

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OBEZ ÇOCUKLARDA NON ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER
HASTALIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. MERVE KAPLAN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2022

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OBEZ ÇOCUKLARDA NON ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER
HASTALIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

ORCID: 0000-0002-1716-2124

DR. MERVE KAPLAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. MEHMET EMRE ATABEK

KONYA, 2022

TEŞEKKÜR

YetiŐmemde emekleri olan Meram Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine,

Asistanlık dönemimde ailemden daha çok vakit geçirdiğim, birçok zorluğu ve mutluluğu paylaŐtıėım, güzel anılar edindiğim sevgili asistan arkadaşlarıma,

Her zaman beni destekleyen, bana güvenen, her zaman yanımda olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Aralık 2022

Dr. Merve Kaplan

ÖZET

OBEZ ÇOCUKLARDA NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi, KONYA, 2022

DR. MERVE KAPLAN

Danışman: Prof. Dr. Mehmet Emre ATABEK

Amaç: Obezitenin önemli bir komplikasyonu olan nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD), çocuklarda kronik karaciğer hastalığının en sık nedenlerinden birisidir. Obezite ile yakından ilişkili olan NAFLD varlığının ve derecesinin saptanması oldukça önemlidir. Bu çalışmanın amacı ekzojen obezite nedeniyle çocuk endokrinoloji polikliniğimize başvuran hastaların dosyalarından retrospektif olarak obezite ve NAFLD birlikteliğinin değerlendirilmesidir.

Yöntem: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı polikliniğine 2017 Kasım ve 2022 Ocak tarihleri arasında ekzojen obezite tanısı alan 235 hasta çalışmaya dâhil edildi. Vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 95 . persentil üzerinde olanlar obez olarak değerlendirildi. Ekzojen obezite tanımına uymayan ek hastalığı olan ve sendromik obez hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Hastaların dosya kayıtlarından klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları incelendi. Üst batın ultrasonografi (USG) sonuçlarına göre hepatosteatoz tanısı denetlendi. Verilerin istatistiksel analizi, SPSS 27,0 paket programı (IBM SPSS, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen ekzojen obez hastaların yaş ortalaması $12,48 \pm 3,93$ (min: 2,17-max: 20,17) yıl, %46,0'ı (n=108) kız, %54,0'ı (n=127) erkekti. Obez çocukların tanı yaşı ortalaması $10,62 \pm 3,90$ (min: 0,49-max: 17,83), ölçülen boy ortalaması $148,00 \pm 20,63$ (min: 82,00-max: 188,20) cm, kilo ortalaması $68,35 \pm 26,65$ (min: 14,00-max: 149,00) kg'dı.

Çocukların VKİ ortalaması $29,69 \pm 5,30$ (min: 19,44-max: 52,21), VKİ-SDS (Standart deviasyon skoru) ortalaması $2,34 \pm 0,51$ (min: 1,47- max: 5,69) idi. Obez çocukların %55,7'si (n=131) pubertal dönemdeydi. Fizik muayenede ekzojen obez çocukların %14,5'inde (n=34) stria, %10,2'sinde (n=24) lipomasti, %8,5'inde (n=20) akantozis, %0,4'ünde (n=1) jinekomasti, %0,4'ünde (n=1) abdominal yağlanma vardı. Üst batın USG ile %43,4'ünde NAFLD tespit edildi. Obez çocuklarda stria görülenlerde karaciğer yağlanmasının görülmeyenlere göre fazla olduğu bulunmuştur. Hastaların vücut kitle indeksindeki bir birimlik artışın karaciğer yağlanma riskini 1,192 kat; alanin aminotransferaz (ALT) değerindeki bir birimlik artışın karaciğer yağlanma riskini 1,039 kat arttırdığı tespit edildi.

Sonuç: Sonuçlarımıza göre ekzojen obez çocuklarda özellikle kız cinsiyet, fizik muayenede stria varlığı ve biyokimyasal olarak ALT yüksekliği olanlarda görüntüleme yöntemleri ile birlikte değerlendirme yapılmasının NAFLD tanısı için yol gösterici olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Obezite, nonalkolik yağlı karaciğer, çocuk, ultrasonografi, hepatosteatoz

ABSTRACT

EVALUATION OF NONALCOHOLIC FAT LIVER

DISEASE IN OBESE CHILDREN

DR. MERVE KAPLAN

DISSERTATION, KONYA, 2022

Supervisor: Prof. Dr Mehmet Emre ATABEK

Objective: Nonalcoholic fatty liver disease, an important complication of obesity (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD), is the most common chronic liver disease in children is one of the reasons. The presence and degree of NAFLD, which is closely related to obesity detection is very important. The objective of this study is to evaluate the association of obesity and NAFLD retrospectively from the files of patients who applied to our pediatric endocrinology outpatient clinic due to exogenous obesity.

Method: Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine, Pediatric Health and Diseases Department, 235 patients diagnosed with exogenous obesity between November 2017 and January 2022 in the Department of Pediatric Endocrinology were included in the study. The children who are above Body mass index (BMI) ≥ 95 . percentiles were considered obese. Syndromic obese patients with additional diseases that did not meet the definition of exogenous obesity were included in the study. The clinical, laboratory and radiological findings of the patients were analyzed from the file records. The diagnosis of hepatosteatorosis was checked according to the results of upper abdominal ultrasonography. Statistical analysis of data was performed using the SPSS 27.0 package program (IBM SPSS, Chicago, IL, USA). The conformity of the data to the normal distribution was examined using visual (histogram and probability charts) and analytical methods (tests of Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk).

Results: The mean age of the exogenous obese patients included in the study was $12,48 \pm 3,93$ (min: 2,17-max: 20,17) years, 46,0% (n=108) female, 54,0% (n=127) male. The

mean age at diagnosis of obese children is $10,62\pm 3,90$ (min: 0,49-max: 17,83), the mean height measured $148,00\pm 20,63$ (min: 82,00-max: 188,20) cm, the mean weight was $68,35\pm 26,65$ (min: 14,00-max: 149,00) kg. The mean body mass index (BMI) of the children was $29,69\pm 5,30$ (min: 19,44-max: 52,21), the mean BMI SDS (standard deviation score) was $2,34\pm 0,51$ (min: 1,47- max: 5,69). 55,7% (n=131) of obese children were pubertal period. On physical examination, 14,5% (n=34) of exogenous obese children had striae, 10,2% (n=24) lipomastia, 8,5% (n=20) acanthosis, 0,4% (n=1) had gynecomastia and 0,4% (n=1) had abdominal fat. NAFLD was detected in 43,4% of them by upper abdominal USG. Fatty liver was found to be higher in obese children with striae than in those without striae. It was determined that a one-unit increase in the body mass index of the patients increased the risk of fatty liver by 1.192 times; one-unit increase in ALT value increased the risk of fatty liver by 1.039 times.

Conclusion: According to acquired results, it was thought that evaluation together with imaging methods in exogenous obese children, especially in female gender, presence of striae in physical examination and biochemically elevated ALT, would be a guide for the diagnosis of NAFLD.

Keywords: Obesity, nonalcoholic fatty liver, child, ultrasonography, hepatosteatosi

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar	xi
SİMGELER ve KISALTMALAR	1
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1 Obezite	5
2.1.1 Obezitenin Tanım ve Epidemiyolojisi	5
2.1.2 Ölçüm Metodları	5
2.2 Obezitenin Fizyopatolojisi ve Sınıflandırılması	7
2.2.1 Çevresel Faktörler	8
2.2.2 Sosyoekonomik Faktörler	9
2.2.3 İlaçlar	9
2.2.4 Genetik Faktörler	9
2.2.5 Endokrinolojik Faktörler	10
2.3 Obezitenin Komplikasyonları	10
2.3.1 Endokrinolojik Komplikasyonlar	11
2.3.2 Dermatolojik Komplikasyonlar	12
2.3.3 Kardiyovasküler Komplikasyonlar	12

viii

2.3.4 Nörolojik Komplikasyonlar	13
2.3.5 Ortopedik Komplikasyonlar	13
2.3.6 Psikososyal Komplikasyonlar	13
2.3.7 Pulmoner Komplikasyonlar	13
2.3.8 Gastroenterolojik Komplikasyonlar	13
2.4 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı ve Obezite	13
2.4.1 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Tanımı ve Histopatolojisi	13
2.4.2 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Epidemiyolojisi.....	14
2.4.3 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Fiziopatolojisi	15
2.4.4 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Risk Faktörleri.....	16
2.4.5 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı ve Genetik Faktörler	17
2.4.6 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Klinik Prezantasyonu	18
2.4.7 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Kullanılan Tanı Yöntemleri....	18
2.4.8 Biyokimyasal Parametreler	18
2.4.9 Karaciğer Biyopsisi.....	19
2.4.10 Görüntüleme Yöntemleri	19
2.4.11 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Tedavisi.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1 Çalışmanın Etik Kurul Onayı.....	24
3.2 Çalışma Şekli ve Çalışma Grubunun Seçimi.....	24
3.3 Antropometrik Ölçümlerin Yapılması.....	24
3.4 Laboratuvar ve Radyolojik Değerlendirme	25

	Sayfa
3.5 Verilerin İstatistiksel Analizi	25
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇLAR.....	36
7. KAYNAKLAR	38
8.EKLER	52

TABLÖLAR

Sayfa

Tablo 2. 1 Çocuk, adolesan ve yetişkinlerde, vücut kitle indeksine göre antropometrik değerlendirme	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Tablo 2. 2 Ekzojen ve endojen obezite etiyojisi	8
Tablo 2. 3 Çocuklarda obezitenin komplikasyonları	11
Tablo 2. 4 Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının ultrasonografi ile değerlendirilmesi	20
Tablo 4.1 Obez çocukların klinik özellikleri	26
Tablo 4.2 Obez çocukların laboratuvar özellikleri	27
Tablo 4.3 Obez çocukların klinik özelliklerinin karşılaştırılması	29
Tablo 4.4 Obez çocukların laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması.....	30
Tablo 4.5 Obez çocuklarda karaciğer yağlanması üzerine etkili faktörlerin belirlenmesine ilişkin kurulan lojistik regresyon modeli	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

BT: Bilgisayarlı tomografi

CDC: Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi

DM: Diyabetes mellitus

GCKR: Glukokinaz regülatuar protein

GGT: Gama glutamil transferaz

HbA1c: Hemoglobin A1c

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

IL-6: İnterlökin-6

KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri

KVH: Kardiyovasküler hastalık

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

MRG: Magnetik rezonans görüntüleme

MRS: Manyetik rezonans spektroskopisi

MS: Metabolik sendrom

NAFLD: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı

NASH: Nonalkolik steatohepatit

NCHS: Amerikan Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

PNPLA3: Patatin-like fosfokinaz 3

PPARGC1 α : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha

ROS: Reaktif oksijen türleri
SDS: Standart deviasyon skoru
T4: Tiroksin
TG: Trigliserid
TNF α : Tümör nekrozis faktör- α
TSH: Tiroid stimulan hormon
USG: Ultrasonografi
VKİ: Vücut kitle indeksi
WHO: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) çocukluk çağı obezitesini “Sağlığı bozacak düzeyde vücutta anormal veya aşırı yağ birikimi” olarak tanımlar, yıkıcı sonuçları olan tüm dünyada yaygın bir hastalıktır (Organization 2016). Obezite sıklığı giderek dünya çapında artmakta, mortalite ve morbiditesi nedeniyle önemli bir sağlık sorunu meydana getirmektedir (Lancet 2009).

Obezite çocuklarda ve ergenlerde endokrinolojik, gastrointestinal, kardiyovasküler, dermatolojik, nörolojik, ortopedik, psikososyal, pulmoner ve renal sorunlara yol açar. Obezite anormal aşırı yağlanmanın etkisi ile karaciğer yağlanması, insülin direnci, tip 2 diyabetes mellitus (DM), aterosklerotik hastalıkların hızlanması, hipertansiyon, dislipidemi gibi kardiyometabolik risk faktörlerinin birlikteliği kardiyovasküler hastalıkların (KVH) riskini de artırır (Members ve ark. 2012).

Obezitenin bir komorbiditesi olan nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD), çocuklarda kronik karaciğer hastalığının en sık nedenlerinden biri olmaya başlamıştır (Loomba ve ark. 2009). Karaciğer hastalığı geri dönüşü olan hepatosteatozdan, daha ağır seyreden steatohepatite kadar değişmekte, steatohepatit ise siroz ve hepatosellüler karsinoma kadar ilerleyebilmektedir. Prognozuna bakıldığında fazla kilo veya obezite ile yakından ilişkili olan NAFLD varlığının ve derecesinin saptanması oldukça önemlidir (Wong ve ark. 2010).

Karaciğer biyopsisi; NAFLD ve nonalkolik steatohepatit (NASH) ayrımı yapmak için altın standart olarak kabul edilmektedir. Klinik komplikasyonları nedeniyle, hastalar tarafından kolay kabul edilmeyen invaziv bir işlemdir. Takip için uzun dönemde uygun değildir. NAFLD için riskli hasta gruplarında (obezite, tip 2 DM, hiperlipidemi gibi) yapılacak tarama için uygun değildir. Günümüzde çocukluk çağı obezitesinin ve diyabetin giderek yaygınlaşması nedeniyle pahalı, invaziv ve özelleşmiş yöntemler yerine ucuz, basit ve kolay ulaşılabilir tarama testlerinin bulunması gerekmektedir. Patolojik incelemede yetersiz materyal, örneklem hataları, değerlendiren kişiye bağımlılığı sorun olabilmektedir. Bu nedenle invaziv olmayan bir yöntem ihtiyacı duyulmaktadır (Emanuele 2008).

NAFLD tanısında duyarlılık ve özgüllüğü yüksek, invaziv olmayan, kolay uygulanabilen ve kolay ulaşılabilir tanı yöntemlerine gereksinim vardır. Bu amaçla; USG, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), manyetik rezonans

spektroskopi (MRS), transient elastografi gibi görüntüleme teknikleri ve çeşitli kan tetkikleri ile birlikte NAFLD tanısında noninvazif yöntemler olarak kullanılmaktadır (Aydın 2014).

Bu çalışmada Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğine 2017 Kasım ve 2022 Ocak tarihleri arasında kilo alım fazlalığı nedeniyle başvuran hastalarda nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının klinik, radyolojik ve biyokimyasal parametreler kullanılarak değerlendirilmesini amaçladık. Çocuklarda NAFLD tanısı konusunda yapılan çalışmaların nitelik ve nicelik açısından kısıtlı olması nedeniyle çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Obezite

2.1.1 Obezitenin Tanım ve Epidemiyolojisi

Obezite; alınan enerjinin harcanan enerjiden fazla olması sonucu vücutta aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır. Obezite günümüzde çocuk ve ergenlerde de giderek artma eğilimindedir. Obezite kronikleşen bir enerji metabolizması bozukluğudur (McGill Jr ve ark. 2008). Obeziteyi; Dünya Sağlık Örgütü (WHO) en riskli on hastalıktan biri olarak bildirmiştir (Tanner ve ark. 2012).

İngiltere'deki bir araştırmaya göre 6 ve 15 yaşındaki çocuklarda "obezite sıklığı sırasıyla %10 ve %17, tartı fazlalığı (overweight) sıklığı sırasıyla %22 ve %31 oranlarında saptanmıştır (Reilly ve Dorosty 1999). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) gerçekleştirilen beslenme ve sağlık taramalarına (National Health and Nutrition Examination Survey-NHANES) göre, 2011-2012 yıllarında 2-19 yaş arasındaki çocukların ve gençlerin %16.9'unun obez olduğu görülmüştür (Ogden ve ark. 2014). 2016'da dünyadaki tüm çocuk ve gençlerin, 50 milyon kızın ve 74 milyon erkeğin obez olduğu düşünülmektedir (Abarca-Gómez ve ark. 2017).

Ülkemizde de çocukluk çağı obezitesi önemli bir sorun teşkil etmektedir. Türkiye'de çocuklarda obezite sıklığı genel olarak %8,2'dir. Cinsiyete göre dağılım yapıldığında; kızlarda %7,3, erkeklerde %9,1, kentsel yerleşimlerde %9,7, kırsal yerleşimlerde %4,5'dur (Özdenk ve Özcebe 2018). Yine Türkiye'de yürütülen bir araştırmada 6462 çocuktan 151'inin (%2.3) obez olduğu saptanmıştır (Uğraş ve ark. 2014). Muğla'da 2003-2004 yılları arasında merkez ilçede 11 ilköğretim okulunda öğrenim gören 278 anaokulu öğrencisi ile yapılan araştırmada, fazla kilolu çocuk sıklığının %10,4, obezite sıklığının ise %11,1 olduğu bildirilmektedir (Eksen ve ark. 2011).

2.1.2 Ölçüm Metodları

Obezite değerlendirmesinde kullanılan farklı yöntemler bulunmaktadır. Obezite değerlendirmesinde kullanılan altın standart yöntem VKİ olup boy ile ağırlık arasındaki ilişkiyi göstermektedir (Alfes ve ark. 2018). Vücut kitle indeksi kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine oranı olarak hesaplanmaktadır ($VKİ = \frac{kg}{m^2}$). VKİ, sağlıklı çocuklarda yağ kitlesini makul ölçülerde gösterme yeteneğine sahip olsa da; boyu kısa olup nispeten fazla miktarda kas kitlesine sahip çocuklarda olduğundan daha fazla, düşük fiziksel aktivite nedeni ile kas kitlesi kaybına uğramış çocuklarda ise olduğundan daha

az ölçülebilir. Bu nedenle VKİ'nin klinik kullanımı sırasında gücü ve kısıtlı yönleri unutulmamalıdır (Okorodudu ve ark. 2010).

Normal büyüme ve gelişmenin bir gereği olarak çocuklarda boy uzaması ve kilo alımı dalgalanmalar gösterdiğinden çocuklar için kullanılan VKİ değerleri de yaşa ve cinsiyete göre değişimler göstermektedir. Bu değişkenlikler nedeniyle Amerikan Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi (NCHS) ve Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından 2 ile 20 yaş arasındaki çocuklarda kullanılmak üzere VKİ'ne dayalı persentil eğrileri belirlenmiştir (Kuczmarski 2000). WHO, "Dünya Sağlık Örgütü Çok Merkezli Büyüme Referansları Çalışması" ile doğumdan 5 yaşına kadar normal çocuk gelişimini tanımlamak için büyüme standartları geliştirmiştir (Organization 2006). CDC, 2 ile 20 yaş aralığındaki çocuklarda VKİ'ne dayalı persentil eğrilerinin kullanılmasını, 2 yaş altındaki çocuklarda ise WHO büyüme standartlarının kullanılmasını önermektedir (Kuczmarski 2000).

VKI persentilerine göre %85-95 arası olanlar fazla kilolu, %95 üstü olanlar obez olarak tanımlanır. 95. persentilin %120'si (99 persentil) ya da $VKI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ olması ciddi obez olarak tanımlanmaktadır (Flegal ve ark. 2009). Bazı çalışmalarda uzmanlar obezite tanımının 3 sınıfa ayrılması gerektiğini savunmaktadır (Kumar ve Kelly 2017). Buna göre; sınıf 1 obezite 95 persentilin %120'si, sınıf 2 obezite %120-%140'ı ya da $VKI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ olması, sınıf 3 obezite $\geq \%140$ ya da $VKI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ olarak tanımlanmaktadır (Klish ve Skelton 2007). Tablo 2.1'de çocuk, adolesan ve yetişkinlerde, vücut kitle indeksine göre antropometrik değerlendirme gösterilmiştir (Obezite grubu 2009). Bel ve kalça oranı, abdominal yağlanmayı en iyi gösteren ölçümdür. Bel çevresinin 90. persentil üzerinde ölçülmesi obezite gelişimi için eşik değer olarak kabul edilmektedir (Taylor ve ark. 2000).

Tablo 2. 1 Çocuk, adolesan ve yetişkinlerde, vücut kitle indeksine göre antropometrik değerlendirme (Obezite grubu 2009)

Gruplar	Yetişkinler (Vücut kitle indeksi, kg/m ²)	Çocuk ve adolesanlar Vücut kitle indeksi Z skoru (SD)	Çocuk ve adolesanlar Vücut kitle indeksi percentili
Zayıf	<18,50	<-2.00 SD	<%5
Normal	18,5 – 24,99	-2.00–1.00 SD	%5-%85 arasında
Fazla kilolu	25,00–29,99	1.01 –2.00 SD	%85-%95 arasında
Obez	≥30,00	>2.00 SD	%95 ve üstü
Hafif obez	30,00–34,99	–	95. percentile karşılık gelen Vücut kitle indeksinin %100- 120’si
Morbid obez	40,00–49,99	–	95 percentile karşılık gelen Vücut kitle indeksinin>%140’ı
Süper obez	≥50,00	–	–

2.2 Obezitenin Fizyopatolojisi ve Sınıflandırılması

Obezite genetik ve çevresel bileşenleri olan multifaktöriyel bir hastalıktır ve olguların sadece %5’inden azında tek bir neden bulunabilir (Atay ve Bereket 2016). Aile öyküsünün olması, çocuklarda obezite gelişim riskinde artışa neden olmaktadır. İkizler ile yapılan çalışmalarda, farklı ortamlarda büyüyen ikizlerde belirgin VKİ farkı olmaması, genetik etkiyi göstermektedir (Silventoinen ve ark. 2010). Çocuklarda obezite, sedanter bir yaşam tarzının olması ya da ihtiyaçtan fazla kalori alımının neden olduğu bir durumdur ve çevresel faktörlerden önemli ölçüde etkilenir. Çevresel faktörler obezite riskinin yalnızca bir kısmını açıklamasına rağmen değiştirilebilir olması nedeniyle tedavi açısından için önemli faktörlerdir (Taber ve ark. 2013).

Çocukluk çağı obezitesi; ekzojen ve endojen obezite olmak üzere ikiye ayrılır. Ekzojen obezite herhangi bir tıbbi problemin olmadığı, alınan enerjinin harcanan enerjiden fazla olması nedeniyle oluşan obezite olarak tanımlanırken; endojen obezite ise çeşitli genetik, sendromik ve hormonal nedenler ile ortaya çıkan obezite şekli olarak tanımlanmaktadır (Aggarwal ve Jain 2018). Endojen obezite açısından dikkat edilmesi gereken başlıca bulgular; infantil dönemde başlangıç, tokluk hissinin olmaması, düşük

büyüme hızı, dismorfik özellikler ve bilişsel işlev bozukluklarının olmasıdır (Ferrie ve ark. 2014). Tablo 2.2’de çocukluk çağı obezitesinin ekzojen ve endojen nedenleri özetlenmiştir.

Tablo 2. 2 Ekzojen ve endojen obezite etiyolojisi (Aggarwal ve Jain 2018)

Ekzojen obezite
<ul style="list-style-type: none">• Enerji alımı ve harcaması arasındaki dengesizlik: İşlenmiş gıdaların aşırı alımı, şekerli içecekler, televizyon, internet veya bilgisayar oyunu oynama, fiziksel aktivite azalması, düzensiz uyku.• İlaçlar: Glukokortikoidler, trisiklik antidepresanlar, risperidon• Olumsuz metabolik programlama: Gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığı, gebelik yaşına göre yüksek doğum ağırlığı, obez veya diyabetli anne bebeği olma ve infant döneminde hızlı kilo alımı da çocukluk çağında obezite için risk faktörleridir. Çevresel faktörler ve yaşam tarzı değişiklikleri de obezite gelişiminde önemlidir.
Endojen obezite
<ul style="list-style-type: none">• Monogenik nedenler: Melanokortin 4, leptin, leptin reseptörü, pro-opiomelanokortin vb. reseptörleri kodlayan genlerdeki bozukluklar.• Genetik sendromlar: Alstrom, Bardet-Biedl, Prader-Willi, Beckwith-Wiedemann, Carpenter, Cohen, Albright herediter osteodistrofisi vb.• Endokrinolojik nedenler: Hipotiroidizm, Cushing sendromu, hipotalamik obezite, büyüme hormonu defektleri, dirençli hiperinsülinemi vb.

2.2.1 Çevresel Faktörler

Günümüzde çocuklar, kilo alımını kolaylaştıran bir ortamda büyümektedirler. Sağlıksız ve obezite yatkınlığını arttıran bireysel davranışlar; yaşamın devam ettirildiği ortam, aile, okul gibi faktörlerin içeren çevresel etmenler ve bunları dünya çapında etkileyen gıda endüstrisi, hükümetler gibi küresel etmenler ile ilişkilidir (Hill ve Peters 1998; Swinburn ve ark. 1999).

Ucuz, kaloriden zengin ama besleyicilik açısından yetersiz gıdaların tüketiminde artış, büyük porsiyonlar, sofranın düzeninin olmaması, hızlı yeme, sebze ve meyvenin az tüketilmesi, kahvaltının yapılmaması obezitenin gelişimine ve sıklığının artmasına neden olmaktadır (Puska ve ark. 2003; Atay ve Bereket 2016).

Televizyon karşısında uzun zaman geçirme, bilgisayar oyunu oynama gibi alışkanlıklar nedeniyle azalmış fiziksel aktivite ve daha fazla sedanter yaşam şekli çocuklarda obeziteyi kolaylaştıran faktörlerdendir (Bereket ve Atay 2012). Yetersiz ve düzensiz uyku da obeziteyi arttıran risk faktörlerindendir (Mamun ve ark. 2007). Bunlara ek olarak prenatal dönem de obezite gelişimindeki önemli faktörlerden biridir. Diyabetik anne bebeği veya obez anne bebeği olma ve gebelik süresince alınan kilo miktarı obezite riskini etkilemektedir (Lau ve ark. 2014).

Obezitenin gelişmesinde rol oynayan faktörlerden biri de, yaşamın ilk yıllarında kazanılan beslenme alışkanlığıdır. Yapılan araştırmalarda, obezite gelişme sıklığının anne sütü alan çocuklarda, anne sütü almayan çocuklara göre daha düşük oranlarda olduğu, anne sütü alma süresinin, ek gıdaların türü, miktarı ve başlama zamanlarının obezite oluşumunu kolaylaştırdığı görülmektedir (Gillman ve ark. 2001).

2.2.2 Sosyoekonomik Faktörler

Obezite gelişiminde etkili olan faktörler içinde sosyoekonomik faktörler de önemli bir yer tutmaktadır. Düşük gelirli ailelerin çocukluklarında obezite görülme sıklığının daha fazla olduğu gösterilmiştir, beslenme düzenleri içerisinde ekonomik olarak kolay ulaşılabilmesi nedeniyle karbonhidrat tüketimi daha fazla yer almaktadır (Morales Camacho ve ark. 2019). Kentsel alanlarda yaşayan çocuklarda obezite sıklığı çoğu ülkede kırsal alanlardakilerden daha fazladır (Wang ve Lobstein 2006). Ebeveynlerin eğitim düzeyi ile çocukluk çağı obezitesi arasında bazı çalışmalarda tersi yönde bir ilişki olduğu gösterilmiş olup, bazı çalışmalarda ise anlamlı bir ilişki olduğu gösterilememiştir (Uçar ve ark. 1996).

2.2.3 İlaçlar

Yapılan araştırmalarda glukokortikoidler, antipsikotikler (olanzapin ve risperidon) ve antiepileptiklerin kullanımının obezite gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir (Huscher ve ark. 2009; Reekie ve ark. 2015).

2.2.4 Genetik Faktörler

Çocukluk çağı obezitesinde, anne ve baba obez ise, çocuğun obez olma ihtimali %80, sadece biri obez ise %40, her ikisi de normal kilolu ise çocuğun obez olma ihtimali %7 oranında sonuçlanmıştır. Tek yumurta ve çift yumurta ikizleri ile yapılan çalışmalarda; ikizlerden biri obez ise diğer ikizinde de obez olma oranı tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine göre daha yüksek bulunmuştur. Araştırmalarda tek yumurta ikizlerinin farklı

yerlerde yaşamasına rağmen kiloları birbirine yakın bulunmuştur (Aydın ve ark. 1995; Sevil ve Canbulat 2013).

Genetik etkilenimin en sık görüleni genetik faktörlerin çevre ile etkileşimi ile oluşan poligenik obezitedir. Monogenik obezite nedenleri içinde melanokortin reseptör defekti, leptin reseptör defekti, prooppiyomelanokortin eksikliği yer alır. Ancak monogenik nedenler obezite tanısı alanlarda %1 oranında görülür (Speiser ve ark. 2005; Kumar ve Kelly 2017). Erken bebeklik çağında obezitenin başlangıcı, leptin sinyal yolundaki genetik mutasyonları ve melanokortin-4 reseptör anormalliklerini akla getirmelidir. Çocukluk çağı obezitesinde en sık görülen tek gen defekti, erken başlangıçlı çocukluk çağı obezitesinin %5-6'sını oluşturan melanokortin-4 reseptör anormallikleridir (Karra ve ark. 2009).

2.2.5 Endokrinolojik Faktörler

Obezite gelişiminde birçok endokrin neden de önemli bir yer tutmaktadır. Bu nedenler içinde ilk akla gelenler; hipotiroidizm, cushing sendromu, büyüme hormonu eksikliği, hipotalamik obezite ve dirençli hiperinsülinemidir. Tiroid stimülan hormon (TSH) yüksekliği ve tiroksin (T4) düşüklüğü ile karakterize hipotiroidizmde tipik olarak hafif düzeyde kilo artışı görülür. Yapılan bazı çalışmalarda fazla kilolu ve obez çocukların %10'unda subklinik hipotiroidiye olduğu gözlenmiştir (Niranjan ve Wright 2016). Cushing sendromu endojen veya ekzojen olmak üzere ikiye ayrılır. Çocuklarda endojen Cushing sendromu az görülmektedir. Altı yaşından küçük çocuklarda adrenal kitle veya hiperplaziye bağlı görülür; daha büyük çocuklarda ise hipofiz mikroadenomları daha sık gözlenmektedir. Ekzojen Cushing ise çoğunlukla çeşitli hastalıklarda uzun süre glukokortikoid kullanımı nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Büyüme hormonu eksikliğinde ise boy kısalığı, büyüme hızında yetersizlik ve trunkal obezite gelişmektedir (Crocker ve Yanovski 2011).

2.3 Obezitenin Komplikasyonları

Günümüzde obezite prevalansının artmasıyla obeziteye bağlı olarak gelişen komplikasyonlar ve buna bağlı ek hastalıkların görülme sıklığı dünya çapında artmaktadır (Klish 1995). Çocukluk çağı obezitesi başlıca endokrinolojik, gastroenterolojik, ortopedik, solunumsal, kardiyovasküler, psikososyal komplikasyonlara neden olsa da tüm vücuda olumsuz etkileri olmaktadır (Kumar ve Kelly 2017). Tablo 2.3'de Çocuklarda obezitenin komplikasyonları yer almaktadır (Lee ve Korner 2009).

Tablo 2. 3 Çocuklarda obezitenin komplikasyonları (Lee ve Korner 2009)

Endokrinolojik	Prediyabet
	Diyabet
	Metabolik sendrom
	Hiperandrojenizm
Dermatolojik	Polikistik over sendromu
	Akantosiz nigrigans
	Stria
	İntertirigo
Kardiyovasküler	Fronkül
	Hidroadenitis süpürativa
	Hipertansiyon
	Dislipidemi
Gastroenterolojik	Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık
	Karaciğer yağlanması
Nörolojik	Kolelitiazis
	İdiyopatik intrakranial hipertansiyon
Ortopedik	Femur başı epifiz kayması
	Genu varus veya genu valgus
	Kırıklar
Psikososyal	Anksiyete-depresyon
	Yeme bozuklukları
Pulmoner	Astım
	Obstruktif uyku apnesi
	Obezite hipoventilasyon sendromu
Renal	Mikroalbüminuri
	Bozulmuş renal fonksiyon

2.3.1 Endokrinolojik Komplikasyonlar

Obez çocuklarda insülin direnci sık görülür ve prediyabet, tip 2 DM gelişimi için önemli rol oynamaktadır. Hiperinsülinemi ile birlikte olan insülin direnci; tip 2 DM gelişiminde başlangıç noktasıdır. Bundan sonraki aşamada erken insülin salınımı bozulur, yemek sonrası ve açlık hiperglisemisine neden olur. En son aşamada ise diyabet kliniği görülür (Gungor ve ark. 2005). Obezite kız çocuklarda pubertenin erken görülmesi ve lineer

büyümenin ve kemik gelişiminin hızlanmasına neden olur (Kaplowitz ve ark. 2001). Araştırmalarda adölesan dönemdeki kız çocuklarda hiperandrojenizm ve polikistik over sendromunun obez olanlarda daha sık olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda polikistik over sendromu ile ilişkili mestruel düzensizlikler, akne, hirsütizm de eşlik edebilir (Legro ve ark. 2013).

Metabolik sendrom, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ve tip 2 DM için metabolik risk faktörlerinin, abdominal obezite, hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyon bileşenleri bir başlık altında toplanmıştır. Çocukluk çağı obezitesi de kardiyovasküler komplikasyonlar için yetişkinlerde olduğu gibi risk faktörüdür (Kahn 2005; Steinberger ve ark. 2009).

2.3.2 Dermatolojik Komplikasyonlar

Obezite nedeniyle gelişen başlıca cilt lezyonları; akantozis nigrigans, stria, intertirigo, hidradenitis süpurativa ve fronküldür. Akantozis nigrigans obez çocuklarda sık gözlenen bir cilt lezyonudur. İnsulin metabolizmasındaki değişimlerin ve insülin direnci gelişiminin erken cilt bulgusudur (Maguolo ve Maffei 2020).

2.3.3 Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Obezitenin etkilediği sistemlerin başında kardiyovasküler sistem gelmektedir. Çocukluk çağı obezitesi; kan basıncı yüksekliği, high density lipoprotein (HDL), kolesterol ve trigliserid yüksekliği görülme sıklığını da artırır (Friedemann ve ark. 2012). Obez çocuklara yapılan ekokardiyografik incelemelerde sol ventrikül hipertrofisi, artmış sol ventrikül ve sol atriyum çapı ile sistolik ve diyastolik disfonksiyon olduğu gözlenmiştir (Crowley ve ark. 2011).

Obez çocuklarda subklinik ateroskleroz için çeşitli değişkenlerle ilişkilidir. Bu değişkenler içinde endotel disfonksiyonu, karotis intima ve karotis media kalınlaşması, aort ve koroner arterlerde yağlı çizgilenmelerin ve fibröz plakların oluştuğu, arteriyel sertliğin arttığı gözlenmiştir (Stabouli ve ark. 2005; Koskinen ve ark. 2018).

Yapılan bir araştırmada, hipertansiyon sıklığının orta derece obez olarak kabul edilen çocuklarda %4 ve morbid obez olarak kabul edilen çocuklarda %9 oranında olduğu görülmüştür (Koebnick ve ark. 2013).

2.3.4 Nörolojik Komplikasyonlar

İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon (psödotümör serebri) çocuklarda yetişkinlere göre daha az görülmektedir. Çocukluk çağı obezitesi ile takip edilenlerde sıklığının arttığı bildirilmiştir (Brara ve ark. 2012).

2.3.5 Ortopedik Komplikasyonlar

Obez çocuklarda obez olmayan çocuklar ile karşılaştırıldığında kırık, genu valgum, kas, iskelet ve eklem ağrıları daha fazla görülmektedir (Pomerantz ve ark. 2010). Femur başı epifiz kayması genellikle erken ergenlik döneminde görülmektedir. Obezite, femur başı epifiz kayması için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Perry ve ark. 2018).

2.3.6 Psikososyal Komplikasyonlar

Çocukluk çağı obezitesi, özgüvende azalma, depresyon, vücut algısında bozulma, anksiyete bozukluğu, yeme bozuklukları ve okul başarısında azalmaya neden olabilir (Sawyer ve ark. 2011).

2.3.7 Pulmoner Komplikasyonlar

Obstrüktif uyku apnesi, uykuda üst hava yolunun tamamen kapanmasını ve solunum çabasına rağmen nefes alımının kesilmesi şeklinde tanımlanır. Obezite obstrüktif uyku apnesi için önemli bir risk faktörüdür. Obstrüktif uyku apnesi görülme sıklığı, çocukluk çağı obezitesi olanlarda obez olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (Hannon ve ark. 2012).

2.3.8 Gastroenterolojik Komplikasyonlar

Obezite; hemolitik anemi ve parenteral beslenme öyküsü gibi kolaylaştırıcı risk faktörü olmayan çocuklarda kolelitiazisin en sık nedenidir (Friesen ve Roberts 1989). NAFLD ve obezite birbiri ile yakın ilişkilidir (Lavine ve Schwimmer 2004).

2.4 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı ve Obezite

2.4.1 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Tanımı ve Histopatolojisi

NAFLD; karaciğer parankiminde enfeksiyon, ilaç veya otoimmün bir nedene bağlı olmadan aşırı yağ birikimi ile karakterizedir (Singer ve ark. 2014). NAFLD ilk defa 1980 yılında basit karaciğer yağlanması steatohepatite ilerleyen bir hastalık grubunu açıklamak için kullanılan genel bir tanımlamadır (Ludwig ve ark. 1980). Çocuklarda obezite sıklığının artması ile obezitenin en sık görülen komplikasyonlarından biri olan NAFLD oranı

da artmıştır. Bu nedenle NAFLD çocuklarda karaciğer hastalığının en sık nedeni olarak ortaya çıkmaktadır (Akif 2015).

Yağlı karaciğer hastalığı; bir nedene bağlı hepatositlerde oluşan yağ birikimidir. Diyabet, dislipidemi, malnütrisyon veya hızlı ve çok miktarda kilo kaybetme, kistik fibrozis, Wilson hastalığı, kortikosteroid, metotreksat gibi bazı ilaçların kullanımı sonrasında meydana gelse de, en sık kronik alkol kullanımı ve obezite nedeniyle oluşur. Reversible bir durumdur (Brown ve ark. 2015).

NAFLD; alkol kullanımı, viral hastalıklar, metabolik hastalıklar, otoimmünite gibi faktörler olmadan hepatositlerde %5 ve üzerinde mikroveziküler veya makroveziküler yağlanma görülmesidir (Kodhelaç ve ark. 2014). Siroza ve karaciğer yetmezliğine ilerleme ihtimali düşüktür. Mikroveziküler steatoz; hepatosit nükleusunun çevresi, küçük yağ vakuelleri ile doludur ama nükleus merkezdedir. Makroveziküler steatoz; yağ vakuollerinin artması nedeniyle nükleus periferite itilmiştir. Makroveziküler steatoz yağlanmanın geç ve en sık görülen tipidir (Chalasanı ve ark. 2012).

NASH; hepatositlerde yağlanmaya ile birlikte inflamasyonun da gelişmesidir. İnflamasyon ve yağlanmaya balonlaşma, Mallory cisimcikleri, fibrozis gibi bulgular eşlik edebilmektedir. NASH siroz, karaciğer yetmezliği ve çok nadir olsa da karaciğer kanseri gelişimine neden olabilir (Hızlı ve ark. 2010).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı reversible ve benign bir durum olmasına rağmen, steatohepatit NAFLD'nin en şiddetli formu olarak kabul edilir. NAFLD erken dönemde tedavi edilmezse NASH'ye ilerleyebildiği için öncesinde tespit edilmesi çok önemlidir (Sanyal ve ark. 2011).

2.4.2 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Epidemiyolojisi

Çocukluk çağı obezitesinde, hepatosteatoz sıklığını net bir şekilde ortaya koyacak güvenilir yapılamamıştır. Kullanılan tanı yöntemlerine göre değişmekle birlikte, çocuk hastalarda NAFLD'nin görülme sıklığının %3-12 oranında olduğu lakin obez çocuklarda bu oranın %70-80'e kadar çıktığı düşünülmektedir (Alisi ve ark. 2012). Yapılan çalışmalarda NAFLD sıklığı ABD'de %10-35, Avrupa'da ve Orta doğu'da %20-30, Uzak doğu'da %15 oranında olduğu görülmüştür (Vernon ve ark. 2011). NHANES tarafından, ABD'de 12-19 yaş arası gençlerde yapılan bir araştırmada NAFLD sıklığının 1988-1994'te %3,9 1999-2004'te %8 ve 2007-2010'da %10,7 olduğu tespit edilmiştir. Bu oranlara bakıldığında yıllar içinde artış olduğu dikkati çekmektedir (Welsh ve ark. 2013). ABD'de yürütülen bir

çalışmada, hastaların %83'ünde NAFLD ve NAFLD'li grubun ise %20'sinde NASH saptanmıştır. San Diego'da 1993-2003 arasındaki 10 yıllık süreçte 2-19 yaş arası 742 olgunun postmortem incelemelerinde NAFLD oranı %9,6 olarak, obez olanlarda ise bu oranın %38'e kadar çıktığı ve NASH sıklığının %2,96 oranında olduğu bulunmuştur (Schwimmer ve ark. 2006).

Türkiye'de obez çocuklarda yapılan bir çalışmada ise USG ile değerlendirme sonucunda hastaların %53'ünde NAFLD saptanmıştır (Eminoğlu ve ark. 2008). Ülkemizde obez çocuklarda USG ile değerlendirme yöntemi ile yapılan bir çalışmada NAFLD oranı %11,8 olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada VKİ arttıkça NAFLD görülme oranının da arttığı tespit edilmiştir (Arslan ve ark. 2005). Ancak Türkiye'de NAFLD sıklığının gösterilmesi için yeteri kadar çalışmanın yapılmadığı görülmüştür.

2.4.3 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Fizyopatolojisi

NAFLD'nin obez hastaların tamamında gelişmemesi, insülin direnci, çevresel faktörler, oksidatif stres ve genetik faktörlerin birlikte etkilediği multifaktöriyel bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (Marzuillo ve ark. 2014; Yang ve ark. 2014). NAFLD fizyopatolojisi tam olarak açıklanamamıştır. NAFLD gelişimi için günümüzde en çok kabul gören teori Çift vuruş hipotezidir. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığından steatohepatite dönüşüm süreci “çift vuruş” hipotezi olarak isimlendirilmiştir. Çift vuruş hipotezinde birinci darbe; hepatositlerde yağ birikimine ve lipid peroksidasyonuna neden olan periferik insülin direncidir (Giorgio ve ark. 2013). Karaciğer yağlanması, karaciğer ve yağ dokusundaki insülin direnci ile aynı zamanda sistemik olarak da insülin duyarlılığındaki azalma ile birliktelik gösterir. İnsülin direnci, periferik yağ dokusundaki lipolizi artırır. Lipolizdeki artış karaciğere serbest yağ asitlerinin akışının artmasına neden olur. Yapılan araştırmalarda hiperinsülinemi ve hiperglisemi, karaciğerde serbest yağ asitlerinin oksidasyonunu ve lipid karaciğer dışına transportunu inhibe ederken, de novo lipogenezi uyarır. Bu durumda hepatositlerde lipid birikimini artırır (Perry ve ark. 2013). Karaciğerde lipid birikimi insülin reseptörlerinin fosforilasyonunu engeller, fosforilasyonun engellenmesi de insülin direncinin artmasına neden olur (Donnelly ve ark. 2005).

İkinci darbeye ise oksidatif stres, mitokondriyal fonksiyon bozuklukları, tümör nekrozis faktör- α (TNF α), adiponektin ve leptin sorumludur. İkinci darbeye oksidatif stresin etkili faktör olduğu düşünülmektedir. Oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, proinflamatuvar sitokin dengesizliği ve stellat hücrelerin aktivasyonu sonucu karaciğer dokusunda nekroz, inflamasyon ve fibroze aracılığı ile NASH gelişimine neden olur

(Tiniakos ve ark. 2010). NASH'te aşırı oksitadif stres sonucu mitokondriyal, peroksizomal ve mikrozoal reaktif oksijen türleri (ROS) uyarılır, mitokondriyal ve nükleer DNA'da hasar meydana gelir. Bunun sonucunda da apoptozis başlar (Takaki ve ark. 2014). Mitokondriyal anormallikler, mitokondriyal serbest yağ asidi beta oksidasyonunun artmasına neden olur. Serbest radikallerin ortaya çıkması sonucunda hepatosit hasarı ve steatohepatit oluşur. Yapılan çalışmalarda insülin direnci olmasına rağmen mitokondriyal anormallik görülmeyen hastalarda basit yağlanma olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen bu hastalarda steatohepatit gelişimi olmamıştır (Sanyal ve ark. 2001).

2.4.4 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Risk Faktörleri

NAFLD gelişiminde en sık obezite, insülin direnci, diyabet ve dislipidemi gibi metabolik sendrom bileşenlerinin olması etkilidir (Sanyal ve ark. 2011).

NAFLD gelişiminde çocuklarda en önemli risk faktörünün obezite olduğu kabul edilmiştir. Çocuklarda NAFLD sıklığı özellikle çocukluk çağı obezitesinin sık görüldüğü ülkelerde daha yüksek olarak görülmektedir (Pacifico ve ark. 2010). Tüm toplumda NAFLD sıklığı %16,4 oranında görülürken, obez hastalarda bu oran %75,8'e kadar yükselmiştir, VKİ>30 kg/m² olan kişilerde NAFLD gelişiminin 4,6 kat arttığı, morbid obezite nedeniyle bariatrik cerrahi yapılan hastalarda NAFLD sıklığının %86-96 arasında olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Buna rağmen obez çocukların tamamında NAFLD gelişmediği için; genetik, etnik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı kanaatine varılmıştır (Cortez-Pinto ve ark. 2004). NAFLD 2:1 oranı ile erkeklerde daha çok görülmektedir. Bu durum östrojenlerin karaciğer üzerinde koruyucu etkisinin olduğu, androjenlerin ise NASH'yi hızlandırdığı düşünülmektedir (Graham ve ark. 2009; Wiegand ve ark. 2010). Yaş arttıkça NAFLD görülme sıklığı da artmaktadır. Bunun nedeni olarak da genç erişkin dönemde meydana gelen hormonal değişimler, insülin düzeyinin artışı, insülin direnci, düzensiz beslenme alışkanlığının artışı ve hareketsiz hayat tarzının benimsenmesinin etkili olduğu düşünülmektedir (Barshop ve ark. 2008; Widhalm ve Ghods 2010).

Düşük ve orta gelirli bölgelerde yaşayanlarda sağlıksız ve hareketsiz yaşam tarzının benimsenmesi sonucu artan çocukluk çağı obezitesi ile birlikte çocuklarda NAFLD görülme sıklığının da arttığı görülmektedir (Loomba ve ark. 2009; Kong ve Chow 2010).

NAFLD gelişiminde beslenme de önemli bir yer tutmaktadır. İşlenmiş gıdaların karbonhidrat ve doymuş yağ içeriğinin fazla olmasının NAFLD gelişiminde hızlandırıcı bir etkiye sahip olduğu görülmüştür (Toshimitsu ve ark. 2007). E vitamini bakımından yetersiz

beslenme ve aşırı fruktoz tüketiminin de novo lipogenezi arttırdığını, dislipidemi, insülin direnci ve obeziteye neden olduğunu gösteren önemli veriler bulunmuştur (Stanhope ve ark. 2009; Vos ve Lavine 2013).

2.4.5 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı ve Genetik Faktörler

Ailede obezite varlığı, insülin direnci, NAFLD, tip 2 DM varlığı çocuklarda NAFLD gelişimini olumsuz yönde etkilemektedir. Çalışmalara bakıldığında NAFLD gelişen her hastada NASH gelişmemesi çervesel faktörlerin yanında genetik faktörlerin de etkili olduğunu düşündürmektedir (Giorgio ve ark. 2013; Marzuillo ve ark. 2014).

Glukokinaz regülatuar protein geni (*GCKR*) polimorfizmi ve Patatin-like fosfokinaz 3 geni (*PNPLA3*) polimorfizminin karaciğer yağlanması ile ilişkili olduğu görülmüştür (Santoro ve ark. 2012; Zampino ve ark. 2013).

NAFLD ilişkili olduğu düşünülen genler etki mekanizmalarına göre sınıflandırılmıştır. *PNPLA3*, Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (*PPARGC1α*) ve *PPARα* genleri lipid birikimini kontrol etmektedirler. *MTP*, *APO E* ve *PXR* genleri lipid metabolizması ile ilişkilidir. Adiponektin geni (*ADIPOQ*) ve *TCF7L2* ise insülin duyarlılığı ile ilişkili genlerdir. *TNFα*, interlökin-6 (IL-6), *TRAIL*, *STAT3* ve leptin reseptörü ise inflamasyonla ilişkilidir. *UGT1A1*, sitokrom p450 ve glutatyon-s-transferaz oksidatif stres ile ilişkilidir. Anjiyotensin II tip 1 reseptör, Kruppel benzeri faktör 6 ise fibrozis ile ilişkilidir (Tilg ve ark. 2010).

NAFLD'nin obezite ve metabolik sendrom ile bağlantısı oldukça güçlüdür. İnsülin direnci; abdominal obezite, tip 2 DM, dislipidemi ve hipertansiyon gelişiminde dolayısı ile metabolik sendrom gelişiminde önemli bir yere sahiptir (Yang ve ark. 2014). Prediyabet ile takip edilen hastalarda NAFLD görülme oranı artmıştır, NASH gelişen hastalarda ise NAFLD gelişen hastalardan göre daha fazla düzeyde insülin direnci olduğu gösterilmiştir (Giorgio ve ark. 2013). İnsülin direnci ve hiperinsülinemi; ALT yüksekliği ile bağlantılı olduğunda, NAFLD ve NASH gelişimi için güçlü bağımsız risk faktörü olarak kabul edilirler (Kodhelaj ve ark. 2014).

Metabolik sendrom ve NAFLD'nin birlikte görülme oranı fazladır. NAFLD gelişimi eşlik eden bir metabolik bozukluğun olduğunu da göstermektedir (Boyras ve ark. 2014). NAFLD metabolik sendrom kriterleri içinde bulunmasa bile, metabolik sendromun karaciğer tutulumunun göstergesi gibi kabul edilmektedir (Berardis ve Sokal 2014). NAFLD olan hastalarda diğer obez çocuklara göre insülin, açlık kan şekeri, total kolesterol, düşük

dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid düzeyleri ve kan basıncı düzeylerinin arttığı görülmektedir. Metabolik sendrom tanısı olan hastalarda diğer obez çocuklara göre NAFLD görülme oranı artmıştır (Schwimmer ve ark. 2006).

2.4.6 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Klinik Prezantasyonu

NAFLD olan çocuklarda tipik bir klinik belirti olmamakla birlikte; sağ üst kadranda ağrı, halsizlik, depresyon, konsantrasyon eksikliği, bulantı, ishal ve karın şişliği görülebilmektedir. NAFLD ve NASH tanısı alan çocuklar genellikle obez veya fazla kiloludur. Bu duruma abdominal yağlanma da eşlik etmektedir. Fizik muayene bulgusu olarak hepatomegali saptanabilmektedir (Nanda 2004). Hepatomegali nedeniyle karaciğer kapsülünün gerilmesine bağlı ağrının oluştuğu düşünülmekle birlikte; obezite ile ilişkili gastroözefageal reflü, kabızlık, safra yolu hastalıklarına bağlı da geliştiği düşünülebilir. Bel çevresinde artış, stria ve akantozis nigrikans eşlik eden fizik muayene bulgularındandır (Mukhtar ve ark. 2001; Ciocca ve ark. 2016). NAFLD’de fibrozis ve siroz gelişimi olursa fiziksel, bilişsel ve sosyal fonksiyonlarda bozulmalar ortaya çıkabilir (Patton ve ark. 2006). Sarılık, asit, ensefalopati, palmar eritem, tenar-hipotenar atrofi ve spider anjioma siroz gelişen hastalarda görülebilmektedir. NAFLD kronik karaciğer hastalığına ilerlemişse başvuru anında %25 oranında splenomegali de görülebilmektedir (Sanyal ve ark. 2011; Ciocca ve ark. 2016).

2.4.7 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Kullanılan Tanı Yöntemleri

NAFLD tanısını koymak için biyokimyasal parametreler, görüntüleme yöntemleri ve karaciğer biyopsisi gibi birçok yöntem kullanılmaktadır.

2.4.8 Biyokimyasal Parametreler

NAFLD tanısı alanlarda ALT ve AST enzimlerinde genellikle hafif-orta düzeyde, en fazla normal değerlerin 5-6 katı bir artış olmaktadır. NAFLD tanısı alanlarda AST/ALT oranı genellikle 1’den küçük olarak hesaplanmaktadır. Siroz gelişenlerde ve alkolik karaciğer hastalığı olanlarda bu oran genellikle 1’den büyük olarak hesaplanmaktadır (Angulo 2002; Sathya ve ark. 2002). Aminotransferaz düzeylerinin normal olması NAFLD tanısını dışlamaz, bununla birlikte aminotransferaz düzeylerinde artış olması tek başına NAFLD tanısı için yeterli değildir (Vos ve Lavine 2013). Aminotransferaz düzeylerindeki artış hepatosit hasarını gösterdiği için NAFLD tanısı alanlarda da artış olması beklenir; ama NASH gelişen hastalarda normal düzeylerde de bulunabilmektedir (Sorrentino ve ark. 2004). ALT ve AST düzeyleri karaciğerdeki yağlanma ve fibrozisi net bir şekilde göstermemesine

rağmen çocukluk çağı obezitesi ve NAFLD için pahalı olmayan, kolay ulaşılabilir ve non-invaziv tarama yöntemi olarak kullanılmaktadır (Rodríguez ve ark. 2010; Vajro ve ark. 2012). 10 yaşından büyük obez çocuklarda cinsiyete göre ALT düzeylerinin (erkek çocuklarda ≥ 50 U/L, kız çocuklarda ≥ 44 U/L) normalin iki katından daha yüksek olması NAFLD tanısı için %88 duyarlı ve %26 özgüldür. NASH tanısı alanlarda AST >80 U/L olmakla birlikte AST düzeyleri NAFLD'nin derecesinin belirlenmesinde duyarlı değildir (Vos ve ark. 2017). Ayrıca NAFLD düşünülen çocuklarda glukoz, insülin ve lipid paneli tetkikleri de yapılmalıdır (Alisi ve ark. 2012). NAFLD tanılı çocukların büyük bir bölümünde yüksek trigliserid düzeyleri olmakla birlikte düşük HDL kolesterol düzeylerinin eşlik ettiği dislipidemi görülmektedir (Singer ve ark. 2014). Çocukluk çağı obezitesi ile takip edilen hastalarda NAFLD taraması yapmak için ALT düzeylerinin kullanılması tercih ediliyorsa; normal değerlerin 2 katından daha fazla artış saptanırsa kronik karaciğer hastalığı açısından araştırılmalıdır. Erken dönemde tanı koyulması için yol göstereceği düşünülmektedir (Middleton ve ark. 2014).

2.4.9 Karaciğer Biyopsisi

NAFLD tanısı ve derecelendirilmesi için altın standart yöntem karaciğer biyopsisidir (Jee ve ark. 2011; Kohli ve ark. 2016). İnvaziv bir tanı yöntemi olması nedeniyle kullanım açısından zorluklar yaşanmaktadır. Karaciğer biyopsisi ile yağlanma derecesini gösterilirken inflamasyonun ve fibrozisin varlığı da gösterilebilmektedir (Guha ve ark. 2008). Biyopsi ile karaciğer hastalığının diğer nedenleri de değerlendirilip, basit yağlanma steatohepatit ayrımı yapılabilmektedir. Fibrozis varlığı ve fibrozis derecesi tespit edilip ve hastalığın takibinde; tedavi başlandığında biyopsi tekrarlanarak tedavi yanıtı değerlendirilebilmektedir (Wieckowska ve ark. 2007; Lomonaco ve ark. 2011). Altın standart olmasına rağmen kanama, perforasyon, enfeksiyon nadiren ölüm gibi komplikasyonların varlığı; invaziv olması, ucuz olmaması ve tekrarlamaya uygun olmaması nedeniyle her zaman tercih edilemeyen bir yöntemdir (Nalbantoglu ve Brunt 2014).

2.4.10 Görüntüleme Yöntemleri

USG; NAFLD tarama yöntemleri içinde diğerlerine göre daha kullanışlıdır. Radyasyon kaynağı olmayan, güvenli, noninvaziv, kolay ulaşılabilir ve diğerlerine göre ucuz bir yöntemdir. Bu özellikleri ile NAFLD taramasında çocuklarda en sık ve birinci sırada tercih edilmektedir. Dezavantajları; morbid obez hastalarda uygulanım zorluğu, kişiye bağımlı bir tetkik olması, yağ miktarını net belirlememesi, yağlanmanın derecesinin tam olarak belirlenmesi zordur. USG ile karaciğerin basit yağlanması ile NASH tablosunu ayırt

etmek, %20-30 oranından daha az olan hafif steatoz ve fibrozis gelişiminin tespit edilmesi zordur. Bununla birlikte; normal değerlendirmenin NAFLD tanısını ekarte etmemesi, steatozu karaciğeri etkileyen diğer hastalıklardan ve steatohepatitten net olarak ayrımını yapamaması diğer dezavantajlarıdır (Ong ve Younossi 2005; Platon ve ark. 2014).

Karaciğerde yağ birikimi böbrek ile kıyaslandığında karaciğerin daha “parlak” olarak görüntülenmesidir. NAFLD tanısında USG %87-94 oranla doğru sonuçlar vermektedir. Buna rağmen karaciğerde yağlanma %30’un altında ise duyarlılığı azalmaktadır (De Bruyne ve ark. 2010). USG ile değerlendirme yapılırken karaciğer ve böbrek parankim ekojenitesi ile karşılaştırılır. Artmış karaciğer yağlanması USG ile artmış karaciğer boyutları ve kenarlarının düzgün hatlarının bozulması olarak görülür. Buna ek olarak; intrahepatik damar yapıları net olarak görülemez ve diyaframın netliği tam olarak seçilemez. Fibrozis varlığı; ekojenite artışı ile birlikte yağ dokusundan daha kaba bir ekojenite oluşturur. Fibrozis olan bölgelerde portal venler daha net olarak görülmektedir (Russo ve Jacobson 2002). Karaciğer parankim ekojenitesindeki artış; hafif, orta ve ağır olacak şekilde üç başlık altında toplanır (Kim ve ark. 2005). Tablo 2.5’de Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının USG ile değerlendirilmesi gösterilmektedir.

Tablo 2. 4 Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının ultrasonografi ile değerlendirilmesi (Kim ve ark. 2005)

Grade	Tanım	Bulgular
Grade 1	Hafif steatoz	Hafif diffüz ekojenite artışı, diyafram ve intrahepatik damar duvarları normal görünümde
Grade 2	Orta derece steatoz	Orta derecede ekojenite artışı, diyafram ve intrahepatik damar duvarları görüntüsünde hafif silinme
Grade 3	Ağır derece steatoz	İleri derecede ekojenite artışı, diyafram ve intrahepatik damar duvarlarında belirgin silinme, karaciğer sağ lob posteriorunun görüntüsünde silinme

BT; karaciğer yağlanması için USG'den daha spesifik bir görüntüleme yöntemidir. Dalak ve karaciğer arasındaki dansite farkı ölçülür. Karaciğerde yağ dokusu birikimi olduğunda karaciğer dansitesi dalağa göre daha azdır (Lomonaco ve ark. 2011). BT kullanımı sık olmasına rağmen maruz kalınan radyasyon miktarı fazla olması nedeniyle NAFLD taraması için çocuklarda kullanımı tercih edilmemektedir (Santoro ve ark. 2012; Vajro ve ark. 2012).

MRG; noninvaziv ve radyasyon içermez. MRG'de yağlanma T1 ağırlıklı kesitlerde artmış sinyal yoğunluğu şeklinde görülür. MRG'de saptanan bulgular USG ve BT'de saptanan bulgulara göre karaciğer biyopsisi ile daha fazla benzerlik göstermektedir (Saadeh ve ark. 2002). NAFLD tanılı çocuklardaki bir araştırmaya göre, MRG ile USG karşılaştırıldığında; özellikle orta ve ileri derece steatozun saptanmasındaki oranın benzer olduğu gözlenmiştir (Pacifico ve ark. 2010). MRG; USG'ye kıyasla değerlendiren kişiye bağımlılığının daha düşük oranda olması nedeniyle tanı koymada ve tedavi takibinde daha gelişmiş olarak kabul edilir. MRG kullanımını kısıtlayan faktörler ise; ucuz olmayışı, ulaşım güçlüğü, çekim ortamının dar olması ve uzun çekim süresi nedeniyle küçük çocuklarda sedasyon gerektirir. Bu nedenle; çocuklardaki NAFLD taramasında MRG rutin kullanılamamaktadır (Awai ve ark. 2014; Fusillo ve Rudolph 2015).

MRS; karaciğerdeki steatozun kantitatif olarak saptanmasında kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Hepatositlerdeki trigliseridlerin açıl gruplarındaki protonları ölçer ve bu şekilde hepatik steatozun miktarını gösterebilir (Schwimmer ve ark. 2005). MRS; karaciğerdeki steatozun gösterilmesi ve ölçümü için diğer yöntemlere göre daha doğru sonuç vermektedir (Fusillo ve Rudolph 2015).

Transient elastografi; karaciğerde fibrozis gelişimini ve evresini noninvaziv, hızlı, tekrarlanabilir ve kolay uygulanabilen şekilde belirleyen bir yöntemdir. Bu yöntemle elastik dalgaların karaciğerde yayılım hızını ölçülerek fibrozisinin derecesini belirlenir (De Lédinghen ve Vergniol 2010; Feldstein ve ark. 2014).

2.4.11 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Tedavisi

NAFLD için netleşmiş bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. Tedavinin amacı; obezite, insülin direnci, hiperlipidemi, kardiovasküler hastalıkların gelişimini önlemektir. Karaciğerde ise lipit birikimi ile oluşan inflamasyon ve fibrozisi engellemektir (Schwenger ve Allard 2014). Tedavide tek bir seçenek yoktur, multidisipliner bir tedavi biçimidir.

NAFLD için başlıca kullanılan mevcut tedavi seçenekleri; kilo kaybı, düzenli fiziksel aktivite diyetle azalmış sukroz, früktoz, omega 6 alımı ve artmış omega 3 alımıdır. Olası tedavi seçenekleri ise; E vitamini, metformin, probiyotikler, oral omega 3 tedavisi, pentoksifilin, farnesoid X reseptör agonistleri, toll-like reseptör modifierleri, dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri ve DPP-4 aracılı bozunmaya dirençli glukagon-like peptid-1 reseptör agonistlerinin kullanımınıdır (Marzuillo ve ark. 2014).

Uygun diyet ile kalori azaltılması ve düzenli spor yapılması birinci basamak tedavilerdir (Vos ve ark. 2017). İtalya’da çocukluk çağı obezitesi tanılı hastalarda yapılan bir araştırma, bir yıllık izlem süresi boyunca vücut ağırlığının yaklaşık %20’sini kaybedenlerde ALT düzeylerinde ve hepatik steatozda azalma olduğu görülmüştür (Nobili ve ark. 2006). Yaklaşık iki yıl sürecek şekilde uzun süreli yaşam tarzı değişiklikleri ile yağlanma derecesi, lobuler inflamasyon, hepatosit hasarı düzeyinde karaciğer histolojisinde düzelme görülmüştür (Nobili ve ark. 2006; Della Corte ve ark. 2014). Günümüzde; medikal tedavi risk faktörlerinin düzeltilmesi veya önlenmesine dayanır. Yağ asitlerinin karaciğere ulaşmasının durdurulması, insülin direncinin azaltılması ve karaciğeri koruyucu ilaçların kullanılması önerilmektedir (Yu ve Keeffe 2002).

İnsülin duyarlılaştırıcı ajanların NAFLD tedavisinde etkili olduğu görülmektedir. Pioglitazone, insülin duyarlılığını artıran bir Peroxisome proliferator activated receptor gamma (*PPAR-γ*) agonistidir. Pioglitazon tedavisi kullanılan NASH’li yetişkinlerde yapılan araştırmada; tedavi ile AST-ALT düzeylerinde, hepatik steatozda, inflamasyonda ve balonlaşma dejenerasyonunda gerileme olduğu görülmüştür (Belfort ve ark. 2006; Sanyal ve ark. 2011). Buna rağmen çocuklarda kullanımına ilişkin net veriler olmadığı için çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Metformin de insülin duyarlılığını artıran bir ajandır ve diyabetli çocuklarda kullanımı onay almıştır. Yapılan çalışmalarda ise, AST-ALT düzeylerini düşürmede ve NAFLD histolojisinin düzelmesinde etkili olmadığı görülmüştür (Lavine ve Schwimmer 2004). Bu nedenlerle çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Oksidatif stres ve ROS üretimi, hepatosteatoz ve NAFLD gelişimini ve fibrozise ilerlemesinde etkili olduğu düşünülmektedir (Takahashi ve ark. 2015). Antioksidan olarak E vitamini kullanımı karaciğer yağlanmasında önemli derecede azalma görülmüştür (Nobili ve ark. 2006).

Ursodeoksikolik asit hepatoprotektif bir ilaçtır. İnsülin duyarlılığını artırarak ve antioksidatif savunma sisteminin gücünü artırır. NASH'li hastalarda hepatosit apopitozunu gerileterek serum transaminaz düzeylerini ve histolojisinin düzelmesini sağlar (Berardis ve Sokal 2014). Ursodeoksikolik asit ve E vitamininin birlikte kullanıldığı NASH tanılı hastalarda yapılan bir araştırmada ALT, AST ve gama glutamil transferaz (GGT) düzeylerinde anlamlı azalma görülmüştür (Pietu ve ark. 2012).

Cerrahi tedavi ise VKİ >40 kg/m² ve NAFLD gibi ciddi komorbidite ile birlikteyse ya da VKİ >50 kg/m² ve daha az ciddi morbiditeler ile birlikte olan hastalarda tercih edilmelidir (Nobili ve ark. 2015; Vos ve ark. 2017). Cerrahi tedavi ile NAFLD'de yağlanma derecesi, karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozisi azaltıcı etkileri olduğu bildirilmiştir (Ciocca ve ark. 2016).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışmanın Etik Kurul Onayı

Çalışmamız için Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu onayı (2022/3621 karar sayılı belge ile) 21.01.2022 tarihinde alındı.

3.2 Çalışma Şekli ve Çalışma Grubunun Seçimi

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalına 2017 Kasım ve 2022 Ocak tarihleri arasında başvuran 235 ekzojen obez hastanın dosyaları incelendi. VKİ ≥ 95 . persentil olanlar obez olarak değerlendirildi. Ekzojen obezite tanımına uymayacak ek hastalığı olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Hastaların antropometrik ölçümleri, açlık glukoz düzeyi, insülin, Hemoglobin A1c (HbA1c), AST, ALT, TG, LDL, HDL ve üst batın USG sonuçları değerlendirildi.

Ekzojen obezite nedeniyle çocuk endokrinoloji polikliniğinde takip edilen hastaların kayıtlı dosyaları taranarak yaşı, cinsiyeti, antropometrik ölçümleri (boy ölçümü, vücut ağırlığı ölçümü, vücut kitle indeksi ve vücut kitle indeksi standart deviasyon sapma), fizik muayene değerlendirilmesi, tansiyon ölçümleri ve biyokimyasal parametreleri incelendi.

3.3 Antropometrik Ölçümlerin Yapılması

Çalışmaya dâhil edilen hastaların vücut ağırlıkları, NAN marka mekanik tartı ile ölçülüp (100 grama duyarlı) kilogram (kg) cinsinden, boyları standart tipte sabit Holtain Limited boy ölçüm cihazı ile ölçülerek santimetre (cm) cinsinden kayıt altına alındı. Düz bir zeminde her hasta için tartı sıfırlandı. Ölçümü etkileyebilecek olan ayakkabı ve kıyafetleri çıkartıldı. Hasta iki ayağı ile basarak ve hiçbir yerden destek almayacak şekilde tartıya çıkması sağlandı. Kilogram cinsinde kayıt altına alındı. Ayakkabıları, ağırlık ölçümü için çıkartılmış olan her hastanın; omuzlarını dikleştirip ellerini yanlarda sabitleyip, dizlerini kırmadan, dik durması ve karşıya bakması söylendi. Boyu cm cinsinde kayıt altına alındı.

Çalışmaya alınan hastaların obezite sınıflarını ve VKİ SDS değerlerini belirlemek amacı ile CDC tarafından 2 ile 20 yaş arasındaki çocuklarda kullanılmak üzere geliştirilen VKİ'ne dayalı persentil eğrileri kullanıldı. Bu değerlere bakıldığında VKİ'nin; -2 Standart Deviasyon (SD)'den küçük veya 3 persentilin altında olması zayıf, -2 SD ile +1 SD arasında veya 3 persentil ile 85 persentil arasında olması normal kilolu olarak kabul edildi. VKİ'nin; +1 SD ile +2 SD arasında ya da 85 persentil ile 95 persentil aralığında hesaplanması fazla kilolu olarak kabul edildi. Bu eğrilere göre 95 persentil üzeri veya +2 SD üzerinde obez, 95

persentilin %120'si (99 persentil) veya $VKİ \geq 35 \text{ kg/m}^2$ olması ciddi obez olarak kabul edildi (Flegal ve ark. 2009; Kumar ve Kelly 2017).

Hastaların pubertal gelişimini değerlendirmek için Tanner evrelemesi kullanıldı. Tanner evrelemesine göre, kız hastalarda Tanner evre 1; memenin glandüler dokusunun olmaması, pubik kıllanma yokluğu prepubertal, Tanner evre 2 ve üzeri ise pubertal olarak değerlendirildi. Erkek hastalarda ise Tanner evre 1; testis hacminin 4 ml'nin daha az olması ve pubik kıllanma yokluğu prepubertal, Tanner evre 2 ve üzeri ise pubertal olarak değerlendirildi (Marshall ve Tanner 1969).

3.4 Labaratuvar ve Radyolojik Değerlendirme

Fazla kilo alımı sebebiyle başvuran hastaların açlık glukoz düzeyi, insülin, HbA1c, total kolesterol, TG, LDL ve HDL düzeyleri kayıt altına alındı. Biyokimya tetkikleri, rutin analiz metotları ile Abbot Architect c8000 marka cihaz ile çalışıldı. Hepatosteatoz varlığını ve derecesini değerlendirmek amacıyla bir radyolog tarafından üst batın USG incelemesi yapıldı. USG sonuçlarına göre hepatosteatoz var veya yok olarak gruplandırıldı.

3.5 Verilerin İstatistiksel Analizi

Verilerin istatistiksel analizi, SPSS 27,0 paket programı (IBM SPSS, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Sayısal verilerin özetlenmesinde; ortalama±standart sapma, ortanca (1.çeyreklik-3.çeyreklik), minimum, maximum değerleri, kategorik verilerin özetlenmesinde sayı ve yüzdeler kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılmayan sayısal verilerle kategorik verilerin karşılaştırılmasında Man-Whitney *U* testi kullanıldı. Normal dağılmayan sayısal değişkenlerin korelasyonları Spearman korelasyon katsayısı ile analiz edildi. Spearman korelasyon katsayılarının değerlendirilmesinde 0,00-0,19 arası ilişki yok ya da önemsenmeyecek düzeyde düşük ilişki, 0,20-0,39 arası düşük düzeyde ilişki, 0,40-0,69 arası orta düzeyde ilişki, 0,70-0,89 arası yüksek düzeyde ilişki ve 0,90-1,00 arası çok kuvvetli düzeyde ilişki olarak kabul edildi. Çalışmada, ikili karşılaştırmalarda belirlenen olası değişkenler kullanılarak obez çocuklarda karaciğer yağlanması üzerine etkili olabilecek faktörleri belirlemek için lojistik regresyon analizinde Beckward-LR metodu kullanılarak bir model oluşturuldu. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ düzeyi anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğinde 2017-2022 yılları arasında obezite tanısıyla takip edilen 235 çocuk obez hasta dâhil edildi. Çalışmaya dâhil edilen obez çocukların yaş ortalaması $12,48 \pm 3,93$ (min: 2,17-max: 20,17) yıl, %46,0'ı (n=108) kız, %54,0'ı (n=127) erkekti. Çocukların %59,1'inin (n=139) doğum kilosu biliniyordu. Doğum kilosu bilinen obez çocukların % 5,8'i (n=8) düşük doğum ağırlıklı (<2500 gr), %62,6'sı (n=87) normal doğum ağırlıklı (2500-3500 gr), %31,7'si (n=44) yüksek doğum ağırlıklı (>3500 gr) idi. Çocukların tanı yaşı ortalaması $10,62 \pm 3,90$ (min: 0,49-max: 17,83), ölçülen boy ortalaması $148,00 \pm 20,63$ (min: 82,00-max: 188,20) cm, kilo ortalaması $68,35 \pm 26,65$ (min: 14,00-max: 149,00) kg'dı. Çocukların VKİ ortalaması $29,69 \pm 5,30$ (min: 19,44- max: 52,21), VKİ SD ortalaması $2,34 \pm 0,51$ (min: 1,47- max: 5,69) idi. Obez çocukların %55,7'si (n=131) pubertal dönemdeydi. Çalışmaya dâhil edilen 235 çocuğun %14,5'inde (n=34) stria, %10,2'sinde (n=24) lipomasti, %8,5'inde (n=20) akantozis, %0,4'ünde (n=1) jinekomasti, %0,4'ünde (n=1) abdominal yağlanma vardı (Tablo 4.1).

Tablo 4. 1 Obez çocukların klinik özellikleri

Özellik (n=235)	Ortalama±SS	Min-Max
Tanı yaşı (/yıl)	10,62±3,90	0,49-17,83
Boy (/cm)	148,00±20,63	82,00-188,20
Kilo (/kg)	68,35±26,65	14,00-149,00
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	29,69±5,30	19,44-52,21
Vücut kitle indeksi standart deviasyon skoru	2,43±0,51	1,47-5,69
	n	%
Pubertal Durum		
Prepubertal	104	44,3
Pubertal	131	55,7

Çalışmaya dâhil edilen 235 obez hastanın laboratuvar özellikleri Tablo 4.2' de gösterildi. Tablo 4.2'ye göre hastaların VKİ ortalaması $29,69 \pm 5,30$ (min: 19,44-max: 52,21), glukoz değeri ortalaması $91,45 \pm 8,69$ (min: 73,00-max: 135,40), 1. yıl HbA1c ortalaması

5,35±0,36 (min: 4,4-max: 6,6) idi. Obez hastaların %43,4'ünün (n=102) çekilen USG'de karaciğer yağlanması görüldüğü tespit edildi. Karaciğer yağlanması olan 102 hastanın %58,8'inde (n=60) grade 1, %34,3'ünde (n=35) grade 2, %6,9'unda (n=7) grade 3 yağlanma vardı.

Tablo 4. 2 Obez çocukların laboratuvar özellikleri

Parametreler (n=235)	Ortalama±SS (Min-Max)	Ortanca (1-3. çeyrek)
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	29,69±5,30 (19,44-52,21)	29,59 (25,51-33,02)
Glukoz	91,45±8,69 (73,00-135,40)	90,20 (85,60-96,00)
Hemoglobin A1c (1. yıl)	5,35±0,36 (4,4-6,6)	5,40 (5,20-5,50)
Aspartat aminotransferaz	24,09±12,15 (9,60-100,90)	21,00 (17,60-27,00)
Alanin aminotransferaz	27,79±20,36 (6,60-174,00)	22,10 (16,70-31,00)
Trigliserid	132,30±69,43 (34,2-494,1)	119,70 (84,40-161,50)
Total kolesterol	157,52±41,77 (9,60-360,00)	159,40 (139,40-176,60)
Yüksek yoğunluklu lipoprotein	44,86±9,44 (25,20-77,70)	44,00 (38,10-51,10)
Düşük yoğunluklu lipoprotein	90,23±31,31 (8,66-311,90)	89,00 (71,10-106,52)
Tiroid stimulan hormon	3,01±1,45 (0,37-8,25)	2,75 (1,98-3,80)
Tiroksin	1,36±0,86 (0,83-10,30)	1,27 (1,17-1,36)
Kortizol	10,46±4,63 (1,99-24,70)	10,10 (6,98-13,32)
Adrenokortikotropik hormon	26,16±16,94 (2,29-125,00)	21,70 (14,51-33,20)
İnsülin	25,75±26,93 (2,13-228,80)	19,86 (11,66-30,70)
	n	%
Ultrasonografide		
karaciğer yağlanması		
Yok	133	56,6
Var	102	43,4

Obez çocukların klinik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4.3'de gösterildi. Tablo 4.1'e göre hastaların tanı yaşı, boy ve kilo ölçümleri ile karaciğerde yağlanma görülme

durumu arasında fark vardı ($p<0,001$). Fark karaciğer yağlanması olan hastaların tanı yaşı, boy, kilo ölçümlerinin karaciğer yağlanması olmayan hastalara göre daha yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı. Hastaların pubertal durumu ile karaciğer yağlanması görülme durumu arasında fark vardı ($p<0,001$). Fark prepubertal dönemde bulunan hastalarda karaciğer yağlanmasının, pubertal hastalara göre daha az görülmesinden kaynaklanmaktaydı. Obez çocukların VKİ değerleri ortancası karaciğer yağlanması görülen hastalarda, karaciğer yağlanması görülmeyen hastalara göre anlamlı yüksek tespit edildi ($p<0,05$). Ekzojen obez çocuklarda stria görülenlerde karaciğer yağlanması, stria görülmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı ve daha yüksekti ($p=0,003$). Lipomastisi olmayan çocuklarda lipomasti olan çocuklara göre karaciğer yağlanması görülme oranı anlamlı daha yüksekti ($p=0,011$). Akantozis varlığı ile karaciğer yağlanması görülme durumu arasında fark tespit edilmedi ($p=0,284$).

Tablo 4. 3 Obez çocukların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	Ultrasonografide Karaciğer Yağlanması		p
	Yok (n=133)	Var (n=102)	
	Ortanca (1-3. çeyrek)	Ortanca (1-3. çeyrek)	
Tanı yaşı (/yıl)	8,55 (6,65-12,76)	12,35 (10,21-14,46)	<0,001*
Boy (/cm)	140,00 (126,15-159,00)	158,00 (148,82-167,12)	<0,001*
Kilo (/kg)	53,00 (39,25-77,50)	77,20 (65,00-98,00)	<0,001*
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	26,90 (23,87-31,15)	31,95 (29,15-34,72)	<0,001*
Vücut kitle indeksi standart deviasyon skoru	2,31 (2,15-2,48)	2,36 (2,22-2,53)	0,150*
	n (%)	n (%)	
Pubertal Durum			
Prepubertal	73 (70,2)	31 (29,8)	<0,001**
Pubertal	60 (45,8)	71 (54,2)	
Stria			
Yok	22 (66,7)	10 (30,3)	0,003**
Var	11 (33,3)	23 (69,7)	
Lipomasti			
Yok	16 (38,1)	26 (61,9)	0,011**
Var	17 (70,8)	7 (29,2)	
Akantozis			
Yok	25 (54,3)	21 (45,7)	0,284**
Var	8 (40,0)	12 (60,0)	

* Mann Whitney-U testi.

** Ki-Kare testi.

Obez çocukların glukoz, ALT, TG, total kolesterol, LDL, insülin değerleri ortancası karaciğer yağlanması görülen hastalarda, karaciğer yağlanması görülmeyen hastalara göre anlamlı yüksek tespit edildi ($p<0,05$). HDL değeri ortancası ise karaciğer yağlanması olan hastalarda karaciğer yağlanması olmayan hastalara göre anlamlı düşüktü ($p=0,014$). Karaciğer yağlanması olan ve olmayan hastalarda AST, TSH, kortizol, adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve 1. yıl ölçülen HbA1c değerleri benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4. 4 Obez çocukların laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	Ultrasonografide Karaciğer Yağlanması		p*
	Yok (n=133) Ortanca (1-3. çeyrek)	Var (n=102) Ortanca (1-3. çeyrek)	
Glukoz	89,60 (84,70-95,00)	92,00 (86,92-98,00)	0,030
Aspartat aminotransferaz	21,00 (17,00-26,35)	22,10 (17,90-28,07)	0,186
Alanin aminotransferaz	18,70 (15,30-25,40)	25,80 (20,77-45,25)	<0,001
Trigliserid	107,50 (80,60-140,05)	135,85 (94,60 (174,15)	0,002
Total kolesterol	156,50 (135,50-169,60)	163,25 (143,75-186,05)	0,022
Yüksek yoğunluklu lipoprotein	44,70 (39,00-51,90)	42,70 (36,67-47,82)	0,014
Düşük yoğunluklu lipoprotein	83,90 (70,66-101,90)	94,57 (71,43-112,22)	0,020
Tiroid stimulan hormon	2,70 (1,98-3,53)	2,84 (1,91-4,15)	0,270
Tiroksin	1,29 (1,16-1,38)	1,26 (1,16-1,35)	0,449
Kortizol	9,64 (6,84-13,71)	10,35 (7,06-12,42)	0,927
Adrenokortikotropik hormon	20,70 (14,00-30,30)	15,12 (15,11-35,80)	0,069
İnsülin	14,70 (9,82-13,87)	26,93 (19,04-37,64)	<0,001
Hemoglobin A1c (1. yıl)	5,30 (5,10-5,50)	5,40 (5,20-5,60)	0,254

*Mann Whitney-U testi.

Karaciğer yağlanması olan 102 hastanın tanı yaşı ve VKİ ile bakılan bazı laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki karşılaştırıldı. Hastaların tanı yaşı ile AST, HDL, değerleri arasında anlamlı negatif yönlü düşük düzeyde (sırasıyla $r=-0,305$; $p=0,002$, $r=-0,365$; $p<0,001$) ilişki tespit edildi. Hastaların ACTH, İnsülin ve HbA1c değerleri arasında anlamlı pozitif yönlü düşük düzeyde (sırasıyla $r=0,200$, $p=0,04$; $r=0,298$, $p=0,002$; $r=0,234$, $p=0,018$) ilişki tespit edildi. Hastaların VKİ ile AST, ALT ve HDL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde düşük düzeyde korelasyon tespit edildi (sırasıyla $r=-0,340$, $p<0,001$; $r=-0,229$, $p=0,021$; $r=-0,311$, $p=0,001$). Hastaların VKİ ile HbA1c ve

insülin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde düşük düzeyde korelasyon tespit edildi (sırasıyla $r=0,212$; $p=0,032$, $r=0,314$; $p=0,001$).

Hastaların pubertal durumu ile klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı. VKİ ve insülin değerleri pubertal dönemde, prepubertal dönemdeki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek tespit edildi. HDL değerinin ise prepubertal dönemde pubertal döneme göre daha yüksek olmasından kaynaklı fark olduğu belirlendi.

Tablo 4. 5 Obez çocuklarda karaciğer yağlanması üzerine etkili faktörlerin belirlenmesine ilişkin kurulan lojistik regresyon modeli

Değişkenler	β	SE	p	Exp (β)	% 95 CI
Kız	1,152	0,339	0,001	3,165	1,630-6,147
Vücut kitle indeksi	0,196	0,038	0,000	1,217	1,129-1,312
Alanin aminotransferaz	0,031	0,011	0,005	1,032	1,010-1,054
İnsülin	0,022	0,011	0,044	1,023	1,001-1,045

Çalışmamızda, obez çocukların USG'lerinde karaciğer yağlanmasının görülmesi üzerinde etkili olacak faktörlerin belirlenmesi için; cinsiyet, tanı yaşı, puberte durumu, vücut kitle indeksi, ALT, glukoz, TG, kolesterol, HDL, LDL, insülin değerleri ile bir model oluşturuldu. Kurulan lojistik regresyon modelinin, USG'de karaciğer yağlanması görülme durumunun %39,4'ünü açıkladığı belirlendi (Nagelkerke R Square=0.394). Lojistik regresyon modeline göre karaciğer yağlanması üzerine etkili olan değişkenler Tablo 4.5'de gösterildi. Tablo 4.5'e göre kız çocuklarda karaciğer yağlanması görülme oranının erkeklere göre 3,165 kat fazla olduğu görüldü. Obez çocukların vücut kitle indeksindeki bir birimlik artış karaciğer yağlanma riskini 1,217 kat, ALT değerindeki bir birimlik artış karaciğer yağlanma riskini 1,032 kat, insülin değerindeki bir birimlik artış karaciğer yağlanma riskini 1,023 kat arttırmakta idi.

5. TARTIŞMA

Günümüzde insanların yaşam tarzının değişmesi sonucu tüm dünyada obezite sıklığı artan bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır. İnsanların köy yaşamından şehir yaşamına geçmesinin sonucu olarak; makineleşme, genetik ve çevresel faktörler, düzensiz beslenme alışkanlıkları, hormonal faktörler ve sedanter bir yaşam tarzının benimsenmesi obezitenin giderek artış göstermesinde etkili olmuştur. Obezitenin artışı sonucu, obezite nedeniyle gelişen komplikasyonların da görülme sıklığı artmıştır (Fleisch ve ark. 2007). Özellikle yağ ve karbonhidrat ağırlıklı bir beslenme alışkanlığı olan batı tarzı beslenmenin obezite gelişiminde etkili olduğu kabul edilmektedir (Tsenoli ve ark. 2021).

Çocukluk çağı obezitesi; insülin direnci gelişmesi sonucu tip 2 DM, dislipidemi ve hipertansiyon ile birlikte metabolik sendromun gelişmesi sonucu erişkin çağda kardiyovasküler hastalıklar, NAFLD, steatohepatit, siroz gibi komplikasyonlara neden olmaktadır (Grundy ve ark. 2004).

Obezite gelişiminin çocukluk döneminde engellenmesi ve tedavi edilmesi ile erişkin dönemde obezitenin komplikasyonlarının önüne geçilmesi mümkündür. Bu yüzden de çocukluk çağı obezitesi tanısının erken dönemde koyulması ve obeziteye bağlı gelişmesi beklenen komplikasyonların engellenmesi ilk amaç olmalıdır (Tam ve ark. 2015).

NAFLD; çocuklarda en sık görülen karaciğer hastalığıdır. Basit yağlanma ile başlayıp steatohepatit, ileri derecede fibrozis ve siroz gelişimine neden olan bir hastalıktır (Kleiner ve ark. 2005). Çocukluk çağı obezitesinin, dünya çapında giderek artması ile birlikte NAFLD görülme sıklığı da artmaktadır (Hedley ve ark. 2004). Ekzojen obez çocukların tamamında NAFLD gelişmemesi nedeniyle; NAFLD gelişiminde genetik, etnik, sosyal ve çevresel faktörlerin birliktelik gösterdiği multifaktöriyel bir hastalık olduğu düşünülmekle birlikte progresyonu başlatan faktörler henüz tam olarak gösterilmemiştir (Africa ve ark. 2016).

Çalışmamızda çocuk endokrinoloji polikliniğimizde obezite ile takip edilen ve NAFLD tanısı alan hastaların dosyaları incelendiğinde; cinsiyete göre değerlendirildiğinde birçok çalışmada tüm yaş gruplarında erkeklerde kızlara göre obezite görülme sıklığının daha fazla olduğu görülmüş. Tüm dünyada yapılan çalışmalara bakıldığında bizim çalışmamızda da benzer şekilde obezite oranının erkeklerde kızlara göre daha fazla olduğu görülmüştür (Skinner ve Skelton 2014; Grigorakis ve ark. 2016; Bel-Serrat ve ark. 2018). Yine ülkemizde Yılmaz ve arkadaşlarının 2017 yılında yapılan çalışmasına bakıldığında da

çalışmamıza benzer şekilde obezite oranının erkeklerde kızlara göre daha fazla olduğu görülmüştür (Yılmaz ve Mayda 2017). Yazar ve arkadaşlarının 2019 yılındaki çalışmasında da çalışmamıza benzer şekilde obezite oranının erkeklerde kızlara göre daha fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Yazar ve ark. 2019).

Dünyada çok merkezli yapılan çalışmalarda doğum ağırlığı fazla olan bebeklerin obez olma riski daha fazla olduğu gösterilmiş olmasına rağmen bizim çalışmamızda hastaların %62,6'sı (n=87) normal doğum ağırlıklı olarak bulunmuştur. Bu sonuca hasta sayımızın kısıtlı olmasının neden olduğu düşünülmektedir (Johnsson ve ark. 2015; Zou ve ark. 2019). Yine yapılan bazı çalışmalarda çalışmamızdaki sonuçların aksine düşük doğum ağırlığına sahip olan bebeklerde obezite görülme sıklığının daha fazla olduğu gösterilmiştir (Oken ve Gillman 2003; Tam ve ark. 2015).

Gülmez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obez çocuklarda saptanan en sık fizik muayene bulgusu olarak %31,9 oranında akantozis nigrikans ve %31,3 oranında stria olarak sonuçlanmıştır (Gülmez ve ark. 2015). Çalışmamızda da benzer şekilde en sık görülen fizik muayene bulgusu olarak %14,5 oranında stria olduğu görülmüştür. Aynı zamanda obez çocuklarda stria görülenlerde karaciğer yağlanması, stria görülmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı ve daha yüksek (p=0,003) olarak bulundu. Bu sonuçlara bakarak obez hastalarda NAFLD tanısı için strianın uyarıcı bir bulgu olduğunu düşünmekteyiz.

Çocuklarda NAFLD tanısının koyulmasında USG'nin sensitivitesinin %89, spesifitesinin %93 olduğu bildirilmiştir (Joseph ve ark. 1991). USG uygulanması kolay, diğer yöntemlere göre maliyeti daha az, hızlı ve noninvaziv olması nedeniyle tercih edilebilirliği artmaktadır (Mathur ve ark. 2007). Bu nedenle hızlı bir tarama yapmak için öncelikle tercih edilen bir yöntemdir USG; NAFLD tanısı koyulması için uygun ve kullanışlı bir yöntem olmasına rağmen başlangıç aşamasındaki karaciğer yağlanmasının tanınmasında ve değerlendirilmesinde yeterli olmadığı gösterilmiştir (Fishbein ve ark. 2005). USG değerlendiren kişiye bağımlı bir yöntem olduğu, kilo miktarı ve dolayısı ile VKİ arttıkça ses dalgalarının iletiminin zorlaşması sebebiyle görüntü netliğini azaltabilmekte ve tanı koyulmasını zorlaştırabilmektedir (Joseph ve ark. 1991).

Karaciğer yağlanması tanısı için kullanılan altın standart tanı yöntemi karaciğer biyopsisidir. Ama çocuk hastalarda uygulama zorluğu olması ve olası komplikasyon varlığı nedeniyle başka tanı yöntemleri ihtiyacı doğmuştur. Bunun için de uzun süredir en sık kullanılan yöntemlerden birisi de serum transaminazlarıdır (Mishra ve ark. 2007). Kawasaki ve arkadaşlarının obez çocuklarda yaptığı bir çalışmada AST ortalaması 29,2±16 IU/l ve

ALT ortalaması $34\pm 38,1$ IU/l olarak saptanmıştır (Kawasaki ve ark. 1997). 2017'de Kanada'da Jimenez ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise AST 26,5 IU/L ve ALT 26,0 IU/L olarak saptanmıştır (Jimenez-Rivera ve ark. 2017). Çalışmamızda da dünyada yapılan sonuçlara benzer şekilde AST 22,10 IU/L ve ALT 25,80 IU/L olarak saptanmıştır.

Türkiye'de yapılan araştırmalara bakıldığında; Ankara'da 84 obez hastanın değerlendirildiği bir çalışmada %52'sinde USG ile hepatosteatoz saptandığı ve %14 oranında ALT düzeyinde artış olduğu bildirilmiştir (Eminoğlu ve ark. 2008). Denizli'de 322 obez çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada ise USG ile %47 oranında hepatosteatoz ve %8 oranında ALT düzeyinde artış olduğu bildirilmiştir (Kirel ve ark. 2012). Çocukluk çağı obezitesi ile takip edilen çocuklarda hepatosteatoz saptananlarda anlamlı derecede ALT ve AST düzeylerinin artmış olduğu görülmüştür (Arslan ve ark. 2005). Dünyada yapılan çalışmalara bakıldığında ise; çocukluk çağı obezitesi ile takip edilen 2-13 yaş arası çocuklarda yapılan bir çalışmada, NAFLD tanısı alan hastalarda sağlıklı olanlara göre anlamlı derecede ALT düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır (El-Koofy ve ark. 2012). Başka bir çalışmada ise ALT ve GGT yüksekliği ile takip edilen hastaların %70 oranında obez olduğu; obez hastalara biyopsi yapıldığında ise %80 oranında karaciğerde hafif derecede fibrozis ve inflamasyonun görüldüğü steatozun olduğu saptanmıştır (Loguercio ve ark. 2004). Çalışmamızda değerlendirilen hastaların %43,4 oranında USG ile karaciğer yağlanması olduğu tespit edildi. Karaciğer yağlanması olan 102 hastanın %58,8'inde grade 1, %34,3'ünde grade 2, %6,9'unda grade 3 yağlanma olduğu tespit edildi. AST ve ALT düzeyleri USG ve MR gibi görüntüleme yöntemleri ile birlikte kullanıldığı zaman, hepatosteatoz tanısının koyulmasında ve tedavi izleminde anlamlı sonuçlara ulaşılmaktadır. Bu sonuçlar ise biyopsi ile yapılan değerlendirmelerle ulaşılan sonuçlara yakın düzeydedir (Adams ve Lindor 2007; Mishra ve ark. 2007). Bizim sonuçlarımız da bu çalışmaları desteklemektedir.

Çocukluk çağı obezitesi olan hastalarda TG, LDL ve total kolesterol düzeylerinde artış olması ve bununla birlikte HDL kolesterol düzeylerinin düşük olması erişkin döneme ulaşmadan aterosklerozun başlaması ile kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için risk artışına sebebiyet verdiği gösterilmiştir (D'Adamo ve ark. 2015). Yapılan diğer çalışmalara bakıldığında da hepatosteatoz olanlarda genelde TG düzeylerinde anlamlı artış olduğu gösterilirken HDL ve LDL düzeylerinde farklılıklar olduğu gösterilmiştir. NAFLD tanısı alan obez çocuklarda TG düzeylerinde anlamlı artış olduğu, total kolesterol düzeyinde artış,

HDL düzeyi ise düşük bulunmuştur (Radetti ve ark. 2006). Hepatosteatozu olan obez çocuklarda yapılan başka bir çalışmada ise TG ve kolesterol düzeylerinde artış olduğu, HDL düzeylerinin ise düşük olduğu gösterilmesine rağmen, istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde bu yüksekliğin anlamlı olmadığı gösterilmiştir (Lebensztejn ve ark. 2009). Yaptığımız çalışmada da bu çalışmaları destekleyen bulgular elde edilmiştir. Hastaların VKİ, glukoz, ALT, TG, total kolesterol, LDL, insülin değerleri ortancası karaciğer yağlanması görülen hastalarda, karaciğer yağlanması görülmeyen hastalara göre anlamlı yüksek tespit edildi ($p<0,05$). HDL değeri ortancası ise karaciğer yağlanması olan hastalarda karaciğer yağlanması olmayan hastalara göre anlamlı düşük olarak tespit edildi ($p=0,014$).

NAFLD tanılı yetişkin hastalarda insülin direnci ve lipid paneli ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan birisi olan Çin'de yapılan bir çalışmada serum HbA1c düzeyindeki artışın NAFLD riski ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu tespit etmiştir (Xu ve ark. 2010). Bizim çalışmamızda da hastaların VKİ ile HbA1c ve insülin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde düşük düzeyde korelasyon tespit edildi (sırasıyla $r=0,212$; $p=0,032$, $r=0,314$; $p=0,001$). Literatürde çocuklarda NAFLD ile ilgili çalışmaların kısıtlı olması nedeniyle sonuçlarımızın katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hastaların pubertal durumu ile karaciğer yağlanması görülme durumu arasında fark olduğu tespit edildi ($p<0,001$). Hastaların VKİ ve insülin değerleri pubertal dönemde, prepubertal dönemdeki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek tespit edildi. Bu sonuçlar dikkate alındığında adölesan dönemde beslenme alışkanlıklarının değişmesi, aynı zamanda pubertal gelişimle birlikte hormonal değişimlerin de karaciğer yağlanması üzerine etkili olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalında 2017-2022 yılları arasında ekzojen obezite tanısıyla takip edilen 235 hastanın %43,4'ünde USG'de karaciğer yağlanması olduğu tespit edilmiştir. NAFLD ile ekzojen obezitenin, cinsiyet, yaş, pubertal gelişim, biyokimyasal ve radyolojik parametreleri ile ilgili sonuçları aşağıda maddeler halinde verilmiştir.

- 1) Çalışmaya dâhil edilen ekzojen obez çocukların yaş ortalaması $12,48 \pm 3,93$ (min: 2,17-max: 20,17) yıl, %46,0'ı (n=108) kız, %54,0'ı (n=127) erkekti.
- 2) 235 ekzojen obez çocukların tanı yaşı ortalaması $10,62 \pm 3,90$ (min: 0,49-max: 17,83), ölçülen boy ortalaması $148,00 \pm 20,63$ (min: 82,00-max: 188,20) cm, kilo ortalaması $68,35 \pm 26,65$ (min: 14,00-max: 149,00) kg'dı.
- 3) Ekzojen obez çocukların %14,5'inde (n=34) stria, %10,2'sinde (n=24) lipomasti, %8,5'inde (n=20) akantozis, %0,4'ünde (n=1) jinekomasti, %0,4'ünde (n=1) abdominal yağlanma vardı. VKİ ortalaması $29,69 \pm 5,30$ (min: 19,44- max: 52,21), VKİ SD ortalaması $2,34 \pm 0,51$ (min: 1,47- max: 5,69) idi. Glukoz değeri ortalaması $91,45 \pm 8,69$ (min: 73,00-max: 135,40), 1. yıl HbA1c ortalaması $5,35 \pm 0,36$ (min: 4,4-max: 6,6) idi.
- 4) Hastaların %43,4'ünün (n=102) çekilen USG'de karaciğer yağlanması olduğu tespit edildi. Karaciğer yağlanması olan 102 hastanın %58,8'inde (n=60) grade 1, %34,3'ünde (n=35) grade 2, %6,9'unda (n=7) grade 3 yağlanma vardı.
- 5) Hastaların tanı yaşı, boy ve kilo ölçümleri ile karaciğerde yağlanma görülme durumu arasında fark vardı ($p < 0,001$). Fark karaciğer yağlanması olan hastaların tanı yaşı, boy, kilo ölçümlerinin karaciğer yağlanması olmayan hastalara göre daha yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı.
- 6) Hastaların pubertal durumu ile karaciğer yağlanması görülme durumu arasında fark vardı ($p < 0,001$). Fark prepubertal dönemde bulunan hastalarda karaciğer yağlanmasının, pubertal hastalara göre daha az görülmesinden kaynaklanmaktaydı.
- 7) Obez çocuklarda stria görülenlerde karaciğer yağlanması, stria görülmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı ve daha yüksekti ($p = 0,003$).

- 8) Hastaların VKİ, glukoz, ALT, TG, total kolesterol, LDL, insülin değerleri ortancası karaciğer yağlanması görülen hastalarda, karaciğer yağlanması görülmeyen hastalara göre anlamlı yüksek tespit edildi ($p<0,05$).
- 9) HDL değeri ortancası ise karaciğer yağlanması olan hastalarda karaciğer yağlanması olmayan hastalara göre anlamlı düşüktü ($p=0,014$).
- 10) Hastaların VKİ ile AST, ALT ve HDL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde düşük düzeyde korelasyon tespit edildi (sırasıyla $r=-0,340$; $p<0,001$, $r=-0,229$; $p=0,021$, $r=-0,311$; $p=0,001$). Hastaların VKİ ile HbA1c ve insülin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde düşük düzeyde korelasyon tespit edildi (sırasıyla $r=0,212$; $p=0,032$, $r=0,314$; $p=0,001$).
- 11) Hastaların VKİ ve insülin değerleri pubertal dönemde, prepubertal dönemdeki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek tespit edildi.
- 12) Hastaların vücut kitle indeksindeki bir birimlik artış karaciğer yağlanma riskini 1,192 kat, ALT değerindeki bir birimlik artış karaciğer yağlanma riskini 1,039 kat arttırmakta idi.

Sonuçlarımıza göre ekzojen obez çocuklarda özellikle kız cinsiyet, fizik muayenede stria varlığı ve biyokimyasal olarak ALT yüksekliği olanlarda görüntüleme yöntemleri ile birlikte değerlendirme yapılmasının NAFLD tanısı için yol gösterici olduğunu düşünmekteyiz. Mevcut literatürde çocukluk çağı obezitesi ve NAFLD birlikteliğini ele alan çalışma sayısı kısıtlıdır. Çalışmamızın ekzojen obez çocuklarda NAFLD prevalansının tespitine katkı sağlamasını umut ediyoruz.

7. KAYNAKLAR

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627-42

Adams LA, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Epidemiol*. 2007;17(11):863-69.

Africa JA, Newton KP, Schwimmer JB. Lifestyle Interventions Including Nutrition, Exercise, and Supplements for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children. *Dig Dis Sci*. 2016;61(5):1375-86.

Aggarwal B, Jain V. Obesity in Children: Definition, Etiology and Approach. *Indian J Pediatr*. 2018;85(6):463-71

Alfes CM, Fitzpatrick JJ, Hickman R (2018) *Handbook of Clinical Nursing: Pediatric and Neonatal Nursing*: Springer Publishing Company.

Alisi A, Feldstein AE, Villani A, Raponi M, Nobili V. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a multidisciplinary approach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(3):152-61.

Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002;346(16):1221-31

Arslan N, Büyükgebiz B, Oztürk Y, Cakmakçi H. Fatty liver in obese children: prevalence and correlation with anthropometric measurements and hyperlipidemia. *Turk J Pediatr*. 2005 Jan-Mar;47(1):23-7.

Awai HI, Newton KP, Sirlin CB, Behling C, Schwimmer JB. Evidence and recommendations for imaging liver fat in children, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(5):765-73.

Barshop NJ, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Review article: epidemiology, pathogenesis and potential treatments of paediatric non-alcoholic fatty liver disease 008 Jul;28(1):13-24

Bel-Serrat S, Heinen MM, Mehegan J, O'Brien S, Eldin N, Murrin C, et al. School sociodemographic characteristics and obesity in schoolchildren: does the obesity definition matter? *BMC Public Health*. 2018;18(1):337.

Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2006;355(22):2297-2307.

Berardis S, Sokal E. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: an increasing public health issue. *Eur J Pediatr.* 2014;173(2):131-39.

Bereket A, Atay Z. Current status of childhood obesity and its associated morbidities in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012;4(1):1-7.

Boyras M, Hatipoğlu N, Sarı E, Akçay A, Taşkın N, Ulucan K et al. Non-alcoholic fatty liver disease in obese children and the relationship between metabolic syndrome criteria. *Obes Res Clin Pract.* 2014;8(4):e356-63.

Brara SM, Koebnick C, Porter AH, Langer-Gould A. Pediatric idiopathic intracranial hypertension and extreme childhood obesity. *J Pediatr.* 2012;161(4):602-7

Brown CL, Halvorson EE, Cohen GM, Lazorick S, Skelton JA. Addressing Childhood Obesity: Opportunities for Prevention. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(5):1241-61.

Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl A, Brunt E, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012;55(6):2005-23

Ciocca M, Ramonet M, Álvarez F. Non-alcoholic fatty liver disease: a new epidemic in children. *Enfermedad hepática grasa no alcohólica: una nueva epidemia en la edad pediátrica.* *Arch Argent Pediatr.* 2016;114(6):563-69.

Cortez-Pinto H, Camilo ME. Non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH): diagnosis and clinical course. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004;18(6):1089-1104.

Crocker MK, Yanovski JA. Pediatric obesity: etiology and treatment. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58(5):1217

Crowley DI, Khoury PR, Urbina EM, Ippisch HM, Kimball TR. Cardiovascular impact of the pediatric obesity epidemic: higher left ventricular mass is related to higher body mass index. *J Pediatr.* 2011;158(5):709-14.e1

D'Adamo E, Guardamagna O, Chiarelli F, Bartuli A, Liccardo D, Ferrari F, et al. Atherogenic dyslipidemia and cardiovascular risk factors in obese children. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:912047.

De Bruyne RM, Fitzpatrick E, Dhawan A. Fatty liver disease in children: eat now pay later. *Hepatol Int.* 2010;4(1):375-85.

de Lédinghen V, Vergniol J. Transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis. *Expert Rev Med Devices.* 2010;7(6):811-23.

Della Corte C, Vajro P, Socha P, Nobili V. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: recent advances. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2014;38(4):419-22.

Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest.* 2005;115(5):1343-51.

El-Koofy NM, Anwar GM, El-Raziky MS, El-Hennawy AM, El-Mougy FM, El-Karaksy HM, et al. The association of metabolic syndrome, insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease in overweight/obese children. *Saudi J Gastroenterol.* 2012;18(1):44-9.

Emanuele E. Is biopsy always necessary? Toward a clinico-laboratory approach for diagnosing nonalcoholic steatohepatitis in obesity. *Hepatology.* 2008;48(6):2086-87.

Eminoğlu TF, Camurdan OM, Oktar SO, Bideci A, Dalgıç B. Factors related to non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Turk J Gastroenterol.* 2008;19(2):85-91

Feldstein AE, Patton-Ku D, Boutelle KN. Obesity, nutrition, and liver disease in children. *Clin Liver Dis.* 2014;18(1):219-31.

Ferrie GM, Alford VC, Atkinson J, Baitchman E, Barber D, Blaner W, et al. Nutrition and health in amphibian husbandry. *Zoo Biol.* 2014;33(6):485-501.

Fishbein M, Castro F, Cheruku S, Jain S, Webb B, Gleason T, et al. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(7):619-25.

Flegal KM, Wei R, Ogden CL, Freedman DS, Johnson CL, Curtin LR. Characterizing extreme values of body mass index-for-age by using the 2000 Centers for Disease Control and Prevention growth charts. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(5):1314-20.

Fleisch AF, Agarwal N, Roberts MD, Han JH, Theim KR, Vexler A, et al. Influence of serum leptin on weight and body fat growth in children at high risk for adult obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(3):948-54.

Friedemann C, Heneghan C, Mahtani K, Thompson M, Perera R, Ward AM. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012;345:e4759.

Friesen CA, Roberts CC. Cholelithiasis. Clinical characteristics in children. Case analysis and literature review. *Clin Pediatr (Phila).* 1989;28(7):294-98.

Fusillo S, Rudolph B. Nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Rev.* 2015;36(5):198-206.

Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Camargo CA Jr, Frazier AL, Rockett HR, Field AE, et al. Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *JAMA.* 2001;285(19):2461-67.

Giorgio V, Prono F, Graziano F, Nobili V. Pediatric non alcoholic fatty liver disease: old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets. *BMC Pediatr.* 2013;13:40.

Graham RC, Burke A, Stettler N. Ethnic and sex differences in the association between metabolic syndrome and suspected nonalcoholic fatty liver disease in a nationally representative sample of US adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(4):442-49.

Grigorakis DA, Georgoulis M, Psarra G, Tambalis KD, Panagiotakos DB, Sidossis LS. Prevalence and lifestyle determinants of central obesity in children. *Eur J Nutr.* 2016;55(5):1923-31.

Grundey SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, Khan RA, American Heart Association, et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation.* 2004;109(4):551-56.

Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology.* 2008;47(2):455-60.

Gungor N, Bacha F, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Youth type 2 diabetes: insulin resistance, beta-cell failure, or both? *Diabetes Care.* 2005;28(3):638-44.

Gülmez R, Demirel F. Obez Çocuk ve Ergenlerde Obeziteye Eşlik Eden Endokrin ve Metabolik Bozukluklar ve İlişkili Faktörler. 2015; 9(2):104-12.

Hannon TS, Rofey DL, Ryan CM, Clapper DA, Chakravorty S, Arslanian SA. Relationships among obstructive sleep apnea, anthropometric measures, and neurocognitive functioning in adolescents with severe obesity. *J Pediatr.* 2012;160(5):732-35.

Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA.* 2004;291(23):2847-50.

Hill JO, Peters JC. Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science.* 1998;280(5368):1371-74.

Hizli Ş, Koçyiğit A, Arslan N, Alpaslan S, Demircioğlu F, Çakmakçı H, et al. The role of ultrasonographic hepatic artery resistive index in the diagnosis of insulin resistance in obese children with non-alcoholic fatty liver disease. 2010;40(3):335-42.

Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, Hein G, Demary W, Dreher R, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1119-24.

Jee SJ, Kim YJ, Song SY, Paik SS. *Korean J Gastroenterol.* 2011;57(3):158-65.

Jimenez-Rivera C, Hadjiyannakis S, Davila J, Hurteau J, Aglipay M, Barrowman N, et al. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver in children and youth with obesity. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):113.

Johnsson IW, Haglund B, Ahlsson F, Gustafsson J. A high birth weight is associated with increased risk of type 2 diabetes and obesity. *Pediatr Obes.* 2015;10(2):77-83.

Joseph AE, Saverymuttu SH, al-Sam S, Cook MG, Maxwell JD. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol.* 1991;43(1):26-31.

Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(9):2289-2304.

Kaplowitz PB, Slora EJ, Wasserman RC, Pedlow SE, Herman-Giddens ME. Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race. *Pediatrics*. 2001;108(2):347-53.

Karra E, Chandarana K, Batterham RL. The role of peptide YY in appetite regulation and obesity. *J Physiol*. 2009;587(1):19-25.

Kawasaki T, Hashimoto N, Kikuchi T, Takahashi H, Uchiyama M. The relationship between fatty liver and hyperinsulinemia in obese Japanese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997;24(3):317-21.

Kim SH, Lee JM, Kim JH, Kim KG, Han Jk, Lee KH, et al. Appropriateness of a donor liver with respect to macrosteatosis: application of artificial neural networks to US images-initial experience. *Radiology*. 2005;234(3):793-803.

Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-21.

Klish WJ. Childhood obesity: pathophysiology and treatment. *Acta Paediatr Jpn*. 1995;37(1):1-6.

Kodhelaj K, Resuli B, Petrela E, Malaj V, Jaze H. Non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in Albanian overweight children. *Minerva Pediatr*. 2014;66(1):23-30.

Koebnick C, Black MH, Wu J, Martinez MP, Smith N, Kuizon B, et al. High blood pressure in overweight and obese youth: implications for screening. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15(11):793-805.

Kohli R, Sunduram S, Mouzaki M, Ali S, Sathya P, Abrams S, et al. Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Report from the Expert Committee on Nonalcoholic Fatty Liver Disease (ECON). *J Pediatr*. 2016;172:9-13.

Kong AP, Chow CC. Medical consequences of childhood obesity: a Hong Kong perspective. *Res Sports Med*. 2010;18(1):16-25.

Koskinen J, Juonala M, Dwyer T, Venn A, Thomson R, Bazzano L, et al. Impact of Lipid Measurements in Youth in Addition to Conventional Clinic-Based Risk Factors on Predicting Preclinical Atherosclerosis in Adulthood: International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium. *Circulation*. 2018;137(12):1246-55.

Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer LM, Flegal KM, Mei R, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 11. 2002;(246):1-190.

Kumar S, Kelly AS. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(2):251-65.

Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):1083-96.

Lau EY, Liu J, Archer E, McDonald SM, Liu J. Maternal weight gain in pregnancy and risk of obesity among offspring: a systematic review. *J Obes*. 2014;2014:524939.

Lavine JE, Schwimmer JB. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population. *Clin Liver Dis*. 2004;8(3):549

Lebensztejn DM, Wojtkowska M, Skiba E, Werpachowska I, Tobolczyk J, Kaczmarek M. Serum concentration of adiponectin, leptin and resistin in obese children with non-alcoholic fatty liver disease. *Adv Med Sci*. 2009;54(2):177-82.

Lee M, Korner J. Review of physiology, clinical manifestations, and management of hypothalamic obesity in humans. *Pituitary*. 2009;12(2):87-95.

Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline [published correction appears in *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 May 13;106(6):e2462]. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4565-92.

Loguercio C, De Simone T, D'Auria MV, De Sio I, Federico A, Tuccillo C, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a multicentre clinical study by the Italian Association for the Study of the Liver. *Dig Liver Dis*. 2004;36(6):398-405.

Lomonaco R, Chen J, Cusi K. An Endocrine Perspective of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2011;2(5):211-25.

Loomba R, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009;50(4):1282-93.

Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980;55(7):434-38.

Maguolo A, Maffei C. Acanthosis nigricans in childhood: A cutaneous marker that should not be underestimated, especially in obese children. *Acta Paediatr.* 2020;109(3):481-87.

Al Mamun A, Lawlor DA, Cramb S, O'Callaghan M, Williams G, Najman J. Do childhood sleeping problems predict obesity in young adulthood? Evidence from a prospective birth cohort study. *Am J Epidemiol.* 2007;166(12):1368-73.

Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969;44(235):291-303.

Marzuillo P, Del Giudice EM, Santoro N. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: New insights and future directions. *World J Hepatol.* 2014;6(4):217-25.

Mathur P, Das MK, Arora NK. Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity. *Indian J Pediatr.* 2007;74(4):401-7.

McGill HC Jr, McMahan CA, Gidding SS. Preventing heart disease in the 21st century: implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) study. *Circulation.* 2008;117(9):1216-27.

Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) [published correction appears in *Eur Heart J.* 2012 Sep;33(17):2126]. *Eur Heart J.* 2012;33(13):1635-1701.

Middleton JP, Wiener RC, Barnes BH, Gurka MJ, DeBoer MD. Clinical features of pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a need for increased awareness and a consensus for screening. *Clin Pediatr (Phila).* 2014;53(14):1318-25.

Mishra P, Younossi ZM. Abdominal ultrasound for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Am J Gastroenterol.* 2007;102(12):2716-17.

Morales Camacho WJ, Molina Díaz JM, Plata Ortiz S, Plata Ortiz JE, Morales Camacho MA, Calderón BP. Childhood obesity: Aetiology, comorbidities, and treatment. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35(8):e3203.

Mukhtar Q, Cleverley G, Voorhees RE, McGrath JW. Prevalence of acanthosis nigricans and its association with hyperinsulinemia in New Mexico adolescents. *J Adolesc Health*. 2001;28(5):372-76.

Nalbantoglu IL, Brunt EM. Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):9026-37.

Nanda K. Non-alcoholic steatohepatitis in children. *Pediatr Transplant*. 2004;8(6):613-18.

Niranjan U, Wright NP. Should we treat subclinical hypothyroidism in obese children? *BMJ*. 2016;352:i941.

Nobili V, Manco M, Devito R, Ciampalini P, Piemonte F, Marcellini M. Effect of vitamin E on aminotransferase levels and insulin resistance in children with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(11-12):1553-61.

Nobili V, Vajro P, Dezsofi A, Fischler B, Jahnel J, Lamireau T, et al. Indications and limitations of bariatric intervention in severely obese children and adolescents with and without nonalcoholic steatohepatitis: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(4):550-61.

Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 2014;311(8):806-14.

Oken E, Gillman MW. Fetal origins of obesity. *Obes Res*. 2003;11(4):496-506.

Okorodudu DO, Jumean MF, Montori VM, Romero-Corral A, Somers VK, Erwin PJ, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(5):791-99.

Ong JP, Younossi ZM. Approach to the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis*. 2005;9(4):617

Van den Broeck J, Willie D, Younger N. The World Health Organization child growth standards: expected implications for clinical and epidemiological research. *Eur J Pediatr*. 2009;168(2):247-51.

Pacifico L, Poggiogalle E, Cantisani V, Menichini G, Ricci P, Feraro F, et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: A clinical and laboratory challenge. *World J Hepatol*. 2010;2(7):275-88.

Patton HM, Sirlin C, Behling C, Middleton M, Schwimmer JB, Lavine JE. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43(4):413-27.

Perry DC, Metcalfe D, Lane S, Turner S. Childhood Obesity and Slipped Capital Femoral Epiphysis. *Pediatrics.* 2018;142(5):e20181067.

Perry RJ, Kim T, Zhang XM, Pesta D, Popov VB, Zhang D, et al. Reversal of hypertriglyceridemia, fatty liver disease, and insulin resistance by a liver-targeted mitochondrial uncoupler. *Cell Metab.* 2013;18(5):740-48.

Pietu F, Guillaud O, Walter T, Vallin M, Hervieu V, Coazec JY, et al. Ursodeoxycholic acid with vitamin E in patients with nonalcoholic steatohepatitis: long-term results. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012;36(2):146-55.

Lupșor-Platon M, Ștefănescu H, Mureșan D, Florea M, Maniu A, Badea R, et al. Noninvasive assessment of liver steatosis using ultrasound methods. *Med Ultrason.* 2014;16(3):236-45.

Pomerantz WJ, Timm NL, Gittelman MA. Injury patterns in obese versus nonobese children presenting to a pediatric emergency department. *Pediatrics.* 2010;125(4):681-85.

Radetti G, Kleon W, Stuefer J, Pittschieler K. Non-alcoholic fatty liver disease in obese children evaluated by magnetic resonance imaging. *Acta Paediatr.* 2006;95(7):833-37.

Reekie J, Hosking SP, Prakash C, Kao KT, Juonala M, Sabin MA. The effect of antidepressants and antipsychotics on weight gain in children and adolescents. *Obes Rev.* 2015;16(7):566-80.

Reilly JJ, Dorosty AR. Epidemic of obesity in UK children. *Lancet.* 1999;354(9193):1874-75.

Rodríguez G, Gallego S, Breidenassel C, Moreno LA, Gottrand F. Is liver transaminases assessment an appropriate tool for the screening of non-alcoholic fatty liver disease in at risk obese children and adolescents? *Nutr Hosp.* 2010;25(5):712-17.

Russo MW, Jacobson. Clinical Review Article: Nonalcoholic Fatty Liver Disease. 2002; 38(11): 36-41.

Saadah S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002;123(3):745-50.

Santoro N, Zhang CK, Zhao H, Pakstis AJ, Kim G, Kursawe R, et al. Variant in the glucokinase regulatory protein (GCKR) gene is associated with fatty liver in obese children and adolescents. *Hepatology*. 2012;55(3):781-89.

Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley KV, Chalasani N, Lavine JE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2011;54(1):344-53.

Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*. 2001;120(5):1183-92.

Sathya P, Martin S, Alvarez F. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children. *Curr Opin Pediatr*. 2002;14(5):593-600.

Sawyer MG, Harchak T, Wake M, Lynch J. Four-year prospective study of BMI and mental health problems in young children. *Pediatrics*. 2011;128(4):677-84.

Schwenger KJ, Allard JP. Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(7):1712-23.

Schwimmer JB, Middleton MS, Deutsch R, Lavine JE. A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(7):871-79.

Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics*. 2006;118(4):1388-93.

Silventoinen K, Rokholm B, Kaprio J, Sørensen TI. The genetic and environmental influences on childhood obesity: a systematic review of twin and adoption studies. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(1):29-40.

Singer C, Stancu P, Coşoveanu S, Botu A. Non-alcoholic Fatty liver disease in children. *Curr Health Sci J*. 2014;40(3):170-76.

Skinner AC, Skelton JA. Prevalence and trends in obesity and severe obesity among children in the United States, 1999-2012. *JAMA Pediatr*. 2014;168(6):561-66.

Sorrentino P, Tarantino G, Conca P, Perrella A, Teracciano ML, Vecchione R, et al. Silent non-alcoholic fatty liver disease-a clinical-histological study. *J Hepatol*. 2004;41(5):751-57.

Speiser PW, Rudolf MC, Anhalt H, Camacho-Hubner C, Chiarelli F, Eliakim A, et al. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1871-87.

Stabouli S, Kotsis V, Papamichael C, Constantopoulos A, Zakopoulos N. Adolescent obesity is associated with high ambulatory blood pressure and increased carotid intimal-medial thickness. *J Pediatr.* 2005;147(5):651-56.

Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest.* 2009;119(5):1322-34.

Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, Hayman L, Lustig RH, McCrindle B, et al. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2009;119(4):628-47.

Swinburn B, Egger G, Raza F. Dissecting obesogenic environments: the development and application of a framework for identifying and prioritizing environmental interventions for obesity. *Prev Med.* 1999;29(6 Pt 1):563-70.

Taber DR, Chiqui JF, Powell L, Chaloupka FJ. Association between state laws governing school meal nutrition content and student weight status: implications for new USDA school meal standards. *JAMA Pediatr.* 2013;167(6):513-19.

Takahashi Y, Sugimoto K, Inui H, Fukusato T. Current pharmacological therapies for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(13):3777-85.

Takaki A, Kawai D, Yamamoto K. Molecular mechanisms and new treatment strategies for non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Int J Mol Sci.* 2014;15(5):7352-79.

Tam CH, Wang Y, Luan J, Lee HM, Tutino GE, Ozaki R, et al. Non-linear relationship between birthweight and cardiometabolic risk factors in Chinese adolescents and adults. *Diabet Med.* 2015;32(2):220-25.

Tanner RM, Brown TM, Muntner P. Epidemiology of obesity, the metabolic syndrome, and chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rep.* 2012;14(2):152-59.

Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(2):490-95.

Tilg H, Moschen A. Update on nonalcoholic fatty liver disease: genes involved in nonalcoholic fatty liver disease and associated inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13(4):391-96.

Tiniakos DG, Vos MB, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis. *Annu Rev Pathol.* 2010;5:145-71.

Toshimitsu K, Matsuura B, Ohkubo I, Niiya T, Furukawa S, Hiasa Y, et al. Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis. *Nutrition.* 2007;23(1):46-52.

Tsenoli M, Moverley Smith JE, Khan MA. A community perspective of COVID-19 and obesity in children: Causes and consequences. *Obes Med.* 2021;22:100327.

Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(5):700-13.

Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(3):274-85.

Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(2):319-34.

Vos MB, Lavine JE. Dietary fructose in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2013;57(6):2525-31.

Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes.* 2006;1(1):11-25.

Welsh JA, Karpen S, Vos MB. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988-1994 to 2007-2010. *J Pediatr.* 2013;162(3):496-500.e1.

Widhalm K, Ghods E. Nonalcoholic fatty liver disease: a challenge for pediatricians. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(10):1451-67.

Wieckowska A, McCullough AJ, Feldstein AE. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future. *Hepatology*. 2007;46(2):582-89.

Wiegand S, Keller KM, Röbl M, L-Allemand D, Reinehr T, Widhalm K, et al. Obese boys at increased risk for nonalcoholic liver disease: evaluation of 16,390 overweight or obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(10):1468-74.

Wong VW, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Li MK, Chan HY et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut*. 2010;59(7):969-74.

Xu C, Yu C, Xu L, Miao M, Li Y. High serum uric acid increases the risk for nonalcoholic Fatty liver disease: a prospective observational study. *PLoS One*. 2010;5(7):e11578.

Yang M, Gong S, Ye SQ, Lyman B, Geng L, Chen P, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in children: focus on nutritional interventions. *Nutrients*. 2014;6(11):4691-4705.

Yu AS, Keeffe EB. Nonalcoholic fatty liver disease. *Rev Gastroenterol Disord*. 2002;2(1):11-19.

Zampino R, Coppola N, Cirillo G, Boemio A, Pisaturo M, Marrone A, et al. Abdominal fat interacts with PNPLA3 I148M, but not with the APOC3 variant in the pathogenesis of liver steatosis in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2013;20(8):517-23.

Zou Z, Yang Z, Yang Z, Wang X, Gao D, Dong Y, et al. Association of high birth weight with overweight and obesity in Chinese students aged 6-18 years: a national, cross-sectional study in China. *BMJ Open*. 2019;9(5):e024532.

8.EKLER

Ek-1:

T.C.
NECETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Sayısı: 146

Toplantı Tarihi: 21 Ocak 2022

Karar Sayısı:2022/3621:(8414)N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mehmet Emre ATABEK'in "**Obez çocuklarda nonalkolik karaciğer hastalığının değerlendirilmesi**" başlıklı uzmanlık tez çalışması ile ilgili 17.01.2022 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü, Arş. Gör. Dr. Merve KAPLAN'ın retrospektif uzmanlık tez çalışmasının N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mehmet Emre ATABEK'in sorumluluğunda yürütülmesinin olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Not: Çalışma ile ilgili gerekli izinlerin alınması ve yasal sorumluluk araştırmacılara aittir.

Sorumlu Araştırmacı: Prof. Dr. Mehmet Emre ATABEK

Yardımcı Araştırmacı: Arş. Gör. Dr. Merve KAPLAN

ASLI GİBİDİR
21.01.2022

Prof. Dr. Saim AÇIKGÖZOĞLU
İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanı