



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ZEYNEP KAMİL

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**OBEZ TÜRK ÇOCUKLARINDA FİZİKSEL AKTİVİTENİN
BİYOKİMYASAL PARAMETRELER VE HEPATOSTEATOZ İLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Alev Elçi Karaduman

İSTANBUL/2018



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ZEYNEP KAMİL

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**OBEZ TÜRK ÇOCUKLARINDA FİZİKSEL AKTİVİTENİN
BİYOKİMYASAL PARAMETRELER VE HEPATOSTEATOZ İLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Alev Elçi Karaduman

Prof. Dr. Abdulkadir Bozaykut

Uzm. Dr. Bahar Özcabi

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTASI	v
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Obezite	2
2.1.1. Obezite Tanısı.....	2
2.1.2. Obezite Prevalansı	3
2.1.3. Obezite Etiyolojisi	3
2.2.1. Obezite ve NAFLD.....	4
2.2.2. Hepatosteatoz ve Komplikasyonları	6
2.2.2.1. Fibrozis.....	7
2.2.2.2. Siroz.....	7
2.2.2.3. Hepatosellüler Karsinom.....	7
2.2.2.4. NAFLD'nin Karaciğer Dışı Komplikasyonları.....	7
2.2.3. NAFLD Patogenezi.....	9
2.2.3.1. NAFLD ve Genetik.....	9
2.2.3.2. İntrauterin büyüme ve yenidoğan dönemi.....	10
2.2.3.3. Cinsiyet ve Ergenlik.....	10

2.2.4. NAFLD Tanısı	11
2.2.4.1. Serum Belirteçleri ve Karaciğer Hasarı.....	13
2.2.4.2 Abdominal Ultrasonografi.....	14
2.2.4.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	15
2.2.4.4. Bilgisayarlı Tomografi.....	15
2.2.4.5 Karaciğer Biyopsisi ve Histopatoloji.....	15
2.2.5. Çocukluk Çağı NAFLD Tedavisi.....	16
2.2.5.1. Diyet ve Fiziksel Egzersiz.....	17
2.2.5.2. Diyetle Fruktoz Alımı.....	20
2.2.5.3. Diğer Tedavi Seçenekleri.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR	49
7. KAYNAKLAR	50
8. ÖZGEÇMİŞ	58
9. EKLER	59

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince; katkı ve desteklerinden dolayı değerli başhekimimiz Sn. Doç. Dr Semra KAYATAŞ ESER 'e,

Asistanlık eğitimim boyunca, klinik yaklaşımlarından çok şey öğrendiğim insani yaklaşımı ve hoşgörüsü ile desteğini hep yanımda hissettiğim değerli hocam ve tez danışmanım Klinik Şefimiz Sayın Prof. Dr. Abdülkadir BOZAYKUT 'a,

Tez çalışmam sırasında değerli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösteren ve destek olan Uzm. Dr. Bahar Özcabi'ye

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım: insani ve ahlaki değerleri ile de örnek aldığım Sayın Uzm. Dr. Feyza Mediha YILDIZ, Sayın Doç. Dr. Mahmut Doğru, Sayın Doç. Dr. Rabia Gönül SEZER, Sayın Prof. Dr. Ayla Güven, Sayın Prof.Dr. Tuğba GÜRSOY, Sayın Prof. Dr. Güner KARATEKİN , Sayın Doç. Dr. Sevilay TOPÇUOĞLU ve Sayın Doç. Dr. Tülin GÖKMEN YILDIRIM'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunuyorum.

Başta tıp fakültesi ve asistanlık eğitimim olmak üzere tüm eğitim hayatım boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bana destek olan tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Çalışmalarım boyunca destekleriyle beni hiç bir zaman yalnız bırakmayan eşim Yılmaz Karaduman'a ve tüm aileme teşekkür ederim.

KISALTMALAR

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

BT: Bilgisayarlı tomografi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NAFLD: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

NASH: Non-alkolik steatohepatit

TBSA: Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması

TOÇBİ: Türkiye’de Okul Çağı Çocuklarında (6-10 Yaş Grubu) Büyümenin İzlenmesi

TSH: Tiroid stimulan hormon

USG: Ultrasonografi

VKİ: Vücut kitle indeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Sosyodemografik özelliklerin dağılımı.....	26
Tablo 2. Yaş değerlerinin ortalama değerleri	26
Tablo 3. Çocuklara ait antropometrik ölçüm değerleri	27
Tablo 4. Bel çevresi persentil değerleri dağılımları	27
Tablo 5. Kan değerleri ortalamaları	28
Tablo 6. USG hepatosteatoz derecelerinin dağılımı	29
Tablo 7. Okula ulaşım ve ekran karşısında atıştırma özellikleri.....	29
Tablo 8. Çocukların aktivite durumlarına ait özelliklerin dağılımı.....	30
Tablo 9. Çocukların haftalık fiziksel aktivite yapma durumları ve süreleri.....	31
Tablo 10. Haftalık toplam fiziksel aktivite süreleri	32
Tablo 11. Çocukların haftalık ortalama okul ve ödev süreleri değerleri.....	32
Tablo 12. Haftalık beden eğitimi dersleri gün sayıları ve beden eğitimine ayrılan zaman değerleri	33
Tablo 13. Çocukların uyku sürelerine ait değerler	33
Tablo 14. Haftalık TV ve tablet/ bilgisayar karşısında geçirilen zaman süreleri.....	34
Tablo 15. Cinsiyete göre steatoz durumunun kıyaslanması	34
Tablo 16. Fiziksel aktivite ve steatoz arasındaki ilişki	35
Tablo 17. Okula ulaşım ve ekran karşısında atıştırma özelliklerinin dağılımı.....	36
Tablo 18. USG steatoz durumuna göre antropometik ölçüm değerleri.....	36
Tablo 19. Bel çevresi persentil grupları ve steatoz arasındaki ilişki.....	37

Tablo 20. USG steatoz durumuna göre kan değerlerinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 21. Aktif olunan mevsime göre steatoz durumlarının karşılaştırılması.....	39
Tablo 22. Haftalık çeşitli aktivite süreleri ile steatoz dereceleri arasındaki korelasyon değerleri.....	39
Tablo 23. Antropometrik ölçümler ve steatoz derecesi arasındaki korelasyon değerleri.....	40
Tablo 24. Düzenli egzersiz durumuna göre antropometrik ölçüm değerlerinin karşılaştırılması.....	41
Tablo 25. Düzenli egzersiz durumuna göre kan ölçüm değerlerinin karşılaştırılma.	42
Tablo 26. Hosmer and Lemeshow Test.....	43
Tablo 27. Sınıflandırma tablosu	43

ÖZET

Konu: Obez Türk Çocuklarında Fiziksel Aktivitenin Biyokimyasal Parametreler ve Hepatosteatoz ile İlişkisi

Amaç: Bu çalışmayla obez Türk çocuklarında fiziksel aktivite miktar ve sıklığının, biyokimyasal ve hormonal değerler ve ultrason bulguları ile tespit edilen hepatosteatoz varlığı üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma için hasta grupları oluşturmak üzere 01/04/17 - 01/10/17 tarihleri arasında Zeynep Kamil Eğitim Araştırma Hastanesi çocuk poliklinikleri ve çocuk endokrinoloji polikliniğine başvurup obezite tanısı alan, fiziksel aktivite değerlendirme formu doldurmuş olan 6-18 yaş arası olguların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Laboratuvar verilerine ulaşılamayan ve kronik hastalık saptanan olgular çalışma dışında bırakıldı.

Bulgular: Olgular ultrasonografik olarak hepatosteatoz saptanan ve saptanmayan olmak üzere iki gruba ayrıldı. Böylece 23 hepatosteatozlu obez hasta ve 21 hepatosteatoz saptanmayan obez hasta olmak üzere toplam 44 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi ölçüm bilgilerine fiziksel aktivite değerlendirme formundan ya da hastanemizin veri tabanı kayıtlarından ulaşıldı. Hastaların laboratuvar ve radyolojik bulgularına hastanemizin veri tabanından ulaşıldı. USG’de hepatosteatoz saptanan olgularda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ALT, total bilirubin, ürik asit ve LDL değerlerindeki yüksekliklerin anlamlı ilişkili olduğu saptanmıştır. Gruplar arasında en belirgin anlamlı ilişkinin LDL düzeyi yüksekliği arasında olduğu görülmüştür. Kontrol grubuna göre total bilirubin ve ürik asit düzeyinin hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunması olası metabolik sendrom birlikteliğini akla getirmektedir.

Ders çalışma süresi, okulda geçirilen süre, toplam fiziksel aktivite süresi ve beden eğitimi ders süresi ile hepatosteatoz arasında negatif korelasyon olduğu, TV/tablet kullanma süresi ile pozitif korelasyon olduğu görülmüştür.

Sonuç: VKİ SDS, bel çevresi, bel/ boy oranı, HDL, LDL, trigliserid, total kolesterol ve toplam haftalık aktivite sürelerinin dahil edilerek steatoz gelişiminin

doğru oranda tahmin edebileceğimiz bir yapı ortaya çıkartılmıştır ve hepatosteatoz olanların %77.3'ü, olmayanların ise %83.3'ü doğru olarak tahmin edilmiştir. Bu denklemde en önemli belirleyici steatoz gelişimini 1.121 kat arttıran yüksek LDL seviyesi olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: obezite, hepatosteatoz, egzersiz



ABSTRACT

Subject: The Relationship Between Physical Activity and Biochemical Parameters and Hepatosteatosi in Obese Turkish Children

Objective: The aim of this study is to investigate the effect of the amount and frequency of physical activity, biochemical and hormonal values and ultrasonographic findings on the presence of hepatosteatosi in obese Turkish children.

Materials and Methods: Between the dates of 01/04/17 - 01/10/17 between the dates of 01/04/17 - 01/10/17, patients were admitted to Zeynep Kamil Educational Research Hospital policlinics and pediatric endocrinology clinic and were diagnosed with obesity and completed physical activity evaluation form. The data of the cases were evaluated retrospectively. Patients who were unable to access laboratory data and were diagnosed with chronic disease were excluded from the study.

Findings: The cases were divided into two groups as ultrasonographically detected and undetected hepatosteatosi. Thus, a total of 44 patients, 23 obese patients with hepatosteatosi and 21 obese patients without hepatosteatosi, were included in the study. Patients' age, gender, height, body weight, BMI, waist circumference measurement information were obtained from the physical activity evaluation form or from the database records of our hospital. The laboratory and radiological findings of the patients were obtained from the database of our hospital.

In patients with hepatosteatosi detected in USG, the elevations of ALT, total bilirubin, uric acid and LDL values were found to be significantly related to the control group. The most significant significant association between the groups was found to be the elevation of LDL level.

According to the control group, the total bilirubin and uric acid levels were significantly higher in the patient group, suggesting the possible association of the metabolic syndrome. There was a positive correlation between the duration of the study and the time spent at school, total physical activity duration, and physical

education course duration and hepatosteatosi, with a positive correlation with the duration of TV / tablet use.

Conclusion: BMI SDS, waist circumference, waist circumference, HDL, LDL, triglyceride, total cholesterol and total weekly activity were included to predict the development of steatosis and 77.3% of those with hepatosteatosi and 83.3% of those without hepatosteatosi . The most important determinant in this equation is the high LDL level, which increases steatosis by 1.121 fold.

Key words: obesity, hepatosteatosi, exercise



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kitlesinin, yağsız vücut kitlesine oranla artması ile açıklanan kronik bir hastalıktır. 2016 yılı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, dünyada 5 yaş altında yaklaşık 41 milyondan fazla, kilolu veya obez çocuk mevcuttur. Yüksek gelirli ülkelerde görülen bir sağlık sorunu olarak düşünülse de düşük ve orta gelirli ülkelerde de fazla kilolu veya obez çocuk sıklığı giderek artmaktadır (1). Obez çocuklar, solunum zorlukları, iskelet problemleri, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, hiperlipidemi, insülin direnci ve olumsuz psikolojik etkiler açısından risk altındadır (1,2). Özellikle endokrin organlar üzerine etki eden obezite, alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmasına (NAFLD) neden olabilir. NAFLD, literatürde ilk kez 1850 yıllarında tanımlanmıştır. Çocukluk çağı obezitesi ve karaciğer üzerine etkileri ile ilgili ilk rapor 1983 yılında Moran ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (2). Çocuk ve ergenlerde kronik karaciğer hastalıklarının en yaygın formudur ve tüm çocukluk yaş grubunun yaklaşık %10-%20'sini etkilemektedir. Gelecek on yıl içerisinde, çocukluk çağı ve ergenlikte kronik karaciğer hastalıklarının, karaciğer yetmezliğinin ve organ nakli endikasyonunun en yaygın nedeni olacağı düşünülmektedir (3,4,5).

Fiziksel aktivitenin artırılması, çocukluk çağı obezitesinin, neden olduğu insülin direnci ve NAFLD'nin tedavisinin en önemli bir adımlarından biridir (6). Türkiye beslenme ve sağlık araştırması (TBSA) sonuçlarına göre ülkemizde 12 yaş ve üzeri bireylerin %71.9'u hareketsiz yaşamakta, %9.1'i ise yetersiz düzeyde fiziksel aktivite yapmakta; 6-11 yaş grubu çocukların ise %58.4'ü düzenli olarak egzersiz yapmamaktadır (7).

Obezite ve neden olduğu hepatosteatoz çocukluk çağının önemli kronik bir sorunudur. Biz de çalışmamızda obez çocuklarda fiziksel aktivitenin, biyokimyasal parametreler ve hepatosteatoz ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Obezite

Obezite, DSÖ tarafından sağlığı bozacak ölçüde vücutta anormal veya aşırı yağ birikmesi olarak tanımlanmaktadır (8). Obeziteye neden olduğu bilinen bir çok etken içinde, fazla miktarda ve yanlış beslenme ve fiziksel aktivite yetersizliği en önemli neden olarak kabul edilmektedir. Bunlara ek olarak genetik, çevresel, nörolojik, fizyolojik, biyokimyasal, sosyo-kültürel ve psikolojik pek çok etken, birbiri ile ilişkili olarak obezite oluşumuna neden olmaktadır. Tüm dünyada özellikle çocukluk çağı obezitesindeki artışın tek başına genetik değişikliklerle açıklanamayacak derecede fazla olması nedeniyle, obezitenin oluşumunda çevresel etkenlerin de önemli rol oynadığı kabul edilmektedir (7).

2.1.1. Obezite Tanısı

Obeziteyi belirlemek için Dünya Sağlık Örgütü'nün obezite sınıflandırması kullanılmakta ve genellikle vücut kitle indeksi (VKİ) esas alınmaktadır. VKİ, kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle elde edilir ($VKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy (m}^2\text{)}$). Erişkinlerde VKİ'nin 30 kg/m²'den büyük olması obezite, VKİ 25-30 olması ise fazla kilolu olmayı karşılar. Çocukluk boyunca vücut yağının düzeyi süt çocukluğu dönemindeki yüksek yağlanmadan başlayarak değişmektedir. Vücut yağ oranları yaklaşık 5,5 yaşa kadar azalır. Bu dönem vücut yağının tipik olarak en düşük olduğu dönemdir. Ardından yağlanma erken erişkinliğe dek artar. Çocukluk çağında boy, kilo ve yağ oranı değişkenleri erişkinlerden farklı olduğu için obezite ve fazla kilolu olmak tek başına VKİ değeri ile belirlenemez ve persentillerine göre tanımlanır. İki yaştan büyük olup VKİ 95 persentilin üzerinde olan çocuklar obez, VKİ 85-95 persentilde olanlar fazla kilolu olarak değerlendirilir (9).

2.1.2. Obezite Prevalansı

Obezite, kronik besin kısıtlığının görüldüğü sahra altı fakir bölgeler dışında, tüm dünyada görülen küresel bir toplum sağlığı sorunudur. 2005 yılında DSÖ verilerine göre 15 yaş üstü 1,6 milyar insan fazla kilolu ya da obezdir. Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Çalışması (NHANES) 2011- 2014 verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde 2-19 yaş arası obezite prevalansı %17'dir. Okul öncesi (2-5 yaş) çocuklarda obezite prevalansı %8,9; okul çağındaki (6-11 yaş) çocuklarda %17,5 ve ergenlerde (12-19 yaş) %20,5 olarak tespit edilmiştir. Kız ve erkek çocuklar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (10). 2001 yılında Sağlık Bakanlığı ve Hacettepe Üniversitesinin ortaklaşa yaptığı "Türkiye'de Okul Çağı Çocuklarında (6-10 Yaş Grubu) Büyümenin İzlenmesi (TOÇBİ)" çalışmasında, 6-10 yaş grubu okul çağı çocuklarında Türkiye genelinde 140 ilköğretim okuluna devam eden 6-10 yaş grubu 12301 çocuk üzerinde yürütülmüştür. Türkiye genelinde çocukların %6.5'inin şişman, %14.3'ünün hafif şişman ve fazla kilolu olduğu bulunmuştur. Şişmanlık sorununun en fazla görüldüğü bölgeler İstanbul (%13.0) ve Batı Marmara (%11.7)'dir. Bu bölgelerde şişmanlık sorununun, erkeklerde kızlardan (sırasıyla; %11.3 ve % 8.3) daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Şişmanlığın en düşük olduğu bölgeler Kuzeydoğu Anadolu (%2.3), Doğu Anadolu (%2.4) ve Güneydoğu Anadolu (%0.9) bölgelerinin olduğu gösterilmiştir (8).

2.1.3. Obezite Etiyolojisi

Tüm canlılarda olduğu gibi insan da zor zamanlarda kullanmak üzere aldığı enerjinin bir bölümünü yağ dokuda depolar. Obezite, genellikle enerji alımı ve kullanımı arasındaki dengenin bozulması, sürekli ve aşırı kalori alımı ile oluşur. Kabaca iki başlık altında incelenebilir. Altta yatan başka bir hastalık bulunmadığında basit obezite, primer obezite ya da eksojen obezite olarak adlandırılır. Etiyolojide endokrin, genetik, ilaçlar veya diğer nedenler rol aldığına ise sekonder obezite ya da endojen obezite olarak adlandırılır. Sekonder obezite nedenleri Tablo 1'de özetlenmiştir (9,11).

Primer obezite belirgin olarak daha sık görülse de obezite tanısı alan her çocuk sekonder obezite nedenleri açısından değerlendirilmeli ve olası nedenler dışlanmalıdır. Büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidi ve Cushing sendromu obeziteye neden olan hastalıklardan bazılarıdır ve genelde boy uzamasında yavaşlama ya da yetersizlik de eşlik eder (9). Kalori alımı fazla olan çocuklarda ise ilerleyen dönemlerde boy kısalığı gelişebilse de başlangıçta hızlı boy uzamasına yatkındırlar. Obezite ile birliktelik gösteren genetik bozukluklara görme ve işitme bozuklukları, bilişsel bozukluklar, dismorfik görünüm, boy kısalığı eşlik edebilir. Bazı ilaçlar, özellikle atipik antidepresanlar, ilacın kesilmesine neden olacak kadar hızlı kilo alımına neden olabilir. Yapılan cilt muayenesinde hirsütizm saptanması polikistik over sendromunu, akantozis nigrikans ise insülin direncinin göstergesi olabilir (9). Kemik yaşı, kan yağları, kan şekeri ve insülin düzeyi her hastada taranması gereken testlerdir.

1.1.1 Obezite ve NAFLD

Obezite, NAFLD'nin tek başına en önemli risk faktörüdür. Fazla kilolu ve obezlerde prevalansı %50-%80 arasındayken, normal kilolu çocuklarda %2- %7 arasında görülmektedir (12,13). 2013 yılında Silveira ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düzenli egzersiz yapmayan 182 obez çocuk incelenmiş, insülin direnci ve dislipidemiden bağımsız olarak artmış abdominal yağlanma ile NAFLD arasında pozitif korelasyon saptanmış (14). 2008 yılında Manco ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, NAFLD tanılı çocukluk yaş grubundaki olguların %92'sinin VKİ'nin 85 percentilin üzerinde, %84'ünün ise bel çevresinin 90 persentilin üzerinde olduğu görülmüştür (15).

Tablo-1 İkincil obezite nedenleri

Genetik Sendromlar	Endokrin nedenler
Prader-Willi sendromu	Cushing sendromu
Laurence-Moon-Biedl sendromu	Hiperinsülinizm
Down sendromu	Büyüme hormonu eksikliği
Cohen sendromu	Hipotiroidi
Carpenter sendromu	Psödohipoparatiroidizm
Fröhlich sendromu	Hipogonadal sendromlar
Alström sendromu	(Turner sendromu, Klinefelter
Borjeson-Frörssmann-Lehmann	send.,
sendromu	Kallmann's send.)
Beckwith Widemann sendromu	
Turner sendromu	
İlaçlar	Hipotalamik Bozukluklar
Glukokortikoidler	Tümörler (kraniofarengeoma)
Trisiklik antidepresanlar	Travma
Siproheptadin	Enfeksiyonlar(ensefalit,
Antitiroid ilaçlar	tüberküloz)
Fenotiazin, Sodyum Valproat	İnfiltrasyon(lösemi, histiyositoz)
Östrojen, progesteron	
Lityum	

Obezitenin dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin fazlalığına ve artan karaciğer yağlanması neden olduğu ve insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Son yıllarda giderek artan kanıtlarla yağ dokusunun bir çok önemli endokrin fonksiyonlarda etkili olduğu ve TNF-a, IL-6, leptin ve adiponektin gibi NAFLD ve siroza neden olabilecek sitokinlerin salınımına neden olduğu gösterilmiştir (16). Yağ doku yatağı genişledikçe çevresindeki damarsal ağın yetersizliğinden dolayı görece hipoksik bir ortam oluşur; böylece hücre hasarına ve ölüme, sonuç olarak proinflatuar kaskadın devreye girmesiyle karaciğer hasarı geliştiğine dair kanıtlar saptanmıştır (4). Dolaşımdaki adipokinler, lipid depoları ve metabolik stresi tetikler. Buna bağlı olarak oksidatif stress, lokal ve sistemik inflamatuvar yanıt sinyalleri aktiflenmiş olur (17). Yapılan çalışmalarda NAFLD olan ve olmayan çocuklarda ciltaltı yağ dokusu dağılımında belirgin farklılıklar saptanmıştır. Bu farklılıklar; genetik, çevresel ve metabolik unsurlarla en erken üç yaşından sonra görülmeye başlandığı gösterilmiştir. Yetişkinlere kıyasla, visseral adipoz doku çocuklarda daha azdır, ancak kilo artışı ile birlikte hızla artar. Ciltaltı yağ doku, visseral yağ dokusundan metabolik olarak daha az aktif olmasına rağmen çocukluk yaş grubunda daha büyük bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (18).

2.2.2 Hepatosteatoz ve Komplikasyonları

Non-Alkolik Steatohepatitis (NASH) yaygın olarak, NAFLD'nin daha ileri bir formu olarak kabul edilir; hepatosellüler hasar ve inflamasyon ile birliktelik gösterir, hepatik nekrozu, fibrozis ve sirozu hızlandırdığı ve hepatosellüler karsinom riskini önemli ölçüde arttırdığı bilinmektedir (19). NASH, hem genel hem de karaciğer ile ilişkili mortaliteyi önemli ölçüde artırır; en yaygın ölüm nedenleri siroz ve karaciğer yetmezliği, neoplazi, sepsis ve kardiyovasküler hastalıklardır. NAFLD yetişkinlerde ve çocuklarda, hepatik fibrozis, siroz ve idiopatik alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliğinin en sık nedenidir. Yetişkinlerde yapılan uzun dönem kohort çalışmaları NASH'ın genel mortaliteyi, benzer yaş ve cinsiyetteki kontrol grubuna göre % 35-% 58 oranında arttırdığını, karaciğere bağlı mortaliteyi ise 9-10 kat arttırdığını göstermiştir (20).

2.2.2.1 Fibrozis

Schwimmer ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada tanı anında NAFLD'lı her yedi çocuktan birinde ciddi derecede fibrozis olduğu kaydedilmiştir (21). Fibrozis riski attıran temel faktörler; artan yaş, VKİ > 28–30 kg/m², insülin direncinin şiddeti ve hipertansiyondur (22). NAFLD'li çocuklarda, özellikle de obez olanlarda kliniğin daha şiddetli seyretmesine neden olduğu gösterilmiştir (23).

2.2.2.2. Siroz

Karaciğer yetmezliği genellikle sirozlu NASH hastalarının ilk ortaya çıkış bulgusu olabilir ve genellikle yetişkinlerde 7-10 yıl sonra ortaya çıkar, çocuk vakalarda daha kısa sürede gelişebilir (22). Son dönem NASH'ta ileri derecede hepatik hücre hasarı ve fibrozis nedeniyle bulgular kaybolabilmektedir (22). Caldwell ve arkadaşlarının 70 idiopatik sirozlu hasta ile yaptıkları çalışmada, en önemli risk faktörü olarak diabetes mellitus (%53) ve obezite (%47) bulunmuştur (23). Bu da bize ileri NASH'lı olguların, kriptojenik siroz ile karşımıza çıkabileceğini düşündürmektedir.

2.2.2.3. Hepatosellüler Karsinom

Hepatosellüler karsinom yaygınlığı obez ve diyabetik NAFLD hastalarında çok sık görülmektedir ve hem siroz hem de non-siroz NASH'te ortaya çıkabilmektedir (24,25). Kopenhag merkezli yapılan bir çalışmada yaklaşık 285.000 fazla kilolu çocuk 30 yıl boyunca izlenmiş ve çocukluk çağı obesitesinin erişkin primer hepatosellüler karsinom için artmış risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (26).

2.2.2.4 NAFLD'nin Karaciğer Dışı Komplikasyonları

NAFLD, ortak risk faktörleri nedeniyle (santral obezite, hipertansiyon, yüksek trigliserid seviyeleri, insülin direnci, lipid ve glukoz metabolizma bozuklukları) metabolik sendrom ile yakından ilişkilidir. NAFLD'li hastaların

yaklaşık %90'ında en az bir, %33'ünde en az üç (metabolik sendrom tanısı için yeterli) kriterin varlığı gösterilmiştir (16).

NAFLD, koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür. Aynı zamanda eşlik eden insülin direnci, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir (27). Ergenlerde de obezitenin, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak (total ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, yüksek sistolik ve diyastolik basınçlar ve VKİ) kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (28). Biyopsi ile tanı almış ve NAFLD dışında başka hiç bir risk faktörü olmayan 50 çocuğun 24 saat kan basıncı monitorizasyonu ve elektrokardiyografik bulguları incelenmiş; %35'inde sol ventikül hipertrofisi, %14'ünde hipertrofik değişiklikler, %16'sında sol atriyal dilatasyon tespit edilmiştir (29).

İnsülin; karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusunda glikoz alımını arttıran anabolik bir hormondur. İnsülin direncinin artması, karaciğer tarafından glikoz alımının azalmasına ve dolaşımdaki insülin seviyelerinin artışına neden olur.⁴ Bu da karaciğer yağ asidi metabolizmasını bozarak hem hepatik hem periferik glikojenez ve lipogenezi uyarır. Dolayısıyla, dolaşımdaki serbest yağ asitleri giderek artar, çoğu karaciğer tarafından alınır, trigliserid haline getirilerek hepatositlerde büyük vakuoller olarak depolanır (4). Artan serbest yağ asitleri; inflamasyon, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidan stresin artışına neden olur. Bu süreç, hepatositlere zarar verir ve hepatositler ölürken proinflamatuvar sitokinler ve reaktif oksijen radikalleri serbest kalır. Bu da hepatik inflamasyonu şiddetlendirir (4). İnsülin direnci, NAFLD ile ilişkili en önemli metabolik bozukluktur. İnsülin direncinin şiddeti abdominal yağlanmadan bağımsız olarak, tek başına karaciğer yağlanmasının miktarıyla yakından ilişkilidir (22). İnsülin direnci de karaciğer yağlanmasına neden olabileceğinden, NAFLD'nin neden mi, sonuç mu olduğu hala tartışılmaktadır. NAFLD ve hepatik insülin direncinin, periferik insülin direncinden önce ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bu durum periferik insülin direncinin gelişimindeki temel nedenin NAFLD ve eşlik eden hepatik insülin direnci olduğunu düşündürmektedir (22).

Obeziteden bağımsız olarak hipotiroidizm, hipogonadizm, hipopituitarizm ve polikistik over sendromu gibi endokrin bozuklukların da NAFLD için önemli risk faktörleri olduğunu öne sürülmüştür (22).

2.2.3. NAFLD Patogenezi

Klasik olarak NAFLD patogenezi çift vuruş hipoteziyle açıklanır. Bu hipotezde ilk vuruş karaciğerde yağ birikimi ve sonrasında gelişen insülin direncini; ikinci vuruş ise inflamasyon ve fibrozisten sorumlu proinflamatuvar sitokinler, oksidatif stres ve lipopolisakkaritleri tanımlar (22). Bununla birlikte NAFLD gelişiminde hem karaciğer hem diğer bir çok organ ve dokunun karmaşık etkileşimlerine dair kanıtların artması yeni bir tanımlama gereksinimi doğurmuştur. Günümüzde yaygın olarak kabul gören çoklu vuruş modeli ise sadece karaciğere etki eden genetik ve metabolik nedenler yerine yağ doku, intestinal sistem, pankreas ve karaciğerin birbirleriyle olan karmaşık etkileşimlerinin NAFLD'ye yol açtığını ileri sürer (5). Proinflamatuvar sitokinler ve adipokinler, NAFLD hastalarının neredeyse tamamında saptanır. Sitokin aracılı oksidatif stres ile hepatosit apoptozisi ise NASH gelişimine katkıda bulunmaktadır (27).

Hepatik stellat hücrelerin, NASH gelişimi sırasında hücre dışı matrisin ana bileşenlerini ürettiği ve kronik süreçte hepatik fibrozis ile siroza ilerleyişe neden olan temel hücreler olduğu düşünülmektedir. Yetişkin çalışmalarında NAFLD'li hastalarda hepatik stellat hücre reseptör etkinliğinin arttığı gösterilmiştir ve anti-fibrotik tedavi için bir potansiyel olduğu düşünülmektedir (31).

Kupfer hücreleri karaciğerde hücreler arası biyolojik değişimlerin önemli düzenleyicileridir. Salgıladığı mediyatörler ile nötrofil, doğal öldürücü T lenfositler ve makrofajlarını inflamasyon bölgesine çekerler. Ayrıca apoptozis, fagositoz ve antijen sunumundan sorumludur. Artan kanıtlar, NAFLD ve NASH patogenezinde ve ilerlemesinde, immünitinin düzenlenmesi ve lipid homeostazı da dahil olmak üzere bir çok farklı rolü olduğu ortaya koymaktadır (32).

2.2.3.1. NAFLD ve genetik

Son on yılda, yeni nesil teknolojilerin ortaya çıkışı ile, çocuklukta NAFLD insidans ve şiddeti ile ilişkili lipid metabolizması, insülin duyarlılığı, oksidatif stres, bağışıklık sisteminin düzenlenmesi ve gelişimini etkileyen çok sayıda gen

tanımlanmıştır (33). İnsülin direnci, tip 2 diyabet ve obeziteyi içeren bir çok metabolik risk faktörünün aile bireylerinde sıklığının arttığı gösterilmiştir. Bu da çocuk yaş grubunda NAFLD patogeneğinde genetik ilişkinin güçlü olduğunu düşündürmektedir (34). Örneğin biyopsi ile kanıtlanmış NAFLD'li çocuklarının aile bireylerinde MR ile hepatosteatozun araştırıldığı bir çalışmada; yaş ve VKİ uyumlu kontrol grubuna göre, etkilenen çocukların aile bireylerinde hepatosteatoz varlığının anlamlı olarak yüksek olduğu (kardeşlerinde % 59, ebeveynlerinde % 78 oranında) gösterilmiştir (35).

2.2.3.2. İntrauterin büyüme ve yenidoğan dönemi

Son yıllarda elde edilen bulgular fetal , perinatal, hatta prekonsepsiyonel dönem boyunca NAFLD oluşumunda maternal fizyoloji ve metabolizmanın önerimli rolünün olduğunu göstermektedir. Doğurganlık çağındaki obez kadınlarda gebelik öncesi kontrollü kilo verilmesinin, doğacak çocuklarda yaşam boyu NAFLD gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir (36). Birçok çalışmada, intrauterin gelişme geriliği ile obezite, dislipidemi ve hepatosteatoz arasında bir ilişki bulunmuştur (33). Bu ilişkinin oluş mekanizması net olmasa da fetal epigenetik programlamanın olumsuz etkilenmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (36). Benzer şekilde bazı çalışmalar, emzirmenin çocukluk çağında NASH gelişimine karşı koruyucu olabileceğini öne sürmüştür (33). Bazı çalışmalar ise intrauterin büyüme geriliğinden ziyade postnatal ilk 3 ayda hızlı kilo alımının hayatın ileri evrelerinde NASH riskini arttırdığını ileri sürmektedir (37).

2.2.3.3. Cinsiyet ve Ergenlik

Birçok yetişkin çalışmasında NAFLD prevalansının, özellikle basit steatozun erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık iki katı kadar daha sık olduğu bildirilmiştir. Bu cinsiyet farklılıklarının kesin sebepleri belli olmamasına rağmen yağ dağılımı, serum lipid profili veya östrojenin koruyucu etkisi ve cinsiyetler arasındaki diğer hormonal farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir (38). Menopoz dönemi sonrasında

cinsiyetler arasındaki farkın giderek azalması, hormonal etkilerin önemini desteklemektedir (39). Çocukluk çağında, yetişkinlerde olduğu gibi erkeklerde görülme sıklığının arttığı belirtilse de cinsiyetler arasında anlamlı farklılık olmadığını söyleyen kaynaklar da mevcuttur.

Yaşla birlikte her iki cinsten de NAFLD riskinin pubertenin başlamasıyla arttığı gösterilmiştir. Bu durum, ergenlik çağında cinsiyet hormonlarının yükselmesi, yağ dokusunun artması ve yağ dokusu fonsiyonlarındaki değişiklikler ile ilişkilendirilir (40). Hayvan çalışmalarında östrojenin oksidatif stres şiddetini azalttığı, hepatoselüler mitokondriyal aktivasyonu bozduğu ve stellat hücreleri baskılayarak fibrojenesisini inhibe ettiği böylece NAFLD gelişimini ve ilerlemesini önemli ölçüde engellediği gösterilmiştir (41).

Ergenlik dönemine giren erkek ve kızlarda artmış östrojen seviyesinin NAFLD için koruyucu olduğu düşünülmektedir. Örneğin, biyopsi ile kanıtlanmış NAFLD tanılı 186 çocuk ile yapılan bir çalışmada, ergenlik öncesi dönemdeki çocuklarda, ergenliğe giren çocuklara göre daha ciddi steatoz, portal inflamasyon ve fibrozis geliştiği gösterilmiştir (42). Ayrıca, bazı NAFLD hastalarında ergenlik sırasında ve sonrasında steatoz, inflamasyon ve fibrozisin şiddetinin azaldığı gösterilmiştir (42).

2.2.4. NAFLD Tanısı

Yeterli farkındalığın olmaması ve ilişkili komplikasyonları iyi değerlendirilememesi nedeniyle henüz tanı almamış çok sayıda NAFLD'li çocuk olduğu düşünülmektedir. 10 yaş üzeri fazla kilolu ve obez çocuklarda özellikle hipertansiyon varlığı, hepatomegali, akantozis nigrikans, insülin direnci ve tip 2 diabetes mellitus varlığında mutlaka akla gelmelidir (3,5).

Tanı öncelikle klinik özelliklere, daha sonra kan testleri, görüntüleme tekniklerine dayanır (43). Basit steatoz, NAFLD ve NASH arasındaki farkı tespit etmek, hepatik fibrozisin varlığını ve şiddetini belirlemek ve hastalık ilerlemesi potansiyeli ve kesin tanı için altın standart olarak kabul edilen karaciğer biyopsisi yol

göstericidir (22). 10 yaşın altında hepatosteatoz saptanan çocuklarda karaciğer enzim yüksekliği, hepatomegali ve splenomegali varlığına bakılmaksızın ayırıcı tanı yapılmalı; yağ asidi metabolizma bozukluğu, lizozomal ve peroksizomal depo hastalıkları, enfeksiyöz ve otoimmün hepatit, Wilson hastalığı, α -1 antitripsin eksikliği gibi olası ikincil nedenler dışlanmalıdır.

NAFLD'li çocukların %20'sinde otoimmün hepatit olmasa da otoantikor (anti-mitokondriyal ve anti-nükleer antikor) pozitifliği gösterilmiştir (5). NAFLD, demir metabolizması bozukluklarıyla da ilişkilendirilmiştir. Hemakromatozis olmasa bile, hafif yüksek demir ve ferritin seviyelerinin karaciğerde serbest demir miktarını arttırdığı ve böylece proinflamatuvar sitokinlerle NAFLD'ye neden olduğu düşünülmektedir (33). Ayrıca, yaygın prevalansı nedeni ile NAFLD, diğer kronik karaciğer hastalıklarıyla birlikte ortaya çıkabilir ve bu birliktelik kliniği kötüleştirir; bu nedenle obezite ve insülin direnci gibi NAFLD'ye zemin hazırlayan metabolik risk faktörlerinin tedavi edilmesi gerekir (22).

Duyarlılığı sınırlı olmakla birlikte, çocuklarda NAFLD tanısında ilk seçenek olarak USG ve karaciğer fonksiyon testleri tercih edilmektedir (22). Çocuk yaş grubunda rutin olarak önerilmese de, 10 yaş üstündeki tüm obez hastalarda ve VKİ değeri 85-95 persentil olan çocuklarda yılda iki kez, VKİ 95 persentilin üzerinde olan olgularda risk faktörü olsun ya da olmasın serum alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri ile taranması önerilmektedir (4).

Çocuk ve erişkinlerdeki NAFLD'li olgular arasındaki patofizyolojik ve klinik farklılıklar nedeniyle yetişkinlerde kullanılmak üzere geliştirilen NAFLD derecelendirme sistemi gibi tanı algoritmaları ve risk tahmin skorları, çocuklarda sınırlı yarar sağlar (4).

Ayrıca, radyografik ve histopatolojik bulgular dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır. Çünkü serum transaminaz seviyeleri çocuk olguların çoğunda normal kalmaktadır; hepatik etkilene şiddetinden bağımsız olarak ultrasonografik bulgular tanı koyma ve dışlamada yetersiz kalabilir. Altın standart olarak kabul edilen karaciğer biyopsisi bile çocukluk yaş grubundaki NAFLD'li olgularda

karaciğerdeki lezyonun diffüz olmaması ve belirsiz histopatolojik değişikliklerle karakterize olması nedeniyle her zaman güvenilir değildir (4).

Kesin radyolojik ve histopatolojik bulguların yokluğunda, multidisipliner yaklaşımla yüksek klinik şüphenin varlığı, en güçlü teşhis yöntemi olarak kabul edilmekte ve erken tanı ile hastalığın ilerlemesini engellemek için fırsat sağlamaktadır.

2.2.4.1. Serum Belirteçleri ve Karaciğer Hasarı

NAFLD'li hastalarda AST ve ALT, sitokeratin 18 (CK-18) fragmentleri, apolipoprotein A1, total bilirubin, hiyaluronik asit, C-reaktif protein, fibroblast büyüme faktörü-21, interlökin 1 reseptör antagonisti, adiponektin ve TNF-a dahil olmak üzere birçok biyolojik belirteç seviyesinin arttığı gösterilmiştir (44). Ancak hiçbir belirteç tek başına basit steatoz ile NASH'ı birbirinde ayırt etmek için yeterli değildir.

Aminotransferazlar (AST ve ALT) NAFLD de dahil olmak üzere çok çeşitli karaciğer hastalıklarında karaciğer hasarını göstermek için en çok referans verilen belirteçlerdir. Kolay ölçülebilir olmaları ve düşük maliyetleri nedeniyle tercih edilirler ve yetişkin NAFLD çalışmalarında artmış düzeyleri NAFLD varlığı ve şiddetiyle ilişkili bulunmuştur (4,22). Amerika'da 176 NAFLD'li çocuk ile yapılan bir çalışmada karaciğer hasarında AST'ye göre daha özgül olan ALT ve GGT'nin hem NAFLD hem de NASH'ın öngörülmesinde yararlı olduğu ancak basit hepatosteatozdan ayırımında ve hastalığın şiddetini öngörmeye yetersiz olduğu belirtilmiştir (45). Bunun yanı sıra, NASH'li çocukların üçte ikisinde hastalığın ileri evrelerinde bile serum ALT ve AST düzeylerinde artış olmadığını gösteren birçok çalışma da mevcuttur (46,47). Normal AST ve ALT düzeylerinin saptanması çocuklarda NAFLD'nin şiddeti, karaciğer hasarını veya fibrozunu dışlanması için yeterli değildir. Buna rağmen, kilolu ve obez çocukların aile bireylerinde NAFLD varlığında, klinik şüphe ile birlikte tarama için kullanılan önemli bir parametredir (4,35).

Çeşitli çalışmaları, serum bilirubin düzeyleri ile obezite, hepatik steatoz ve kardiyovasküler hastalık gelişimi arasında negatif bir korelasyon olduğunu

göstermiştir. Bilirubinin koruyucu rolü olduğunu gösteren güçlü verilerine rağmen, bilirubinin bu patolojilere karşı koruyucu mekanizması hala bilinmemektedir. Bilirubin, uzun zamandan beri güçlü bir antioksidan olarak bilinir ve ayrıca anti-inflamatuar etkilere sahiptir. Bilirubin, lipid birikimini ve kan şekerini kontrol etmek için seçici bir PPAR modülatörü olarak işlev görebilir. Bununla birlikte, hepatik steatozu ile PPAR reseptörü üzerinde bilirubin aktivasyonunun ne derecede sorumlu olduğu bilinmemektedir (48).

Birçok kaynak NAFLD ile metabolik sendromun ortak risk faktörleri ve tam olarak açıklanamamış neden sonuç ilişkisine dikkat çekmektedir. NAFLD, ortak risk faktörleri nedeniyle (santral obezite, hipertansiyon, serum lipid seviyeleri, insülin direnci, lipid ve glukoz metabolizma bozuklukları) metabolik sendrom ile yakından ilişkilidir. NAFLD'li hastaların yaklaşık %90'ında en az bir, %33'ünde en az üç (metabolik sendrom tanısı için yeterli) kriterin varlığı gösterilmiştir (16). Bununla birlikte serum lipidlerinin ne ölçüde NAFLD ile ilişkili olduğu konusunda fikir birliği bulunmamaktadır.

2017 yılında Nobili ve arkadaşlarının NAFLD tanılı obez çocuklarda yaptığı bir çalışmada artmış ürik asit düzeylerinin, periportal bölgede daha şiddetli hastalık ile ilişkili olduğunu göstermiştir (49).

2.2.4.2 Abdominal Ultrasonografi

Abdominal ultrasonografi (USG), NAFLD için hem klinik hem de araştırmada en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Çocuklarda hepaosteatozun saptanmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte USG, basit steatozis ve steatohepatit arasındaki ayrımın yapılmasında, fibrozisin tanınması ve dışlanması yetersiz kalmaktadır. Schwimmer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hepatosteatozun USG ile belirlenen derecesi ve biyopside saptanan hepatosteatoz derecesinin yüksek korelasyon gösterdiği saptanmıştır (50). Başka bir çalışmada ise ultrasonografinin karaciğer yağlanması tespitinde duyarlılığının %89, özgüllüğünün %99 olduğu ancak karaciğer fibrozisinin tespitinde duyarlılık %77, özgüllük %89 gösterilmiştir (51). Bununla birlikte, karaciğer yağ içeriğinin

%30'un altında veya VKİ ≥ 40 olan bireylerde ultrasonografi duyarlılığının azaldığı gösterilmiş (52).

USG'sinin tanısal güvenilirliği büyük ölçüde radyoloğun tecrübesinden de etkilenmektedir. Buna rağmen göreceli olarak düşük maliyetli ve kolay ulaşılabilir olması, bilinen bir yan etkisinin olmaması nedeniyle tanı ve takipte ilk tercih edilen yöntemdir.

2.2.4.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) çocuklarda, USG'ye göre NAFLD için yüksek duyarlılık ve özgüllük gösterir ve ciddi obez hastalarda bile basit steatoz ile NASH arasındaki ayrımı yapabilir (43). Ayrıca karaciğerde hepatosteatoz ve fibrozisin dağılımı, şiddeti ve çocuklarda histolojik derecelendirmeye güçlü korele olduğu gösterilmiştir (53). Bununla birlikte, nispeten yüksek maliyetli olması ve küçük çocuklarda sedasyon ihtiyacı klinik uygulamaları kısıtlamaktadır ve bu nedenle seçilmiş olgularda ya da araştırma amacıyla kullanılır. Ancak karaciğer parankimindeki inflamasyonun veya sirozun şiddetini değerlendirmede yetersizdir, hepatosplenomegali ve portal hipertansiyon gibi kronik değişiklikler hakkında fikir verir.

2.2.4.4. Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı Tomografi (BT) abdominal ultrasonla karşılaştırıldığında, NAFLD'de hepatik yağ birikiminin varlığı ve şiddetinin belirlenmesinde daha yüksek hassasiyet sağlarken, yüksek radyasyon maruziyeti nedeniyle çocuklarda rutin kullanımı önerilmez. Ayrıca hafif steatozu ve zamanla yağ içeriğindeki küçük değişiklikleri tespit etmek için yeterince hassas olmadığı görülmüştür (53).

2.2.4.5 Karaciğer Biyopsisi ve Histopatoloji

Karaciğer biyopsisi, basit steatoz ile NASH arasındaki ayrımın yapılması ve karaciğer hasarının, inflamasyonu ve fibrozis şiddetinin tespiti için hala altın standart olarak kabul edilir (54). Aynı zamanda ciddi karaciğer hasarlarının dışlanmasında

yardımcı olur. Bununla birlikte, girişim gerektirmesi nedeniyle özellikle çocuklarda tarama aracı olarak kullanım için uygun değildir. Ayrıca histopatolojik inceleme karaciğerin tamamını temsil etmez. Bu nedenle normal bir karaciğer biyopsisi bile NAFLD'yi tamamen dışlayamaz. Her zaman diğer klinik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir. Temel karar, biyopsinin ne zaman yapılacağına kararının verilmesidir. Her durumda, klinisyen biyopsi ile ilişkili potansiyel riskleri, klinik tedaviye katkısını karşılaştırarak karar vermelidir. Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği yayınladığı yönerge ile karaciğer biyopsisinin, ancak ailesinde ağır NAFLD öyküsü olan , 10 yaşından küçük, fizik muayene sırasında hepatosplenomegali ile birlikte anormal transaminaz yüksekliği, insülin direncini, şiddetli ya da ilerleyici karaciğer hastalığı bulguları olan olgularda yapılmasını önermektedir (55).

Çocuklarda hepatosteatozun histolojik bulguları yetişkinlere göre daha silik olabilir hatta normal histopatoloji görülebilir (56). Yağ birikiminin ve fibrotik lezyonun karaciğer içindeki dağılımı da çocuk ve erişkin hastalıklar arasında farklılık gösterir. Erişkin NAFLD, mikrovakuolar periportal veya pansiner hepatoselüler steatoz, portal enflamasyon, portal ve perisinüsoidal fibroz ile karakterizedir. Buna karşın, çocuklukta NAFLD, makrovakuolar, zon dışı hepatoseller steatoz, portal enflamasyon ve portal fibroz ile karakterizedir (56,57).

İnflamasyon, tüm yaş gruplarında NASH'nin karakteristik bulgusudur ve lenfosit, histiyosit, kupfer hücreleri ve granülositler gibi karaciğer parankimine sızan bir çok inflamatuvar hücreyi içerir. Yetişkinlerde lobüler inflamasyon neredeyse tüm vakalarda görülürken, portal inflamasyon genellikle ağır vakalarda karşımıza çıkar. Portal inflamasyon çocuk vakalar için daha tipiktir ve kliniğin daha şiddetli seyredeceğini gösterir (57).

2.2.5. Çocukluk Çağı NAFLD Tedavisi

Çocukluk ve ergenlik çağındaki NAFLD'nin klinik uygulamada nasıl yönetilmesi gerektiği konusunda henüz tam bir fikir birliği bulunmamaktadır (59). Tedaviye varsa eşlik eden ek hastalıkların kontrol altına alınmasıyla başlanmalıdır;

örneğin obezite, hiperlipidemi, insülin direnci, tip II diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar gibi. Yüksek klinik şüphe, hastalığın erken tanı ve müdahalesi için zaman kazandırmaktadır. Hastanın genel yaşam kalitesini iyileştirmede ve uzun süreli kardiyovasküler ve karaciğer morbidite ve mortalitesini azaltmada etkili olduğu gösterilmişti (40). Birinci basamak müdahaleler; abdominal obeziteyi ve insülin direncini azaltmayı, diyet değişikliği ve fiziksel aktivitenin arttırılmasıyla kilo verilmesini amaçlamaktadır. Karaciğer fibrozunun derecesine bağlı olarak hastalığın sonraki evrelerinde, ilerlemeyi yavaşlatmak için farmakolojik tedavilerden de yararlanılabilir.

Basit steatoz saptanan yetişkinlerde farmakolojik müdahale önerilmemektedir. Çocuklarda ise daha hızlı ve şiddetli bir seyir izlediği gösterilse de rutin olarak farmakolojik tedavi önerilmemektedir. Bununla birlikte NASH'a ilerlemeyi engellemede yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Yaşam tarzına bağlı az uyuma, insomnia ve uyku apnesi gibi uyku bozuklukları, tartışmalı olsa da bazı kaynaklarda NAFLD ile ilişkilendirilmiştir (60).

2.2.5.1. Diyet ve Fiziksel Egzersiz

Yağ ve basit şekerlerden oluşan yüksek kalori alımı, tokluk kan şekerinde ve insülin düzeylerinde hızlı bir artışa neden olur, karaciğerde yağlanma, insülin direnci, merkezi obezite ve NAFLD riskini arttırır. NAFLD olan çoğu çocuk hasta obezdir ve bu da sıklıkla fazla kalori tüketimi ile ilişkilidir. Kilo vermeyi sağlamak için ilk basamak olarak fiziksel egzersizin arttırılması ve kalori tüketiminin kısıtlanması gerekmektedir.

Birçok çalışma, kiloda orta derecede bir azalmanın, insülin direncini azalttığı ve hepatosteatozda % 10'a kadar gerilemeye neden olduğu ve erişkinlerde klinik sonuçları anlamlı şekilde iyileştirildiği gösterilmiştir (55,56). Ancak hepatik fibrozisi olan hastalarda etkinliği belirsizdir. Biyopsi ile NAFLD tanısı almış çocuklarla yapılan bir çalışmada, 12 ay boyunca % 20 ve üzerinde kilo veren çocukların % 68'inde serum ALT ve hepatosteatozda belirgin düzelme olduğu gösterilmiştir (61). 117 obez çocuktan oluşan bir çalışmada ise, sadece 10 haftalık

diyet değişikliği ve günlük bir saatlik orta derecede egzersiz sonrasında, hastaların üçte ikisinde insülin duyarlılığında, karaciğer yağ birikiminde ve serum aminotransferaz düzeylerinde belirgin iyileşme olduğu gösterilmiştir (62). Fiziksel aktivite tek başına, vücut ağırlığı veya kalori alımındaki değişikliklerden bağımsız olarak, insülin direncini azaltmaktadır (22).

NAFLD'li çocuklarda metabolik ve histolojik iyileşmeyi tetiklemek için hangi beslenme değişikliğinin ve fiziksel egzersiz rejimlerinin en etkili olacağı konusunda belirlenmiş bir klavuz bulunmamaktadır. Herkes tarafından kabul edilmiş sistematik klavuzların olmaması bu hastaların yönetimini zorlaştırmaktadır (55).

Fiziksel aktivitenin artırılması, çocukluk ağı obezitesinin, neden olduğu insülin direnci ve NAFLD'nin tedavisinde önemli bir adımdır (6). TBSA sonuçlarına göre ülkemizde 12 yaş ve üzeri bireylerin %71.9'u hareketsiz yaşamakta, %9.1'i ise yetersiz düzeyde fiziksel aktivite yapmakta; 6-11 yaş grubu çocukların ise %58.4' düzenli olarak egzersiz yapmamaktadır (7).

Tek başına düzenli egzersizin NAFLD üzerinde olumlu etkileri yetişkin çalışmalarında gösterilse de ocuk yaş grubunda kanıtlar belirsizdir. Ek olarak, ocuk ve ergenlerde NAFLD'yi azaltmak için uygulanması gereken en uygun egzersiz rejimi (rneğin egzersiz tipi, dozu, yoğunluk) ile ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır (63). Bazı çalışmalarda ise diyetin, tek başına ya da fiziksel aktivite ile birlikte, hastanın kendisine uygun olması koşuluyla hepatik steatozu etkili bir şekilde azaltılabileceği gösterilmiştir.

Egzersiz programını diyet müdahaleleriyle birleştirmek, karaciğer yağlanması azaltırken insülin duyarlılığını artırır. Yetişkinler için hazırlanan kılavuzlarda haftada 3-4 kez, ortalama 20-40 dakika arasında yapılan egzersizin NAFLD hastaları için ideal olduğu ileri sürülmüştür (64). Santomauro ve arkadaşlarının 36 obez ve NAFLD tanılı ocuk ve ergen hasta ile yaptıkları 12 aylık bir çalışmada, düzenli fiziksel aktivite ile diyet değişikliğinin, kilo kaybını sağlayarak NAFLD iyileştirmesi üzerinde olumlu etkiye sahip olduğunu göstermiştir (65).

Gronbaek ve arkadaşlarının karaciğer yağlanması ve insülin direnci olan 117 obez çocukla yaptıkları çalışmada hastalara 10 haftalık diyet ve orta düzeyde (günlük 1 saat) bir egzersiz programı uygulanmış. Başlangıç değerlerine göre karaciğer yağlanma oranı (%43), transaminaz yüksekliği (%50) ve insülin direncinin (%24) anlamlı olarak düzeldiği gösterilmiştir. Program sonrası 12.ayda yapılan kontrolde bile karaciğer yağlanmasındaki iyileşmenin korunduğu gösterilmiştir (65).

Bilet ve arkadaşlarının 2015 yılında obez ve NAFLD tanılı hastalarla yaptığı bir çalışmada akut/ tek egzersizin karaciğer hücre içi yağlanmayı azaltmadığı gösterilmiştir (66).

Santomauro ve arkadaşlarının 2012 yılında 36 obez ve NAFLD tanılı çocuk ve ergen hasta ile yaptıkları 12 aylık bir çalışmada düzenli egzersiz ve diyet değişikliklerinin biyokimyasal parametreler ve klinik bulgular üzerine etkisi araştırılmış; olgulara diyet ve fiziksel aktivite önerilerini içeren genel bir program sağlanmış ve her ay bulgular kayıt edilmiştir. Diyetle alınan besin miktarı ve genel olarak rafine şeker, karbonatlı içecekler, karbonhidratlar ve yağ alımının azaltılması sağlanıp, lif içeriği yüksek meyve ve sebze tüketimi arttırılmış. Egzersiz olarak ise yürüyüş veya koşu veya tercih edilen her hangi bir fiziksel aktivitenin en az haftada 3 gün, günde 30 dakika yapılması sağlanmıştır. Düzenli fiziksel aktivite ile diyet değişikliğinin, kilo kaybını sağlayarak NAFLD iyileştirmesi üzerinde olumlu etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Bu olgularda VKİ persentilleri, vücut yağ miktarı, HDL ve LDL düzeyleri, insülin direnci ve karaciğer ultrasonografi bulgularında anlamlı iyileşmeler görülmüştür (65).

Polonya’da NAFLD tanılı yetişkinlerle yapılan bir çalışmada ise gün içinde toplam oturma süresinin artmış bel çevresi ile pozitif korele olduğu gösterilmiştir (67). Hallsworth ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise düzenli egzersiz yapmanın kilo kaybına neden olmasa bile insülin direncini azalttığı ve karaciğer yağlanmasını azalttığı gösterilmiştir (68).

Beslenme ve egzersiz obez NAFLD tanılı gençlerde yan etki taşımadıkları ve çoklu kardiyometabolik faydalar sağladığı için önerilir. Yetişkinlerle yapılan çalışmalar, düzenli fiziksel aktivitenin karaciğer yağının azaltılması üzerine faydalı

olduğunu göstermiştir. Çocuk ve ergenlerde mevcut veriler artan fiziksel aktivite ve kalori kısıtlamasının yol açtığı kilo kaybının, karaciğer yağını ve buna bağlı insülin direnci ve dislipidemi gibi sağlık risk faktörlerini azaltmak için yararlı olduğunu göstermektedir.

Bununla birlikte, yaşam tarzı değişikliği, genç hastalarda ve ailelerinde, özellikle de diyet müdahalesinin olumsuz algılanışı nedeniyle uzun vadeli bir çalışma yürütmeyi ve sürdürmeyi zorlaştırmaktadır (4). Bu nedenle yaşam tarzı değişiklikleri belirlenirken diyet ve egzersiz alışkanlıkları, kültürel ve sosyo-ekonomik etkenler göz önüne alınmalı; açık ve ulaşılabilir hedefler belirlenmelidir

2.2.5.2. Diyetle Fruktöz Alımı

Toplam kalori alımının kontrolü yanında, mısır şurubu, meyve suyu, alkolsüz içecekler ve çeşitli tatlandırıcıların bir bileşeni olan fruktoz gibi besin maddelerinin tüketimi de azaltılmalıdır. Glukozun aksine fruktoz karaciğerde metabolize olur ve gliseraldehid-3-fosfat ile de lipogenez yoluna girer böylece trigliserid sentezinin ve hepatik steatozun artmasına katkıda bulunur (69). Ayrıca, bakteriyel aşırı büyümeye ve bağırsak permeabilitesinde artışa, dolayısıyla endotoksemiye neden olduğu ve inflamasyonun başlamasını tetikleyerek karaciğer hasarını başlattığı düşünülmektedir.

Yetişkinlerde fruktoz, özellikle yüksek yağlı diyetle birlikte, yüksek NAFLD riski ve karaciğer fibrozu artışı ile ilişkilendirilmiştir (56). Erişkin NAFLD hastalarında daha fazla fruktoz tüketiminin açlık serum trigliserid düzeyleriyle ilişkili bulunmuştur. Gerçekten de, fruktoz tüketimi son yıllarda belirgin bir şekilde artmıştır. Bu da artmış santral obezite, dislipidemi ve insülin direnci ile birlikte, NAFLD için bağımsız tüm risk faktörlerini beraberinde getirmiştir (70).

2.2.5.3. Diğer Tedavi Seçenekleri

D vitamini reseptörleri karaciğerde yaygın olarak bulunur, glikoz ve lipid metabolizmasında yer alan çok sayıda genin ekspresyonunu düzenler. D vitamini eksikliği, sağlıklı popülasyona göre obez hastalarda daha yaygındır ve yetişkinlerde NAFLD, karaciğer steatozu, nekroinflamasyon ve fibroz insidansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (70).

Artan kanıtlar, düşük serum D vitamin düzeyinin insülin direnci ve tip II diyabet ile ilişkili olduğunu ve uygun D vitamini takviyesinin insülin direncini azaltabileceğini göstermektedir. Bazı çalışmalarda ergenlik çağında ultrasonografi ile tanı almış NAFLD olgularında, düşük D vitamin seviyelerinin yağlanma ve insülin direncinden bağımsız olarak NAFLD ile ilişkili olduğunu göstermiştir (70).

Yetişkinlerde yapılan çalışmalarda, omega-3 yağ asitlerinin hepatik steatozu azaltabildiğini, insülin direncini azalttığı, kardiyovasküler hastalığını iyileştirdiğini ve inflamasyon belirteçlerini azaltabileceğini göstermiştir (40). Bu nedenle, doymuş yağ asitleri içeren gıdaların günlük tüketimi sınırlandırılırken, omega-3 alımının sağlanması NAFLD hastalarında yarar sağlayabilir (4).

Omega-3 takviyesinin anti-inflamatuar, antitrombotik, antiaritmik, hipolipidemik ve vazodilatör etkileri nedeniyle faydalı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, lipid profillerini iyileştirdikleri, trigliserid serum seviyelerini düşürdükleri, insülin direncini azalttığı, hepatik steatozu ve sitokin sentezini azalttıklarını gösteren kanıtlar mevcuttur. Bazı klavuzlar, yeterli kanıt olmadığından NAFLD veya NASH'ın spesifik tedavisi için omega-3 yağ asitlerini tedaviye eklemenin erken olacağını belirtse de NAFLD'li ve hipertrigliseridemili hastaların tedavisinde birinci basamak tedavide kullanılabilir (55).

Ağır alkol tüketimi, kronik karaciğer hastalığı için bir risk faktörüdür (55). Az miktarda alkolün bile (20g/günün altında) düzenli olarak tüketilmesinin zararlı olabileceğini gösteren kanıtlar mevcuttur. Bununla birlikte, devam eden alkol tüketiminin NAFLD'nin hastalık şiddeti, doğal seyrine etkisi ve karaciğer kanser riski üzerine etkisini bildiren bir çalışma henüz yoktur.

NAFLD tanılı olgularda farmakolojik tedavi obezite, insülin direnci, dislipidemi gibi metabolik risk faktörlerinin insidansını ve ciddiyetini azaltmaya yöneliktir. Bunun yanında oksidatif stres aracılığıyla hepatik hasara neden olan yolları hedef alan moleküller, hastalığın seyrini yavaşlatmaktadır. Bazı olgularda da amaç gelişen son dönem karaciğer hasarına yöneliktir. Özellikle, şiddetli organ hasarının önlenmesi için yaşam tarzı değişikliğine uymayan ya da bu uygulamadan fayda görmeyen çocuklar için etkin farmakolojik tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır (5,22). Erişkin NAFLD'ye göre çocuklarda hastalığın seyri daha agresif seyreder. Farmakolojik tedavi her bireye önerilmemekle birlikte, NASH'ye geçiş bulguları saptanan olgularda kullanılabilir (22,55). Özellikle çocukluk yaş grubundaki NAFLD'li olgularda farmakolojik müdahale için açık klinik kılavuzların bulunmaması hasta yönetimini güçleştirmektedir. Endokrinoloji, çocuk hastalıkları, diyetetik, kardiyoloji ve birinci basamak kliniklerin de dahil edildiği multidisipliner bir yaklaşım ile tedaviyi düzenlemek en uygun yöntem olabilir (71).

İnsülin direnci ve tip II diabetes mellitus, çocukluk çağı NAFLD insidansı, şiddeti ve ilerlemesi ile güçlü ilişkilidir. Bu nedenle, insülin duyarlılığını artırabilecek ilaçlar, ilerlemiş karaciğer hasarını ve karaciğer fibrozisini potansiyel olarak tersine çevirebilir, uzun vadeli klinik sonuçları iyileştirebilir ve böylece hastalığın yönetiminde kilit rol oynayabilir (40).

Metformin oral kullanılan insülin duyarlılığını artıran bir ajandır. 24 hafta boyunca kullanıldığında hepatik glukoz üretimini azaltır, periferik dokularda glukoz alımını artırır. Diyabeti olmayan biyopsi ile kanıtlanmış NASH'li hastalarda manyetik rezonans spektroskopisinde hepatik steatozu azalttığı ve ALT düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir. Bununla birlikte diyabeti olmayan NAFLD tanılı hastaların oluşturduğu bir kohort çalışmasında NAFLD tanılı olgularda, metforminin ALT düzeylerinde sürekli bir düşüş sağlamada plasebodan daha etkili olmadığı ama hepatositlerde belirgin iyileşme sağladığı gösterilmiştir (72). Ancak bir çok kılavuz, diyabeti olmayan hastalarda NAFLD tedavisi için metformin kullanımını önermemektedir (55).

Pioglitazon (PPAR- γ agonisti), inkretin mimetikler ve dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri, losartan gibi renin-anjiyotensin sistem inhibitörleri, statinler

ve enterik bir lipaz inhibitörü olan orlistat erişkin NAFLD tedavisinde bir alternatif olarak kullanılsa da kontrendikasyonları ve çocuklarda terapötik etkileri hakkında yeterli veri olmadığından tercih edilmemektedir.

Vitamin E, vitamin C, ursodeoksikolik asit ve probiyotik kullanımının NAFLD üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilse de kılavuzlar henüz rutin kullanımını önermemektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma için hasta grupları oluşturmak üzere 01/04/17 - 01/10/17 tarihleri arasında Zeynep Kamil Eğitim Araştırma Hastanesi çocuk poliklinikleri ve çocuk endokrinoloji polikliniğine başvurup obezite tanısı alan, fiziksel aktivite değerlendirme formu doldurmuş olan 6-18 yaş arası olguların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Labaratuvar verilerine ulaşılamayan ve kronik hastalık saptanan olgular çalışma dışında bırakıldı.

Araştırmaya katılan çocukların andropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi amacıyla çıplak ayakla ve üzerlerinde hafif giysilerle olmak üzere duvara monte stadiometre ile (Harperdin) saptanan boy ölçümleri, dijital tartı cihazı (SECA) ile yapılan ağırlık ölçümleri, çocuklar dik pozisyonda ve karınları serbest halde iken arkus kosta ile spina iliaka anterior superior arası mesafenin ortasından geçecek şekilde bir mezura ile ölçülmüş olan bel çevreleri verileri hastanemizin veri tabanına kaydedilmiş fizik muayene bulgularından temin edildi.

Olguların labaratuvar ve radyolojik bulgularına hastanemizin veri tabanından ulaşıldı. Form doldurduğu dönemden bir hafta önce ve bir hafta sonraki verileri geçerli kabul edildi. Bu süre içinde kan değerleri ve radyolojik bulgularına ulaşılamayan olgular çalışma dışı bırakıldı. Fiziksel aktivite formu dolduran toplam 78 olgudan 12'si ek hastalık öyküsü olduğundan, 9 olgu sistemimize kayıtlı batın USG sonucu olmadığından, 13'ü ise belirlenen dönemde labaratuvar bulguları olmadığından çalışma dışında bırakıldı. USG ile hepatosteatoz saptanan 23 obez olgu hasta grubu olarak belirlendi ve kontrol grubu olarak da benzer yaş aralığı ve cinsiyet dağılımı olan 21 hepatosteatoz saptanmayan obez hasta belirlenerek toplam 44 olgu çalışmaya dahil edildi.

Verilerin analizinde SPSS programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler verilirken nitel verilerin sunumunda frekans dağılımları, nicel verilerin sunumu ise aritmetik ortalama, minimum, maksimum ve standart sapma değerleri olarak veriler özetlenmiştir. Nitel verilerin analizinde non-parametrik testler ve Ki-kare testi, nicel verilerin analizinde ise normal dağılıma uyan verilerde parametrik testler, normal

dağılıma uymayan nicel verilerin analizinde ise non-parametrik testler kullanılmıştır. Verilerin analizinde Ki-kare testi, Independent-student T testi, Mann-Whitney U testi, Spearman Korelasyon analizi testi ve Binary lojistik regresyon analizi testi kullanılmıştır. Anlamlılık değeri $p \leq 0,05$ olarak alınmıştır.



4. BULGULAR

Tablo 1. Sosyodemografik özelliklerin dağılımı

Özellik	N	%
Cinsiyet		
Erkek	29	65.9
Kız	15	34.1
Grup		
Hasta	23	52.3
Kontrol	21	47.7
Toplam	44	100

Tablo 1’de görüldüğü üzere çalışmamıza toplam 44 obez olgu dahil edilmiştir. Bu olguların %65’unun erkek (n:29), %34,1’inin (n:15) kız cinsiyettedir. Hasta grubu olarak hepatosteatoz saptanmış 23 obez olgu çalışma grubunun %52,3’ünü, kontrol grubu olarak alınan 21 hepatosteatoz saptanmamış obez olgu ise %47,7’sini oluşturmaktadır.

Tablo 2. Yaş değerlerinin ortalama değerleri

	n	Minimum	Maximum	Ortalama	Standart(St.) Sapma
Yaş değerleri	44	6.5	17.0	11.48	2.73

Yaş grupları açısından incelendiğinde en küçük yaş 6,5, en büyük yaş 17 ve ortalama yaş 11,48 olarak saptanmıştır ve tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Çocuklara ait antropometrik ölçüm değerleri

	n	Minimum	Maximum	Ortalama	St. Sapma
Boy (cm)	44	123	178	152.68	14.58
Boy Sds	44	-1.84	1.48	0.92	0.71
Vücut ağırlığı Sds	44	0.96	6.32	2.64	0.87
VKİ	44	21.63	40.27	28.85	4.58
VKİ persentil (%)	44	95.0	100.0	98.50	1.65
VKİ SDS	44	1.65	3.5	2.44	0.51
Bel çevresi (cm)	44	67	124	87.96	12.31
Bel boy oranı	44	0,45	0.72	0.56	0,05

Tablo 3'te çalışmamıza katılan çocukların antropometrik ölçüm değerleri gösterilmektedir. Olgular çıplak ayakla ve üzerlerinde hafif giysilerle olmak üzere duvara monte stadiometre ile (Harperdin) saptanan boy ölçümleri, dijital tartı cihazı (SECA) ile yapılan ağırlık ölçümleri, çocuklar dik pozisyonda ve karınları serbest halde iken arkus kosta ile spina iliaca anterior superior arası mesafenin ortasından geçecek şekilde bir mezura ile ölçülmüş olan bel çevresi verileri kayıt edilmiştir.

Tablo 4. Bel çevresi persentil değerleri dağılımları

Persentil grubu	N	%
90 persentil	3	6.8
90-95 persentil	6	13.6
95-97 persentil	10	22.7
97 ve üstü persentil	25	56.8
Toplam	44	100

Çalışmaya dahil edilen olguların bel çevresi persentilleri tablo 4'te gösterilmiştir. Olguların %6,8'inin (n:3) 90 persentilde, %13,6'sının (n:6) 90-95 persentilde, %22,7'sinin (n:10) 95-97 persentilde, %56,8'inin 97 persentil ve üzerinde olduğu saptanmıştır. Çalışmamıza katılan tüm obez olguların bel çevresi persentillerinin normal sınırların üzerinde olduğu gösterilmiştir.

Tablo 5. Kan değerleri ortalamaları

	N	Min.	Max.	Ortalama	St. sapma
ALT	44	6	78	27,43	15.53
Açlık insülin	44	3.00	23.00	15,92	7.52
Açlık glukoz	44	73	101	88.89	6.84
Total bilirubin	44	0.10	1.59	0.40	0,23
Ürik asit	44	3.70	8.00	4.89	0.98
HDL	44	29	69	46.75	9.20
LDL	42	54	125	95.00	15.55
VLDL	44	6	34	16.80	6.32
Total kolestrol	44	71	211	162.32	27.67
TG	44	28	194	96.75	37.01

Olguların labaratuvar bulgularına hastanemizin veri tabanından ulaşılmıştır ve tablo 5'te gösterilmiştir. Fiziksel aktivite formu doldurduğu dönemden bir hafta önce ve bir hafta sonraki verileri geçerli kabul edilmiştir. Bu amaçla bakılan ALT, açlık insülin, açlık glukoz, total bilirubin, ürik asit, HDL, LDL, VLDL, total kolestrol ve trigliserid değerleri kaydedilmiştir. En düşük, en yüksek ve ortalama değerler tablo 5'te belirtilmiştir. Çalışmaya dahil edilen olgularda bakılan labaratuvar parametrelerinden AST değeri, yalnızca 12 olguda fiziksel aktivite formu doldurduğu dönemde çalışıldığı görülmüştür ve anlamlı bir veri oluşturmayacağından çalışma dışında bırakılmıştır.

Tablo 6. USG ile saptanmış steatoz derecelerinin dağılımı

Steatoz durumu	N	%
Yok	21	47.7
Grade 1	14	31.8
Grade 2	9	20.5
Toplam	44	100.0

Kontrol grubu olarak belirlenen obez olup USG ile hepatosteatozu saptanmayan olgular çalışma grubunun %47,7'sini (n: 21) oluşturduğu görülmektedir. Hasta grubu olarak seçilen olgularda hepatosteatoz derecesi *grade 1* ve *grade 2* olarak saptanmıştır. *Grade 1* hepatosteatoz saptanan olgular tüm olguların %31,8'ini (n: 14), *grade 2* hepatosteatoz saptanan olgular ise %20,5'ini (n: 9) oluşturmaktadır.

Tablo 7. Okula ulaşım ve ekran karşısında atıştırma özelliklerinin dağılımı

	N	%
Okula ulaşım		
Yürüyerek	25	56.8
Taşıtla	19	43.2
Ekran karşısında atıştırma		
Var	25	56.8
Yok	19	43.2

Tablo 7’de olguların okula ulaşım şekilleri incelendi. Çalışma grubuna dahil edilen tüm olgular okul hayatının devam ettiğini belirtmiştir. Okula ulaşım şekli sorgulandığında olguların %56,8’inin okula yürüyerek gittiği, %19’unun ise okula ulaşım için servis ya da toplu taşıma kullandığı görülmüştür.

Tablo 8. Çocukların aktivite durumlarına ait özelliklerin dağılımı

	N	%
Düzenli aktivite		
Var	17	38.6
Yok	27	61.4
Ev dışı fiziksel aktivite alanı		
Var	30	68.2
Yok	14	31.8
Merdiven kullanımı		
Var	27	61.4
Yok	17	38.6

Tablo 8’de olguların fiziksel aktivite alışkanlıkları değerlendirildiğinde ev dışı fiziksel aktivite imkanı olan olgular %68,2 (n: 30), olmayanlar %31,8 (n: 14) olarak saptanmıştır. Ev dışı fiziksel aktivite yapma olanağı olan olgular belirgin olarak fazla olmasına rağmen yalnızca %38,6’sının (n: 17) düzenli aktivite yaptığı, %61,4’ünün (n: 27) düzenli aktivite yapmadığı saptanmıştır. Olguların %61,4’ünün (n: 27) günlük hayatında merdiven kullandığı, %38,6’sının (n: 17) merdiven kullanmadığı saptanmıştır.

Tablo 9. Çocukların haftalık fiziksel aktivite yapma durumları ve süreleri

Aktivite Türü ve Süreleri	Min.	Max.	Ortalama	St. sapma
Düşük tempolu yürüyüş (haftada kez)	0	7	3.22	2.65
Düşük tempolu yürüyüş (dk)	0	60	14.43	14.63
Ev işleri (haftada kez)	0	7	0.68	1.39
Ev işleri (dk)	0	60	8.07	15.56
Bisiklet/ paten (haftada kez)	0	5	0.65	1.19
Bisiklet/ paten (dk)	0	120	12.50	26.24
Parkta oynamak (haftada kez)	0	3	0.84	1.11
Parkta oynamak (dk)	0	120	24.09	35.26
Yüzme (haftada kez)	0	3	0.31	0.70
Yüzme (dk)	0	120	14.66	34.15
Basketbol/voleybol (haftada kez)	0	3	0.18	0.54
Basketbol/ voleybol (dk)	0	60	7.14	18.51
Tenis/raketli spor (haftada kez)	0	0	0	0
Tenis/raketli spor (dk)	0	0	0	0
Koşu (haftada kez)	0	2	0.15	0.52
Koşu (dk)	0	30	1.70	5.90
Dans/ bale/ halk oyunu (haftada kez)	0	1	0.04	0.21
Dans (dk)	0	120	4.09	20.03
Futbol (haftada kez)	0	3	0.63	1.12
Futbol (dk)	0	90	13.86	25.62

Tablo 9’da gruplandırılan aktiviteler için katılımcıların yanıtları incelendiğinde bazı katılımcıların birden fazla aktivite yaptığı bazı katılımcıların ise hiçbir aktiviteyi yapmadığı görülmüştür.

Bazı katılımcılar fiziksel aktivite değerlendirme formunda sıralanan aktivitelerden birini, haftada birden fazla kez, 15-60 dk arasında uyguladığını belirtmesine rağmen düzenli egzersiz yapmadığını ifade etmiştir. Bu nedenle düzenli egzersiz yapıp yapmama sorgulanırken katılımcıların çelişkili ifadeleri ya da öznel düşünceleri nedeniyle verilerin belirleyici olamayacağı düşünülmektedir

Bu aktiviteler dışında başka bir aktivite yapıp yapmadığı sorulduğunda ek aktivite belirten iki olgudan biri haftada iki gün satranç, diğeri ise haftada iki gün özel matematik dersi aldığını belirtmiştir. Bu bilgiler fiziksel aktivite olarak değerlendirilmediğinden tabloya eklenmemiştir.

Tablo 10. Haftalık toplam fiziksel aktivite süreleri

	Min.	Max.	Ortalama	St. Sapma
Toplam aktivite(dk)	0.0	355.0	100.0	73.55

Toplam aktivite süreleri tablo 9'daki yapılan bütün aktivite süreleri toplanarak bulunmuştur ve tablo 10'da incelenmektedir. Bu tabloya göre katılımcıların haftada ortalama 100 dk fiziksel aktivite yaptığı saptanmıştır. Haftalık aktivite süresi en yüksek 355 dk olarak saptanmıştır ancak haftalık aktivite süresi sıfır dk olarak bildirilen olguların varlığı da dikkat çekmektedir.

Tablo 11. Çocukların haftalık ortalama okulda geçirilen zaman ve ödev yapma süreleri değerleri

	Min.	Max.	Ortalama	St. Sapma
Okul süresi (saat)	5.0	9	7.25	1.10
Hafta içi ders çalışma süresi (saat)	0.0	5	1.50	0.93
Hafta sonu ders çalışma süresi (saat)	0.0	3	1.57	0.85
Haftalık toplam değerler (saat)	6.50	14.50	10.30	1.96

Olguların okulda geçirdikleri süre tablo 11’de incelenmiştir. Okulda geçirilen süre günde en az 5 saat, en fazla 9 saat, ortalama 7,25 saat olarak saptanmıştır. Haftalık toplam değerler hafta içi ve hafta sonu ders çalışma sürelerinin toplanması ile bulunmuştur. Ortalama değerler ele alındığında çocukların bir haftada okulda ($5 \times 7,25 \text{ saat} = 36,25 \text{ saat}$) veya ders çalışarak geçirdiği (hafta içi; $5 \times 1,5 \text{ saat} = 7,5 \text{ saat}$ ve hafta sonu; $2 \times 1,57 \text{ saat} = 3,14 \text{ saat}$) toplam süre ortalama 46,89 saattir.

Tablo 12. Haftalık beden eğitimi dersleri gün sayıları ve beden eğitimine ayrılan süre değerleri

	Min.	Max.	Ortalama	St. Sapma
Beden eğitimi olan gün sayısı	0	4	1.45	0.95
Beden eğitimi haftalık süresi(dk)	0	120	67.50	30.43

Haftalık beden eğitimi dersine katılım tablo 12’de incelenmiştir. Ortalama 1,45 gün olarak saptanan ders süresinin en yüksek 4 saat olduğu ancak hiç beden eğitimi dersi katılımı olmayan olguların da olduğu saptanmıştır. Haftalık ortalama beden eğitimi dersine ayrılan süre 67,5 dk olarak saptanmıştır.

Tablo 13. Çocukların uyku sürelerine ait değerler

	Min.	Max.	Ortalama	St. Sapma
Uyku süresi(saat)	7	12	8.42	1.08

Tablo 13’te çocukların uyku sürelerine incelenmiştir. Günlük ortalama uykuya ayrılan süre en az 7 saat, en fazla 12 saat olarak tespit edilmiştir. Ortalama uyku süresi ise 8,42 saat saptanmıştır. Çalışmamız 01/04/17 - 01/10/17 tarihleri

arasında fiziksel aktivite formu dolduran olgulardan oluşmaktadır. Bu altı aylık dönem yaz tatili süresini kapsadığı ve bu süreçte günlük uyku alışkanlıkları değişebileceği düşünülerek verilerin ortalama bir yılı yansıtmadığı düşünülmektedir.

Tablo 14. Haftalık TV ve tablet/ bilgisayar karşısında geçirilen süre

	Min.	Max.	Ortalama	St. Sapma
TV hafta içi (saat)	0	5	2.36	1.31
TV hafta sonu (saat)	0	10	4.25	2.37
Tablet/ bilgisayar hafta içi (saat)	0	9	2.05	2.07
Tablet/ bilgisayar hafta sonu (saat)	0	10	3.30	2.52
Toplam süre	2	22	11.95	4.30

(Toplam değerler bütün değerlerin toplanması ile bulunmuştur.)

Tablo 14'te TV, tablet ya da bilgisayar başında geçirilen süre incelendiğinde bu aktiviteler için hiç zaman ayırmayan olgular olsa da haftalık ortalama 11,95 saat ekran karşısında vakit geçirildiği görülmüştür. Ekran karşısında geçirilen sürenin hafta içi 9 saat, hafta sonu 10 saat ve haftada toplam 22 saate ulaşan olguların varlığı dikkat çekmektedir.

Tablo 15. Cinsiyete göre steatoz durumunun karşılaştırılması

USG steatoz derecesi				
Cinsiyet	Yok	Grade 1	Grade 2	P
Erkek (n/satır%)	12/41.4	10/34.5	7/24.1	0.539
Kız (n/satır%)	9/0.0	4/26.7	2/13.3	

Tablo 15’te cinsiyet ile hepatosteatoz varlığı, varsa hepatosteatozun derecesi arasında anlamlı ($p=0,539$) bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 16. Fiziksel aktivite ve steatoz arasındaki ilişki

USG steatoz			
Düzenli aktivite	Yok	Var	P
Yok (n/satır%)	13/%48.1	14/51.9	0.944
Var (n/satır%)	8/47.1	9/52.9	
Fiziksel aktivite alanı			
Yok (n/satır%)	7/50.0	7/50.0	0.837
Var (n/satır%)	14/46.7	16/53.3	
Merdiven kullanımı			
Yok (n/satır%)	9/52.9	8/47.1	0.811
Var (n/satır%)	12/44.4	15/55.6	

Tablo 16’da fiziksel aktivite ile hepatosteatoz arasındaki ilişki incelenmiştir. Düzenli egzersiz yapıp yapmama, fiziksel aktivite için ev dışında farklı bir ortam imkanı olup olmama ve günlük hayatta merdiven kullanıp kullanmama ile hepatosteatoz arasında anlamlı (sırası ile $p= 0,944$, $p= 0,837$, $p= 0,811$) bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 17. Okula ulaşım ve ekran karşısında atıştırma alışkanlığı özelliklerinin dağılımı

USG steatoz			
Okula ulaşım	Yok	Var	P
Yürüyerek (n/satır%)	11/44.0	14/56.0	0.792
Taşıtla (n/satır%)	10/52.6	9/47.4	
Ekran karşısında atıştırma			
Yok (n/satır%)	8/42.1	11/57.9	0.729
Var (n/satır%)	13/52.0	12/48.0	

Okula ulaşım için taşıt kullanma ya da yürüyerek gitme ve ekran karşısında atıştırma alışkanlıkları ile hepatosteatoz arasındaki ilişki tablo 17’de incelenmiş ancak anlamlı (sırası ile p= 0,792, p= 0,729) bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 18. USG steatoz durumuna göre antropometrik ölçüm değerleri

USG steatoz			
	Yok	Var	
	A.O.±S.S.	A.O.±S.S.	P
VKİ	26.99±4.24	30.54±4.29	0.009
VKİ persentil	97.92±1.91	99.03±1.17	0.034
VKİ SDS	2.31±0.52	2.56±0.48	0.103
Bel Çevresi (cm)	82.19±8.28	93.23±13.15	0.002
Bel/boy oranı	0.54±0.04	0.58±0.06	0.038

Tablo 18’de hepatosteatoz varlığı ile VKİ, VKİ persentili, bel çevresi ve bel boy oranı değerleri arasındaki ilişki incelenmiştir. VKİ, VKİ persentili, bel çevresi, bel boy oranı değerlerinin yüksekliği ile hepatosteatoz arasında anlamlı (sırası ile $p=0,009$, $p=0,034$, $p=0,002$, $p=0,038$) bir ilişki saptanmıştır. bunların içerisinde hepatosteatoz varlığıyla en güçlü ilişki ($p=0,002$) bel çevresi ölçümü ile olduğu görülmüştür. Bel çevresi için aritmetik ortalama hepatosteatoz olmayan grupta 82.19 ± 8.28 , hepatosteatoz olan grupta ise 93.23 ± 13.15 olarak saptanmıştır. VKİ SDS’si ile hepatosteatoz varlığı arasında anlamlı ($p=0.103$) ilişki saptanmamıştır.

Tablo 19. Bel çevresi persentil grupları ve steatoz arasındaki ilişki

USG steatoz			
Persentil grubu	Yok (n/satır%)	Var (n/satır%)	P
90 persentil	2/66.7	1/33.3	0.020
90-95 persentil	4/66.7	2/33.3	
95-97 persentil	8/80.0	2/20.0	
97 ve üstüpersentil	7/28.0	18/72.0	

Olguların bel çevresi persentil değerleri ile USG’de saptanan hepatosteatoz derecesi arasındaki ilişki tablo 19’da incelenmiştir. Bel persentili kademeli olarak artarken, hepatosteatoz görülme sıklığının da arttığı görülmüştür. Buna göre hepatosteatoz varlığı ve bel çevresi persentili arasında kademeli olarak anlamlı ($p=0,020$) bir ilişki saptanmıştır.

Tablo 20. USG steatoz durumuna göre kan değerlerinin karşılaştırılması

USG steatoz			
	Var	Yok	
	A.O.±S.S.	A.O.±S.S.	p
ALT	32.87±18.47	21.37±8.50	0.023
Açlık insülin	18.20±11.84	13.28±8.86	0.069
Açlık glikoz	88.87±7.80	88.95±5.73	0.987
Total bilirubin	0.48±0.28	0.32±0.10	0.046
Ürik asit	5.17±1.05	4.66±0.82	0.018
HDL	44.91±8.66	48.21±9.92	0.169
LDL	100.83±15.78	87.93±12.26	0.006
VLDL	17.38±4.96	15.33±6.71	0.094
Total kolesterol	164.65±26.35	156.37±28.26	0.301
Trigliserid	100.13±30.68	90.16±41.28	0.217

Tablo 20’de USG’de hepatosteatoz saptanan olgularda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ALT, ürik asit, total bilirubin ve LDL değerlerindeki (ortalama değerler referans aralıklarda olsa dahi) yüksekliklerin anlamlı (sırasıyla p= 0.023, p= 0.018, p=0,046, p= 0.006) ilişkili olduğu saptanmıştır. Gruplar arasında en belirgin anlamlı ilişkinin (p = 0.006) LDL düzeyi yüksekliği arasında olduğu görülmüştür.

Kontrol grubuna göre total bilirubin ve ürik asit düzeyinin hasta grubunda anlamlı (p= 0.046, p= 0.018) olarak yüksek bulunması olası metabolik sendrom birlikteliğini akla getirmektedir.

Çalışmaya dahil edilen olgularda bakılan labaratuvar parametrelerinden AST değeri, yalnızca 12 olguda fiziksel aktivite formu doldurduğu dönemde çalışıldığı görülmüştür ve anlamlı bir veri oluşturmayacağından çalışma dışında bırakılmıştır. Transaminazlardan karaciğere daha özgün olan ALT yüksekliği ile ilişkisi öngörülebileceği gibi anlamlı saptanmıştır.

Tablo 21. Aktif olunan mevsime göre steatoz durumlarının karşılaştırılması

USG steatoz			
Dönem	Var	Yok	p
Değişiklik (n/satır%)	yok 8/53.3	7/46.7	
Kışın aktif (n/satır%)	5/55.6	4/44.4	0.957
Yazın aktif (n/satır%)	10/50.0	10/50.0	

Fiziksel olarak aktif olunan mevsim ile hepatosteatoz arasında ilişki tablo 21’de incelenmiştir. Fiziksel olarak aktif olunan mevsim ile hepatosteatoz arasında anlamlı ($p= 0.957$) bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 22. Haftalık çeşitli aktivite süreleri ile steatoz dereceleri arasındaki korelasyon değerleri

	r	p
Ders çalışma süresi-steatoz derecesi	-0.272	0.082
Okul saati- steatoz derecesi	-0.123	0.439
TV/tablet süresi- steatoz derecesi	+0.068	0.662
Toplam fiziksel aktivite-steatoz derecesi	-0.175	0.268
Beden eğitimi ders süresi-steatoz derecesi	-0.147	0.342

Tablo 22’de çeşitli aktivitelerin hepatosteatoz ile ilişkisi incelenmiştir. . Tüm değişkenlerin p anlamlılık değeri $p \geq 0,05$ olarak saptanmıştır. Ders çalışma süresi, okulda geçirilen süre, toplam fiziksel aktivite süresi ve beden eğitimi ders süresi ile hepatosteatoz arasında negatif korelasyon olduğu, TV/tablet kullanma süresi ile pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. Bu değişkenler için hasta ve kontrol grupları genişletilerek yapılacak daha kapsamlı bir çalışmanın hepatosteatoz ile ilişkisini göstermek açısından daha anlamlı olacağı düşünülmektedir.

Tablo 23. Antropometrik ölçümler ve steatoz derecesi arasındaki korelasyon değerleri

	R	p
VKİ-steatoz derecesi	+0.435	0.003
VKİ SDS-steatoz derecesi	+0.335	0.026
VKİ persentil(%)- steatoz derecesi	+0.383	0.010
Bel çevresi(cm)- steatoz derecesi	+0.408	0.006
Bel/boy oranı- steatoz derecesi	+0.246	0.107

Hepatosteatoz varlığı ile VKİ, VKİ persentili, bel çevresi ve bel boy oranı arasındaki ilişki tablo 23’te incelenmiştir. Tüm ölçümlerin ile hepatosteatoz arasında pozitif korelasyon olduğu görülmektedir. Bunun yanı sıra VKİ, VKİ persentili ve bel çevresi ölçümleri ile hepatosteatoz arasında anlamlı ($p= 0.003$, $p= 0.010$, $p= 0.006$) bir ilişki saptanmıştır.

Tablo 24. Düzenli egzersiz durumuna göre antropometrik ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

Düzenli egzersiz			
	Yok (A.O.±S.S.)	Var (A.O.±S.S.)	P
VKİ	29.45±4.61	27.89±4.49	0.276
Bel çevresi	89.30±13.33	85.84±10.52	0.370
Bel/boy oranı	0.57±0.05	0.55±0.05	0.505

Tablo 24’te görüldüğü üzere düzenli egzersiz yapıp yapmama ile VKİ, bel çevresi ve bel/boy oranı arasında ilişki saptanmamıştır.

Bazı katılımcılar fiziksel aktivite değerlendirme formunda sıralanan aktivitelerden birini, haftada birden fazla kez, 15-60 dk arasında uyguladığını belirtmesine rağmen düzenli egzersiz yapmadığını ifade etmiştir. Bu nedenle düzenli egzersiz yapıp yapmama sorgulanırken katılımcıların çelişkili ifadeleri ya da muhtemelen öznel düşünceleri nedeniyle verilerin belirleyici olamayacağı düşünülmektedir. Tablo 22’de fiziksel aktivite süresi ve beden eğitimi ders saati ile hepatosteatoz arasındaki negatif korelasyon bu düşüncüyü desteklemektedir.

Tablo 25. Düzenli egzersiz durumuna göre kan ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

Düzenli egzersiz			
	Yok	Var	
	A.O.±S.S.	A.O.±S.S.	P
ALT	27.38±12.98	28.13±19.94	0.673
Açlık insülin	17.35±11.85	13.74±8.60	0.419
Açlık glikoz	89.65±7.20	87.69±6.30	0.561
Total billirubin	0.40±0.14	0.41±0.34	0.791
Ürik asit	4.89±0.98	5.02±1.00	0.595
HDL	45.88±7.80	47.25±11.52	0.971
LDL	95.12±16.97	94.80±13.45	0.950
VLDL	16.25±5.15	16.79±6.98	0.933
Total kolesterol	161.73±28.05	159.56±26.64	0.713
Trigliserid	99.42±33.71	89.44±39.18	0.155
Total kolesterol/ HDL	3.71±0.48	3.35±0.77	0.075

Tablo 26’da düzenli egzersiz yapıp yapmama ile laboratuvar değerleri arasında ilişki incelenmi ve anlamlı (tüm parametreler için $p \geq 0,05$) bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 26. Hosmer and Lemeshow test

Step	Chi-square	df	Sig.
1	8,382	8	0.397

Tablo 27. Sınıflandırma tablosu

		Tahmin edilen		
		USG steatoz		Percentage
Gözlenen		Yok	Var	Correct
USG steatoz	Yok	15	3	83,3
	Var	5	17	77,3
Overall Percentage				80,0

VKİ SDS, bel çevresi, bel/boy oranı, HDL, LDL, trigliserid, total kolesterol ve toplam haftalık aktivite sürelerinin dahil edilerek steatoz gelişiminin tahmin edilmesi amacıyla yapılan lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre model uyumu iyi olarak bulunmuştur. Hosmer and Lemeshow testine göre model uyumunun yeterli olduğu görülmüştür($p=0.397$). Steatoz olanların %77.3'ü, olmayanların ise %83.3'ü doğru olarak tahmin edilmiştir. Bağımsız değişkenler, bağımlı değişkendeki toplam değişimin Nagelkerke'ye göre %54'ünü açıklıyor. Wald istatistiği sonuçlarına göre modelin değişkenlerinden LDL yüksekliğinin steatoz gelişimini 1.121 kat artırdığı görülmüştür ($p=0.039$, %95 güven aralığı alt sınır: 1.006, üst sınır; 1.249). Modele katılan diğer değişkenlerin anlamsız olduğu görülmüştür

5. TARTIŞMA

Obezite tüm dünyada görülme sıklığı giderek artan kronik bir hastalıktır. Yüksek gelirli ülkelerde görülen bir sağlık sorunu olarak düşünülse de düşük ve orta gelirli ülkelerde de fazla kilolu veya obez çocuk sıklığı giderek artmaktadır. 2016 yılı DSÖ verilerine göre, dünyada 5 yaş altında yaklaşık 41 milyondan fazla, kilolu veya obez çocuk mevcuttur (1). NAFLD, çocuk ve ergenlerde kronik karaciğer hastalıklarının en yaygın formudur ve tüm çocukluk yaş grubunun yaklaşık %10-%20'sini etkilemektedir. Gelecek on yıl içerisinde, çocukluk çağı ve ergenlikte kronik karaciğer hastalıkları, karaciğer yetmezliği ve organ nakli endikasyonunun en yaygın nedeni olacağı öngörülmektedir (3,4,5).

Fiziksel aktivitenin artırılması, çocukluk çağı obezitesinin, neden olduğu insülin direnci ve NAFLD'nin tedavisinin önemli bir adımıdır (6). Türkiye beslenme ve sağlık araştırması (TBSA) sonuçlarına göre ülkemizde 12 yaş ve üzeri bireylerin %71,9'u hareketsiz yaşamakta, %9,1'i ise yetersiz düzeyde fiziksel aktivite yapmakta; 6-11 yaş grubu çocukların ise %58,4'ü düzenli olarak egzersiz yapmamaktadır (7). Çalışmamızda yer alan olguların yalnızca %38'inin (n: 17) düzenli fiziksel aktivite yaptığını, %61,4'ü (n: 27) düzenli fiziksel aktivite yapmadığını ifade etmiştir. Düzenli fiziksel aktivite ile hepatosteatoz ilişkisi incelendiğinde anlamlı ($p= 0,944$) bir ilişki saptanmamıştır. Öte yandan, katılımcıların haftalık toplam egzersiz süresi ve beden eğitimi dersi süresi ile hepatosteatoz arasında negatif korelasyon olduğu görülmektedir. Bu çelişkinin, düzenli egzersiz yapıp yapmama davranışı sorgulanırken katılımcıların öznel değerlendirmeleri nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Zira bazı katılımcılar fiziksel aktivite değerlendirme formunda sıralanan aktivitelerden en az birini, haftada üçten fazla kez uyguladığını belirtmesine rağmen düzenli egzersiz yapmadığını ifade etmiştir. Bu veriler de çalışmanın kısıtlılığı olarak dikkat çekmektedir. Çalışmanın retrospektif ve kesitsel olması, bahsedilen fiziksel aktivite durumunun ne zamandır uygulandığının irdelenmemesi nedeniyle egzersizin hepatosteatoz üzerine etkisinin sağlıklı değerlendirilemediği düşünülmektedir. Daha geniş hasta grubu ve fiziksel

aktivitenin gözlemci kontrolünde yapıldığı uzun süreli prospektif bir çalışmayla daha uygun verilere ve güvenilir sonuçlara ulaşılabacağı düşünülmektedir.

Gronbaek ve arkadaşlarının karaciğer yağlanması ve insülin direnci olan 117 obez çocukla yaptıkları çalışmada hastalara 10 haftalık diyet ve orta düzeyde (günlük bir saat) bir egzersiz programı uygulanmış. Başlangıç değerlerine göre karaciğer yağlanma oranı (%43), transaminaz yüksekliği (%50) ve insülin direncinin (%24) anlamlı olarak düzeldiği gösterilmiştir. Program sonrası 12.ayda yapılan kontrolde bile karaciğer yağlanmasındaki iyileşmenin korunduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise katılımcıların ortalama haftalık egzersiz süresinin 100 dk olduğu, üç katılımcının hiç fiziksel aktivite yapmadığı, üç katılımcının ise 60 dk ve altında fiziksel aktivite yaptığı saptanmıştır. Bu değerler Gronbaek ve arkadaşlarının uyguladığı egzersiz programının çok gerisinde görülmektedir. Yine de tek başına düzenli egzersizin (örn., kalori kısıtlaması olmaksızın) NAFLD üzerinde olumlu etkileri yetişkin çalışmalarında gösterilse de çocuk yaş grubunda kanıtlar belirsizdir. Ek olarak, çocuk ve ergenlerde NAFLD'yi azaltmak için öngörülmesi gereken en uygun egzersiz rejimi (örn egzersiz tipi, doz, yoğunluk) ile ilgili de herhangi bir veri bulunmamaktadır (63).

Beslenme ve egzersiz, obez NAFLD tanılı gençlerde yan etki taşımadığı ve çoklu kardiyometabolik faydalar sağladığı için önerilir. Yetişkinlerle yapılan çalışmalar, düzenli fiziksel aktivitenin karaciğer yağının azaltılması üzerine faydalı bir etkisini rapor etmektedir. Çocuk ve ergenlerde mevcut veriler artan fiziksel aktivite ve kalori kısıtlamasının yol açtığı kilo kaybının, karaciğer yağını ve buna bağlı insülin direnci ve dislipidemi gibi sağlık risk faktörlerini azaltmak için yararlı olduğunu göstermektedir. Başlangıç değerlerine göre karaciğer yağlanma oranı (%43), transaminaz yüksekliği (%50) ve insülin direncinin (%24) anlamlı olarak düzeldiği gösterilmiştir. Program sonrası 12.ayda yapılan kontrolde bile karaciğer yağlanmasındaki iyileşmenin korunduğu gösterilmiştir (66). .

Egzersiz programını diyet müdahaleleriyle birleştirmek, karaciğer yağlanmasını azaltırken insülin duyarlılığını artırır. Yetişkinler için hazırlanan kılavuzlarda haftada 3-4 kez, ortalama 20-40 dakika arasında yapılan egzersizin NAFLD hastaları için ideal olduğu ileri sürülmüştür (64). Bilet ve arkadaşlarının

2015 yılında obez ve NAFLD tanılı hastalarla yaptığı bir çalışmada ise akut/ tek egzersizin karaciğer hücre içi yağlanmayı azaltmadığı gösterilmiştir (66).

Santomauro ve arkadaşlarının 2012 yılında 36 obez ve NAFLD tanılı çocuk ve ergen hasta ile yaptıkları 12 aylık bir çalışmada düzenli egzersiz ve diyet değişikliklerinin biyokimyasal parametreler ve klinik bulgular üzerine etkisi araştırılmış; olgulara diyet ve fiziksel aktivite önerilerini içeren genel bir program sağlanmış ve her ay bulgular kayıt edilmiştir. Diyetle alınan besin miktarı ve genel olarak rafine şeker, karbonatlı içecekler, karbonhidratlar ve yağ alımının azaltılması sağlanıp, lif içeriği yüksek meyve ve sebze tüketimi artırılmış. Egzersiz olarak ise yürüyüş veya koşu veya tercih edilen her hangi bir fiziksel aktivitenin en az haftada 3 gün, günde 30 dakika yapılması sağlanmıştır. Düzenli fiziksel aktivite ile diyet değişikliğinin, kilo kaybını sağlayarak NAFLD iyileştirmesi üzerinde olumlu etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Bu olgularda VKİ persentilleri, vücut yağ miktarı, HDL ve LDL düzeyleri, insülin direnci ve karaciğer ultrasonografi bulgularında anlamlı iyileşmeler görülmüştür (65). Çalışmamızda aktivite süresi ile hepatosteatoz arasında negatif korelasyon saptanmış ancak bunun laboratuvar parametreleri üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir. Örneklem grubu genişletilerek ve prospektif çalışmalarla ardışık kan parametrelerinin izlenmesiyle daha güvenilir veriler elde edilebilir.

Birçok kaynak NAFLD ile metabolik sendromun ortak risk faktörleri ve tam olarak açıklanamamış neden sonuç ilişkisine dikkat çekmektedir. NAFLD, ortak risk faktörleri nedeniyle (santral obezite, hipertansiyon, serum lipid seviyeleri, insülin direnci, lipid ve glukoz metabolizma bozuklukları) metabolik sendrom ile yakından ilişkilidir. NAFLD'li hastaların yaklaşık %90'ında en az bir, %33'ünde en az üç (metabolik sendrom tanısı için yeterli) kriterin varlığı gösterilmiştir (16). Bununla birlikte serum lipidlerinin ne ölçüde NAFLD ile ilişkili olduğu konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Çalışmamızda obez olgulara sorulan sorular ve elde edilen radyolojik ve laboratuvar verilerle istatistiksel olarak bir model kurulmuş olup en NAFLD ile en ilişkili parametrenin LDL düzeyi olduğu görülmüştür. Bu da NAFLD ile LDL yüksekliği ilişkisini desteklemektedir.

2017 yılında Nobili ve arkadaşlarının NAFLD tanılı obez çocuklarda yaptığı bir çalışmada artmış ürik asit düzeylerinin, periportal bölgede daha şiddetli hastalık

ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda da hepatosteatozu olan olgularda ürik asit seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu dikkat çekmektedir.

Polonya’da NAFLD tanılı yetişkinlerle yapılan bir çalışmada ise gün içinde toplam oturma süresinin artmış bel çevresi ile pozitif korele olduğu gösterilmiştir (67). Hallsworth ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada düzenli egzersiz yapmanın kilo kaybına neden olmasa bile insülin direncini azalttığı ve karaciğer yağlanmasını azalttığı gösterilmiştir (68). Çalışmamızda okula ulaşım için taşıt kullanma ya da yürüyerek gitme ve ekran karşısında atıştırma alışkanlıkları incelenmiş ancak hepatosteatoz ile anlamlı (sırası ile $p=0,792$, $p=0,729$) bir ilişki saptanmamıştır.

Yaşam tarzına bağlı az uyuma, insomnia ve uyku apnesi gibi uyku bozuklukları, tartışmalı olsa da bazı kaynaklarda NAFLD ile ilişkilendirilmiştir (60). Çalışmamıza katılan çocukların uyku süreleri incelenmiş, günlük ortalama uykuya ayrılan süre en az 7 saat, en fazla 12 saat olarak tespit edilmiştir. Çalışmamız 01/04/17 - 01/10/17 tarihleri arasında fiziksel aktivite formu dolduran olgulardan oluşmaktadır. Bu altı aylık dönem yaz tatili süresini kapsadığı ve bu süreçte günlük uyku alışkanlıkları değişebileceği düşünülerek verilerin ortalama bir yılı yansıtamayacağı düşünülmektedir.

NAFLD’li çocuklarda metabolik ve histolojik iyileşmeyi tetiklemek için hangi beslenme değişikliğinin ve fiziksel egzersiz rejimlerinin en etkili olacağı konusunda belirlenmiş bir klavuz bulunmamaktadır. Herkes tarafından kabul edilmiş sistematik klavuzların olmaması bu hastaların yönetimini zorlaştırmaktadır (55). Diyet, tek başına ya da fiziksel aktivite ile birlikte, hastanın kendisine uygun olması koşuluyla hepatik steatozu etkili bir şekilde azaltabilir.

Çocuk ve erişkinlerdeki NAFLD’li olgular arasındaki patofizyolojik ve klinik farklılıklar nedeniyle yetişkinlerde kullanılmak üzere geliştirilen NAFLD derecelendirme sistemi gibi tanı algoritmaları ve risk tahmin skorları, çocuklarda sınırlı yarar sağlamaktadır (4). Bu nedenle hastalığı yönetimi için multidisipliner yaklaşım daha çok önem kazanmaktadır.

NAFLD, ortak risk faktörleri nedeniyle (santral obezite, hipertansiyon, yüksek trigliserid seviyeleri, insülin direnci, lipid ve glukoz metabolizma bozuklukları) metabolik sendrom ile yakından ilişkilidir. NAFLD'li hastaların yaklaşık %90'ında en az bir, %33'ünde en az üç (metabolik sendrom tanısı için yeterli) kriterin varlığı gösterilmiştir (16).

Kesin radyolojik ve histopatolojik bulguların yokluğunda, multidisipliner yaklaşımla yüksek klinik şüphenin varlığı, en güçlü teşhis yöntemi olarak kabul edilmekte ve erken tanı ile hastalığın ilerlemesini engellemek için fırsat sağlamaktadır.

Bununla birlikte, yaşam tarzı değişikliği, genç hastalarda ve ailelerinde, özellikle de diyet müdahalesinin olumsuz algılanışı nedeniyle uzun vadeli bir çalışma yürütmeyi ve sürdürmeyi zorlaştırmaktadır (4). Bu nedenle yaşam tarzı değişiklikleri belirlenirken diyet ve egzersiz alışkanlıkları, kültürel ve sosyo-ekonomik etkenler göz önüne alınmalı; açık ve ulaşılabilir hedefler belirlenmelidir.

6. SONUÇLAR

Obezite, NAFLD'ın tek başına en önemli risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Çocuk ve ergenlerde kronik karaciğer hastalıklarının en yaygın formudur ve tüm çocukluk yaş grubunun yaklaşık %10- %20'sini etkilemektedir. Gelecek on yıl içerisinde, çocukluk çağı ve ergenlikte kronik karaciğer hastalıklarının, karaciğer yetmezliğinin ve organ nakli endikasyonunun en yaygın nedeni olacağı düşünülmektedir.

Son yıllarda artan çalışmalarda fiziksel aktivitenin artırılması ile hepatosteatozise ilerleyen sürecin yavaşlatılabileceği veya engellenebileceği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da fiziksel aktiviteye ayrılan sürenin artması ile hepatosteatoz arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Aynı zamanda bel çevresi persentili ve yüksek LDL seviyelerinin de hepatosteatoz ile güçlü ilişkisi gösterilmiştir. Çalışmamızda VKİ SDS, bel çevresi, bel boy oranı, HDL, LDL, trigliserid, total kolesterol ve toplam haftalık aktivite sürelerinin dahil edilerek steatoz gelişiminin doğru oranda tahmin edebileceğimiz bir yapı ortaya çıkartılmıştır ve hepatosteatozu olanların %77.3'ü, olmayanların ise %83.3'ü doğru olarak tahmin edilmiştir. Bu denklemden en önemli belirleyici steatoz gelişimini 1.121 kat arttıran yüksek LDL seviyesi olduğu görülmüştür.

Obez olgularda, düzenli fiziksel aktivite ve doğru beslenme, çoklu kardiyometabolik faydalar sağladığı için tüm hastalara korunmada ve birinci basamak tedavide önerilmeli. Açık ve ulaşılabilir hedeflerle hasta uyumunun artırılması sağlanmalıdır

7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization, “Obesity and Overweight, FactSheet No. 311” September 2006. Kaur S, Kapil U, Singh P. Pattern of chronic diseases amongstadolescent obese children in developing countries. Curr Sci2005; 88 (7) : 1052-1056.
2. Moran JR, Ghishen FK, Halter SA, Greene HL. et al.Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liverdysfunction. Am JGastroenterol 1983; 78(6) : 374- 377.
3. Marcason, W. What are the current guidelines for pediatric non-alcoholic fatty liver disease? J. Acad. Nutr. Diet. 2013, 113, 1772.
- 4 .Mencin, A.A.; Lavine, J.E. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. Pediatr. Clin. N. Am. 2011, 58, 1375–1392
- 5.Berardis, S.; Sokal, E. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: An increasing public health issue. Eur. J. Pediatr. 2014, 173, 131–139.
6. Nobili, V.; Marcellini, M.; Devito, R.; Ciampalini, P.; Piemonte, F.; Comparcola, D.; Sartorelli, M.R.; Angulo, P.Nafld in children: A prospective clinical-pathological study and effect of lifestyle advice. Hepatology 2006, 44, 458–465.
7. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA,2010) Yayınlanmamış Rapor, Sağlık Bakanlığı, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü;
http://beslenme.gov.tr/content/files/home/turkiye_saglikli_beslenme_ve_hareketli_hayat_programi.pdf, Erişim tarihi: 02.09.2017
8. WHO, Fact sheet No:311, May 2012 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.htm>
9. Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Nelson, textbook of pediatrics, edition 20, volume 1, Canada 2015; 307-317
10. Cynthia L. Ogden, Ph.D.; Margaret D. Carroll, M.S.P.H.; Cheryl D. Fryar, M.S.P.H.; and Katherine M. Flegal, Ph.D. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2011–2014, NCHS Data Brief ,No. 219 , November 2015
11. Cinaz P. Obezite. Güncel Çocuk Sağlığı 2008; 1(3): 289- 303

12. Ozhan, B.; Ersoy, B.; Kiremitci, S.; Ozkol, M.; Taneli, F. Insulin sensitivity indices: Fasting versus glucose-stimulated indices in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015, 19, 3450–3458.
13. Anderson, E.L.; Howe, L.D.; Jones, H.E.; Higgins, J.P.; Lawlor, D.A.; Fraser, A. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2015, 10, e0140908.
14. Silveira, L.S.; Monteiro, P.A.; Antunes Bde, M.; Seraphim, P.M.; Fernandes, R.A.; Christofaro, D.G.; Freitas Junior, I.F. Intra-abdominal fat is related to metabolic syndrome and non-alcoholic fat liver disease in obese youth. *BMC Pediatr.* 2013, 13, 115.
15. Manco, M.; Bedogni, G.; Marcellini, M.; Devito, R.; Ciampalini, P.; Sartorelli, M.R.; Comparcola, D.; Piemonte, F.; Nobili, V. Waist circumference correlates with liver fibrosis in children with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2008, 57, 1283–1287.
16. Boyraz, M.; Cekmez, F.; Karaoglu, A.; Cinaz, P.; Durak, M.; Bideci, A. Relationship of adipokines (adiponectin, resistin and RBP4) with metabolic syndrome components in pubertal obese children. *Biomark. Med.* 2013, 7, 423–428.
17. Alterio, A.; Alisi, A.; Liccardo, D.; Nobili, V. Non-alcoholic fatty liver and metabolic syndrome in children: A vicious circle. *Horm. Res. Paediatr.* 2014, 82, 283–289.
18. Mager, D.R.; Yap, J.; Rodriguez-Dimitrescu, C.; Mazurak, V.; Ball, G.; Gilmour, S. Anthropometric measures of visceral and subcutaneous fat are important in the determination of metabolic dysregulation in boys and girls at risk for nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr. Clin. Pract.* 2013, 28, 101–111.
19. Angulo, P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N. Engl. J. Med.* 2002, 346, 1221–1231.20. Ong, J.P.; Pitts, A.; Younossi, Z.M. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2008, 49, 608–612.
21. Schwimmer, J.B.; Newton, K.P.; Awai, H.I.; Choi, L.J.; Garcia, M.A.; Ellis, L.L.; Vanderwall, K.; Fontanesi, J. Paediatric gastroenterology evaluation of overweight and obese children referred from primary care for suspected non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013, 38, 1267–1277.

22. Ratzliff, V.; Bellentani, S.; Cortez-Pinto, H.; Day, C.; Marchesini, G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J. Hepatol.* 2010, 53, 372–384.
23. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999;29:664–669.
24. Caldwell, S.H.; Crespo, D.M.; Kang, H.S.; Al-Osaimi, A.M. Obesity and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004, 127, S97–S103.
25. El-Serag, H.B.; Hampel, H.; Javadi, F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: A systematic review of epidemiologic evidence. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006, 4, 369–380.
26. Berentzen, T.L.; Gamborg, M.; Holst, C.; Sorensen, T.I.; Baker, J.L. Body mass index in childhood and adult risk of primary liver cancer. *J. Hepatol.* 2014, 60, 325–330.
27. Nobili, V.; Alkhoury, N.; Bartuli, A.; Manco, M.; Lopez, R.; Alisi, A.; Feldstein, A.E. Severity of liver injury and atherogenic lipid profile in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr. Res.* 2010, 67, 665–670.
28. Singh, G.K.; Vitola, B.E.; Holland, M.R.; Sekarski, T.; Patterson, B.W.; Magkos, F.; Klein, S. Alterations in ventricular structure and function in obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Pediatr.* 2013, 162, 1160–1168.
29. Fintini, D.; Chinali, M.; Cafiero, G.; Esposito, C.; Giordano, U.; Turchetta, A.; Pescosolido, S.; Pongiglione, G.; Nobili, V. Early left ventricular abnormality/dysfunction in obese children affected by NAFLD. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2014, 24, 72–74.
30. Torun, E.; Ozgen, I.T.; Gokce, S.; Aydin, S.; Cesur, Y. Thyroid hormone levels in obese children and adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2014, 6, 34–39.
31. Sigala, B.; McKee, C.; Soeda, J.; Pazienza, V.; Morgan, M.; Lin, C.I.; Selden, C.; Vander Borgh, S.; Mazzocchi, G.; Roskams, T.; et al. Sympathetic nervous system catecholamines and neuropeptide y neurotransmitters are upregulated in human nafld and modulate the fibrogenic function of hepatic stellate cells. *PLoS ONE* 2013, 8, e72928.

32. De Vito, R.; Alisi, A.; Masotti, A.; Ceccarelli, S.; Panera, N.; Citti, A.; Salata, M.; Valenti, L.; Feldstein, A.E.; Nobili, V. Markers of activated inflammatory cells correlate with severity of liver damage in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Int. J. Mol. Med.* 2012, 30, 49–56.
33. Alisi, A.; Cianfarani, S.; Manco, M.; Agostoni, C.; Nobili, V. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in adolescents: Pathogenetic role of genetic background and intrauterine environment. *Ann. Med.* 2012, 44, 29–40.
34. Shang, X.R.; Song, J.Y.; Liu, F.H.; Ma, J.; Wang, H.J. Gwas-identified common variants with nonalcoholic fatty liver disease in Chinese children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015, 60, 669–674.
35. Schwimmer, J.B.; Celedon, M.A.; Lavine, J.E.; Salem, R.; Campbell, N.; Schork, N.J.; Shieh-morteza, M.; Yokoo, T.; Chavez, A.; Middleton, M.S.; et al. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2009, 136, 1585–1592.
36. Cordero, P.; Li, J.; Temple, J.L.; Nguyen, V.; Oben, J.A. Epigenetic mechanisms of maternal obesity effects on the descendants. In *Parental Obesity: Intergenerational Programming and Consequences*; Green, L.R., Hester, R.L., Eds.; Springer-Verlag New York: New York, NY, USA, 2016.
37. Breij, L.M.; Kerkhof, G.F.; Hokken-Koelega, A.C. Accelerated infant weight gain and risk for nonalcoholic fatty liver disease in early adulthood. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014, 99, 1189–1195.
38. Amarapurkar, D.; Kamani, P.; Patel, N.; Gupte, P.; Kumar, P.; Agal, S.; Baijal, R.; Lala, S.; Chaudhary, D.; Deshpande, A. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: Population based study. *Ann. Hepatol.* 2007, 6, 161–163.
39. Goh, G.B.; Pagadala, M.R.; Dasarathy, J.; Unalp-Arida, A.; Pai, R.K.; Yerian, L.; Khiyami, A.; Sourianarayanan, A.; Sargent, R.; Hawkins, C.; et al. Age impacts ability of aspartate-alanine aminotransferase ratio to predict advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig. Dis. Sci.* 2015, 60, 1825–1831.
40. Alisi, A.; Nobili, V. Non-alcoholic fatty liver disease in children now: Lifestyle changes and pharmacologic treatments. *Nutrition* 2012, 28, 722–726.

41. Kozlov, A.V.; Duvigneau, J.C.; Hyatt, T.C.; Raju, R.; Behling, T.; Hartl, R.T.; Staniek, K.; Miller, I.; Gregor, W.; Redl, H.; et al. Effect of estrogen on mitochondrial function and intracellular stress markers in rat liver and kidney following trauma-hemorrhagic shock and prolonged hypotension. *Mol. Med.* 2010, 16, 254–261.
42. Suzuki, A.; Abdelmalek, M.F.; Schwimmer, J.B.; Lavine, J.E.; Scheimann, A.O.; Unalp-Arida, A.; Yates, K.P.; Sanyal, A.J.; Guy, C.D.; Diehl, A.M.; et al. Association between puberty and features of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012, 10, 786–794.
43. Vajro, P.; Lenta, S.; Socha, P.; Dhawan, A.; McKiernan, P.; Baumann, U.; Durmaz, O.; Lacaille, F.; McLin, V.; Nobili, V. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: Position paper of the espghan hepatology committee. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012, 54, 700–713.
44. Hyysalo, J.; Mannisto, V.T.; Zhou, Y.; Arola, J.; Karja, V.; Leivonen, M.; Juuti, A.; Jaser, N.; Lallukka, S.; Kakela, P.; et al. A population-based study on the prevalence of NASH using scores validated against liver histology. *J. Hepatol.* 2014, 60, 839–846.
45. Patton, H.M.; Lavine, J.E.; van Natta, M.L.; Schwimmer, J.B.; Kleiner, D.; Molleston, J.; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Clinical correlates of histopathology in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008, 135, 1961–1971.
46. Fracanzani, A.L.; Valenti, L.; Bugianesi, E.; Andreoletti, M.; Colli, A.; Vanni, E.; Bertelli, C.; Fatta, E.; Bignamini, D.; Marchesini, G.; et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: A role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology* 2008, 48, 792–798.
47. Vernon, G.; Baranova, A.; Younossi, Z.M. Systematic review: The epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011, 34, 274–285.
48. Terry D. Hinds Jr., Samuel O. Adeosun, Abdulhadi A. Alamodi, David E. Does bilirubin prevent hepatic steatosis through activation of the PPAR α nuclear receptor? *Medical Hypotheses*, October 2016 Volume 95, 54–57

49. Nobili V, Mosca A, De Vito R, Raponi M, Scorletti E, Byrne CD, Liver zonation in children with NAFLD: associations with dietary fructose and uric acid concentrations. *Liver Int.* 2017 Dec 9.28-34
50. Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, Blumkin AK, Cook S (2008) Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Circulation* 118:277–283
51. 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 : 26-31.
52. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, Mullen KD, Cooper JN, Sheridan MJ (2002) The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 123:745–750
53. Schwimmer, J.B.; Middleton, M.S.; Behling, C.; Newton, K.P.; Awai, H.I.; Paiz, M.N.; Lam, J.; Hooker, J.C.; Hamilton, G.; Fontanesi, J.; et al. Magnetic resonance imaging and liver histology as biomarkers of hepatic steatosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2015, 61, 1887–1895.
54. Mansoor, S.; Yerian, L.; Kohli, R.; Xanthakos, S.; Angulo, P.; Ling, S.; Lopez, R.; Christine, C.K.; Feldstein, A.E.; Alkhouri, N. The evaluation of hepatic fibrosis scores in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig. Dis. Sci.* 2015, 60, 1440–1447
55. Chalasani, N.; Younossi, Z.; Lavine, J.E.; Diehl, A.M.; Brunt, E.M.; Cusi, K.; Charlton, M.; Sanyal, A.J. 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. *Am. J. Gastroenterol.* 2012, 107, 811–826.
56. Holterman, A.X.; Guzman, G.; Fantuzzi, G.; Wang, H.; Aigner, K.; Browne, A.; Holterman, M. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese adolescent and adult patients. *Obesity* 2013, 21, 591–597.

57. Schwimmer, J.B.; Behling, C.; Newbury, R.; Deutsch, R.; Nievergelt, C.; Schork, N.J.; Lavine, J.E. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005, 42, 641–649.
58. Mansoor, S.; Collyer, E.; Alkhouri, N. A comprehensive review of noninvasive liver fibrosis tests in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2015, 17, 23.
59. Barshop, N.J.; Sirlin, C.B.; Schwimmer, J.B.; Lavine, J.E. Review article: Epidemiology, pathogenesis and potential treatments of paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2008**, 28, 13–24.
60. Trovato, F.M.; Martines, G.F.; Brischetto, D.; Catalano, D.; Musumeci, G.; Trovato, G.M. Fatty liver disease and lifestyle in youngsters: Diet, food intake frequency, exercise, sleep shortage and fashion. *Liver Int.* 2016, 36, 427–433.
61. 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, 1553–1561.
62. Gronbaek, H.; Lange, A.; Birkebaek, N.H.; Holland-Fischer, P.; Solvig, J.; Horlyck, A.; Kristensen, K.; Rittig, S.; Vilstrup, H. Effect of a 10-week weight loss camp on fatty liver disease and insulin sensitivity in obese Danish children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012, 54, 223–228.
63. Jonathan L. Temple, Paul Cordero, and Jude A. Oben. Role of physical activity in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *Endocrinol Nutr.* 2012;59(6):346-353
64. European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Obes Facts* 2016; 9: 65-90
65. M. Santomauroa, M. Paoli-Valeri , M.Fernández, N. Camachob, Z. Molinab, R. Cicchettib, L. Valeri , E. Campagnaroc, G.Arata-Bellabarbad. Non-alcoholic fatty liver disease and its association with clinical and biochemical variables in obese children and adolescents: Effect of a one-year intervention on lifestyle. *Endocrinol Nutr.* 2012;59(6):346-353

66. L. Bilet, B. Brouwers, P. A. van Ewijk, M. K. C. Hesselink, M. E. Kooi, P. Schrauwen, V. B. Schrauwen-Hinderling. Acute exercise does not decrease liver fat in men with overweight or NAFLD, *Scientific Reports*, 5 : 9709, DOI: 10.1038
67. A.Sabinicz, D.Maciejewska, M.Kaczorowska, K.Ryterska, D.Jamioł-Milc, J.Wyszomirska-Raszeja, I.Gutowska, E. Stachowska.Reduction of sitting time has a positive effect on the decrease of insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology Rev* 2016; 11 (4): 257–262
68. K.Hallsworth, G.Fattakhova, K.G. Hollingsworth, C.Thoma, S. Moore, R. Taylor, C. P. Day, M. Trenell, Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss, *Gut* (2011). doi:10.1136/gut.2011.242073
69. Jin, R.; Le, N.A.; Liu, S.; Farkas Epperson, M.; Ziegler, T.R.;Welsh, J.A.; Jones, D.P.; McClain, C.J.; Vos, M.B. Children with nafld are more sensitive to the adverse metabolic effects of fructose beverages than children without NAFLD. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012, 97, E1088–E1098.
70. Kar, S.; Khandelwal, B. Fast foods and physical inactivity are risk factors for obesity and hypertension among adolescent school children in east district of sikkim, india. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 2015, 6, 356–359.
71. FélixD.R,Costenaro F.,Gottschall C.B.A.,Coral G.P. Non-alcoholic fatty liver disease (Nafld) in obese children- effect of refined carbohydrates in diet. *BMC Pediatrics*, 2016,16:187 DOI 10.1186/s12887-016-0726-3
72. Lavine, J.E.; Schwimmer, J.B.; van Natta, M.L.; Molleston, J.P.; Murray, K.F.; Rosenthal, P.; Abrams, S.H.; Scheimann, A.O.; Sanyal, A.J.; Chalasani, N.; et al. Effect of Vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: The tonic randomized controlled trial. *JAMA* 2011, 305, 1659–1668

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Alev Elçi Karaduman

Doğum yeri ve tarihi: İstanbul- 25 Temmuz 1987

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Evli

Tel: 0 543 568 50 73

E-mail: alevelci@hotmail.com

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Asistanlık eğitimi: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, 2013- 2015

Üniversite: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Malatya 2013

Lise: Kenan Evren Anadolu Lisesi, İstanbul 2005

İlköğretim: Yıldırım Beyazıt İlköğretim Okulu, İstanbul 2001

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Pratisyen Hekim; 2012-2013

Asistan Doktor; 2013-2018

IV- Mesleki Deneyimi

Pratisyen Hekim : Malatya İl Sağlık Müdürlüğü Arguvan Toplum Sağlığı Merkezi, 2012-2013

Asistan Doktor: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, 2013-2015

Asistan Doktor: İstanbul S.B.Ü. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, 2015-2018

9.EKLER

Ek 1: Fiziksel Aktivite Değerlendirme Formu

Yaş: Cinsiyet: Boy: Kilo: Bel çevresi:

1)Günde kaç saatini okulda geçiriyor? ____

2) Okul dışı günde kaç saatini ders çalışarak/ ödev yaparak masa başında geçiriyor?

Hafta içi ____ saat

Hafta sonu ____ saat

3) Okulda beden eğitimi dersine katılıyor mu?

☐ Hayır

☐ Evet, haftada ____ kez ____ saat

4) Günde kaç saat TV izliyor?

Hafta içi ____ saat

Hafta sonu ____ saat

5) TV karşısında atıştırma/gazlı içecek tüketme alışkanlığı var mı?

Evet / Hayır

6) Günde kaç saat bilgisayar/tablet başında geçiriyor?

Hafta içi ____ saat

Hafta sonu ____ saat

7) Okula nasıl gidiyor?

☐ Yürüyerek (her gün ____ dk)

☐ Araç ile (her gün ____ dk)

8) Okulda / evde merdiven kullanıyor mu?

☐ Hayır

☐ Evet, yalnızca evde / okulda

☐ Evet, her ikisinde

9) Günde kaç saat uyuyor? _____

10) Fiziksel aktivite yapmak istediği zamanlarda gerekli ortamı bulabiliyor mu?

Evet / Hayır

Buluyorsa neresi?

11) Düzenli yaptığı bir spor/fiziksel aktivite var mı?

Evet / Hayır

Evet ise nedir? Ne sıklıkta yapıyor? Haftada ___ gün, ___ saat

12) Son bir yılda aşağıdaki aktivitelerden yaptıklarını ortalama süresiyle birlikte belirtiniz.

Düşük tempolu yürüyüş

- ☐ Hayır
- ☐ Evet Hafta içi ___ gün Günde ___ dk
Hafta sonu ___ gün Günde ___ dk

Ev işleri

- ☐ Hayır
- ☐ Evet Hafta içi ___ gün Günde ___ dk
Hafta sonu ___ gün Günde ___ dk

Bisiklet sürmek/patenle kaymak

- ☐ Hayır
- ☐ Evet Hafta içi ___ gün Günde ___ dk
Hafta sonu ___ gün Günde ___ dk

Oyun parkında oynamak

- ☐ Hayır
- ☐ Evet Hafta içi ___ gün Günde ___ dk
Hafta sonu ___ gün Günde ___ dk

Yüzme

- ☐ Hayır
- ☐ Evet Hafta içi ___ gün Günde ___ dk
Hafta sonu ___ gün Günde ___ dk

Basketbol/ voleybol

- ☐ Hayır
- ☐ Evet Hafta içi ___ gün Günde ___ dk
Hafta sonu ___ gün Günde ___ dk

Tenis/diğer raketli sporlar

- ☐ Hayır
- ☐ Evet Hafta içi ___ gün Günde ___ dk

Hafta sonu __ gün Günde __ dk

Koşu

☐ Hayır

☐ Evet Hafta içi __ gün Günde __ dk

Hafta sonu __ gün Günde __ dk

Dans/bale/halk oyunları

☐ Hayır

☐ Evet Hafta içi __ gün Günde __ dk

Hafta sonu __ gün Günde __ dk

Futbol

☐ Hayır

☐ Evet Hafta içi __ gün Günde __ dk

Hafta sonu __ gün Günde __ dk

Diğer (belirtiniz : _____)

Hayır

Evet Hafta içi __ gün Günde __ dk

Hafta sonu __ gün Günde __ dk

13) Fiziksel aktivitesi mevsimsel farklılık gösteriyor mu?

Hayır, düzenli olarak aktivite yapıyor

-Evet, yalnızca kış aylarında / yalnızca yaz aylarında aktivite yapıyor.