b>	0.054	0.492	0.004	0.624	0.147	1.444	0.003	0.153	0.243	1.814	0.004	0.075
<b>Boya göre ağırlık</b>	0.000	0.003	0.000	0.998	-0.023	-0.170	0.000	0.865		0.629	0.000	0.532
<b>ALT</b>	0.076	0.626	0.001	0.533	-0.030	-0.266	0.001	0.791	0.121	0.357	0.001	0.723
<b>Trigliserid</b>	0.123	0.964	0.000	0.338	-0.068	-0.572	0.000	0.569	-0.113	-0.767	0.000	0.446
<b>Total Kolesterol</b>	-0.027	-0.102	0.001	0.919	0.233	0.932	0.001	0.354	0.164	0.516	0.001	0.608
<b>LDL-kolesterol</b>	-0.117	-0.462	0.001	0.645	-0.398	-1.691	0.001	0.095	-0.259	-0.869	0.001	0.389
<b>Obesite</b>	-0.048	-0.259	0.040	0.796	-0.035	-0.203	0.037	0.840	-0.137	-0.593	0.045	0.556
<b>Karaciğerde yağlanma</b>	0.451	2.624	0.017	<b>0.01</b>	0.627	3.915	0.016	<b>&lt;0.0001</b>	0.501	2,396	0.019	<b>0.020</b>

## 7. TARTIŞMA

Obesite tüm dünyada sıklığı giderek artan, ciddi mortalite ve morbiditeye neden olabilen bir hastalıktır. Birçok kronik hastalığın gelişmesinde önemli rol oynar ve komplikasyonları çok sayıda sistemi etkiler. Bu komplikasyonlardan en fazla üzerinde durulanlar alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ve ateroskleroz gelişimine olan katkılarıdır.

Çalışmamızda karaciğerde yağlanma varlığının tespiti ve yağlanmanın derecelendirmesi USG ile yapıldı. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının kesin tanısı biyopsi ile konulmaktadır. Ancak biyopsinin invaziv olması ve tarama amacıyla karaciğer biyopsisi yapılmasının uygun bir yöntem olmaması nedenleri ile son zamanlarda yağlı karaciğerin tanımlanması ve taranmasında USG'nin güvenle kullanılabileceği belirtilmektedir (101-103). Mathiesen ve arkadaşlarının (101) yaptığı bir erişkin çalışmada, 6 aydan uzun süredir hafif ve orta derecede ALT yüksekliği olan hastalar (165 hasta) USG ve biyopsi örnekleri ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada USG'nin yağlı karaciğerin tanımlanmasındaki sensitivitesi %90, spesifitesi %82, pozitif prediktif değeri %87, negatif prediktif değeri %87 bulunmuştur.

Tominaga ve arkadaşlarının (47), 4-12 yaşları arasında 810 çocuk üzerinde yaptığı bir çalışmada, %2.6 oranında yağlı karaciğer saptanmış olup çocukların vücut kitle indeksleri ve abdominal subkutan yağ dokuları arttıkça karaciğerde yağlanma sıklığının arttığı gösterilmiştir. Bizim hastalarımızda da boya göre ağırlık yüzdesi arttıkça karaciğerde yağlanma oranı artmakta idi. İtalya'da yapılmış olan ve 4.5-15.9 yaşları arasında değişen 75 obes çocuğu içeren bir çalışmada da, çocukların 38'inde (%53) karaciğerde yağlanma saptanmış olup bunların 9'unda ciddi, 16'sında orta ve 13'ünde hafif derecede yağlanma olduğu belirlenmiştir (48). Bu çalışmada hastaların %25'inde ALT değerinde yükseklik saptanmıştır. Kısa sürede hızlı kilo alımı, obesite derecesinin yüksek olması ve transaminaz yüksekliği ultrasonografik olarak karaciğerde yağlanma gelişiminde önemli faktörler olarak bulunmuştur. Toplam yedi (obes hastaların %8.75'i) hastamızda ALT yüksekliği saptanmış olup hepsi orta veya ciddi yağlanma olan hasta grubundandı. Bu çalışmada ALT yüksekliği sıklığının bizim çalışmamızdan fazla olması yağlı karaciğer saptanan hastaların büyük çoğunluğunun (%65) orta ve ciddi hepatosteatozlu olması ile ilişkili olabilir. Bizim çalışmamızda bir tane ciddi hepatosteatoz mevcut olup orta ve ciddi hepatosteatozlu hastalar, tüm hepatosteatozlu hastaların %40'ını oluşturmakta idi. Hastalarımızda obesite süresi göz



önüne alınmamakla birlikte yüzde boya göre ağırlık ve ALT düzeyleri ile karaciğerde yağlanma derecesi arasında anlamlı ilişki tespit edildi. Çalışmamızda tüm ALT yükseklikleri ileri evrede yağlı karaciğeri bulunan hastalarda saptandı. Bu evredeki yağlanma büyük olasılıkla enflamasyon süreci ile birlikte ve karaciğerde steatohepatit geliştikten sonraki dönemlerde transaminaz düzeylerinin yükselmesi beklenir (14,25,40). Bu bulgular da obezite ile başvuran hastalarda yağlı karaciğer hastalığı varlığının tanımlanmasında erken evrede sadece karaciğer enzimlerini taramanın yetersiz olabileceğini ve diğer tanısal yöntemlerin bu amaçla kullanılması gerektiğini düşündürmektedir.

Guzzaloni ve arkadaşlarının (104) yaptığı ve 375 obes hastayı içeren bir çalışmada, olguların %42'sinde USG ile orta ve ciddi steatoz saptanmış, vücut kitle indeksi, bel/kalça oranı, ALT değerlerinin steatozu olan hastalarda ciddi anlamda arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca steatozis ile vücut kitle indeksi, bel/kalça oranı, VLDL, AST, ALT, GGT ve glukoz arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur. Benzer şekilde, Chan ve arkadaşlarının (105) 2004 yılında yayınladıkları bir çalışmada, yaşları 9.5-14 arasında değişen 84 obes hastada ultrasonografik olarak %77 oranında karaciğerde yağlanma saptanmış ve karaciğerde yağlanma derecesi ile vücut kitle indeksi, bel/kalça oranı, subskapuler cilt kalınlığı, insülin rezistansı, hipertrigliseridemi, ALT ve GGT ortalaması arasında ilişki gözlenmiştir. Bizim hastalarımızda ise karaciğerde yağlanma derecesi ile boya göre ağırlık, ALT düzeyi, trigliserid, total kolesterol ve LDL kolesterol arasında korelasyon mevcut idi. Multivariate regresyon analizi yapıldığında ise Chan ve arkadaşlarının çalışmasında yağlı karaciğer ile anlamlı ilişki tespit ettikleri vücut kitle indeksi ve ALT parametrelerine benzer şekilde, çalışmamızda boya göre ağırlık, ortalama ALT ve AST değeri arasındaki ilişki anlamlıydı. Bilindiği gibi obesiteye ikincil alkolik olmayan yağlı karaciğerin ana mekanizmalarından olan çift darbe teorisinde öncelikle insülin direnci gelişmekte ve buna sekonder karaciğerde yağlı değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Araya giren oksidatif stress, enfeksiyon gibi faktörlerle steatohepatit gelişmektedir. Bizim çalışmamızda trigliserid, total kolesterol ve LDL-kolesterol ile hepatosteatoz arasındaki anlamlı ilişki insülin direnci ile bağlantılı olabilir. Ayrıca karaciğerde yağlanma derecesi arttıkça hastalığın daha progressif seyrettiği, daha güçlü enflamatuvar değişiklikler ile steatohepatit geliştiği ve buna sekonder ALT ortalamasında artış olduğu düşünülebilir.

Yağlı karaciğer değişik formlardaki yağ asitlerinin, özellikle de trigliseridlerin karaciğere birikimi sonucu ortaya çıkmaktadır (21). İnsulin rezistansı ve hiperinsulinemi

durumunda biriken yağ asitleri trigliseridlere esterifiye olmaktadır (106) Çalışmamızda insülin rezistansı araştırılmadı. Ancak, insülin rezistansını tam olarak yansıtmamakla birlikte açlık serum glukoz düzeyleri ölçüldü ve hastalarımızın hiç birinde hiperglisemi tespit edilmedi. Ayrıca, serum glukoz düzeylerinin ortalaması açısından da gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Diabet ve steatohepatit gelişimi arasındaki ilişki iyi bilinmektedir (106). Bu nedenle çalışmamıza diabetik hastalar alınmadı.

Obesitenin önemli bir komplikasyonu da erişkinlerde mortalitenin en önemli sebebi olan ateroskleroz gelişimine katkısıdır. Ateroskleroz geliştikten sonra geriye döndürülmesi çok zor olan bir tablo olduğundan önleyici ve gelişim hızını yavaşlatıcı yaklaşımların geliştirilmesi önem taşımaktadır. Arter görüntülenmesinde son gelişmeler ateroskleroz çalışmalarına yeni bir boyut kazandırmıştır. Geçmiş yıllarda anjiyografi ve Doppler USG, arter lümen ölçümü ve stenoz yüzdesini hesaplamak için kullanılıyordu. Duvar kalınlığı ise lümen stenozundan hesaplanıyordu. Son yıllarda B-mode USG arter duvar kalınlığını doğrudan ölçmek için kullanılmaktadır. Anjiyografi ve Doppler USG çalışmaları halen obstruktif hastalıkların prognozunu değerlendirmede kritik öneme sahiptir. Damar duvar kalınlığının ölçülmesinde kullanılan teknikler ise erken aterosklerotik lezyonları ve risk faktörlerini değerlendirmede kullanılmaktadır (84-86). Anjiyografi invaziv bir işlem olduğundan ve bu nedenle kullanımı semptomatik hastalarla sınırlı kaldığından toplum çalışmalarında kullanılmaya uygun bir yöntem değildir. Anjiyografik çalışmaların invaziv olmayan tarama tekniklerinden sonra kullanımı önerilmektedir (85,107). Aterosklerozun tüm dünyada artmasına paralel olarak aterosklerotik lezyonları daha erken saptamaya yönelik tarama çalışmaları hız kazanmıştır. Yüksek rezolusyonlu B-mode USG ile karotid arterde intima-media kalınlığında artma, duvarda sertleşme ve endotel disfonksiyonunun gösterilmesi, prelinik aterosklerozun erken belirleyicisi olarak kullanılmaktadır (108,109). Çalışmamızda da ölçüm için yüksek rezolusyonlu B-mode USG kullanıldı. İntima-media kalınlığı ölçümü prematüre aterosklerozu olan bireylerin çocukları, hipertansiyon, homosistinüri, renal transplantasyonlu hastalar, tip 1 diabet, familial hiperkolesterolemi ve obesite gibi çok farklı hasta gruplarını içeren çalışmalarda kullanılmıştır (87-92). Ancak, hepatosteatoz gibi obesiteye ikincil olarak gelişen, organ disfonksiyonu olan hasta grubunda yapılmış çalışma mevcut değildir. Bu nedenle bu çalışma hepatosteatozlu hastalarda intima-media kalınlık ölçümünün irdelendiği ilk çalışmadır.

Obes hastalarda çocukluk yaş grubunu kapsayan, karotid arterde intima-media kalınlığını ölçen az sayıda çalışma yayınlanmıştır. Altı-14 yaşları arasında ve ailede

diabet, hiperkolesterolemi, hipertansiyon öyküsü olmayan, 100 obes çocuk ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, obes çocukların kan basıncı, serum trigliserid, kolesterol, glukoz, insülin, C-reaktif protein değerlerinin yanı sıra, karotid arterde intima-media kalınlığı ve arter duvarında sertleşme ölçümleri de kontrol grubundan anlamlı olarak farklı bulunmuştur (110). Bu çalışmada ölçülen karotid arter intima-media kalınlığı obes hasta grubunda ortalama 0.55 mm (0.54-0.57) iken, sağlıklı kontrol grubunda bu ölçüm ortalama 0.48 mm (0.46-0.51) saptanmıştır. Çalışmamızda da hipertansiyonu ve familial hiperkolesterolemisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Literatürle uyumlu olarak, obes olan grupta ALT, trigliserid, total kolesterol, LDL-kolesterol ve karotid arter intima-media kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Sol ana karotid arterden ölçülen intima-media kalınlığı ölçümü sağlıklı kontrol grubunda 0.352 mm (0.261-0.443) iken obes hastalarda 0.414 mm (0.287-0.621) olarak bulundu ( $p<0.0001$ ).

Çocuklar ve erişkinleri kapsayan bir çalışmada (10-54 yaşlar arasında 369 hasta) karotid ve femoral arterde intima-media kalınlık ölçümü bakılmış ve bu ölçüm değerinin 18 yaşına kadar yaştan ve cinsiyetten etkilenmediği gösterilmiştir (111). Bu çalışmada intima-media kalınlıklarının özellikle 18 yaşından sonra hızla arttığı tespit edilmiştir. Çalışmamız 18 yaşına kadar olan çocukluk dönemindeki hastaları içermekte idi ve bu yaş grubunda literatürle uyumlu olarak intima-media kalınlık ölçümü yaş ile anlamlı bir korelasyon göstermemekte idi. Ayrıca kız ve erkek hastalar arasında da anlamlı farklılık saptanmadı.

Uzun dönemde yapılan çok sayıda erişkinin tarandığı kohort çalışmalarda, erişkin yaşta ölçülen intima-media kalınlığının artışı üzerine en önemli faktörlerin çocukluk çağından beri süregelen obesite ve LDL-kolesterol düzeyinin yüksekliği olduğu belirlenmiştir (112,113). Benzer şekilde, yapılan prospektif bir çalışmada (114) erişkin yaş grubunda ölçülen intima-media kalınlığı ile erkek cinsiyet, LDL-kolesterol, vücut kitle indeksi, sistolik kan basıncı ve sigara içimi arasında pozitif ilişki saptanırken, karotid arter intima-media kalınlığı ve yaş arasında ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmaların sonucuna göre özellikle obesitenin derecesi, LDL-kolesterol düzeyi, sistolik kan basıncı ortalaması ve sigara içimi gibi faktörler ile ileri yaştaki intima-media kalınlığı arasında bir ilişki bulunmaktadır. Ayrıca çocukluk çağındaki obesite vakalarının birçoğunun ileride de obes olarak yaşantısına devam ettiği, bunların zayıflaması ile intima-media kalınlığının da azaldığı görüldüğünden çocukluk çağında obes hastaların zayıflatılarak aterosklerotik lezyon gelişiminin önlenmesi önem kazanmaktadır (98).

Hastalarımızda da literatürle uyumlu olarak, obesite derecesi ile ilişkili olarak boya göre ağırlık ve LDL-kolesterol düzeyi arttıkça intima-media kalınlığı artmakta idi.

Obesite ve intima-media kalınlığı arasındaki ilişki son yıllarda iyi bilinmesine rağmen, obes hastalarda saptanan hepatosteatozun intima-media kalınlığına etkisi olup olmadığına dair çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızda hasta grupları arasında intima-media kalınlık ölçümleri karşılaştırıldığında, sağlıklı kontrol grubu ile karaciğerde yağlanması olmayan obes hastalar arasında anlamlı fark bulunmaz iken, sağlıklı kontrol grubu ile grade 1 ve grade 2-3 steatozu olan hasta grupları arasında ortalama intima-media kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Steatozu grade 3 olan hasta sayımız az olmasına rağmen farkın anlamlı saptanmış olması önemlidir. Ayrıca, karaciğerde yağlanması olmayan obes hastalar ile yağlanma olan obes hastalar arasında intima-media kalınlık farkı belirgin idi.

Çalışmamızda yüzde boya göre ağırlık, karaciğerde yağlanma derecesi ve ortalama ALT değeri ile intima-media kalınlığı arasında pozitif korelasyon saptandı. En güçlü korelasyon karaciğerinde yağlanması olan hastalara aitti. Intima-media kalınlığı üzerine etkisi olabilecek olan yaş, cinsiyet, trigliserid, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol düzeyleri, obesite, yüzde boya göre ağırlık, karaciğerde yağlanma derecesi arasında çoklu regresyon analizi yapıldığında sadece karaciğerde yağlanması olanlarda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi. Bu da hepatosteatozun intima-media kalınlığı ve dolayısı ile ateroskleroza olan katkısının önemli olduğunu düşündürmekte idi. Obes hastalarda ortaya çıkan hepatosteatozun patogenezinde insülin rezistansı ve hiperinsülinemi sonucu karaciğerde yağ asidi depolanması ve bu birikimlerin trigliseridlere esterifiye olması süreci damar duvarlarında da benzer mekanizmalarla birikime ve kalınlaşmaya neden olabilir. Daha önce bahsedilen ve obes hastalarda yapılmış olan çalışmalarda serum lipid düzeyleri normal olan hastalarda intima-media kalınlığı ile insülin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanması da bu hipotezi desteklemektedir (98). Ayrıca, yağlı karaciğer gelişim süresince araya giren oksidatif stres gibi nedenlerle enflamatuvar süreç başlamakta ve nonalkolik steatohepatit tablosu gelişmektedir. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı patogenezinde etkili olan birçok faktör (obesite, lipid profilinde değişme, enflamasyon) ateroskleroz patogenezinde de rol oynamaktadır. Çalışmamızda obes olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında intima-media kalınlığı açısından anlamlı fark bulunması yanında, obes olan hasta grubunda hepatosteatozu olanlarda olmayanlara göre intima-media kalınlığı açısından anlamlı fark izlenmiş olması bu teoriyi desteklemektedir. Bu

sonuç da hepatosteatozu olan hastalarda aterosklerotik lezyon gelişimi açısından daha fazla risk olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, ateroskleroz süreci obesitenin derecesi, lipid düzeyleri ve insülin rezistansı ile doğru orantılı olarak etkilenmektedir. Ancak bu çalışma ile yağlı karaciğer hastalığı gelişen obes hastalarda aterosklerozun erken dönem bulgularının daha yüksek oranda tespit edilebildiği gösterilmiştir. Bu amaçla hem yağlı karaciğerin hem de aterosklerotik plakların erken evrelerinin tanımlanmasında USG güvenle kullanılabilir. Çocukluk çağında obesitenin ve komplikasyonlarının erken dönemde tanınması ve tedavisi, bu sorunların önlenmesi ve geri dönüşümlü olduğu evrede gerilemesi için önemli olduğundan, USG obes hastaların başlangıçtaki incelemelerinin bir parçası olmalıdır. Bu komplikasyonların başlangıçta tanınması ve bu konuda hastaya ve aileye bilgi verilmesi, hastanın diyet ve egzersiz programına daha iyi uyumunu da sağlayabilecektir.





## 8. SONUÇLAR:

Karaciğer yağlanması olan ve olmayan obes hastalarla gerçekleştirilen ve bu hastaların karotis intima-media kalınlıklarının ve buna etki edebilecek parametrelerin sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığı çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Çalışmaya alınan çocukların yüzde boya göre ağırlık ortalaması arttıkça ALT, trigliserid, total kolesterol, LDL-kolesterol ortalamaları, hepatosteatoz derecesi ve intima-media kalınlıkları anlamlı olarak artmakta idi (ALT için  $p<0.0001$ ,  $r=0.428$ , trigliserid için  $p=0.03$ ,  $r=0.226$  total kolesterol için  $p=0.007$ ,  $r=0.278$ , LDL-kolesterol için  $p=0.002$ ,  $r=0.319$ , hepatosteatoz derecesi için  $p<0.0001$ ,  $r=0.728$ , sol CCA için  $p=0.001$ ,  $r=0.318$ , sol karotid bulbus için  $p=0.003$ ,  $r=0.278$ , sol ICA için  $p<0.0001$ ,  $r=0.390$ ).
2. Alanin aminotransferaz yüksekliği saptanan 7 (% 8.75) hastanın tümü orta veya şiddetli yağlı karaciğer hastalığı tespit edilen grup içerisinde yer almaktaydı.
3. Obes olan hastalar ile olmayanlar arasında trigliserid (sırasıyla,  $118.15\pm 50.01$  mg/dL ve  $75.83\pm 23.52$  mg/dL), total kolesterol düzeyi (sırasıyla,  $169.91\pm 32.18$  ve  $142.25\pm 20.02$  mg/dL) ve LDL kolesterol düzeyi ortalaması (sırasıyla,  $97.66\pm 28.13$  mg/dL ve  $77.92\pm 20.73$  mg/dL) açısından anlamlı fark tespit edildi (sırasıyla,  $p<0.0001$ ,  $p=0.005$  ve  $p=0.016$ ).
4. Kızlar ve erkekler arasında ortalama karotid intima-media kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).
5. Intima-media kalınlığı ile yaş arasında ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ).
6. Sol ana karotid arter, sol karotid bulbus ve sol internal karotid arter intima-media kalınlık ortalamaları ile yüzde boya göre ağırlık ortalaması ölçüm değerleri arasında (sırasıyla,  $r=0.318$ ,  $p=0.001$ ;  $r=0.278$ ,  $p=0.003$ ;  $r=0.390$ ,  $p<0.0001$ ) anlamlı ilişki olduğu saptandı.

7. Sol ana karotid arter ve sol internal karotid arter intima-media kalınlık ortalamaları ile ortalama ALT değeri arasında (sırasıyla,  $r=0.256$ ,  $p=0.007$  ve  $r=0.239$ ,  $p=0.034$ ) anlamlı ilişki olduğu görüldü.
8. Sol ana karotid arter, sol karotid bulbus ve sol internal karotid arter intima-media kalınlık ortalamaları ile karaciğerde yağlanma derecesi arasında (sırasıyla,  $r=0.470$ ,  $p<0.0001$ ;  $r=0.384$ ,  $p<0.0001$ ;  $r=0.384$ ,  $p<0.0001$ ) anlamlı ilişki olduğu görüldü.
9. Hastalarda ölçülen karotid arter intima-media kalınlık ortalamaları üzerine etkili olabilecek faktörler açısından (yaş, cinsiyet, yüzde boya göre ağırlık, ortalama ALT değeri, total kolesterol, LDL-kolesterol, obesite varlığı ve karaciğerde yağlanma derecesi) çoklu regresyon analizi yapıldığında karaciğerde yağlanması olanlarda anlamlı bir ilişki saptandı (sol CCA için  $p=0.01$ , sol karotid bulbus için  $p<0.0001$ , sol ICA için  $p=0.02$ ).

## 9. KAYNAKLAR:

1. Kimm SY, Barton BA, Obarzanek E, McMahon RP, Sabry ZI, Waclawiw MA, Schreiber GB, Morrison JA, Similo S, Daniels SR. Racial divergence in adiposity during adolescence: The NHLBI Growth and Health Study. *Pediatrics* 2001;107: E34.
2. Kimm SY, Barton BA, Obarzanek E, McMahon RP, Kronsberg SS, Waclawiw MA, Morrison JA, Schreiber GB, Sabry ZI, Daniels SR; NHLBI Growth and Health Study. Obesity development during adolescence in a biracial cohort: the NHLBI Growth and Health Study. *Pediatrics* 2002;110:e54.
3. Livingstone B. Epidemiology of childhood obesity in Europe. *Eur J Pediatr* 2000;159(Suppl 1): S14-34.
4. Kanbur NO, Derman O, Kinik E. Prevalence of obesity in adolescents and the impact of sexual maturation stage on body mass index in obese adolescents. *Int J Adolesc Med Health* 2002;14:61-65.
5. Krassas GE, Kelestimur F, Micic D, Tzotzas T, Konstantinidis T, Bougoulia M, Tsametis C, Colak R, Jorga J, Kostic Z, Pavlović M. Self-reported prevalence of obesity among 20,329 adults from large territories of Greece, Serbia and Turkey. *Hormones* 2003;2:49-54.
6. Goran MI. Measurement issues related to studies of childhood obesity: assessment of body composition, body fat distribution, physical activity, and food intake. *Pediatrics* 1998;101:505-518.
7. Lobstein T, Baur L, Uauy R; IASO International Obesity TaskForce. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev* 2004;5 (Suppl 1):4-104.
8. Dursun A. Obesite. *Katkı pediatri dergisi* 2003; 277-295.
9. Fisberg M, Baur L, Chen W, Hoppin A, Koletzko B, Lau D, Moreno L, Nelson T, Strauss R, Uauy R; Latin American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Obesity in children and adolescents: Working Group

- report of the second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39 (Suppl 2): 678-687.
10. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997;126:137-145.
  11. Sathya P, Martin S, Alvarez F. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:593-600.
  12. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55: 434-438.
  13. Adler M, Schaffner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med* 1979;67:811-816 (Abstract).
  14. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-1231.
  15. Nasrallah SM, Wills CE Jr, Galambos JT. Hepatic morphology in obesity. *Dig Dis Sci* 1981;26:325-327.
  16. Andersen T, Gluud C. Liver morphology in morbid obesity: a literature study. *Int J Obes* 1984;8:97-106.
  17. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;12:1106-1110.
  18. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology*. 2001;121:91-100.
  19. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, Khalil L, Turpin G, Opolon P, Poynard T. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-1123.
  20. Garcia-Monzon C, Martin-Perez E, Iacono OL, Fernandez-Bermejo M, Majano PL, Apolinario A, Larranaga E, Moreno-Otero R. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J Hepatol* 2000;33:716-724.

21. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1103-1109.
22. Roberts EA. Steatohepatitis in children. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002;16:749-765.
23. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003;37:1202-1219.
24. Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of non alcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995;22:1714-1719.
25. Day CP, James OF. Steatohepatitis: A tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998;114:842-845.
26. Andrew MT, Daniel JR. Disorders of lipoprotein metabolism and transport. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (17th ed), WB Saunders Company, Philadelphia 2004:445-459.
27. Sargin M, Uygur-Bayramicli O, Sargin H, Orbay E, Yayla A. Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Insulin Resistance. Is OGTT Indicated in Nonalcoholic Fatty Liver Disease? *J Clin Gastroenterol* 2003;37:399-402.
28. Saltiel AR. New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. *Cell* 2001;104:517-529.
29. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 1995;95:2409-15
30. Barzilai N, Wang J, Massillon D, Vuguin P, Hawkins M, Rossetti L. Leptin selectively decreases visceral adiposity and enhances insulin action. *J Clin Invest* 1997;100:3105-3110.
31. Parola M, Pinzani M, Casini A, Albano E, Poli G, Gentilini A, Gentilini P, Dianzani MU. Stimulation of lipid peroxidation or 4-hydroxynonenal treatment increases procollagen alpha 1 (I) gene expression in human liver fat-storing cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;194:1044-1050 (Abstract).



32. Lee KS, Buck M, Houghlum K, Chojkier M. Activation of hepatic stellate cells by TGF alpha and collagen type I is mediated by oxidative stress through c-myc expression. *J Clin Invest* 1995;96:2461-2468.
33. Letteron P, Fromenty B, Terris B, Degott C, Pessayre D. Acute and chronic hepatic steatosis lead to in vivo lipid peroxidation in mice. *J Hepatol* 1996;24:200-208.
34. Curzio M, Esterbauer H, Dianzani MU. Chemotactic activity of hydroxyalkenals on rat neutrophils. *Int J Tissue React* 1985;7:137-142 (Abstract).
35. Baeuerle PA, Henkel T. Function and activation of NF-kappa B in the immune system. *Annu Rev Immunol* 1994;12:141-179.
36. Weltman MD, Farrell GC, Liddle C. Increased hepatocyte CYP2E1 expression in a rat nutritional model of hepatic steatosis with inflammation. *Gastroenterology* 1996;111:1645-1653.
37. Weltman MD, Farrell GC, Hall P, Ingelman-Sundberg M, Liddle C. Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998;27:128-133.
38. Day CP, James OF. Hepatic steatosis: innocent bystander or guilty party? *Hepatology* 1998;27:1463-1466.
39. Yang SQ, Lin HZ, Lane MD, Clemens M, Diehl AM. Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: implications for the pathogenesis of steatohepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:2557-2562.
40. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000;343:1467-1476.
41. Struben VM, Hesenheide EE, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis within kindreds. *Am J Med* 2000;108:9-13.
42. Willner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, Riely CA. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2957-2961.

43. Grove J, Daly AK, Bassendine MF, Day CP. Association of a tumor necrosis factor promoter polymorphism with susceptibility to alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1997;26:143-146.
44. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Santorelli G, Branchi A, Taioli E, Fiorelli G, Fargion S. Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphisms and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122:274-280.
45. Tazawa Y, Noguchi H, Nishinomiya F, Takada G. Serum alanine aminotransferase activity in obese children. *Acta Paediatr* 1997;86:238-241.
46. Baldrige AD, Perez-Atayde AR, Graeme-Cook F, Higgins L, Lavine JE. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. *J Pediatr* 1995;127:700-704.
47. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I, Kusano Y. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relation to obesity: an epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995;40:2002-2009.
48. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, Puzziello A, Iannucci MP, Saviano MC, Brunetti F, Rubino A. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci* 1997;42:1428-1432.
49. Ricci C, Longo R, Gioulis E, Bosco M, Pollesello P, Masutti F, Croce LS, Paoletti S, de Bernard B, Tiribelli C, Dalla Palma L. Noninvasive in vivo quantitative assessment of fat content in human liver. *J Hepatol* 1997;27:108-113.
50. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent risk factors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-1362.
51. Fuster V. Epidemic of cardiovascular disease and stroke: the three main challenges. Presented at the 71 st scientific sessions of the American Heart Association. Dallas, Texas. *Circulation* 1999;99:1132-1137.

52. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1269-1276.
53. Schwartz SM, Heimark RL, Majesky MW. Developmental mechanisms underlying pathology of arteries. *Physiol Rev* 1990;70:1177-209 (Abstract).
54. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, D'Armiento FP, Palinski W. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet* 1999 ;354:1234-1241.
55. Tamminen M, Mottino G, Qiao JH, Breslow JL, Frank JS. Ultrastructure of early lipid accumulation in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:847-853.
56. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W Jr, Richardson M, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1992;85:391-405.
57. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994;89:2462-2478.
58. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:1355-1374.
59. Schwartz SM, deBlois D, O'Brien ER. The intima. Soil for atherosclerosis and restenosis. *Circ Res* 1995;77:445-465.
60. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med* 1976;295:369-377.

61. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (second of two parts). N Engl J Med 1976;295:420-425.
62. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis--an update. N Engl J Med 1986;314:488-500.
63. Moncada S, Herman AG, Higgs EA, Vane JR. Differential formation of prostacyclin (PGX or PGI<sub>2</sub>) by layers of the arterial wall. An explanation for the anti-thrombotic properties of vascular endothelium. Thromb Res 1977;11:323-324.
64. Renkin EM. Multiple pathways of capillary permeability. Circ Res 1977;41:735-743 (Abstract).
65. Ross R. Rous-Whipple Award Lecture. Atherosclerosis: a defense mechanism gone awry. Am J Pathol 1993;143:987-1002.
66. DiCorleto PE, Gimbrone MA. Vascular Endothelium. In : Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Vol 1. Philadelphia:Lippincott- Raven. 1996:387-396.
67. Biegelsen ES, Loscalzo J. Endothelial function and atherosclerosis. Coron Artery Dis 1999;10:241-256.
68. Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM, Hodgson JM. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 1994;23:833-843.
69. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). N Engl J Med 1992;326:242-250.
70. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). N Engl J Med 1992;326:310-318.

71. Osborn L, Hession C, Tizard R, Vassallo C, Luhowskyj S, Chi-Rosso G, Lobb R. Direct expression cloning of vascular cell adhesion molecule 1, a cytokine-induced endothelial protein that binds to lymphocytes. *Cell* 1989;59:1203-1211.
72. Van der Wal AC, Das PK, Tigges AJ, Becker AE. Adhesion molecules on the endothelium and mononuclear cells in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1992;141:1427-1433.
73. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, Watson AD, Lusis AJ. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995;91:2488-2496.
74. Parhami F, Fang ZT, Fogelman AM, Andalibi A, Territo MC, Berliner JA. Minimally modified low density lipoprotein-induced inflammatory responses in endothelial cells are mediated by cyclic adenosine monophosphate. *J Clin Invest* 1993;92:471-478.
75. Bork RW, Svenson KL, Mehrabian M, Lusis AJ, Fogelman AM, Edwards PA. Mechanisms controlling competence gene expression in murine fibroblasts stimulated with minimally modified LDL. *Arterioscler Thromb* 1992;12:800-806.
76. Faruqi RM, DiCorleto PE. Mechanisms of monocyte recruitment and accumulation. *Br Heart J* 1993;69:19-29.
77. Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989;9:19-32.
78. Castellot JJ Jr, Addonizio ML, Rosenberg R, Karnovsky MJ. Cultured endothelial cells produce a heparin like inhibitor of smooth muscle cell growth. *J Cell Biol* 1981;90:372-379.
79. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990's. *Nature* 1993;362:801-809.
80. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994;90:2126-2146.



81. Fuster V. Elucidation of the role of plaque instability and rupture in acute coronary events. *Am J Cardiol* 1995;76:24-33.
82. Benditt EP, Benditt JM. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973;70:1753-1756 (Abstract).
83. National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994;89:1333-1445.
84. Anagnostopoulos C, Henein MY, Underwood SR. Non-invasive investigations. *Br Med Bull* 2001;59:29-44.
85. Uçak D. Kardiyolojide tanı yöntemi seçimi. Nobel kitabevi, Kardiyoloji I Modern Semiyoloji 2003, Sayfa 211-218.
86. Jarvisalo MJ, Jartti L, Nanto-Salonen K, Irjala K, Ronnema T, Hartiala JJ, Celermajer DS, Raitakari OT. Increased Aortic Intima-Media Thickness A Marker of Preclinical Atherosclerosis in High-Risk Children. *Circulation* 2001;104:2943-2947.
87. Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, Sijbrands EJ, Kastelein JJ. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia *Lancet* 2004;363:369-370.
88. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Buller HR, Sijbrands EJ, Kastelein JJ. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:331-337.
89. Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Girardet JP, Brucker E, Polak M, Safar ME, Levy BI. Arterial Mechanical Changes in Children With Familial Hypercholesterolemia. *Arterioscler Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20: 2070-2075.
90. Atabek ME, Kurtoglu S, Demir F, Baykara M. Relation of serum leptin and insulin-like growth factor-1 levels to intima-media thickness and functions of common karotid artery in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Paediatr* 2004;93:1052-1057.

91. Jarvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, Pütto-Laurila A, Rontu R, Laine S, Lehtimäki T, Ronnemaa T, Viikari J, Raitakari OT. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation* 2004;109:1750-1755.
92. Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS, Lam CW, Metreweli C, Celermajer DS. Overweight in children is associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media thickening. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:852-857.
93. Litwin M, Trelewicz J, Wawer Z, Antoniewicz J, Wierzbicka A, Rajszyk P, Grenda R. Intima-media thickness and arterial elasticity in hypertensive children: controlled study. *Pediatr Nephrol* 2004;19:767-774.
94. Cuomo S, Guarini P, Gaeta G, De Michele M, Boeri F, Dorn J, Bond M, Trevisan M. Increased carotid intima-media thickness in children-adolescents, and young adults with a parental history of premature myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002;23:1345-1350.
95. Gaeta G, De Michele M, Cuomo S, Guarini P, Foglia MC, Bond MG, Trevisan M. Arterial abnormalities in the offspring of patients with premature myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000;343:840-846.
96. Megnien JL, Gariépy J, Saudubray JM, Nuoffer JM, Denarie N, Levenson J, Simon A. Evidence of carotid artery wall hypertrophy in homozygous homocystinuria. *Circulation* 1998;98:2276-2281.
97. Mitsnefes MM, Kimball TR, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, Daniels SR. Abnormal carotid artery structure and function in children and adolescents with successful renal transplantation. *Circulation* 2004;110:97-101.
98. Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS, Lam CW, Metreweli C, Celermajer DS. Effects of diet and exercise on obesity-related vascular dysfunction in children. *Circulation* 2004;109:1981-1986.
99. Quinn SF, Gosink BB. Characteristic sonographic signs of hepatic fatty infiltration. *Am J Roentgenol* 1985;145:753-755.

100. Scatarige JC, Scott WW, Donovan PJ, Siegelman SS, Sanders RC. Fatty infiltration of the liver: ultrasonographic and computed tomographic correlation. *J Ultrasound Med* 1984;3:9-14.
101. Mathiesen UL, Franzen LE, Aselius H, Resjo M, Jacobsson L, Foberg U, Fryden A, Bodemar G. Increased liver echogenicity at ultrasound examination reflects degree of steatosis but not of fibrosis in asymptomatic patients with mild/moderate abnormalities of liver transaminases. *Dig Liver Dis* 2002;34:516-522.
102. Hultcrantz R, Gabrielsson N. Patients with persistent elevation of aminotransferases: investigation with ultrasonography, radionuclide imaging and liver biopsy. *J Intern Med* 1993;233:7-12.
103. Joy D, Thava VR, Scott BB. Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:539-543.
104. Guzzaloni G, Grugni G, Minocci A, Moro D, Morabito F. Liver steatosis in juvenile obesity: correlations with lipid profile, hepatic biochemical parameters and glycemic and insulinemic responses to an oral glucose tolerance test. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:772-776.
105. Chan DF, Li AM, Chu WC, Chan MH, Wong EM, Liu EK, Chan IH, Yin J, Lam CW, Fok TF, Nelson EA. Hepatic steatosis in obese Chinese children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1257-1266.
106. Farrel MK, Bucuvalas JC. Systemic disease and the liver. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (eds). *Liver Disease in Children* (2<sup>nd</sup> ed). Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2001: 869-897.
107. Adiga KR, Fresso SJ, Nayden J. Noninvasive methods in the diagnosis of extracranial carotid artery disease: a correlation with carotid arteriography in eighty patients. *Angiology* 1984;35:331-340
108. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-1115.

109. De Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC, Kastelein JJ. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:1133-1138.
110. Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, Salvatore V, Auriemma L, Romano ML, Panico S, Rubba P, Trevisan M. Increased carotid intima-media thickness and stiffness in obese children. *Diabetes Care* 2004;27:2506-2508.
111. Sass C, Herbeth B, Chapet O, Siest G, Visvikis S, Zannad F. Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents and adults from the Stanislas cohort: effect of age, sex, anthropometry and blood pressure. *J Hypertens* 1998;16:1593-1602.
112. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Urbina EM, Berenson GS. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA* 2003;290:2271-2276.
113. Freedman DS, Dietz WH, Tang R, Mensah GA, Bond MG, Urbina EM, Srinivasan S, Berenson GS. The relation of obesity throughout life to carotid intima-media thickness in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *International Journal of Obesity* 2004;28:159-166.
114. Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M, Taittonen L, Laitinen T, Maki-Torkko N, Jarvisalo MJ, Uhari M, Jokinen E, Ronnema T, Akerblom HK, Viikari JS. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA* 2003;290:2277-2283.

## **EK-1 HASTA BİLGİLENDİRME VE İZİN FORMU**

**Araştırmanın Adı:** Obesiteye sekonder nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı gelişen çocuklarda aterosklerozun erken göstergesi olarak karotid arter intima-media kalınlığının ölçülmesi

**Sorumlu araştırmacılar:** Ar. Gör. Dr. Fatih DEMİRCİOĞLU, Prof. Dr. Benal BÜYÜKGEBİZ, Yrd. Doç. Dr. Nur ARSLAN, Ar. Gör. Dr. Ali KOÇYIĞIT, Ar. Gör. Dr. Sedat A. TUNCEL, Doç. Dr. Handan ÇAKMAKÇI

**Araştırmanın Yürütüleceği Klinik:** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı/Çocuk Gastroenteroloji, Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, DEÜTF Radyoloji Anabilim Dalı.

Obesite tüm dünyada sıklığı giderek artan önemli bir sağlık sorunudur. İngiltere'de yapılan bir araştırmada 6 yaşında obesite sıklığı %10, aşırı kilolu sıklığı %22 iken, 15 yaşında obesite sıklığı %17, aşırı kilolu sıklığı %31 bulunmuştur.

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) sadece karaciğer yağlanması, karaciğerin iltihabı ile giden steatohepatit tablosu ve siroza dek uzanabilen patoloji spektrumunu içerir. Bu şekilde alkole bağlı karaciğer hasarına benzer bulgular gösterir, ancak alkol kullanmayan kişilerde büyük oranda obesiteye bağlı olarak gelişen bir karaciğer hastalığıdır. Bu hastalık obes insanların %57.5-74'ünde gözlenirken obes çocuklarda %22.5-52.8 oranında saptanmıştır.

Yağlı karaciğer gelişimi için obesite dışında bildirilen risk faktörleri hipertansiyon, akantozis nigrikans (kanda insülin düzeyinin yükseldiğinin ciltteki göstergeleri olan siyah lekelenmeler), karaciğer büyümesi, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme (alanin amino transferaz, aspartat aminotransferaz, gama glutamil transferaz), hiperlipidemi, yüksek insülin rezistans indeksi, kan şekeri yüksekliği, demir depolanması, antinükleer antikor pozitifliği, serum Immunglobulin A yüksekliği, görüntüleme metodları (ultrasonografi) ile yağlanmanın belirlenmesidir.

Kalp krizi, inme ve kalp yetmezliği gibi kalp ve damar hastalıkları tüm dünyada en önemli sağlık sorunudur. Ateroskleroz (damar sertliği) bu hastalıkların en önemli sebebidir. Aterosklerozun pek çok sebebi mevcut olup obesite de bunlardan biridir.

Kronik damar endoteli hasarı sonucu endotel fonksiyonları bozulmakta, kapiller damarlarda geçirgenlik artmakta ve bazı kan hücrelerinin (lökosit, monosit, trombosit) göçünde artış olmaktadır. Daha sonra lipidler damarın intimal tabakasına geçmekte ve okside olmaktadır. Okside olmuş lipodleri fagosite eden aktive makrofajlar köpük

hücrelere dönüşmekte ve ortama bazı iltihap yapıcı maddeler (enflamatuvar sitokinler) salınmaktadır. Bu sitokinlerin etkisi ile damarda düz kas çoğalması ve lipid birikimi olmaktadır. İlk lezyon çocukluk çağında başlayan ve intimal kalınlaşma-lipid birikimi ile karakterize yağ çizgileri olup diğer risk faktörlerinin devreye girmesiyle aterosklerotik süreç hızlanmaktadır. Ultrasonografi ile karotisten yapılan ölçümlerde aterosklerozun erken lezyonları intima-media tabakasında kalınlaşma şeklinde görülebilmektedir. Literatürde çocuklarda kolesterol yüksekliği ve diabette karotiste intima-media kalınlığında artış olduğunu gösteren çalışmalar vardır

Biz yağlı karaciğeri olan hastalarda aterosklerotik sürecin daha hızlı ve erken gelişeceğini, bunun ultrasonografi ile erken dönemde saptanabileceğini düşündük. Bu sayede gerekli tedbirler erken alınacak ve hastalık durumu ve ölüm sıklığında azalma sağlanacaktır. Bu çalışma hepatosteatozlu hastalarda aterosklerotik lezyonları irdeleyen ilk çalışma olacaktır.

Bu araştırmada bu risk faktörleri dikkate alınarak yüksek riskli olduğu belirlenen obes çocuklara USG ile boyunda bulunan ana damarlar (karotik bulbus, ana karotid arter ve internal karotid arter) düzeyinde tunika intima-media ölçümü yapılacaktır. Anlamlı kalınlaşma olan hastaların yoğun izlem programına alınması planlanmıştır.

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 baskı ve 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: Fatih Soyadı: DEMİRCİOĞLU Tel: 02322782867 Tarih:.....İmza:**



## TEŐEKKÜR

Bu alıőmamızdaki katkıları nedeniyle tez danışmanım, Sayın Yrd. Doç. Dr. Nur ARSLAN'a, ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesinde bana gerekli çalışma ortamını sağlayan Anabilim Dalı Baőkanımız Sayın Prof. Dr. Hasan ÖZKAN'a, yetiőmemde emeiği geçen değerli hocalarıma, tez çalıőmalarım sırasında büyük emek sarfeden Radyoloji Anabilim Dalı asistanlarından Dr. Ali KOYIėIT ve Dr. Sedat Alparslan TUNCEL'e, birlikte çalıőmaktan zevk duyduğum sevgili iő arkadaşlarıma, çalıőmalarım sırasında manevi olarak beni destekleyen sevgili eőim ve canım kıızıma, yetiőmemde büyük emeiği olan anne ve babama teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatih DEMİRCİOğLU

2004

**EK-2: HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE LABORATUVAR SONUÇLARI**

Hasta no	Yaş	Cins	Ağırlık (kg)	Boy (cm)	W/H	Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	Glukoz (mg/dl)	TFT	ALT (U/L)	AST (U/L)	TG mg/dL	Total kol. mg/dL	HDL kol. mg/dL	LDL kol. mg/dL	Sol CCA (mm)	Sol bulbus (mm)	Sol ICA (mm)	KC'de yağlanma	Obesite Varlığı	Akantozis Nigrikans	Siria varlığı
1	15.0	E	49,8	165,0	97	18,30	83	N	16	28	-	-	-	-	0.322	0.406	0.186	Yok	Yok	-	-
2	12.0	K	49,5	159,0	103	19,50	85	N	20	25	77	124	51	58	0.378	0.381	0.263	Yok	Yok	-	-
2	13.0	E	38,0	155,0	85	15,80	81	N	23	25	123	123	44	54	0.278	0.215	0.182	Yok	Yok	-	-
4	17.0	K	61,0	170,0	105	21,10	89	N	11	20	-	-	-	-	0.319	0.348	0.174	Yok	Yok	-	-
5	13.0	K	35,5	146,0	92	16,70	83	N	19	21	-	-	-	-	0.394	0.324	0.218	Yok	Yok	-	-
6	16.0	K	65,0	169,0	111	22,70	98	N	18	28	-	-	-	-	0.283	0.259	-	Yok	Yok	-	-
7	15.0	E	61,0	169,0	108	21,00	89	N	19	24	45	137	46	82	0.304	0.332	0.262	Yok	Yok	-	-
8	17.0	K	45,0	155,0	102	18,75	85	N	10	15	-	-	-	-	0.320	0.320	0.263	Yok	Yok	-	-
9	8.5	K	27,5	132,0	98	15,80	91	N	15	21	-	-	-	-	0.332	0.295	0.259	Yok	Yok	-	-
10	11.5	K	52,0	158,0	111	20,80	98	N	21	25	-	-	-	-	0.261	0.324	0.263	Yok	Yok	-	-
11	9.0	E	29,4	131,0	108	17,10	64	N	14	29	-	-	-	-	0.374	0.330	-	Yok	Yok	-	-
12	15.5	K	43,0	152,0	102	18,60	92	N	18	27	-	-	-	-	0.334	0.304	0.224	Yok	Yok	-	-
13	16.0	K	44,5	155,5	101	18,40	91	N	14	20	-	-	-	-	0.315	0.334	0.298	Yok	Yok	-	-
14	16.0	E	69,6	182,0	98	21,00	87	N	20	12	74	128	49	64	0.349	0.381	0.320	Yok	Yok	-	-

Hasta no	Yaş	Çins	Ağırlık (kg)	Boy (cm)	W/H	Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	Glukoz (mg/dl)	TFT	ALT (U/L)	AST (U/L)	TG mg/dL	Total kol. mg/dL	HDL kol. mg/dL	LDL kol. mg/dL	Sol CCA (mm)	Sol bulbus (mm)	Sol ICA (mm)	KC'de yağlanma	Obesite Varlığı	Akantozis Nigrikans	Siria varlığı
15	13.0	K	53,0	162,0	101	20,20	83	N	8	18	-	-	-	-	0.261	0.348	0.267	Yok	Yok	-	-
16	9.0	K	27,0	134,0	92	15,00	89	N	11	22	-	-	-	-	0.377	.324	0.232	Yok	Yok	-	-
17	10.0	E	31,0	139,0	96	16,00	95	N	12	21	-	-	-	-	0.443	.408	.261	Yok	Yok	-	-
18	13.5	E	36,5	147,5	92	16,80	82	N	20	15	-	-	-	-	0.430	0.480	0.348	Yok	Yok	-	-
19	12.5	E	40,0	155,0	90	16,70	84	N	21	16	-	-	-	-	0.430	0.394	0.244	Yok	Yok	-	-
20	13.0	K	44,0	155,0	100	18,30	102	N	15	21	89	135	48	69	0.332	0.332	0.261	Yok	Yok	-	-
21	15.5	K	43,6	152,0	104	18,90	96	N	15	18	92	174	46	110	0.298	0.258	-	Yok	Yok	-	-
22	17.5	K	51,0	167,0	88	18,30	86	N	29	29	-	-	-	-	0.382	0.526	-	Yok	Yok	-	-
23	14.0	E	65,0	176,5	94	20,86	83	N	18	18	105	154	50	83	0.428	0.467	0.341	Yok	Yok	-	-
24	9.0	E	24,1	131,0	89	14,10	83	N	13	23	44	138	63	66	0.376	0.304	0.215	Yok	Yok	-	-
25	15.5	E	60,0	180,0	85	18,50	83	N	16	17	62	135	58	112	0.406	0.376	0.304	Yok	Yok	-	-
26	14.5	E	52,0	168,0	96	18,40	93	N	14	21	66	123	47	63	0.443	0.413	-	Yok	Yok	-	-
27	14.5	E	42,0	155,0	94	17,50	87	N	19	24	-	-	-	-	0.369	0.408	0.264	Yok	Yok	-	-
28	16.5	E	80,0	183,0	113	23,89	85	N	19	29	58	184	66	106	0.296	0.298	-	Yok	Yok	-	-

Hasta no	Yaş	Cins	Ağırlık (kg)	Boy (cm)	W/H	Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	Glukoz (mg/dl)	TFT	ALT (U/L)	AST (U/L)	TG mg/dL	Total kol. mg/dL	HDL kol. mg/dL	LDL kol. mg/dL	Sol CCA (mm)	Sol bulbus (mm)	Sol ICA (mm)	KC'de yaglanma	Obesite Varlığı	Akantozis Nigrikans	Stria varlığı
29	14.5	K	49,0	163,0	88	18,40	85	N	11	18	75	152	69	68	0.295	0.298	0.334	Yok	Yok	-	-
30	14.0	E	56,0	170,0	99	19,30	83	N	19	26	-	-	-	-	0.406	0.315	0.413	Yok	Yok	-	-
31	13.0	E	82,7	162,5	173	31,32	92	N	57	29	146	179	49	101	0.450	0.434	-	Var	Yok	Yok	Yok
32	17.0	K	125,0	158,0	271	50,07	112	N	112	69	197	197	28	135	0.479	0.434	0.434	Var	Var	Var	Var
33	16.0	E	117,5	164,0	231	43,69	103	N	21	19	86	156	43	96	0.383	0.529	-	Var	Var	Var	Var
34	11.5	E	67,7	162,0	142	25,83	84	N	84	42	208	261	44	175	0.385	0.348	0.291	Var	Yok	Yok	Yok
35	12.0	K	95,5	159,0	198	37,80	83	N	23	34	87	194	74	103	0.431	0.481	0.339	Var	Yok	Yok	Var
36	15.0	K	80,0	163,0	142	30,10	83	N	26	22	166	166	37	96	0.372	0.407	0.333	Var	Yok	Yok	Yok
37	15.0	K	58,3	157,0	127	23,70	74	N	12	18	92	136	56	62	0.436	0.468	-	Var	Yok	Yok	Yok
38	16.0	E	105,0	165,0	198	38,60	90	N	24	18	133	169	34	108	0.370	0.370	0.298	Var	Yok	Yok	Var
39	15.0	K	97,0	169,0	171	33,96	80	N	24	25	75	193	43	135	.391	.355	-	Var	Yok	Yok	Yok
40	14.0	E	76,5	159,5	152	30,11	98	N	33	29	161	147	43	72	0.476	0.476	0.339	Var	Yok	Yok	Yok
41	9.5	K	52,5	150,0	126	23,33	88	N	50	44	69	150	61	75	0.518	0.588	0.320	Var	Yok	Yok	Yok
42	11.5	E	62,0	155,0	138	25,80	91	N	42	34	190	146	35	73	0.531	0.378	-	Var	Yok	Yok	Yok

Hasta no	Yaş	Cins	Ağırlık (kg)	Boy (cm)	W/H	Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	Glukoz (mg/dl)	TFT	ALT (U/L)	AST (U/L)	TG mg/dL	Total kol. mg/dL	HDL kol. mg/dL	LDL kol. mg/dL	Sol CCA (mm)	Sol bulbus (mm)	Sol ICA (mm)	KC'de yaglanma	Obesite Varlığı	Akantozis Nigrikans	Stria varlığı
43	15.5	E	86,0	168,0	157	30,60	89	N	19	13	79	135	44	75	0.555	0.443	-	Grade 2	Var	Yok	Yok
44	16.0	K	85,7	160,0	165	33,50	87	N	20	17	126	162	43	94	0.287	0.287	0.287	Grade 2	Var	Yok	Yok
45	12.0	E	70,0	163,0	146	26,30	89	N	76	34	69	140	47	79	0.524	0.379	0.349	Grade 2	Var	Yok	Yok
46	15.0	K	98,5	177,0	174	31,40	92	N	13	18	108	136	39	75	0.621	0.480	0.528	Grade 2	Var	Yok	Yok
47	11.0	K	77,5	154,0	179	32,70	89	N	47	27	76	132	44	73	0.386	0.405	0.286	Grade 2	Var	Yok	Yok
48	12.0	E	64,0	145,0	180	30,00	86	N	41	25	150	199	57	112	0.481	0.409	0.452	Grade 2	Var	Yok	Var
49	14.0	K	99,0	171,0	170	33,90	102	N	18	18	162	278	48	198	0.408	0.370	0.262	Grade 2	Var	Yok	Var
50	9.5	E	89,7	143,8	249	43,30	96	N	65	32	137	188	50	111	0.427	0.461	-	Grade 2	Var	Var	Var
51	12.5	K	69,4	160,8	140	26,80	105	N	25	33	142	157	42	87	0.335	0.494	-	Grade 2	Var	Yok	Yok
52	14.0	K	85,2	159,0	178	33,70	99	N	20	19	57	141	39	91	0.478	0.440	0.403	Grade 2	Var	Yok	Var
53	15.5	E	82,3	170,7	145	28,24	75	N	35	19	65	176	52	111	0.334	0.445	0.334	Grade 1	Var	Yok	Yok
54	16.0	K	89,0	173,0	157	29,74	88	N	13	17	162	190	41	117	0.430	0.559	0.302	Grade 1	Var	Yok	Yok
55	14.0	K	90,5	168,0	160	32,06	87	N	19	19	119	157	57	76	0.385	0.382	0.287	Grade 1	Var	Yok	Yok
56	11.0	E	64,2	158,0	144	25,72	88	N	19	17	160	164	44	88	0.385	0.478	0.382	Grade 1	Var	Yok	Yok

Hasta no	Yaş	Cins	Ağırlık (kg)	Boy (cm)	W/H	Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	Glukoz (mg/dl)	TFT	ALT (U/L)	AST (U/L)	TG mg/dL	Total kol. mg/dL	HDL kol. mg/dL	LDL kol. mg/dL	Sol CCA (mm)	Sol bulbus (mm)	Sol ICA (mm)	KC'de yaglanma	Obesite Varlığı	Akantozis Nigrikans	Stria varlığı
57	15.5	E	82,5	172,0	140	27,96	95	N	28	25	77	164	66	83	0.479	0.529	0.527	Grade 1	Var	Yok	Yok
58	12.5	K	69,3	160,0	141	27,07	98	N	17	20	88	163	41	104	0.386	0.438	-	Grade 1	Var	Yok	Yok
59	10.0	K	46,2	135,0	148	25,35	84	N	23	15	88	184	51	115	0.414	0.414	-	Grade 1	Var	Yok	Yok
60	9.5	E	46,8	137,0	155	24,93	90	N	26	14	138	173	46	99	0.334	0.334	0.244	Grade 1	Var	Yok	Yok
61	13.0	E	91,0	177,0	132	29,05	79	N	33	31	88	132	53	61	0.431	0.527	0.349	Grade 1	Var	Yok	Yok
62	9.0	E	54,9	147,2	147	25,34	82	N	21	25	281	139	39	44	0.519	0.518	0.350	Grade 1	Var	Yok	Yok
63	8.5	E	43,3	130,2	158	25,62	88	N	22	24	82	128	41	71	0.334	0.440	-	Grade 1	Var	Yok	Yok
64	9.0	E	43,5	136,0	144	23,50	96	N	42	34	137	168	70	71	0.450	0.407	-	Grade 1	Var	Yok	Yok
65	12.5	K	82,5	165,0	145	30,30	107	N	15	16	75	137	46	76	0.555	0.406	-	Grade 1	Var	Yok	Yok
66	12.0	E	64,3	162,0	135	24,50	93	N	23	24	75	180	67	73	0.332	0.408	0.298	Grade 1	Var	Yok	Yok
67	10.5	K	47,8	148,0	122	21,90	79	N	19	18	114	154	38	93	0.395	0.408	0.339	Grade 1	Var	Yok	Yok
68	12.0	K	81,0	165,0	144	29,80	86	N	28	28	71	118	49	55	0.445	0.445	0.298	Grade 1	Var	Yok	Yok
69	14.0	K	84,5	161,0	162	32,60	90	N	16	18	175	212	41	136	0.398	0.373	0.337	Grade 1	Var	Yok	Var
70	14.0	K	82,1	165,0	145	30,16	80	N	12	13	63	123	45	65	0.348	0.407	0.440	Grade 1	Var	Yok	Yok



Hasta no	Yaş	Cins	Ağırlık (kg)	Boy (cm)	W/H	Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	Glukoz (mg/dl)	TFT	ALT (U/L)	AST (U/L)	TG mg/dL	Total kol. mg/dL	HDL kol. mg/dL	LDL kol. mg/dL	Sol CCA (mm)	Sol bulbus (mm)	Sol ICA (mm)	KC'de yaglanma	Obesite Varlığı	Akantozis Nigrikans	Stria varlığı
71	10.5	E	55,1	142,0	165	27,33	103	N	22	19	97	245	56	170	0.426	0.450	0.377	Grade 1	Var	Yok	Yok
72	14.0	E	73,0	157,0	162	29,67	95	N	22	23	178	194	49	109	0.392	0.436	0.286	Grade 1	Var	Yok	Yok
73	16.0	K	77,0	170,0	135	26,55	86	N	18	17	64	129	48	68	0.415	0.496	0.298	Grade 1	Var	Yok	Yok
74	16.0	K	83,0	173,0	146	27,70	72	N	14	14	66	161	47	101	0.440	0.454	0.318	Grade 1	Var	Yok	Yok
75	9.0	K	38,5	131,0	140	22,30	93	N	15	23	76	200	63	122	0.413	0.369	0.261	Grade 1	Var	Yok	Yok
76	10.0	K	52,5	152,0	126	22,70	85	N	21	22	74	181	60	115	0.348	0.389	0.349	Grade 1	Var	Yok	Yok
77	16.0	K	84,0	152,0	200	36,36	105	N	20	18	90	144	33	93	0.551	0.446	0.372	Grade 1	Var	Yok	Yok
78	13.0	K	89,3	155,6	202	37,00	96	N	20	16	100	137	27	90	0.450	0.446	-	Grade 1	Var	Yok	Var
79	9.5	K	56,2	143,0	156	28,00	94	N	20	16	134	194	47	120	0.476	0.386	0.244	Grade 1	Var	Yok	Yok
80	15.5	K	71,5	149,0	180	32,20	82	N	21	12	99	197	64	114	0.333	0.390	0.313	Grade 1	Var	Yok	Var
81	14.5	E	79,0	173,0	131	26,40	83	N	21	15	271	248	35	159	0.465	0.407	-	Grade 1	Var	Yok	Var
82	11.0	E	77,0	161,2	166	29,70	89	N	27	23	171	188	49	104	0.479	0.386	-	Grade 1	Var	Yok	Yok
83	14.5	K	71,0	160,0	143	27,70	85	N	17	18	94	179	58	102	0.558	0.465	0.290	Grade 1	Var	Yok	Yok
84	15.5	E	107,5	184,0	152	31,90	80	N	8	21	90	134	34	82	0.405	0.408	0.409	Grade 1	Var	Yok	Yok

Hasta no	Yaş	Cins	Ağırlık (kg)	Boy (cm)	W/H	Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	Glukoz (mg/dl)	TFT	ALT (U/L)	AST (U/L)	TG mg/dL	Total kol. mg/dL	HDL kol. mg/dL	LDL kol. mg/dL	Sol CCA (mm)	Sol bulbus (mm)	Sol ICA (mm)	KC'de yağlanma	Obesite Varlığı	Akantozis Nigrikans	Stria varlığı
85	12.0	E	56,3	146,0	147	26,41	92	N	18	19	81	164	48	100	0.406	0.457	0.281	Grade 0	Var	Yok	Yok
86	13.0	E	88,0	178,0	128	27,84	92	N	15	19	116	191	67	101	0.408	0.457	0.409	Grade 0	Var	Yok	Yok
87	13.0	K	61,5	154,0	140	25,95	88	N	15	12	163	148	61	54	0.385	0.338	0.214	Grade 0	Var	Yok	Yok
88	14.0	K	77,0	163,0	136	30,00	87	N	13	16	51	123	50	63	0.295	0.371	-	Grade 0	Var	Yok	Yok
89	11.5	E	60,5	142,5	175	29,60	82	N	22	26	140	159	46	85	0.368	0.441	0.302	Grade 0	Var	Yok	Yok
90	12.0	E	66,0	153,0	157	28,20	89	N	16	24	109	173	54	97	0.383	0.383	0.386	Grade 0	Var	Yok	Yok
91	15.0	K	88,5	172,5	156	29,74	94	N	6	12	83	174	62	95	0.444	0.481	-	Grade 0	Var	Yok	Var
92	15.5	K	109,5	172,0	193	37,00	109	N	17	12	97	169	43	107	0.383	0.291	0.198	Grade 0	Var	Yok	Var
93	15.0	K	71,0	163,0	126	26,70	80	N	13	14	102	185	55	110	0.522	0.522	0.315	Grade 0	Var	Yok	Yok
94	14.0	E	55,1	153,0	170	30,70	80	N	33	21	174	251	57	156	0.430	0.382	0.338	Grade 0	Var	Yok	Yok
95	10.0	E	42,5	137,0	141	22,72	81	N	17	22	171	186	45	67	0.478	0.408	0.302	Grade 0	Var	Yok	Yok
96	14.0	E	69,0	163,0	126	24,00	108	N	16	20	136	200	40	133	0.406	0.340	-	Grade 0	Var	Yok	Yok
97	10.0	K	46,0	141,0	141	23,20	88	N	16	18	115	172	44	105	0.408	0.370	0.262	Grade 0	Var	Yok	Yok
98	10.0	E	51,0	136,0	172	27,50	74	N	24	20	153	135	37	67	0.355	0.293	-	Grade 0	Var	Yok	Yok

Hasta no	Yaş	Cins	Ağırlık (kg)	Boy (cm)	W/H	Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	Glukoz (mg/dl)	TFT	ALT (U/L)	AST (U/L)	TG mg/dL	Total kol. mg/dL	HDL kol. mg/dL	LDL kol. mg/dL	Sol CCA (mm)	Sol bulbus (mm)	Sol ICA (mm)	KC'de yağlanma	Obesite Varlığı	Akantozis Nigrikans	Stria varlığı
99	12.0	K	71,0	166,0	124	25,80	93	N	12	17	68	160	55	91	0.369	0.403	-	Grade 0	Var	Yok	Yok
100	13.0	E	92,0	172,0	155	31,30	88	N	17	17	214	173	27	103	0.446	0.482	.298	Grade 0	Var	Yok	Var
101	13.0	E	58,0	154,0	134	24,50	91	N	17	24	191	200	44	91	0.409	0.407	-	Grade 0	Var	Yok	Yok
102	8.5	E	45,5	136,0	150	24,60	93	N	15	23	101	176	54	102	0.383	0.378	-	Grade 0	Var	Yok	Yok
103	9.0	K	42,0	140,0	123	21,42	84	N	17	22	103	145	46	78	0.295	0.298	0.261	Grade 0	Var	Yok	Yok
104	14.5	K	76,8	167,0	132	27,60	81	N	17	18	90	179	40	121	0.339	0.339	0.321	Grade 0	Var	Yok	Var
105	14.0	K	64,0	155,0	136	26,81	72	N	11	19	50	145	64	71	0.332	0.369	0.287	Grade 0	Var	Yok	Yok
106	12.5	E	58,0	152,5	134	24,94	81	N	26	28	213	184	37	104	0.295	0.298	0.261	Grade 0	Var	Yok	Yok
107	15.0	K	84,0	155,0	191	35,00	90	N	13	15	90	191	55	118	0.259	0.292	-	Grade 0	Var	Yok	Var
108	12.0	K	55,0	148,0	139	25,10	109	N	18	19	142	145	45	72	0.369	0.334	-	Grade 0	Var	Yok	Yok
109	15.0	E	68,0	161,0	140	26,30	90	N	15	26	48	139	63	106	0.332	0.304	0.225	Grade 0	Var	Yok	Yok
110	13.0	K	75,5	155,2	172	31,30	99	N	13	16	73	171	53	103	0.407	0.267	0.268	Grade 0	Var	Yok	Var

### 3: HASTALARIN LABORATUVAR SONUÇLARININ NORMAL ARALIĞI

	Yaş	Kız	Erkek
Trigliserid (mg/dL)	6-11	31-108	35-114
	12-15	36-138	41-138
	16-19	40-163	40-128
Total kolesterol (mg/dL)	6-9	126-191	122-209
	10-14	130-204	124-217
	15-19	114-198	125-212
LDL kolesterol (mg/dL)	1-9	60-140	50-170
	10-19	50-170	60-160
HDL kolesterol (mg/dL)	1-13	35-84	
	14-19	35-65	
Ureaz (mg/dL)	70-105		
ALT (U/L)	5-45		
AST (U/L)	5-45		