



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ZEYNEP KAMIL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

HEPATOSTEATOZU OLAN VE OLMAYAN OBEZ ÇOCUKLARDA
KLİNİK, ENDOKRİN VE METABOLİK BULGULARIN
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr.Günce Başarır

İSTANBUL/2018



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

HEPATOSTEATOZU OLAN VE OLMAYAN OBEZ
ÇOCUKLARDA KLİNİK, ENDOKRİN VE METABOLİK
BULGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr.Günce Başarır

Uzm.Dr. Feyza Mediha Yıldız

Uzm. Dr. Bahar Özcabı

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
KISALTMALAR.....	IV
TABLO, ŞEKİL VE GRAFİKLER.....	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.OBEZİTE.....	3
2.2.OBEZİTE TANISI.....	3
2.3.EPIDEMİYOLOJİ.....	4
2.4.PATOFİZYOLOJİ.....	4
2.5.ETİYOLOJİ.....	7
2.5.1.Yaş	7
2.5.2.Cinsiyet.....	8
2.5.3.Beslenme Alışkanlıkları.....	8
2.5.4.Fiziksel Aktivite.....	9
2.5.5.Sosyo-Kültürel Düzey ve Ailesel Faktörler.....	10
2.5.6.Psikososyal Faktörler.....	10
2.5.7.Perinatal Faktörler	11
2.5.8.Genetik Faktörler.....	11
2.6.OBEZİTENİN ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ.....	13
2.6.1.Vücuttaki Yağın Direkt Ölçümü	13
2.6.2.Vücuttaki Yağın İndirekt Ölçümü	14
2.6.2.1.Vücut kitle indeksi (Quetelet index):	14
2.6.2.2.Çevre ölçümleri:.....	14
2.6.2.3.Cilt kıvrım kalınlıkları:	15
2.6.2.4.Boya göre ağırlık:.....	15
2.7.OBEZİTENİN KOMPLİKASYONLARI	15
2.7.1.Endokrin ve Metabolik Komplikasyonlar	16
2.7.1.1.İnsülin direnci ve hiperinsülinemi:	16
2.7.1.2.Büyüme hormonu ve IGF-1 aksı:.....	18
2.7.1.3.Seks steroidleri ve adrenokortikal fonksiyonlar:	18
2.7.1.4.Tiroid fonksiyonları:	19

2.7.2.Kardiyovasküler Komplikasyonlar	19
2.7.2.1.Obezite ve hipertansiyon:.....	19
2.7.2.2.Obezite ve dislipidemi-ateroskleroz:.....	20
2.7.2.3.Obezite ve tromboz:	21
2.7.2.4.Obezite ve metabolik sendrom:	21
2.7.3.Gastrointestinal Komplikasyonlar	22
2.7.3.1.Alkole bağı olmayan yağlı karaciğer hastalığı:	22
2.7.3.1.1.NAFLD ve obezite ilişkisi:.....	22
2.7.3.1.2.Tanımlamalar:	23
2.7.3.1.3.NAFLD patogenezi:	23
2.7.3.1.4.NAFLD tanısı:	25
2.7.3.1.5.NAFLD klinik seyri ve prognoz:.....	29
2.7.3.1.6.Çocuklarda NAFLD yönetimi ve tedavi:	30
2.7.3.2.Safra kesesi ile ilgili komplikasyonlar:	32
2.7.3.3.Özofagus ile ilgili komplikasyonlar:	32
2.7.4.Ortopedik Komplikasyonlar	32
2.7.5.Solunum Sistemi ile İlgili Komplikasyonlar	32
2.7.6.Renal Komplikasyonlar	33
2.7.7.Psödötümör Serebri	33
2.7.8.Psikolojik Bozukluklar	33
2.7.9.Obezite ile İlgili Maligniteler	33
2.8.ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTE TEDAVİSİ	34
2.8.1.Diyet ve Beslenmenin Düzenlenmesi	34
2.8.2.Egzersiz	35
2.8.3.Davranış Tedavisi	35
2.8.4.Farmakolojik Ajanlar	36
2.8.5.Cerrahi Tedavi	36
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	37
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇLAR	59
7. KAYNAKLAR	62
8. ÖZGEÇMİŞ	70
9. EKLER	71

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince; katkı ve desteklerinden dolayı değerli başhekimimiz Sayın Doç. Dr. Semra Kayataş Eser'e,

Asistanlık eğitimim boyunca, klinik deneyimlerinden çok şey öğrendiğim, hoşgörüsü ve desteğini hep yanımda hissettiğim değerli hocam, klinik şefimiz ve eğitim sorumlumuz Sayın Prof. Dr. Abdülkadir Bozaykut'a,

Bilgi ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım, insani yaklaşımlarını örnek aldığım hocam ve aynı zamanda tez danışmanım olan Sayın Uzm. Dr. Feyza Mediha Yıldız'a,

Tez çalışmalarım sırasında değerli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile sabırla bana yol gösteren ve destek olan Sayın Uzm. Dr. Bahar Özcabı'ya,

Bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim değerli hocalarım; Sayın Prof. Dr. Güner Karatekin, Sayın Prof. Dr. H. Fahri Ovalı, Sayın Prof. Dr. Ayla Güven, Sayın Doç. Dr. Rabia Gönül Sezer, Sayın Doç. Dr. Mahmut Doğru, Sayın Doç. Dr. Sevilay Topçuoğlu, Sayın Doç. Dr. Nilgün Karadağ, Sayın Doç. Dr. Tülin Gökmen Yıldırım, Sayın Doç. Dr. Nilüfer Eldeş Hacıfazlıoğlu ve Sayın Doç. Dr. Hacer Aktürk'e, Sayın Doç. Dr. Hatice Öztürkmen Akay'a, Sayın Uzm. Dr. Aykut Nevzat Bayrak'a,

Zorlu uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Tez çalışmalarım boyunca benden akademik desteğini esirgemeyen Dr. Özden Aksu Sayman'a,

Tüm eğitim hayatım ve tıpta uzmanlık eğitimim süresince, her zaman beni destekleyen, zor günlerimde hep yanımda hissettiğim, üzerimde sonsuz emeği olan anneme ve tüm aileme, dostlarıma

sonsuz teşekkürler...

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACTH	: Adrenocorticotropic hormone
AgRP	: agouti related peptide
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
BH	: Büyüme hormonu
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BUN	: Blood urea nitrogen
COSI	: Childhood Obesity Surveillance Initiative
CRF	: Corticotropin releasing factor
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FDA	: Food and Drug Administration
GGT	: Gama glutamil transferaz
GnRH	: Gonadotropin releasing hormone
HDL	: High density lipoprotein
HOMA-IR	: Homeostatic model assessment of insulin resistance
IDF	: International Diabetes Federation
IDL	: Intermediate density lipoprotein
IGF	: İnsülin-like growth factor
IL	: İnterleukin
LDL	: Low density lipoprotein
LH	: Luteinizing hormone
MCF	: Macrophage chemotactic factor
MCH	: Melanin concentrating hormone
MMIF	: Macrophage migration inhibitory factor
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NAFLD	: Non-alcoholic fatty liver disease
NASH	: Non-alcoholic steatohepatitis
NCEP	: National Cholesterol Education Program

NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey
PKOS : Polikistik over sendromu
POMC : Proopiomelanocortin
SDS : Standard deviation score
SHBG : Sex hormone binding globulin
TNF : Tumor necrosis factor
TSH : Thyroid stimulating hormone
VKI : Vücut kitle indeksi
VLDL : Very low density lipoprotein



TABLO, ŞEKİL VE GRAFİKLER

TABLolar

Tablo 1: Adipositler tarafından yapılan salgılar.....	6
Tablo 2: Sekonder obezite nedenleri.....	12
Tablo 3: Obezitenin komplikasyonları.....	16
Tablo 4: Çocuk ve adölesanlarda IDF metabolik sendrom tanı kriterleri.....	22
Tablo 5: Çalışma popülasyonunun genel özellikleri.....	39
Tablo 6: Hepatosteatozu olan ve olmayan obez çocuklarda cinsiyet dağılımı	40
Tablo 7: Hepatostetatozu olan ve olmayan obez çocukların antropometrik özellikleri	41
Tablo 8: Hepatostetatozu olan ve olmayan obez çocuklarda prepubertal ve postpubertal dönemin karşılaştırılması	42
Tablo 9: Hepatostetatozu olan ve olmayan obez çocuklarda açlık glukoz, açlık insülin ve HOMA-IR değerlerinin karşılaştırılması.....	43
Tablo 10: İnsülin direnci olan ve olmayan obez çocuklarda hepatostetatoz varlığının karşılaştırılması	44
Tablo 11: Hepatostetatozu olan ve olmayan obez çocuklarda serum lipid profilinin karşılaştırılması	44
Tablo 12: Hepatostetatozu olan ve olmayan obez çocuklarda ürik asit, bilirubin, BUN ve ALT değerlerinin karşılaştırılması	45
Tablo 13: Hepatostetatozu olan ve olmayan obez çocuklarda serum ALT yüksekliğinin karşılaştırılması	46
Tablo 14: Hepatostetatozu olan ve olmayan obez çocuklarda TSH ve serbest T4 değerlerinin karşılaştırılması	46
Tablo 15: Hosmer-Lemeshow testi	47
Tablo 16: Çok değişkenli analiz modelinin hepatosteatoz varlığını/yokluğunu tahmin etme oranı.....	47
Tablo 17: Çok değişkenli analiz ile hepatosteatoz varlığına etki eden faktörlerin değerlendirilmesi.....	48

ŞEKİLLER

Şekil 1: Obeziteye bağlı insülin direnci gelişimi ve sonuçları.....	17
---	----

GRAFİKLER

Grafik 1: Hepatosteatoz derecesinin cinsiyete göre dağılımı.....	40
Grafik 2: Obez çocuk ve adölesanların puberte evresine göre dağılımı	42

ÖZET

Amaç: Çocuklarda obezite ve yol açtığı komplikasyonlar giderek artan sıklıkta görülmektedir. Hepatosteatoz da çocuklarda obeziteye bağlı olarak sık gördüğümüz komplikasyonlardan biridir. Bu çalışmada, hepatostetoz saptanmış ve saptanmamış obez çocuklarda diğer endokrin, metabolik ve klinik parametreleri karşılaştırarak, bu parametreler ile hepatosteatoz arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Şubat 2015 – Şubat 2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi çocuk endokrinolojisi polikliniklerine başvuran 6-18 yaş arası 208 ekzojen obez hasta dahil edildi. Obezite tanısı için vücut kitle endeksi (VKİ) kullanıldı. VKİ'nin yaşa ve cinsiyete göre 95. persentil altında olması, ekzojen olmayan obezite varlığı, kortikosteroid, ekzojen tiroid hormonu ve metformin tedavisi kullanıyor olmak çalışmaya dahil edilmeme kriterleri olarak kabul edildi. Hepatosteatoz tanısı ultrasonografi ile konuldu; hepatosteatoz saptanan 94 obez olgu ile benzer yaş aralığı ve cinsiyet dağılımına sahip hepatosteatoz saptanmayan 114 obez olgunun fizik muayene ve laboratuvar verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Verilerin analizi için SPSS for Windows version 21.0 istatistik paket programı kullanıldı.

Bulgular: Erkek çocuklarda (n=63), kız çocuklara göre (n=31) hepatosteatoz varlığı daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Hepatosteatozu olan grubun yaş ortalaması, diğer gruba göre anlamlı olarak yüksektir ($12,6\pm 2,6$ ve $10,8\pm 2,7$ $p<0,001$). Prepubertal dönemde, pubertal döneme göre hepatosteatoz varlığı anlamlı olarak düşüktür. ($p=0,019$). Hepatosteatozu olan grupta vücut ağırlığı, VKİ, VKİ SDS ve VKİ persentil değerli anlamlı olarak yüksektir. İnsülin, HOMA-IR, trigliserid, ürik asit değerleri ve insülin direnci; hepatosteatoz varlığında anlamlı olarak daha yüksekken, HDL düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Her iki grubun LDL, kolesterol, total bilirubin, BUN, TSH, sT4 değerleri arasında anlamlı fark yoktur. Hepatosteatozu olan grubun ALT düzeyinde anlamlı yükseklik saptanmıştır

($p < 0,001$). Serum ALT düzeyi ve hepatosteatoz derecesi arasında anlamlı pozitif korelasyon vardır ($p < 0,001$, $r = +0,49$).

Sonuç: Yaş, cinsiyet, ALT, HDL, açlık insülin ve ürik asit değerleri dahil edilerek hepatosteatozu olanların %58'i, olmayanların ise %78'i doğru tahmin edilebilmiştir. Çocukluk çağında obezite nedeni hepatosteatoza yaklaşımda; hepatosteatozun hormonal ve metabolik etkilerini anlamak önemlidir.

Anahtar Kelimeler: obezite, hepatosteatoz, hormonal, metabolik



ABSTRACT

Objective: Current data indicate an increasing prevalence of obesity and complications among children. Hepatosteatosi is also one of the common complications of obesity in children. The aim of this study is to evaluate the relationship between hepatosteatosi and other endocrine, metabolic, clinical parameters by comparing these parameters in obese children with and without hepatosteatosi.

Patients and Methods: A total of 208 exogenous obese children aged between 6-18 years who referred to Zeynep Kamil Women's and Children's Disease Training and Research Hospital pediatric endocrinology outpatient clinic during February 2015- February 2017 were studied. Body mass index (BMI) was used for the diagnosis of obesity. Non-inclusion criteria were to have a weight is below the 95th percentile, to have non-exogenous obesity, to take corticosteroid or metformine treatment and to be using exogenous thyroid hormone. hepatosteatosi was diagnosed by ultrasonography in cases. Physical examination and laboratory data of 94 obese cases with hepatosteatosi and 114 obese patients without hepatosteatosi that have similar age range and sex distribution were retrospectively evaluated. For the analysis of the data, SPSS for Windows version 21.0 statistical package program was used.

Results: The presence of hepatosteatosi was found to be higher in boys (n=63) than in girls (n=31) ($p < 0.001$). The mean age of the group with hepatosteatosi was significantly higher than the other group ($12,6 \pm 2,6$ and $10,8 \pm 2,7$ $p < 0,001$). In the prepubertal period, the presence of hepatosteatosi is significantly lower than in the pubertal period ($p = 0,019$). In the group with hepatosteatosi; weight, BMI, BMI z-score and BMI percentile values were significantly higher. Insulin, HOMA-IR, triglyceride, uric acid values and insulin resistance were significantly higher while HDL values were significantly lower in the presence of hepatosteatosi. There was no significant difference between LDL, cholesterol, total bilirubin, BUN, TSH, sT4 values in both groups. There was a significant increase in ALT level in the group with hepatosteatosi ($p < 0,001$). A

significant positive correlation was detected between serum ALT level and hepatosteatosi grade ($p < 0,001$, $r = + 0,49$).

Conclusion: 58% of obese children with hepatosteatosi and 78% of those without hepatosteatosi were correctly estimated by including age, gender, ALT, HDL, fasting insulin and uric acid values. While assessing obesity dependent hepatosteatosi in childhood; it is important to understand the hormonal and metabolic effects of hepatosteatosi.

Key words: obesity, hepatosteatosi, hormonal, metabolic



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından sağlığı bozan anormal ve aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır (1). Vücut ağırlığı ile boy arasındaki denge, vücut ağırlığı lehine bozulmuştur (2). Küresel boyutta bir epidemiyi halini alan obezite ile ilgili erişkin popülasyonda yapılan pek çok çalışmaya karşın, pediatrik popülasyonda yapılan çalışmalar daha kısıtlıdır (3,4). DSÖ 2016 verilerine göre, 5-19 yaş arası popülasyonda 340 milyonun üzerinde fazla tartılı veya obez çocuk ve adolesan bulunmaktadır. Aynı popülasyonda obezite oranı 1975'te yüzde 1'in altında iken, günümüzde kız çocuklarında yüzde 6'nın, erkek çocuklarında yüzde 8'in üzerine çıkmıştır (1).

Çocukluk çağı obezitesi; beraberinde birçok endokrin, kardiyovasküler, renal, gastrointestinal, muskuloskeletal, pulmoner, nörolojik ve psikososyal komplikasyon ve komorbiditeye yol açmaktadır ve bu problemler erişkin yaşlarda devam etmektedir (5). Adolesan ve çocukluk dönemindeki obezitenin erişkin dönemdeki yağlanma ile bağlantılı olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur (6). Fazla tartılı adolesanların yaklaşık yarısı ve fazla tartılı çocukların üçte birinden fazlası erişkin dönemde obez olmaktadır (7). Giderek tırmanan bir halk sağlığı sorunu olan obezite ile mücadelede en iyi yol önleyici tedbirler olduğundan, çocukluk çağı obezitesini anlamak, genel popülasyonda obeziteyi önlemede önemli bir yere sahiptir.

Obeziteye bağlı olarak ortaya çıkan komplikasyonlardan biri de hepatosteatozdur. Çocukluk çağında obezite ve obeziteye bağlı olarak ortaya çıkan hepatosteatoz sıklığı giderek artmaktadır. Hepatosteatoz, obeziteye bağlı görülen insülin direnci ile yakından ilişkilidir ve alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması (NAFLD) spektrumu içinde yer alır. NAFLD, karaciğerde yağ birikimi ve/veya inflamasyon ile ortaya çıkan, fibrozis ve siroza kadar ilerleyebilen geniş bir spektrumu kapsamaktadır (8,9). Vücut kitle indeksi(VKİ) 30 kg/m² üzerin de olan popülasyonda NAFLD riskinin 4,6 kat arttığı bildirilmiştir (8).

Hepatosteatozun erken saptanması olası komplikasyonların önlenmesi için önemlidir. Tanıda altın standart karaciğer biyopsisi olsa da, invazif bir işlem olması

nedeniyle biyokimyasal parametreleri etkilenmiş hastalar dışında kullanımı sınırlıdır. Ancak biyokimyasal parametreler normal olsa da karaciğerde yağlanma başlamış olabileceğinden, hepatosteatozu erken teşhis etmek önemlidir (10). Hepatosteatoz tanısında ultrasonografi; noninvazif bir yöntem olması nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır.

Çalışmamızda; ekzojen obezite kriterlerini karşılayan, ultrasonografi ile hepatostetoz saptanmış ve saptanmamış 6-18 yaş arası çocuk ve adolesanlarda diğer endokrin, metabolik ve klinik parametreleri karşılaştırarak, bu parametreler ile hepatosteatoz arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.OBEZİTE

Obezite, DSÖ tarafından insan sağlığını olumsuz etkileyecek boyutta anormal veya aşırı yağ birikmesi olarak tanımlanmaktadır (1). Vücuttaki yağ dokunun, vücut ağırlığına oranla aşırı artışı söz konusudur. Yapılan son çalışmalarda, obezite indeksleri ile yangısal belirteçler arasında anlamlı ilişki saptanmış olup, obezite düşük dereceli bir kronik yangısal durum olarak da tanımlanmaktadır (11). Günlük olarak alınan enerjinin, vücut tarafından harcanan enerjiden fazla olması durumu kronik olarak devam ettiğinde ortaya çıkar. Enerji alımını artıran ve harcanan enerjiyi azaltan herhangi bir neden, uzun vadede obeziteye neden olabilir (5). Obezite multifaktöryel bir hastalık olup; genetik faktörler, perinatal ve postnatal nedenler, fiziksel aktivite, diyet, sosyo-kültürel ve ailesel faktörler, psikososyal faktörler ve çevresel etmenler gibi birçok etken obezitenin oluşumunda rol oynamaktadır.

2.2.OBEZİTE TANISI

Obezite tanısı için klinik pratikte antropometrik ölçümler kullanılır. En yaygın kullanılan indeksler vücut ağırlığı ve boydan türetilen indeksler olup, DSÖ sınıflandırmasında da vücut kitle endeksi (VKİ) kullanılmaktadır. VKİ, [ağırlık (kg) / boy(m)²] formülüyle elde edilir ve kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplanır (12). Erişkinler, VKİ 30 kg/m²'den büyük ise obez, VKİ 25-30 arasında ise fazla tartılı olarak tanımlanır. Çocukluk çağı obezitesinin saptanmasında VKİ tek başına yetersizdir. Çocuklarda tartı fazlalığı ve obezitenin doğru tanımlanabilmesi için cinsiyet ve yaş da göz önüne alınmalıdır. Bu amaçla kullanılmak üzere percentil eğrileri geliştirilmiştir. İki yaşın altındaki çocuklarda, bulunduğu aya göre 85 percentil üzeri fazla tartılı olarak değerlendirilmekte, obez terimi kullanılmamaktadır. İki yaşın üzerinde ise, VKİ 95 percentilin üzerinde olan çocuklar için 'obez' tanımı, 85-95 percentil aralığında olan çocuklar için ise 'fazla tartılı' tanımı kullanılmaktadır (13).

2.3.EPIDEMİYOLOJİ

DSÖ tarafından 2016 yılında dünyada 650 milyon obez erişkin birey olduğu belirtilmiştir. Aynı verilere göre; 2016 yılında tüm erişkin popülasyonun yüzde 13'ünün obez olduğu, 5 yaş altında fazla tartılı ve obez 41 milyon çocuk olduğu, 5-19 yaş arası popülasyonda 340 milyon obez veya fazla tartılı çocuk ve adolesan bulunduğu belirtilmiştir. Son 40 yılda obez birey sayısı 3 katına çıkmıştır (1). Bu verilere göre obezite giderek salgın halini alan küresel boyutta bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Çalışması (NHANES) 2011- 2012 verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD); ilk 2 yaştaki fazla tartılı çocuk oranı %8,1, 2-19 yaş arası popülasyondaki obez ve fazla tartılı birey oranı %31,8, obez birey oranı %16,9'dur. Aynı çalışmada 2-5 yaş arasında obezite prevalansı %8,4, 6-11 yaş arasında %17,7, 12-19 yaş arasında %20,5 olarak saptanmıştır (14).

2014 yılında yayınlanan 'Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi' adlı çalışmanın sonuç raporunda ise yerleşim yeri ve cinsiyet gibi parametreler kullanılarak, 0-5 ve 6-18 yaş aralığında yer alan çocuklarda fazla tartılılık ve obezite oranları belirlenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre; 0-5 yaş grubundaki popülasyonda obezite oranı %8,5 (E:%10,1, K:%6,8), fazla tartılılık oranı %17,9 (E:%17,8, K:%18) olarak bulunmuş ve obezite sorununun erkeklerde kızlardan daha fazla oranda olduğu saptanmıştır. Obezite, kırsal yerleşimde yaşayan çocuklarda %9,8 iken; kentsel yerleşimde yaşayanlarda %7,8 olarak saptanmıştır. 6-18 yaş grubunda obezite oranı %8,2 iken, %14,3'ünün fazla tartılı olduğu belirtilmiştir. 6-18 yaş aralığındaki çocuklarda, fazla tartılılık ve obezite oranının kentlerde %15,7 (E:%16,2, K:%15,3), kırsalda ise %10,8 (E:%8,9, K:%12,5) olduğu belirtilmiştir (15).

2.4.PATOFİZYOLOJİ

Vücut ağırlığı, enerji alımı ve kullanımı arasında dengeyi kuran birçok mekanizma tarafından düzenlenir (16). Böylece, enerji alımını artıran veya kullanımını azaltan herhangi bir faktör uzun vadede obeziteye neden olabilir. Enerji dengesinin bozulması, lipid ve glukoz metabolizmasının etkilenmesine yol açar.

Enerjinin alımını iştahi dzenleyen faktörler etkilemektedir. Nöropeptid-Y, melanin konsantre edici hormon (MCH), oreksin, agouti ilişkili peptid (AGRP), galanin, ghrelin ve endojen opiatlar gibi faktörler iştahi artırırken; leptin, bombesin, amilin, serotonin, dopamin, nörotensin, glukagon benzeri peptid-1, kolesistokinin, proopiomelanokortin (POMC), kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF), peptid YY, insülin gibi faktörler iştahi azaltır (17). Hipotalamusta bulunan arkuat nükleus, beslenme ve enerji kullanımını arasındaki dengeyi dzenleyen ana merkezdir. Arkuat nükleusta, birbirine ters çalışan iki ayrı nöron sistemi mevcuttur.

Yağ asitlerinin adipositler içinde triaçilgliserol olarak depolanması normal şartlarda vücudu serbest yağ asitlerinin yol açacağı oksidatif stresten korur, fakat fazla depolanmaları obeziteye yol açar ve aşırı miktardaki yağ asitlerinin salınımıyla sonuçlanır. Bu salınım sonunda lipotoksisite oluşur ve hücrelerin endoplazmik retikulum ve mitokondrilerinde oksidatif stres meydana gelir. Oluşan bu oksidatif stresten hem yağ doku hem de diğer doku ve organlar etkilenir. Kanda serbest yağ asitlerinin artışı sonucunda lipogenez bozulur ve hipertrigliseridemi meydana gelir (18).

Obezite, hücresele metabolizmanın bozulmasında rol oynayarak insülin direncine neden olur. Fazla miktardaki adipositlerden, vasküler disfonksiyona yol açarak dislipidemi ve hipertansiyona yol açan çok sayıda sitokin salınır ve hiperkolesterolemi ve trigliseridemi meydana gelir. Endotelial lipoprotein lipaz tarafından serbest yağ asidi salınımı; insülin reseptörlerinde disfonksiyona yol açar. Böylece insülin direnci oluşur ve hepatik glukoneogenez ile kompanse edilir. Lipotoksisite, ek olarak pankreatik beta hücrelerinden insülin salınımını da baskılar (19).

Adipositler, vücudun yağ depoları olmalarının yanı sıra, diğer dokularla etkileşim halinde olan büyük bir endokrin dokuyu oluştururlar. Adipositler tarafından yapılan salgılar Tablo-1’de özetlenmiştir (20). Leptin, adiponektin, and visfatin gibi salgılarla vücut yağ kütleini dzenlerler (21,22). Bunlar dışında sitokinler, büyüme faktörleri ve kompleman proteinleri yapılır (22). Visceral yağ dokudan salınan TNF-alfa, IL-1, IL-6 gibi inflamatuvar adipokinler insülin direnci ve tip-2 diyabetes mellitus oluşumunda rol oynarken, aynı zamanda portal vasküler sistem tarafından

karaciğere taşınarak, alkole bağlı olmayan steatohepatit (NASH) oluşumuna katkıda bulunurlar. Adipositlerden salınan bazı adipokinler, renin-anjiyotensin sistemine benzer şekilde damar endoteline etki ederek obez hastalarda hipertansiyona yol açabilirler (23). C-reaktif protein, alfa-1 asit glikoprotein, spesifik amiloid antijen gibi akut faz reaktanlarının da yağlı karaciğeri olan obez hastalarda arttığı gösterilmiştir (23). Adipositler ayrıca monosit kemoatraktan faktör-1 (MCP-1), makrofaj migrasyon inhibe edici faktör (MMIF) ve resistin salınımını uyararak GLUT-4 taşıyıcıları baskırlar ve insülin direncine yol açarlar (24,25).

Tablo 1: Adipositler tarafından yapılan salgılar

İnflamatuvar	Antiinflamatuvar
IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- α , IFN- β , IL-8, IP-10, MCP-1, TGF- β , Leptin, Rezistin	IL-10, IL-4, TGF- β
Hipertansif	Antihipertansif
Anjiyotensinojen, AT-2	AT-2 reseptör blokörü
İnsülin direnci \uparrow	İnsülin direnci \downarrow
TNF- α , IL-6, Rezistin	Adiponektin, Leptin, AgRP, MMIF
Prokoagulan	Antikoagulan
Plazminojen aktivatör inhibitör-1, Doku faktörü, TNF- α , IL-6, TGF- β	Adiponektin
Anjiyogenez \uparrow	Ateroprotektif
Leptin, IL-8, VEGF, FGF-2, MCP-1, IP-10, VCAM, ICAM-1	Adiponektin
Adipogenez \uparrow	Lipoliz \uparrow
Agouti pr, IGF-1, Anjiyotensinojen, AT-2, Visfatin	TNF- α , IL-6

(IL:interlökin, TNF:doku nekroz faktörü, IFN:interferon, TGF: dönüştürücü büyüme faktörü, IP:uyarılabilir protein, MCP:monosit kemoatraktan protein, AT:anjiyotensin, AgRP:agouti ilişkili peptid, MMIF:makrofaj migrasyon önleyici faktör, VEGF:vasküler endotelial büyüme faktörü, FGF:fibroblast büyüme faktörü, VCAM:vasküler hücre adhezyon molekülü, ICAM:hücrelerarası adhezyon molekülü, pr:protein)

Obezitenin yol açtığı ilerleyici proinflatuar süreç, aynı zamanda aterogenezi de uyarır. Beyaz yağ hücrelerinden salınan vazoaktif endotelial büyüme faktörü, plazminojen aktivatör inhibitör-1, anjiotensinojen, renin, anjiotensin-2 gibi endotelial düzenleyiciler endotelial hasara yol açarlar. Bunu köpük hücreleri oluşumu ve aterosklerotik plak oluşumu izler (25).

Yağ doku inflammatuar adipokinlerin yanı sıra; adiponektin, visfatin, kompleman ilişkili açılasyon uyarıcı protein gibi anti-inflatuar salgılar da yapar. Adiponektin reseptör eksikliğinde veya adiponektin düzeyinde düşüklük olduğunda inflammatuar sitokinlerin yol açtığı komorbiditeler daha şiddetli görülür (22). Başka bir ifadeyle; inflammatuar, hipertansiyona ve insülin direncine yol açan, aterojenik adipokinler, adiponektin, visfatin, kompleman ilişkili açılasyon uyarıcı protein gibi anti-inflatuar ve anti-aterojenik adiposit hormonlarınca baskılanırlar.

2.5.ETİYOLOJİ

Obezite, etiyojisine göre basit obezite (eksojen nedenlere bağlı) ve sekonder obezite (endokrin ve metabolik nedenlere bağlı) olarak iki gruba ayrılır. Basit tipteki (eksojen) obezitede altta yatan başka tıbbi bir neden bulunmaz ve çoğunlukla fazla miktarda besin alımına bağlıdır. Ancak yaş, cinsiyet, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite durumu, sosyo-kültürel ve ailesel faktörler, psikososyal ve çevresel etmenler eksojen tipteki obezitenin ortaya çıkışını kolaylaştırabilir.

2.5.1.Yaş

Obezite her yaşta görülebilir. Ancak bazı dönemlerde vücudun yağ kompozisyonunda artış görüldüğünden, bu dönemlerde obezite riski daha yüksektir. Süt çocuğu dönemi, 5-7 yaş aralığı ve puberte; obezite gelişiminde önem taşıyan dönemlerdir. Hayatın ilk yılının sonunda vücut ağırlığı doğum ağırlığının ortalama 3 katına ulaşırken, adiposit boyutları da 2 katına çıkar. 5 yaşında ise yağlanmada tekrar bir artış görülürken VKİ de artar. Bu dönemdeki anormal bir yağlanma, puberte ve erişkin dönemdeki obeziteye zemin hazırlar. Puberte ise kalıcı olarak yağlanmada önemli artışın meydana geldiği son dönemdir. Yapılan bir çalışmada, 2-5 yaş aralığında fazla tartılı olan çocukların, aynı yaş aralığında olup VKİ 50. Persentilin

altındaki çocuklara göre, erişkin döneme geldiklerinde 4 katı sıklıkta fazla tartılı oldukları görülmüştür (6).

2.5.2.Cinsiyet

Obezitenin ortaya çıkışı ve gelişiminde kız ve erkek çocukları arasında hem puberte öncesi dönemde, hem de puberte başlangıcından itibaren bir takım farklılıklar bulunmaktadır. Kız çocuklarında, erkek çocuklarına oranla; daha fazla yağ kütlesi, daha yüksek insülin direnci, obeziteye yol açabilecek ailesel ve çevresel faktörlerden daha fazla etkilenme riski olduğu saptanmıştır (26). Erkek çocuklarında ise kız çocuklarına oranla; daha düşük leptin seviyeleri ve fiziksel aktiviteden daha fazla yarar görme durumu saptanmıştır (26).

Çocukluk çağı obezitesi ile ilgili ülkemizde yapılan kısıtlı çalışmalarda, cinsiyet dağılımları açısından birbirinden farklı veriler bulunmaktadır. Avrupa Çocukluk Çağı Şişmanlık Araştırması (European Childhood Obesity Surveillance Initiative – COSI) 2016 Türkiye sonuçlarına göre; 7-8 yaş grubunda obez kız çocuklarının oranı %8,5, fazla tartılı oranı ise %15,7 iken, aynı yaş aralığındaki erkek çocukların %11,3'ünün obez, %13,6'sının fazla tartılı olduğu saptanmıştır. Bu çalışmaya göre; kız çocuklarında fazla tartılı olanların oranı, erkek çocuklarında ise obez olanların oranı daha yüksektir. NHANES 2011- 2012 verilerine göre ABD'de, ilk 2 yaşta 95. Persentil üzerinde olanların oranı kız çocuklarında %11,4 iken bu oran erkek çocuklarında %5'tir. Aynı çalışmada fazla tartılılık ve obezite sıklığı, 2-5 yaş aralığında kız çocuklarında %21,7 erkek çocuklarında %23,9, 6-11 yaş aralığında kız çocuklarında %35,2 erkek çocuklarında %33,2, 12-19 yaş aralığında kız çocuklarında %33,8 erkek çocuklarında %35,1 olarak saptanmıştır. İlk 2 yaş dışında fazla tartılı ve obez çocuklarda cinsiyete bağlı anlamlı bir fark saptanmamıştır (14). DSÖ 2016 verilerine göre ise, obezite oranı kız çocuklarında %6 iken erkek çocuklarında %8'dir (1).

2.5.3.Beslenme Alışkanlıkları

Obezite gelişiminde rol oynayan faktörlerden biri olan beslenme alışkanlıkları; toplumsal, sosyo-kültürel ve ekonomik faktörlere bağlı olarak

şekillenmektedir. Değişen toplum yapısı, çocukları da etkilemekte, çocuklar evde hazırlanmış sağlıklı öğünler yerine giderek daha yüksek oranda yüksek karbonhidratlı hazır gıdalar tüketmeye yönelmektedir. Dengeli bir beslenmede günlük kalori ihtiyacının %25-30'u yağ, %15-20'si protein, %50-55'i karbonhidratlardan alınmalıdır (27). Fakat günümüzde, yüksek glisemik indeksli basit karbonhidrat içerikli gıdaların tüketimi artarken, doğal ve dengeli beslenme alışkanlıklarından uzaklaşmaktadır. ABD'de fast-food tarzı beslenmenin, çocukların günlük toplam enerji alımındaki payı 1977'de %2 iken, bu oranın 2006'da %13 olduğu görülmüştür (28). Gazlı içeceklerin çocuklar tarafından yaygın tüketimi de obezite riskini artırmaktadır. Günde üç ve daha fazla gazlı-şekerli içecek tüketen çocukların, günde birden az sayıda tüketenlere göre 1.8 kat fazla tartılı olma riskiyle karşı karşıya oldukları gösterilmiştir (29).

Beslenmenin obezite üzerindeki etkisi yenidoğan döneminden itibaren ele alınmalıdır. Anne sütünün obeziteyi engelleyici etkisini gösteren birçok çalışma yapılmıştır. 69000 çocuk dahil edilerek yapılan 9 çalışmadan elde edilen bir meta-analiz; anne sütü ile beslenmenin, çocukluk obezitesi riskini önemli oranda azalttığını göstermiştir (30). Almanya'da 5 ve 6 yaşlarındaki 9357 çocukla yapılan bir araştırmada ise; anne sütü almış grupta obezite oranı %2,8 iken, hiç anne sütü almamış, formül mama ile beslenmiş grupta obezite oranı %4,5 olarak belirlenmiştir (31).

2.5.4.Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktiviteden yoksun bir hayat tarzı çocuklarda obeziteye yol açar. Yapılan bir çalışmada, Mexico city'de yaşayan çocuklar değerlendirilmiş ve gün boyunca yapılan her bir saat egzersizin obezite riskini %10 azalttığı, televizyon karşısında geçirilen her bir saat için ise obezite riskinin %12 arttığı saptanmıştır (32). Prospektif olarak yapılan başka bir çalışmada, kız çocuklarında fiziksel aktivite ve VKİ artışının zıt ilişkili olduğu; TV, video ve bilgisayar oyunları ile geçen süre arttıkça VKİ'nin de her iki cinsiyetteki çocuklarda doğru orantılı olarak arttığı belirtilmiştir (33).

Ailelerin yaşam tarzı ve fiziksel aktivite durumları, çocukların da egzersiz ve spor faaliyetlerine olan ilgisini etkilemektedir. 54 obez ve 133 obez olmayan çocukla yapılan bir çalışmada, her iki cinsiyette de obez çocukların babalarının daha sedanter yaşam tarzına sahip oldukları ve daha az fiziksel aktivitede buldukları saptanmıştır (34).

2.5.5.Sosyo-Kültürel Düzey ve Ailesel Faktörler

Küresel boyutta bir halk sağlığı sorunu olan obezite, gelişmiş ülkelere özgü bir durum olmaktan çıkmış, hem sanayi ülkelerinde hem de gelişmekte olan ülkelerde hızla artmaktadır. DSÖ 2016 verilerine göre, Afrika'da 5 yaş altındaki fazla tartlı çocukların oranı 2000 yılından beri %50 artmıştır ve 2016 yılında 5 yaş altındaki obez ve fazla tartlı çocukların yarısı Asya ülkelerinde yaşamaktadır (1).

NHANES 2005-2008 verileri değerlendirilerek yapılan bir çalışmada ABD'de çocukluk çağı obezite riskinin, gelir ve eğitim düzeyi ile ters orantılı olduğu saptanmıştır (35). Obezite riski, eğitim düzeyi ve gelir arttıkça düşüş gösterse de, son 20 yılda obezite toplumun her kesiminde artış göstermiştir (35).

Ülkemizde ABD'nin aksine çocukluk çağı obezitesi, yüksek sosyo ekonomik şartları olan popülasyonda daha yaygındır. Öztora ve arkadaşları, İstanbul'da 6-15 arası üst sosyo ekonomik düzeydeki çocuklarda fazla tartlılık ve obezite sıklığını %35 olarak bulmuşlardır (36). Ankara'da düşük sosyo ekonomik düzeydeki 891 çocukla yapılan bir araştırmada ise fazla tartlı oranı %5,76, obez oranı %1,89 olarak saptanmıştır (37). Bu durum ülkemizdeki orta ve yüksek gelirli ailelerin gelişmiş ülkelerdeki orta-düşük sosyo ekonomik düzeyde popülasyona benzer beslenmesi ve eğitim yetersizliği ile açıklanabilir. Bunun yanı sıra, ülkemizde fast food tarzı beslenme, düşük gelirli ailelerin çocukları için pahalı bir seçenektir.

2.5.6.Psikososyal Faktörler

Çocukluk döneminde ailede veya okul hayatında yaşanan olumsuzluklar, yeme davranışında bozulmaya ve obeziteye yol açabilmektedir. Aşırı yeme davranışı, depresyon ile baş etme şekli olarak karşımıza çıkabilmektedir. 8-18 yaş aralığında obez olmayan çocuklarla yapılan bir çalışmada, depresyon ve anksiyetenin 3 yıl sonraki VKİ üzerindeki etkisi araştırılmış, 3 yılın sonunda anksiyete ve depresyonu

olanların VKİ değerlerinde anlamlı düzeyde artış saptanmıştır (38). Çocukluk döneminde beslenme eğitimi verilirken ödül olarak yiyecek verilen çocukların sanal bir haz duygusu geliştirdiği ve duygusal yeme eğiliminde artış olduğu saptanmıştır (39).

Obeziteye yol açabilen sosyal faktörlerin başlıcaları; çocuk istismarı, ihmal ve elverişsiz ev koşulları olarak sayılabilir. İhmal edilen çocukların, diğer çocuklara göre 9 kat daha yüksek obezite riskiyle karşı karşıya olduğu belirtilmiştir (40).

2.5.7.Perinatal Faktörler

Çocukluk çağı obezitesi, intrauterin dönemden itibaren birçok faktörden etkilenmektedir. Maternal obezite, doğum ağırlığı ve hayatın sonraki dönemindeki obezite arasında direkt ilişki olduğu saptanmıştır (41). Öte yandan fetal gelişimin önemli aşamalarında maruz kalınan beslenme yetersizliğinin, kalıcı fizyolojik değişikliklere yol açarak sonraki dönemde obezite riskini artırdığı gösterilmiştir (42). Gebeliği boyunca sigara kullanan annelerin de çocuklarında artmış obezite riski gösterilmiştir (43).

Gestasyonel diyabetli anneden doğan 37 çocuk ve, glukoz tolerans testi normal olan anneden doğan 52 çocuğun dahil edildiği bir çalışmada; maternal obezitenin çocukluk çağı obezitesinde önemli bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmada, gestasyonel diyabetli anneden doğan çocukların, glukoz tolerans testi normal olan annelerden doğanlara göre daha yüksek VKİ, HOMA-IR indeksi ve açlık glukozu değerlerine sahip olduğu saptanmıştır (44).

2.5.8.Genetik Faktörler

Yapılan çeşitli çalışmalarda obezitenin genetik faktörlerden etkilendiği gösterilmiştir. 1997'de akraba evliliği sonucu doğan iki morbid obez Pakistan'li çocukta leptin molekülünü kodlayan gende mutasyon gösterilmiştir (45). Sonrasında çocukluk döneminden itibaren obeziteye yol açan 5 yeni gen mutasyonu daha saptanmıştır. Melonokortin-4 reseptör mutasyonu (MC4R mutasyonu) ve daha az sıklıkla da leptin ve leptin reseptöründeki mutasyonlar; çocukluk çağında tek gen

mutasyonuna bağlı obezitede karşımıza çıkmaktadır (46). Obezitenin 250'den fazla obezite ilişkili genin kompleks etkileşimiyle ortaya çıktığı düşünölmektedir (47).

En sık karşımıza çıkan obezite formu poligenetik eksojen tipteki obezitedir. Obez bireylerin çok azında, tek bir gendeki mutasyondan kaynaklanan defektler ve sendromlara bağlı obezite görölebilir. Bu durum sekonder obezite olarak adlandırılır ve sekonder obezite genetik sendromlara bağlı olarak görölebileceği gibi, bazı endokrin ve metabolik bozukluklar veya ilaç kullanımına bağlı olarak ortaya çıkabilir. Sekonder obezite nedenleri Tablo 2'de sıralanmıştır (13).

Genetik sendromlara bağlı olarak ortaya çıkan obezitede, karakteristik olarak eşlik eden ek anomaliler, boy kısalığı, görme ve işitme kayıpları, erken başlangıç, mental retardasyon gibi özellikler mevcuttur. Prader-Willi sendromu, Bardet-Biedl sendromu ve Alström sendromu, en sık karşımıza çıkan obezite sendromlarıdır (48). Prader-Willi sendromu en sık paternal 15q11-q13 kromozomal bölgesinin delesyonu ile ortaya çıkarken; Alström sendromu ise ALMS-1 geni mutasyonundan kaynaklanan otozomal resesif geçişli bir sendromdur (48).

Tablo 2: Sekonder obezite nedenleri

Genetik sendromlar	Endokrin nedenler
<ul style="list-style-type: none">➤ Alström sendromu➤ Beckwith Widemann sendromu➤ Borjeson-Frorssmann-Lehmann send.➤ Carpenter sendromu➤ Cohen sendromu➤ Down sendromu➤ Fröhlich sendromu➤ Laurence-Moon-Biedl sendromu➤ Prader-Willi sendromu➤ Turner sendromu	<ul style="list-style-type: none">➤ Büyüme hormonu eksikliği➤ Cushing sendromu➤ Hiperinsülinizm➤ Hipogonadal sendromlar➤ (Turner sendromu, Klinefelter sendromu, Kallmann's send.)➤ Hipotiroidi➤ Psödohipoparatiroidizm
İlaçlar	Hipotalamik bozukluklar
<ul style="list-style-type: none">➤ Antitiroid ilaçlar➤ Glukokortikoidler➤ Fenotiazin, Sodyum Valproat➤ Lityum➤ Östrojen, progesteron➤ Siproheptadin➤ Trisiklikantidepresanlar	<ul style="list-style-type: none">➤ Enfeksiyonlar (ensefalit, tüberküloz)➤ İnfiltrasyon (lösemi, histiyositoz)➤ Travma➤ Tümörler (kraniofarengeoma)

2.6.OBEZİTENİN ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Obezitenin değerlendirilmesinde, vücutta bulunan yağ doku ve yağsız doku oranlarının saptanması önem taşımaktadır. Sadece vücut ağırlığına bakılması değerlendirmede yetersizdir. Vücut yağının ölçümünde direkt ve indirekt yöntemler kullanılabilmeyle birlikte; çocuk yaş grubunda uygulanabilirlik açısından genellikle indirekt yöntemler tercih edilmektedir.

2.6.1.Vücuttaki Yağın Direkt Ölçümü

Vücuttaki yağı direkt ölçen yöntemler, kolay uygulanabilir olmadığından klinik pratikte yaygın olarak kullanılmamaktadır. Bu yöntemler; su altı tartımı ile vücut dansitesinin hesaplanması, toplam vücut suyunun izotop dilusyonu ile saptanması, toplam vücut potasyumunun ölçülmesi, nötron aktivasyonu, biyoelektriksel iletkenliğin hesaplanması, dual enerji x-ray absorpsiyonunun değerlendirilmesi ve bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR), ultrasonografi gibi görüntüleme yöntemleridir.

Su altı tartımı ile vücut dansitesinin hesaplanması, altın standart kabul edilmektedir. Yağ doku ile yağsız dokunun dansite farkından yararlanılarak ölçüm yapılır. Toplam vücut suyunun izotop dilusyonu ile saptanması yönteminde 2 veya 3 değerlikli hidrojen izotopları kullanılır ve toplam vücut sıvısı hesaplanır. Yağsız dokunun su miktarı sabit (%72) kabul edilir. Toplam ağırlıktan yağsız vücut kitlesi ve iskelet çıkarılarak hesaplama yapılır. Toplam vücut potasyumunun ölçülmesi yönteminde, potasyumun yağsız doku kompartımanında bulunması özelliğinden faydalanılır. Nötron aktivasyonu yönteminde hastaya trityum enjeksiyonu yapılarak gama radyasyonuna maruz bırakıldığından özellikle çocuklarda uygulanmasından kaçınılmaktadır. Biyoelektrik impedans analizi yönteminde, yağsız doku ve yağ dokusunun elektriksel geçirgenlik farkından yararlanılır. Yağ dokunun elektrik akımını çok az iletmesi sayesinde ölçümler yapılır. Dual enerji x-ray absorpsiyonunun değerlendirilmesi yönteminde düşük dozda radyasyon uygulanarak, farklı dokuların X ışınlarını farklı seviyelerde absorbe etmesinden yararlanılır ve ölçümler yapılır. Görüntüleme yöntemleri ise daha çok bölgesel dağılım hakkında fikir verir. BT ve MR görüntülemeleri maliyet ve erişim açısından kullanımları sınırlı

olan yöntemlerdir. Yüksek frekanstaki ses dalgalarının vücuda gönderilerek, farklı doku yüzeylerinden yansımalarının değerlendirilmesine dayanan bir ölçüm yöntemi olan ultrasonografi ise özellikle santral obezitede bölgesel değerlendirmede kullanılabilir. kullanılabilmektedir.

2.6.2.Vücuttaki Yağın İndirekt Ölçümü

Vücut yağının indirekt olarak bir takım antropometrik yöntemlerle değerlendirilebilir. Kolay ve hızlı uygulanabilir, maliyeti düşük olduklarından klinik pratikte sıklıkla tercih edilir. VKİ (Quetelet index), çevre ölçümleri, cilt kıvrım kalınlıkları ve boya göre ağırlık klinik pratikte sıklıkla kullanılan antropometrik ölçümlerdir.

2.6.2.1.Vücut kitle indeksi (Quetelet index):

1988'de Garrow tarafından tanımlanan, tartı ve boy ölçümlerinden yararlanılarak geliştirilen bir yöntemdir. Vücut bileşimini en iyi yansıtan metod olarak kabul edilmekte ve DSÖ tarafından kullanımı önerilmektedir. Kilogram (kg) cinsinden ağırlığın metre (m) cinsinden boyun karesine oranıdır, [ağırlık (kg) / boy(m)²] formülüyle hesaplanır (12).

Çocuklarda uygulanabilmesi için yaşa ve cinsiyete göre farklı persentiller belirlenmiştir. İki yaşın üzerinde kullanılan bu eğrilere göre, VKİ 95 persentilin üzerinde olan çocuklar 'obez', 85-95 persentil aralığında olan çocuklar ise 'fazla tartılı' kabul edilmektedir. İki yaşın altındaki çocuklar, bulunduğu aya göre 85 persentil üzeri ise fazla tartılı olarak değerlendirilmekte, obez terimi kullanılmamaktadır. İlk iki yaşta vücut ağırlığının değerlendirilmesinde daha çok boya göre ağırlık tercih edilmektedir (13).

2.6.2.2.Çevre ölçümleri:

En sık üst orta kol, kalça, bel, baldır ve uyluk çevrelerinin ölçümü kullanılır ve vücut dansitesi, yağ doku, yağsız vücut dokusu, toplam protein kitlesi ve enerji depoları hakkında fikir verir. Bel ve kalça ölçümleri, bel/kalça oranı, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler riski göstermede diğer ölçümlerden daha değerlidir (49). Bel/kalça

oranı yüksek kişilerde koroner kalp hastalığı, tip 2 diyabet ve hipertansiyon sıklığının arttığı belirtilmektedir (49). Bu oranın takibi, belirtilen komplikasyonların risk durumunu takip etmek açısından önemlidir.

2.6.2.3.Cilt kıvrım kalınlıkları:

Obeziteye bağlı cilt altında artmış olan yağ dokunun belirlenmesi için deri kıvrım kalınlığı ölçümleri kullanılmaktadır. En sık biceps, triseps, subskapular ve suprailiak bölgelerin kalınlığı değerlendirilir. Ölçüm için 'kaliper' denilen gereçler kullanılır. 'Harpenden' ve 'Lange' en yaygın kullanılan kaliperlerdir. Yaşa göre 85 persentil üzerindeki değerler obezite lehine yorumlanır. Deri altı yağ dokusu ile toplam vücut yağı arasında 0,7-0,8 oranında korelasyon bulunmaktadır. En sık kullanılanı triseps cilt kıvrım kalınlığı ölçümü olup, çocuklarda triseps cilt kıvrım kalınlığı ve vücut yağ oranı arasında yaştan bağımsız olarak her iki cinsiyette de anlamlı ilişki saptanmıştır (50,51).

2.6.2.4.Boya göre ağırlık:

Bu yöntemde obezite değerlendirilirken çocukların ölçülen boylarına göre ideal vücut ağırlıkları ile güncel vücut ağırlıkları karşılaştırılmaktadır. İdeal ağırlık, her ülkenin kendi standartlarına uygun olarak yaş ve cinsiyete göre belirlenir. Buna göre çocuğun boyunun 50. persentilde olduğu yaşın 50 persentildeki vücut ağırlığı değeri ideal ağırlık olarak kabul edilir. Ölçülen ağırlık, ideal ağırlığa bölünerek boya göre ağırlık hesaplanır. Bulunan sonuç %120 ve üzerinde ise hasta obez olarak değerlendirilir.

2.7.OBEZİTENİN KOMPLİKASYONLARI

Çocukluk çağı obezitesi, erişkin dönemde yüksek morbidite ve mortaliteye yol açan, çocukluk çağından itibaren birçok komorbiditeye yol açan multisistemik bir hastalıktır. Obezite süresi uzadıkça komplikasyonların ortaya çıkışı daha fazla olmaktadır. Erişkin dönemdeki morbidite ve mortaliteyi azaltmanın yolu, çocukluk çağında obeziteyi iyi tanımak ve olası komplikasyonlarla mücadeleye erken başlamaktan geçmektedir.

Obezitenin komplikasyonları aşağıda Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3: Obezitenin komplikasyonları

Endokrin ve metabolik komplikasyonlar	İnsülin direnci, tip2 DM, dislipidemi, metabolik sendrom, PKOS, prematür adrenarj, BH yetersizliği
Kardiyovasküler komplikasyonlar	Ateroskleroz, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, miyokard infarktüsü, sol ventrikül hipertrofisi, derin ven trombozu, pulmoner emboli, serebrovasküler olay
Gastrointestinal sistem ile ilgili komplikasyonlar	Hepatosteatoz, NASH, safra taşı, gastroözofageal reflü
Ortopedik komplikasyonlar	Femur başı epifiz kayması, osteoartrit, spinal komplikasyonlar, Blount Hastalığı, artmış fraktür riski
Solunum komplikasyonları	Obstrüktif uyku apnesi, reaktif havayolu,astım
Üriner komplikasyonlar	Stres inkontinansı, proteinüri, fokal segmental glomeruloskleroz
Psikolojik komplikasyonlar	Anksiyete, depresyon, özgüven eksikliği
Dermatolojik komplikasyonlar	Akantozis nigrikans, stria
Nörolojik komplikasyonlar	Psödötümör serebri
Maligniteler	Meme, endometrium, özofagus, karaciğer, böbrek, kolon kanseri riskinde artış

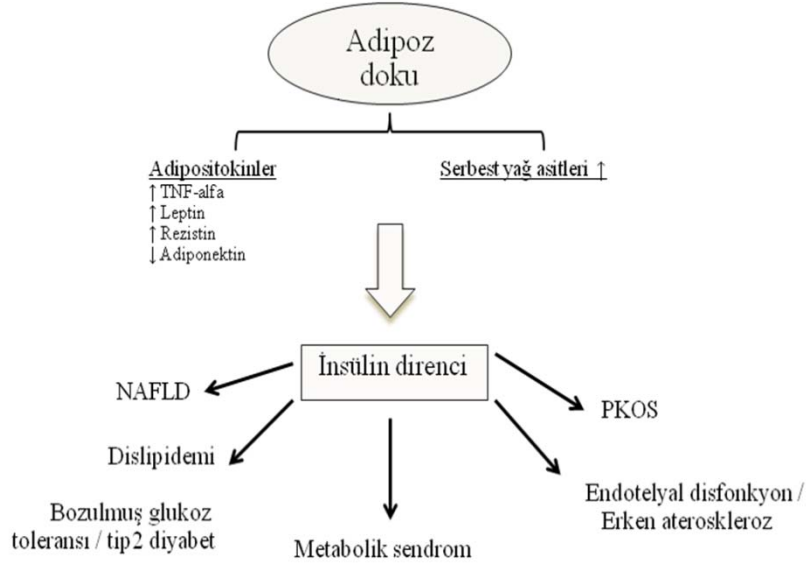
2.7.1.Endokrin ve Metabolik Komplikasyonlar

2.7.1.1.İnsülin direnci ve hiperinsülinemi:

Çocukluk çağında hiperinsülinemi ve insülin direncinin en yaygın sebebi obezitedir. Obeziteyle birlikte gelişen insülin direnci, obeziteye eşlik eden diğer metabolik bozuklukların da kaynağını oluşturmaktadır. İnsülin direnci; tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, hepatosteatoz, iskemik kalp hastalıkları, polikistik over sendromu ve metabolik sendrom gibi komorbiditelere yol açmaktadır (52).

Obez çocuklarda insülin direncinin gelişiminde artmış yağ dokudan salınan metabolitler, adipositokinler ve hormonlar anahtar rol oynamaktadır (Şekil 1) (52). Adipositlerden salınan serbest yağ asitleri; substrat düzeyinde yarışarak ve

hücrelerarası insülin sinyallerini bozarak, karbonhidrat metabolizmasını engellerler. Buna ek olarak yağ dokudan salınan bazı adipositokinler de insülin direncinden sorumludur. İnsülin cevabını artırmada görev alan ve anti-aterojenik etkili bir sitokin olan adiponektinin yağ hücrelerinden salınımı obezitede azalmaktadır. Yağ dokudan salınan inflamatuvar bir sitokin olan TNF-alfa, insülinin hücrelerarası yolağında değişikliklere yol açar ve obezitede salınımı artmaktadır. TNF-alfa gibi yağ dokudan salınan ve inflamatuvar bir sitokin olan IL-6 düzeyi de obezitede artar. IL-6 karaciğer tarafından C-reaktif protein üretimini artırıcı etki göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, obeziteye bağlı artan leptin ve resistin düzeylerinin de insülin direnciyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (53).



Şekil 1: Obeziteye bağlı insülin direnci gelişimi ve sonuçları

İnsülin direncinin gelişimini, obez çocukların beslenme şekli de etkilemektedir. Yağ ve karbonhidrattan zengin, lif açısından fakir içerikli beslenmenin insülin direncine yol açtığı gösterilmiştir (54).

Yağ dokunun vücuttaki dağılımı da insülin direnci gelişiminde etkili bir diğer faktördür. Kız çocuklarında visceral yağ miktarı ile insülin direnci arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (55). Karaciğerde biriken yağın da insülin direnci gelişimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (56).

Obez çocuk ve adolesanlarda, bozulmuş glukoz toleransı ve tip2 diyabet gelişiminin öncülü insülin direncidir. Tip2 diyabette, insülin direncinin yanı sıra zamanla azalan insülin salınımı ve hiperglisemi söz konusudur (52). İnsülinin sempatik sinir sistemi ve böbrekten sodyumun geri Emilimi üzerindeki etkisi nedeniyle, insülin direnci aynı zamanda obeziteden bağımsız olarak hipertansiyona yol açar (57,58). İnsülin direnci aynı zamanda lipid profilini de etkileyerek ateroskleroz riskini artırır.

Hepatosteatoz ve insülin direnci de birbiriyle ilişkili durumlardır. İnsülin direnci nedeniyle yağ doku üzerinde insülinin etkisinin azalması sonucu lipoliz baskılanamaz ve karaciğere alınan serbest yağ asidi miktarı artar. Hem hiperinsülinemiye bağlı hepatik lipogenezin artışı hem de karaciğere alınan serbest yağ asidi miktarının artması sonucu karaciğerde yağlanma meydana gelir (52).

Polikistik over sendromu (PKOS) ve insülin direnci de birbiriyle ilişkili durumlardır. Yapılan bir çalışmada PKOS'u olan obez kızlarda kontrol grubuna göre %50 daha az insülin hassasiyeti ve önemli düzeyde artmış tip2 diyabet riski saptanmıştır (59).

2.7.1.2.Büyüme hormonu ve IGF-1 aksı:

Obez puberte öncesi çocuklarda, büyüme hormonu seviyesinde ve yarı ömründeki azalmaya rağmen kemik yaşı ve lineer büyüme genellikle artmıştır. Total IGF-1 ve IGF bağlayıcı protein-3 düzeyleri normal veya hafif yükselmiştir, serbest IGF-1 düzeyi ise artmıştır. Fazla enerji alımı, artmış IGF-1 düzeyi ile beraber lineer büyüme ve iskelet gelişimini hızlandırmaktadır. Bu etki leptin artışının da yardımıyla daha güçlü olmaktadır (60). Fakat obez çocukların nihai boyları erken puberte ve kemik yaşının hızlı ilerlemesi nedeniyle kısa kalabilmektedir.

2.7.1.3.Seks steroidleri ve adrenokortikal fonksiyonlar:

Artmış IGF-1 ve insülin, ACTH ve LH ile sinerjistik etki göstererek androjen üretimini uyarırlar. İnsülinin hepatik seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) üzerindeki baskılayıcı etkisi sonucunda kanda serbest androjenler artar. Serbest androjenler GnRH pulsasyonunu ve LH düzeyini artırırlar. Serbest androjenlerin artışı, prepubertal kızlarda ve erkeklerde erken adrenarşa; adolesan kızlarda ise

anovulasyon ve hirsutizme yol açar. Androstenedionun yağ dokuda aromatisasyonu ise plazma östron konsantrasyonunu artırarak adolesan erkeklerde jinekomastiye yol açar (60). Aynı zamanda, hipotalamik-hipofizer aksta artmış aktivite mevcuttur. Bu akstaki aktivite artışı sonucunda adrenal bezler uyarılır ve adrenal seks steroidlerinde artış meydana gelir.

Obez çocuklarda, serbest kortizol ve bazal ACTH düzeyleri, diüurnal değişimler ve deksametazon cevabı normaldir (60).

2.7.1.4.Tiroid fonksiyonları:

Çocukluk çağında obezite, tiroid fonksiyonlarında bozulmaya yol açmasa da, bazı çalışmalar obez çocuklarda izole TSH yüksekliği sıklığının arttığını göstermektedir. İzole TSH yüksekliğinin, obeziteye hipotalamik-hipofizer adaptasyon ve artmış T3 düzeylerine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Obez çocuklarda, özellikle de izole TSH yüksekliği olanlarda tiroid otoantikoru pozitifliği daha yüksek oranda görülmektedir (61).

Çoğunlukla tedavi gerektirmeyen izole TSH yüksekliğine rastlansa da, hipotiroidi, otoimmün hipotiroidit ve iyot eksikliği gibi patolojilerin atlanmaması için hastalar dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir (61).

2.7.2.Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Hem obezite hem de obeziteye bağlı gelişen insülin direnci, önemli kardiyovasküler komorbiditelere yol açar. Hipertansiyon, aterojenik dislipidemi, endotel disfonksiyonu ve kronik inflamasyon, koroner iskemi, serebrovasküler hastalık ve derin ven trombozu bu komplikasyonların başlıcalarıdır.

2.7.2.1.Obezite ve hipertansiyon:

Obez çocuklarda hipertansiyon riski obez olmayanlara kıyasla 3 kat daha fazla bulunmuştur (62). Obeziteye bağlı gelişen hipertansiyonda 3 ana mekanizma üzerinde durulmaktadır; insülin direnci, otonomik disfonksiyon, damar yapısında ve fonksiyonunda bozulma. Artan sempatik sinir sistemi aktivitesi, doğrudan kan basıncına etki ederek veya katekolaminlerin artışıyla hipertansiyona yol açar. İnsülin direnci varlığında insülinin sodyum tutulumu üzerindeki fonksiyonu

etkilenmediğinden ve hiperinsülinizm söz konusu olduğundan, kan basıncında kronik bir artış meydana gelir. İnsülin ayrıca, büyüme faktörü gibi davranarak doğrudan veya IGF-1 gibi büyüme faktörleri üzerinden dolaylı olarak vasküler hipertrofiye yol açar. Gelişen hipertrofiye bağlı olarak damar çapı küçülür ve kan basıncı artar(63). Tounian ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, obez çocuklarda kontrol grubuna kıyasla azalmış arteriyel kompliyans saptanmıştır (64). Ek olarak, adipositlerden salınan bazı adipokinler, renin-anjiyotensin sistemine benzer şekilde damar endoteline etki ederek obez hastalarda hipertansiyona yol açabilirler (23).

2.7.2.2.Obezite ve dislipidemi-ateroskleroz:

Obeziteye bağlı dislipidemiden, artmış serbest yağ asitleri ve insülin direnci sorumludur. 15-34 yaş aralığında doğal sebeplerle hayatını kaybetmiş 3000'den fazla kişi ile yapılan bir postmortem analiz, obezite ve bozulmuş glukoz toleransının aterom lezyonlarının oluşumuyla yakın ilişkili olduğunu göstermiştir (65).

Obezitenin yol açtığı ilerleyici proinflamatuvar süreç erken evrede damar duvarında yağ çizgileri oluşumuna; devamında ise plak oluşumu, rüptür, tromboz gelişimine ve aterogeneze yol açar. Perivasküler yağ dokudan salınan endotelial moleküller damar duvarında hasara neden olur. Bunu köpük hücresi oluşumu izler ve okside LDL'nin, serbest yağ asitlerinin, yağ asidi peroksidasyonu ile oluşan diğer lipid metabolitlerinin endotele alımı artar. Makrofaj ve düz kas infiltrasyonu ve MCP-1, MMIF, and endotelin-1 gibi sitokinlerin etkisiyle aterom plağı oluşur. IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler, adipositler ve endotel hücrelerindeki lipoprotein lipaz aktivitesini baskılar. Böylece lipoliz azalır ve serum triaçilgliserol düzeyi artar, hipertrigliseridemi meydana gelir (20). Trigliserid miktarının artması da karaciğer yağlanması neden olur. Trigliseridler, VLDL kolesterol ile dolaşıma katılır. VLDL, periferik dokularda önce IDL, sonra LDL kolesterole dönüşür. Ek olarak VLDL ile taşınan trigliserid ile HDL2'deki kolesterol esterleri, kolesterol ester transfer proteini aracılığıyla yer değiştirir. Periferik dokulardan kolesterol esteri taşıyan HDL2-kolesterol düzeyi düşer. Böylece serum LDL, VLDL ve kolesterol düzeyleri artarken; HDL düzeyi düşer.

2.7.2.3.Obezite ve tromboz:

Adipositlerden salınan plazminojen aktivatör inhibitör-1, IL-6, TGF-beta, TNF-alfa gibi prokoagulan adipokinler, aterosklerotik plakların rüptüre olmasıyla meydana gelen trombozdan sorumludurlar. Ek olarak adipositlerden salgılanan matriks metalloproteinazlarının etkisiyle plağın fibröz çatısı zayıflar ve plak rüptüre olur. Doku faktörü salınımı meydana gelir ve tromboz tetiklenir (20).

2.7.2.4.Obezite ve metabolik sendrom:

İlk olarak 1988 yılında Reaven tarafından erişkinlerde insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon gibi birbiriyle ilişkili bir grup metabolik bozukluğu açıklamak için tanımlanmıştır. İnsülin direnci ve artmış insülin salgısına bağlı gelişen metabolik sendrom, birçok dokuda ve organda kronik değişimlere neden olmaktadır. Santral obezite, hipertansiyon, dislipidemi, frontal saç dökülmesi, akantozis nigrikans (dermisin spinöz tabakasındaki diffüz hiperplaziye sekonder olarak derinin kadifemsi, hiperkeratotik ve koyu renk alması) gibi deri bulguları, akne, hirsütizm, hiperandrojenizm, astım gibi alerjik sorunlar, glomeruloskleroz, karaciğerde yağlanma ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma bu değişimlerin başlıcalarıdır (66).

Yıllar içinde metabolik sendrom tanı kriterlerinde ve eşik değerlerde bir takım revizyonlara gidilmiştir. DSÖ, European Group for the Study of Insulin Resistance, the American Association of Clinical Endocrinologists, the National Cholesterol Education Program (NCEP), International Diabetes Federation (IDF) gibi organizasyonlar tarafından belirlenen tanı kriterlerinde küçük farklar bulunmaktadır.

Değerlendirmede kullanılan kriterlere bağlı olarak prevalans çalışmalarının sonuçları farklılıklar gösterebilmektedir. Çocuklarda metabolik sendrom sıklığı %10 olarak saptanmıştır (66). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada obez adolesanlarda metabolik sendrom sıklığının tanıda kullanılan kriterlere göre değiştiği, NCEP/ATPIII' e göre %19.5 saptanırken, DSÖ kriterlerine göre %38.9 saptandığı bildirilmiştir(67). Giderek artan obezite ve diyabete paralel olarak, metabolik sendrom prevalansı da özellikle adolesan popülasyonda artış göstermektedir. Çocuk

ve adolesanlarda metabolik sendrom tanısı için modifiye DSÖ veya IDF kriterleri kullanılmaktadır. Çocuk ve adolesanlarda metabolik sendrom tanısı için kullanılan IDF tanı kriterleri Tablo 4’te verilmiştir.

Tablo 4: Çocuk ve adolesanlarda IDF metabolik sendrom tanı kriterleri

Abdominal obezite (Bel çevresi $\geq 90p$) ve aşağıdaki kriterlerden en az ikisi	
6 yaş altı	IDF tanı kriterleri kullanılmamaktadır.
6-10 yaş	Bel çevresi $\geq 90p$ (Tanı koydurmaz fakat yakın izlem gerekir)
10-16 yaş	▪ Açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dl veya tip 2 diyabet varlığı
	▪ Sistolik KB ≥ 130 mm Hg ve/veya diastolik KB ≥ 85 mm Hg
	▪ Trigliserid ≥ 150 mg/dl
	▪ HDL-C < 40 mg/dl
16 yaş ve üzeri	Erişkin IDF tanı kriterleri kullanılmaktadır.

(p:persentil, KB:kan basıncı)

2.7.3. Gastrointestinal Komplikasyonlar

Obeziteye bağlı olarak en sık görülen gastrointestinal komplikasyonlar; karaciğer yağlanması, safra taşı oluşumu ve gastroözofageal reflüdür.

2.7.3.1. Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı:

2.7.3.1.1. NAFLD ve obezite ilişkisi:

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı; hepatosteatoz (yağlı karaciğer), NASH ve siroz gelişimine kadar uzanan geniş bir spektrumunu kapsar (9).

Obezite, NAFLD için en önemli risk faktörüdür. 74 adet çalışmanın derlenmesiyle yapılan bir meta-analizde 1-19 yaş arası çocuk ve adolesan değerlendirilmiş; genel popülasyonda NAFLD sıklığı %7,6 iken, obez popülasyonda %34,2 olarak saptanmıştır (68). Türkiye’de NAFLD prevalansı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. NAFLD sıklığı, obezitedeki artışa paralel olarak giderek artmakta, erişkin popülasyonda ve çocuklarda NAFLD ve NAFLD ile ilişkili komplikasyonlar en sık görülen kronik karaciğer hastalıkları arasında yer almaktadır.

2.7.3.1.2.Tanımlamalar:

Karaciğer yağlanması: Herhangi bir nedene bağlı olarak (alkol ve alkol dışı nedenler) triaçilgliserollerin karaciğer ağırlığının %5'ini geçmesiyle karaciğerde yağlanmanın saptandığı klinik tablo 'karaciğer yağlanması' olarak tanımlanır (69). Karaciğer yağlanması, morfolojisine göre makroveziküler, mikroveziküler ve kombine tip olarak gruplandırılır. Makroveziküler yağlanmanın etiolojisinde alkol, ilaçlar, cerrahi nedenler, obezite, protein enerji malnütrisyonu karşımıza çıkarken; mikroveziküler yağlanmada gebelik, Reye sendromu, ilaçlar (tetrasiklin, valproik asit) en sık karşılaşılan nedenlerdir.

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı: NAFLD, alkol dışı nedenlerle karaciğerde gelişen yağlanmaları tanımlar (69). İki alt grupta incelenir:

a.Nonalkolik steatoz (Alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması): Karaciğerde yağlanmanın olduğu fakat inflamasyonun yağlanmaya eşlik etmediği klinik tablodur.

b.Nonalkolik steatohepatit: NASH, karaciğerde yağlanmaya eşlik eden inflamasyon, hepatositlerde balonlaşma, Malory cisimcikleri, megamitokondria ve fibrozis gibi ek bulguların görüldüğü tablodur.

2.7.3.1.3.NAFLD patogenezi:

Obeziteye bağlı karaciğer yağlanmasının patofizyolojisinde en çok kabul gören hipotez 'çift darbe' hipotezidir. Bu hipoteze göre; ilk darbe, santral obezite ve insülin direncine bağlı olarak hepatositlerde yağ birikimidir. İkinci darbe ise hipoksi ve antioksidan eksikliği nedeniyle hepatositlerde oksidatif hasar, lipid peroksidasyonu ve nekroinflamasyon gelişmesidir (9). Yakın zamanda yaygın olarak kabul görmeye başlayan 'çoklu darbe' hipotezinde ise genetik ve metabolik nedenlere ek olarak, karaciğer ve yağ doku, intestinal doku, pankreas arasındaki karmaşık etkileşimin NAFLD'ye yol açtığı düşünülmektedir (70).

NAFLD olan hastaların bir kısmında basit yağlanma, bir kısmında NASH gelişmesinin nedeni tam olarak açıklanamamıştır ve araştırılmaktadır. Bu durumun oluşmasında genetik ve çevresel etkenlerin rolü olduğu düşünülmektedir (71). Lipid metabolizmasını ve sitokin salınımını düzenleyen, oksidatif stres gelişimi ve

endotoksin cevabını etkileyen bazı gen polimorfizmlerinin hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (71). Ek olarak diyetle doymuş yağ asitlerinin fazla alımı, protein ve vitamin C ve E, çinkonun az alımı, mikrobiyaya ve fizik aktivite gibi çevresel faktörlerin de farklı şiddette klinik tablolar ortaya çıkmasına neden olabildiği gösterilmiştir (71,72).

NASH'li bireylerde antioksidan kapasitede azalma olduğu; lipid peroksidasyonu ve DNA harabiyetiyle oluşan oksidatif stresin, nekroinflamasyon ve fibrozisin şiddeti ile orantılı olarak arttığı gösterilmiştir (72). Bu hastalarda oksidatif stresin artması, serbest yağ asitlerinin miktarının artışı ile ilişkilidir. Peroksizomal ve mitokondriyal oksidasyon mekanizmalarındaki değişiklikler serbest oksijen radikallerinin artmasına neden olur (71,72). Artan serbest oksijen radikalleri, lipid peroksidasyonuna yol açar. Artan proinflamatuvar sitokinler karaciğerdeki 'stellat' hücreleri uyarırlar. Sonuç olarak karaciğerde basit yağlanma zemininde inflamasyon ve fibrozis meydana gelir (72).

Obezitede görülen kronik inflamasyon nedeniyle adipositlerden TNF-alfa salgılanmasının NAFLD gelişiminde kilit rolü olduğu düşünülmektedir (9,71). NASH gelişen obez hastalarda serum TNF-alfa seviyelerinin ve karaciğerde TNF-alfa reseptörü ekspresyonunun arttığı ve bu artış ile fibrozis arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. TNF-alfa'nın artışı diğer inflamatuvar sitokinlerin artışı da tetiklemekte, hepatosit hasarı ve fibrozis gelişimine zemin hazırlamaktadır. NAFLD patogenezinde artan bir diğer sitokin IL-6'dır. IL-6 artışı ile insülin direnci, karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozisin derecesi arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (71). İnsülin duyarlılığını artırıcı, inflamasyonu baskılayıcı, antiaterojenik etkisi olan ve karaciğere serbest yağ asitlerinin girişini engelleyerek yağlanmaya karşı direkt etkisi de olan adiponektin ise NAFLD olan hastalarda azalmıştır. Savvido ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, NAFLD'de fibrozis derecesi ile adiponektin seviyesinin ters orantılı olduğu gösterilmiş ve klinik izlemde kullanılması önerilmiştir (73).

Son yıllardaki gelişmelerle, çocuk yaş grubunda NAFLD gelişiminde rolü olan birçok gen tanımlanmıştır (74). PNPLA3 polimorfizmi; karaciğerde artmış

yağlanma, NASH, fibrozis ve ilerleyici hasar gelişimi ve tedaviye yanıtın belirleyicisi olarak saptanmış en önemli genetik faktördür (75).

İntrauterin ve postnatal dönemdeki bazı faktörlerin de NAFLD gelişimde etkisi olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, intrauterin gelişme geriliği ile obezite ve hepatosteatoz arasında bağlantı olduğu saptanmıştır (74). Yenidoğan döneminde alınan anne sütünün NASH gelişimini önlediğine dair çalışmalar da mevcuttur (74).

Erişkin popülasyondan farklı olarak, çocuk ve adolesan yaş grubunda NAFLD erkek bireylerde daha sık görülmektedir. Bu farklılık, hormonal sebepler ve viseral yağ doku miktarı gibi faktörlerle açıklanmaktadır (76).

2.7.3.1.4.NAFLD tanısı:

Hastalığın erken dönemde asemptomatik seyredebilmesi, farkındalık durumunun istenilen düzeyde olmayışı, komplikasyonlarının her zaman doğru değerlendirilemeyişi gibi nedenler tanıyı zorlaştırmaktadır ve bu nedenle özellikle çocuk popülasyonda henüz tanısı konmamış çok sayıda NAFLD'li birey olduğu düşünülmektedir. NAFLD tanısı için ilk basamak klinik şüphedir. İnsülin direnci, akantozis nigrikans, hipertansiyon gibi metabolik sendrom bulguları varlığında veya fizik muayenede hepatomegali saptandığında mutlaka araştırılmalıdır (70). Tanıya giderken hepatit B ve C, Wilson hastalığı, otoimmün hepatit, alfa-1 antitripsin eksikliği gibi diğer karaciğer patolojileri dışlanmalıdır (9).

Obeziteye bağlı gelişen NAFLD tanısında fizik muayene ve klinik bulgulardan, kan tetkiklerinden ve görüntüleme yöntemlerinden yararlanılır.

NAFLD genellikle asemptomatik seyretse de, karın ağrısına yol açabilmektedir. Fizik muayenede hepatomegali saptanabilir. Akantozis nigrikans fizik muayenede karşılaşılabilen bir başka bulgudur. Yapılan bir çalışmada, NASH'li çocuklarda hiperinsülinemiye bağlı olarak cilt katlantılarında ve aksillada görülen akantozis nigrikans sıklığı %50 olarak saptanmıştır (77). Şüphelenilen olgularda yağlı karaciğer açısından aile öyküsü sorgulanmalıdır.

NAFLD'ye bağlı olarak transaminaz yüksekliği sık görülmekle beraber, ALT yüksekliği olmaksızın da NAFLD görülmektedir (9). NAFLD olgularının %20'sine

otoimmün hepatit olmaksızın anti-mitokondriyal ve anti-nükleer antikor gibi otoantikörlerin pozitifliği eşlik edebilir (70).

NAFLD tanısı için klinik pratikte karaciğer fonksiyon testleri ve ultrasonografi ilk seçenek olarak tercih edilmektedir (78). Bununla birlikte ultrasonografi hastalığın şiddetini saptamada yetersiz olabilmekte ve transaminaz düzeyleri normal seyredebilmektedir. Altın standart olan karaciğer biyopsisi dahi çocuk popülasyonda lezyonun diffüz özellikte olmayışı ve değişken histopatolojik özelliklerinin olması nedeniyle tanıda yetersiz kalabilmektedir (79).

a.Serum belirteçleri:

ALT ve AST'ye ek olarak; adiponektin, leptin, retinol bağlayıcı protein-4, ferritin, CRP, plazminojen aktivatör 1, sitokeratin 18, TNF-alfa, ürik asit, total bilirubin gibi birçok parametrenin serum düzeyinde NAFLD'ye bağlı değişim görülebilir (80). TNF-alfa, IL-6 ve rezistin düzeyindeki artış ve adiponektin düzeyindeki düşüşün, basit yağlanmadan NASH'ye doğru ilerleyişi gösterdiği belirtilmektedir. Bir pediatrik kohort çalışmasında retinol bağlayıcı protein-4 düzeyinin karaciğer hasarının derecesiyle ters orantılı olduğu gösterilmiştir (80). Başka bir çalışmada ise, bir akut faz reaktanı olan CRP'nin metabolik sendrom ve NALFD ile ilişkili olarak yükseldiği ortaya konmuştur (80). Hepatositlerde bolca bulunan hücre içi bir protein olan sitokeratin 18'in serum düzeyinin artışı apoptozis ile ilgili fikir vermektedir. AST/ALT oranının 1'in üzerinde olması ilerlemiş fibrozisi gösterebilmekle beraber duyarlılığı oldukça düşüktür. Serum GGT düzeyinde yükselme, bir diğer fibrozis göstergesidir (80). Çocuklarda serum hiyaluronik asit ve laminin düzeyinin karaciğerde fibrozis ile ilişkili olduğu ve hastalığın şiddetini yansıttığı gösterilmiştir (81). Ancak bu belirteçlerin çoğu tek başına hastalığın derecesini öngörmekte yetersizdir ve rutin uygulamada kullanılmayıp, genellikle çalışmalarda kullanılmaktadır (80).

Serum ALT ve AST düzeyinin yükselmesi; hepatosellüler nekroza bağlı olarak hücre içinden seruma geçmeleri şeklinde veya hücre hasarında membran geçirgenliğindeki artış kaynaklı görülebilir. ALT karaciğer ve daha az oranda da kas dokuda; AST ise karaciğer ve kas doku ile beraber böbrek, beyin, pankreas, akciğer

gibi birçok organ ve dokuda bulunmaktadır. Karaciğer yağlanmasında ALT düzeyindeki artış, AST artışına göre daha anlamlıdır (72). ALT düzeyi hafif yükselebilir veya normal değerlerin 10 katına kadar artış görülebilir (9,77). Serum ALT ve AST düzeyi ölçümü; maliyeti düşük ve kolay ve yüksekliği ileri tetkik açısından anlamlı olmakla beraber, hastalığın şiddetini saptamada, hepatosit hasarı ve fibrozisi dışlamada yetersizdir.

Obeziteye bağlı NAFLD tablosu, metabolik sendromda karşımıza çıkabileceğinden; serum trigliserid ve açlık insülin düzeyinde yükselme, HDL düzeyinde azalma gibi değişikliklerin karaciğer yağlanmasına eşlik edebileceği unutulmamalıdır (72).

Yapılan çalışmalarda, NAFLD'li çocuklarda karaciğer hasarının derecesinin arttıkça serum total bilirubin düzeyinin azaldığı saptanmıştır. Bilirubin karaciğer hasarına karşı koruyucu etkisi olduğu düşünülmekte, bu etki bilirubin antioksidan özellikte olmasına bağlanmakta fakat mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Bilirubin düzeyindeki her 0,1 mg/dl artışın NASH görülme ihtimalini %7.1 azalttığı gösterilmiştir (82). Ek olarak çocuk ve adolesan yaş grubunda, serum bilirubin düzeyi ile insülin direnci ve metabolik sendrom arasında zıt ilişki olduğu belirtilmektedir (83).

Obez çocuklarda, serum ürik asit düzeyindeki yüksekliğin NAFLD için tek başına önemli bir belirteç olduğu gösterilmiştir (84). Ayrıca, metabolik sendromda artmış insülin düzeyinin üratın böbrekten atılımını azalttığını ve obez çocuklarda artmış fruktoz alımı ile hiperürisemi ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (85).

b.Abdominal ultrasonografi:

Ultrasonografi, karaciğer yağlanmasını saptamada klinik pratikte en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemi olup; kullanımı güvenli, noninvazif, kolay ulaşılabilir ve maliyeti düşüktür (80).

Ultrasonografinin yağlanma ve fibrozisi göstermede etkinliğini araştıran çeşitli çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada, steatozu saptamada ultrasonografinin duyarlılığı %89, özgüllüğü %93; fibrozisi saptamada ise duyarlılığı %77, özgüllüğü %89 olarak bulunmuştur (86). Ultrasonografi, yağlanma ve

yağlanmanın derecesini göstermede oldukça kullanışlı olsa da; basit yağlanma ve NASH tablosu ayırımında yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle klinik şüphe durumunda diğer tetkiklerle bir arada yorumlanmalı ve gerekli görülürse ileri görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır.

Ultrasonografi ile karaciğerde yağ infiltrasyonu derecelendirilirken 3 farklı evre belirlenmiştir:

Hafif (Evre 1): Karaciğer ekojenitesinde minimal diffüz artış mevcut, diyaframa ve intrahepatik damar sınırlarının görünümü normaldir.

Orta (Evre 2): Karaciğer ekojenitesinde orta derecede artış mevcut, diyaframa ve intrahepatik damarların görünümünde hafif derecede bozulma vardır.

İleri (Evre 3): Ekojenitede belirgin bir artış mevcuttur. Karaciğerin sağ lob posterior segmentinin görülmesi zorlaşır, diyafragma ve intrahepatik damar yapılarının sınırları görülmez.

c. Manyetik rezonans görüntüleme:

MR Görüntüleme, obez çocuklarda NAFLD'yi gösterebilecek bir diğer yöntemdir. Karaciğer yağ içeriğindeki küçük değişimleri saptamada ultrasonografiden daha üstün olduğu gösterilmiştir (87). Burdan yola çıkarak yağlanmanın takibinde kullanılabileceği belirtilmektedir (87).

Maliyetinin yüksek olması, uygulama süresinin uzunluğu nedeniyle çocuk hasta uyumundaki problemler, klinik pratikteki kullanımını kısıtlamakta ve her hastada tercih edilmemektedir.

d. Bilgisayarlı tomografi:

BT, karaciğerde yağlanmayı göstermede, ultrasonografiye göre biraz daha spesifik bir görüntüleme yöntemi olsa da, yüksek iyonize radyasyon maruziyeti nedeniyle çocuk yaş grubunda rutinde kullanılmamaktadır (80,88). Diğer görüntüleme yöntemleri gibi bilgisayarlı tomografi de, fibrozis ve ilerlemiş klinik tablolarda yetersiz kalmaktadır (89).

e.Karaciğer biyopsisi ve histopatoloji:

NAFLD tanısında altın standart karaciğer biyopsisidir(90). Histopatolojik değerlendirme ile karaciğer hasarı, fibrozis varlığı, inflamasyon gösterilebilir ve basit hepatosteatoz ile NASH ayrımı yapılabilir. NAFLD, histopatolojik olarak hafif yağlanma ve inflamasyon tablosundan köprüleşmiş fibrozis ve siroza kadar ilerleyebilen geniş bir spektrumu kapsar (72).

Çocuk popülasyondaki NASH'nin histolojik bulguları erişkinlerden farklıdır (72). Çocuklarda portal-periportal inflamasyon ve fibrozis daha fazla iken, hepatositlerde balonlaşma, Mallory cisimleri, inflamasyon ve perisellüler fibrozis gibi lobuler değişiklikler daha nadir görülmektedir (9,72,74). Çocuklar ve erişkinler arasındaki bu farkın patofizyolojisi tam açıklanamamakla beraber; periportal harabiyetin karaciğer harabiyetinin erken bir bulgusu olabileceği veya genç karaciğerin iyileşme mekanizmalarının farklı olabileceği gibi farklı hipotezler öne sürülmüştür (72).

Girişimsel bir işlem olması nedeniyle karaciğer biyopsisi, her hastada kullanıma uygun değildir. NAFLD tanısında karaciğer biyopsisi endikasyonları; kuvvetli aile öyküsüne sahip olmak, 10 yaşından küçük olmak, fizik muayene ile hepatosplenomegali saptanması ve anormal transaminaz yüksekliğinin eşlik etmesi, şiddetli insülin direnci görülmesi, şiddetli ya da ilerleyici karaciğer hastalığı bulgularının olması, otoantikör saptanması olarak belirlenmiştir (72).

Karaciğer biyopsisi ile elde edilen bulgular, karaciğerin tümünü temsil etmeyebileceğinden, histopatoloji sonuçları her zaman diğer klinik bulgularla bir arada değerlendirilmelidir.

2.7.3.1.5.NAFLD klinik seyri ve prognoz:

Basit steatozun seyri benign ve yavaş olup, mortaliteyi etkilemez. Steatohepatit ya da ilerlemiş fibrozis kötü prognoz açısından daha anlamlıdır. NAFLD ile ilgili yapılan 5 ayrı çalışmayı kapsayan bir seride hastalar 3,5-11 yıl arası izlenmiş, hastaların %28'inde hastalığın ilerlediği, %59'unda aynı kaldığı ve %13'ünde iyileşme olduğu saptanmıştır (90). ALT yüksekliği, siroz ve fibrozisnin en sık nedeninin NASH olduğu belirtilmektedir (78). Hangi hastada NASH tablosu

gelişeceğini tahmin etmek zordur. Erişkin çalışmalarında; VKİ'nin 28 kg/m² üzerinde olması, AST/ALT oranının 0,8 üzerinde olması, diyabet, hipertansiyon, yüksek HOMA-IR, hipertrigliseridemi, yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı ve GGT, alfa2-makroglobulin, apolipoprotein A1, total bilirubin, trombosit sayısı, albumin düzeyi gibi risk faktörlerinin karaciğerde fibrozis ve siroz gelişimi için etkisi gösterilmiştir (71,78). NASH tablosu, fibrozise ve siroza ilerleyebilmekte ve hepatoselüler karsinom riskini önemli oranda artırmaktadır (91).

Fibrozis gelişimi izole steatozda çok nadirken, retrospektif çalışmalarda NASH tablosu olan hastaların 1/3'ünde fibrozis saptanmıştır (78). Çocuklarda fibrozisin erken saptanması, erişkin morbidite ve mortaliteyi azaltmak açısından önem taşımaktadır.

Steatohepatitin ilerlemesiyle çocukluk çağında veya genç erişkin dönemde karaciğer yetmezliği ve siroz gelişebilir (72). Çocuklarda tedbir alınmadığında ve ek komorbiditeler eşlik ettiğinde, siroz için artmış risk söz konusu olduğu belirtilmektedir (90). Ayrıca NASH sonucu gelişen siroz için karaciğer transplantasyonu yapılan bazı hastalarda steatoz, steatohepatit ve sirozun tekrarlayabildiği görülmüştür (90). Ek olarak, çocukluk çağında ortaya çıkan NAFLD erişkin dönemde hepatoselüler karsinom riskini artırmaktadır (80).

NAFLD, kardiyovasküler hastalıklar için tek başına bir risk faktörüdür. Steatozun artmış karotis arter intima-media kalınlığı ve karotis plaklarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Karaciğerde artmış yağlanma aynı zamanda artmış insülin direnciyle yakın ilişkilidir (78).

2.7.3.1.6.Çocuklarda NAFLD yönetimi ve tedavi:

Obezite ve obeziteye bağlı diğer komorbiditeler NAFLD için en önemli risk faktörleri olduğundan, NAFLD gelişimini önlemede ve tedavisinde ilk basamak yaşam tarzı değişiklikleridir. Tedavide; hem diyet, fiziksel egzersiz ve yaşam tarzı değişiklikleriyle insülin direnci ve hiperinsülinemiyi önlemek ve viseral yağlanmayı azaltmak, hem de lipotoksitenin yol açtığı karaciğer hasarını önlemek amaçlanır (78).

Çocuklarda uygun ve dengeli bir diyetle yemek sonrası insülin salınımını azaltmak, artmış fiziksel egzersizle de insülin direncini düşürmek amaçlanır. Uygulanacak diyet büyüme ve gelişme için ihtiyaç duyulan nitelik ve miktarda olmalı; doymuş yağ, fruktoz ve glisemik indeksi fazla olan gıdalardan fakir, protein ve lif açısından zengin olmalıdır (72). Diyetin içeriğinde doymuş yağlar yerinde özellikle omega-3 açısından zengin yağlar tercih edilmelidir. Diyetle alınan mısır şurubu, meyve suyu ve çeşitli tatlandırıcıların bir bileşeni olan fruktozun alımı da sınırlanmalıdır. Fruktoz, karaciğerde metabolize olarak lipogenez yoluna girer, trigliserid sentezinde ve karaciğer yağlanmasında artışa yol açar. Erişkinlerde özellikle yağdan zengin diyetle birlikte alınan fruktozun, NAFLD riskinde ve fibrozise gidişte artışa yol açtığı gösterilmiştir (92).

Yapılan çalışmalarda, %5-10 kilo kaybının ALT düzeylerinin normale dönmesini sağladığı, %9 kilo kaybının steatozda anlamlı düzelme sağladığı, inflamasyonu bir miktar azalttığı fakat fibrozis üzerinde etkisinin olmadığı gösterilmiştir (93,94). Danimarka'da, hepatosteatoz ve insülin direnci olan 117 obez çocuğa 10 haftalık diyet ve günlük 1 saat egzersiz programı uygulanarak yapılan bir çalışmada, çocuklar program sonrası 12. ayda tekrar değerlendirilmiş ve özellikle tekrar kilo almayan çocuklarda hepatosteatoz, transaminaz yüksekliği ve insülin direncinin anlamlı olarak düzeldiği gösterilmiştir (95).

NAFLD'nin farmakolojik tedavisinde obezite ve insülin direnci, dislipidemi gibi komorbiditelerin kontrol altına alınması amaçlanır. Vitamin E, ursodeokolik asit, metformin ve lipid düşürücü ajanlar tedavide kullanılan ilaçlardır. Ancak farmakolojik tedavinin çocuklardaki etkinliği tartışmalıdır. Nobili ve arkadaşları tarafından, NAFLD veya NASH varlığı biyopsiyle doğrulanmış olan 57 obez ve fazla tartı çocukla yapılan 24 aylık bir çalışmada; metformin kullanımının steatozisi azaltmada, transaminazları düşürmede ve karaciğer hastalığı üzerinde yaşam tarzı değişikliklerine göre üstünlüğü saptanmamıştır (96). Metforminin transaminazları düşürmede, steatozu azaltmada etkili olduğunu veya etkinliğinin kilo kaybına bağlı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (72). Bir başka grup çalışmada, vitamin E'nin ALT düzeylerinin normale dönmesini sağladığı ve steatozda gerilemeye yol açtığı gösterilmiştir (72). Ek olarak karaciğer hasarı ve oksidatif stresi azaltmaya

yönelik moleküller özellikle ilerlemiş durumlarda kullanılabilir. Fakat çocuk yaş grubunda kullanımları için kesin öneriler veya kılavuzlar bulunmamaktadır. Son zamanlarda probiyotiklerin NAFLD üzerinde olumlu etkileri gösterilmişse de henüz rutin kullanımda değildir.

2.7.3.2.Safra kesesi ile ilgili komplikasyonlar:

Obez çocuklarda, kolesistit ve safra taşı oluşumu riski artmıştır (60). Obezite, biliyer kolesterol sekresyonunu arttırarak safra taşı oluşumuna yol açmaktadır. Safra taşı, lokal bir inflamasyona yol açmakta ve kronikleşirse safra kesesi kanseri riskini artırmaktadır (20).

2.7.3.3.Özofagus ile ilgili komplikasyonlar:

Obeziteye bağlı olarak artmış abdominal basınç ve ösofageal sfinkter fonksiyonun azalması gastro-özofageal reflüye yol açabilmektedir. Reflü nedeniyle oluşan kronik inflamasyon durumunun, Barret özofagus ve özofagus karsinomuna yol açtığı gösterilmiştir (20).

2.7.4.Ortopedik Komplikasyonlar

Obez çocuklarda vücut ağırlığının yol açtığı mekanik travma, eklemler üzerindeki artmış yük ve artmış adipositeye bağlı salınan inflamatuvar sitokinlerin sinoviya ve kaslarda yol açtığı hasar kas-iskelet sistemi sorunlarına yol açmaktadır (20). Femur başı epifiz kayması, osteoartrit, spinal komplikasyonlar, Blount Hastalığı ve artmış fraktür riski obeziteye bağlı olarak çocukluk çağında gelişebilen başlıca komplikasyonlardır (97).

2.7.5.Solunum Sistemi ile İlgili Komplikasyonlar

Obeziteye bağlı başlıca solunumsal komplikasyonlar; obstrüktif uyku apnesi, reaktif havayolu ve artmış pulmoner emboli riskidir. Uyku apnesi, üst solunum yolları ve hipofarenkste yağ dokunun birikerek ventilasyonu etkilemesinden kaynaklanmaktadır. Bronşial ve peribronşial yağ dokudan salınan inflamatuvar adipokinlerin etkisiyle mukoza ve submukozada oluşan inflamasyon ise reaktif

havayolu hastalıklarına neden olmaktadır. Mobilitesi sınırlanmış morbid obez hastalarda ise pulmoner emboli riski daha fazladır (20).

2.7.6.Renal Komplikasyonlar

Çocuk ve adolesanlarda obeziteye bağlı olarak, glomerular filtrasyon hızında artış, proteinüri ve fokal segmental glomeruloskleroz gelişebilir. Obeziteye bağlı olarak gelişen glomerulopati, idiopatik fokal segmental glomerulosklerozdan daha farklıdır ve renal yetmezliğe yol açabilir. Obezite ilişkili glomerulopatinin patogenezi tam açıklanamamakla beraber hiperinsülinemi, artmış IGF-1 düzeyleri, hiperleptinemi, hiperlipidemi ve artmış sitokin salınımı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (60).

2.7.7.Psödötümör Serebri

Psödötümör serebri, obez çocuklarda yaşla prevalansı artan bir komplikasyon olarak karşımıza çıkar. Obezite nedeniyle artan intraabdominal basınca bağlı intratorasik ve santral venöz basıncın da arttığı ve bu durumun intrakranial basıncın yükselmesine yol açtığı düşünülmektedir (60).

2.7.8.Psikolojik Bozukluklar

Çocukluk çağında obezite; anksiyete, depresyon ve özgüven eksikliği gibi psikolojik sorunlara yol açabilmektedir. Obez çocukların, obez olmayanlara göre artmış depresyon ve özgüven eksikliği riski taşıdığı gösterilmiştir (98). Psikolojik sorunlar değerlendirilirken, obeziteyle neden sonuç ilişkisi doğru bir şekilde ele alınmalıdır.

2.7.9.Obezite ile İlgili Maligniteler

Obezitenin meme, kolon, endometrium, özofagus, karaciğer, böbrek ve prostat kanseri gibi malignitelerin görülme riskinde artışa yol açtığı bilinmektedir. Kronik olarak inflamatuvar adipokin maruziyeti, artmış büyüme faktörlerinin etkisi ve yağ dokudan salınan adipokinlerin yol açtığı inflamasyonu artıran çevresel faktörlerin malignite riskindeki bu artıştan sorumlu olduğu düşünülmektedir (20).

2.8.ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTE TEDAVİSİ

Obeziteye yaklaşımda çocuk ve adolesanlarda kullanılan yöntemler; diyet, egzersiz, davranış tedavisi, farmakolojik ajanlar ve cerrahidir. Tedavide temel prensip; çok yönlü bir yaklaşımla hastanın uygun vücut ağırlığına ulaşması, bunu uzun dönemde koruyabilmesi ve kazanılan olumlu davranışların kalıcı olmasıdır. Tedavinin başarısı için ekip çalışması gerekir ve bu ekip hekim, hemşire, diyetisyen, klinik psikolog, aile ve öğretmenden oluşmalıdır.

Çocuklarda psikolojik, entelektüel gelişimin tamamlanmamış olması ve akranlarının etkilerine daha açık olmaları tedaviyi güçleştirmekte, aile ve okul temelli yaklaşımı gerekli kılmaktadır. Aile temelli yaklaşım, ebeveyn desteği ve gerekli ev ortamının sağlanmasını; okul temelli yaklaşım ise okul ortamında doğru beslenme koşullarının sağlanması ve özendirilmesini kapsamaktadır (5).

2.8.1.Diyet ve Beslenmenin Düzenlenmesi

Obezite tedavisinde, beslenme düzenlenirken enerji alımını azaltmak ve diyet kalitesini artırmak amaçlanır. Diyet belirlenmesinde çok yönlü yaklaşım esastır ve yaş, büyüme hızı, çevresel ve psikososyal faktörler hesaba katılarak bireysel planlama yapılmalıdır. Uygun bir diyetin yanı sıra, diyetisyen tarafından aileye verilecek beslenme eğitimi de tedavinin önemli unsurlarındandır. Yanlış yeme alışkanlıklarının düzeltilmesi için, hızlı yemek yeme davranışının bırakılması ve gece yatmadan önce yüksek kalorili besinlerin alımının önüne geçilmesi önerilmelidir. Aileler; hazır gıdalardan uzak durulması, yüksek karbonhidrat içerikli öğünler yerine protein, karbonhidrat ve doymamış yağ açısından dengeli, bol lifli öğünler hazırlanması konusunda bilgilendirilmelidir.

Beslenme düzenlenirken; büyüme ve gelişmeyi olumsuz etkilemeyecek, vücut ağırlığında artma olmaksızın boy uzamasının sürdürülmesi ve günlük enerji ihtiyacını karşılayacak nitelik ve miktarlar belirlenmelidir. Özellikle küçük yaşlarda, porsiyon kavramının aileye anlatılarak öğünlerde uygun porsiyon dışına çıkılmaması ve hazır içecekler, hazır meyve suları, yüksek kalorili sağlıksız atıştırmalıkların diyetten uzaklaştırılması yeterli görülmektedir (4).

Alınan toplam kalorinin %55-60'ı tokluk hissini devam ettirmeye yardımcı liften zengin kompleks karbonhidratlardan, %15'i proteinlerden, %25-30'u ise yağlardan oluşmalıdır.

2.8.2.Egzersiz

Hem erişkinlerde hem de çocukluk çağında obeziteye yaklaşımda, tedavinin başarılı olması için diyet ve fiziksel egzersizin birlikte uygulanması önerilmektedir (4). Diyetle birleştirilen ve düzenli uygulanan uygun bir egzersiz; glukoz toleransı ve insülin direncinde düzelmeye, HDL kolesterolde yükselmeye, trigliserid düzeylerinde düşmeye, sistolik ve diastolik kan basınçlarında düzelmeye, steatozda azalma sağlamaktadır. Egzersiz ile lipoliz uyarılır, enerji kullanımı ve metabolizma hızı artarken, negatif kalori dengesi sağlanır.

DSÖ tarafından çocuklar için günlük 60 dakika fiziksel olarak aktif zaman geçirilmesi önerilmektedir (1). Egzersizin haftada en az 3 kez, 30 dakika süresince yapılması, egzersiz süresi ve yoğunluğunun yavaş yavaş artırılması önerilmektedir (100). Aktivitenin artırılması ve egzersiz; hem obeziteyi önlemede, hem de obezite tedavisinde önem taşımaktadır. Ancak oyun çocuklarının zamanlarını geçirebileceği yeterli güvenlik ve donanıma sahip oyun parklarının yetersizliği, güvenlik kaygıları nedeniyle ulaşım için yürümek yerine okul servisi veya özel araçların yaygın kullanımı, okullarda spor aktivitelerine ayrılan sürenin kısıtlı olması, çocukların gerçek oyunlar yerine sanal oyunları daha eğlenceli bulması çocukların fiziksel aktivite ve egzersiz potansiyellerini azaltmaktadır.

2.8.3.Davranış Tedavisi

Davranışsal yaklaşımlar, obez çocukların beslenme alışkanlıklarında, düşünme şekillerinde ve aktivite durumlarında olumlu değişim meydana getirmeyi amaçlamaktadır. Uygulanan tedavilere hastanın uyumunun artırılması ve kazanılan olumlu davranışların uzun süre devamını sağlamak hedeflenir (99). Kişinin kendi gözlemi ile farkındalıklarını geliştirmesi ve öz disiplin oluşması temeline dayanır.

2.8.4.Farmakolojik Ajanlar

Obezitede farmakolojik ajanların kullanımı ile ilgili erişkinler üzerinde yapılan çalışmalar fazlacadır fakat çocuklarda obezite tedavisinde ilaç kullanımı tartışmalı bir konudur. Sekonder bir nedene bağlı olmayan çocukluk çağı obezitesinde medikal ajanların kullanımı, obeziteye bağlı ciddi komplikasyonların varlığında önerilmektedir (5). Hipotalamik obezitede oktreotid, obeziteye bağlı insülin direnci ve hiperinsülinemide metformin, konjenital leptin eksikliğinde leptin ve bir lipaz enzim inhibitörü olan orlistat çocuk ve adolesanlarda kullanılabilen başlıca ilaçlardır.

İnsülin duyarlılığını arttırıcı bir ilaç olan metforminin, 10 yaşından büyük çocuklarda 6 ay süre ile 0,5 ile 1,5 g/gün olarak bölünmüş dozlarda kullanımı önerilmektedir. Metformine bağlı gastrointestinal sistem yan etkileri ve laktik asidoz riski bildirilmiştir.

12 yaş ve üzeri obez çocuklarda kullanılan, FDA onaylı bir lipaz inhibitörü olan orlistat; yemeklerle alınan yağın üçte birinin emilimini engeller. Orlistat da gastrointestinal yan etkilere ve yağda çözünen vitaminlerin emiliminde bozulmaya yol açabilir. Kullanımı boyunca D vitamini düzeyi takibi ve multivitamin takviyesi önerilmektedir.

Hipotalamik obezitede kullanılan oktreotid bir somatostatin analogudur ve kullanımında gastrointestinal yan etkiler görülebilir.

2.8.5.Cerrahi Tedavi

Erişkinlerde diğer tedavilerin etkisiz kaldığı morbid obezitede ve ileri komplikasyonların görüldüğü hastalarda uygulanmakta olan cerrahi tedavi yöntemleri, adolesanlarda ileri bir tedavi yaklaşımı olarak nadiren uygulanmaktadır. Puberte evresinin Tanner 4-5 olması, nihai boyuna yaklaşmış olması, VKİ'nin 40 üzerinde veya 35-40 arasında olup vücut ağırlığında azalma ile önlenebilecek komplikasyonların olması gibi kriterleri karşılayan hastalarda tedavi yöntemi olarak başvurulabilir. Gastrik by-pass ve gastroplasti uygulamaları yüksek komplikasyon riski taşımaktadır ve uygulama kararı çok iyi düşünülerek verilmelidir (5).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza, Şubat 2015 – Şubat 2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi çocuk endokrinoloji polikliniklerine başvuran 6-18 yaş arası 208 hasta dahil edildi. Ultrasonografi ile hepatosteatoz saptanan 94 obez olgu ve benzer yaş aralığı ve cinsiyet dağılımına sahip hepatosteatoz saptanmayan 114 obez olgunun verileri retrospektif olarak değerlendirildi. VKİ'nin yaşa ve cinsiyete göre 95. persentil altında olması, ekzojen olmayan obezite varlığı, kortikosteroid veya metformin tedavisi almak ve ekzojen tiroid hormonu kullanıyor olmak çalışmaya dahil edilmeme kriterleri olarak kabul edildi.

Araştırmaya katılan çocukların antropometrik 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 hastanemizin veri tabanına kaydedilmiş fizik muayene bulgularından elde edildi. VKİ, DSÖ'nün geliştirmiş olduğu formüle göre hesaplandı (12). VKİ 95. persentil ve üzerinde olan olgular obez olarak kabul edilip; boy ve ağırlık standart deviasyon skorları (SDS) ile VKİ SDS'leri hesaplandı. Boy, ağırlık, VKİ persentilleri ve SDS değerleri ülkemiz çocukları referans aralıklarına göre değerlendirildi (2). Olguların pubertal durumları; kızlarda meme gelişimi, pubik ve aksiler kıllanma ile, erkeklerde ise penis boyu, testis hacmi, pubik ve aksiler kıllanmaya bakılarak Tanner evrelemesine göre değerlendirildi.

Olguların labaratuvar bulgularına hastanemizin veri tabanından ulaşıldı. Açlık glukozu, açlık insülin, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, kolesterol, ürik asit, total bilirubin, ALT, BUN, TSH, serbest T4 düzeyleri kaydedildi. İnsülin direnci, homeostasis model assesment (HOMA-IR) skoru parametrelerine göre değerlendirildi. HOMA-IR için, Kurtoğlu ve arkadaşları tarafından belirlenen prepubertal ve pubertal referans değerleri kullanıldı (100). Lipid profili değerlendirilirken kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid için yaşa ve cinsiyete göre 95. persentil üzerindeki değerler yüksek; HDL kolesterol için ise 5. persentil altındaki değerler düşük kabul edildi (101). Trigliserid/HDL kolesterol oranı kullanılarak olguların aterojenik endeks değerleri hesaplandı. Bazı ölçümlerin

değerlendirilmesinde kullanılan referans değer aralıklarının bulunduğu tablo ekler kısmında gösterilmiştir (Ek 2). Ultrasonografi incelemesinde; tecrübeli radyologlar tarafından yapılan abdominal ultrasonografi inceleme bulguları, hepatosteatoz yönünden retrospektif olarak analiz edildi. Gri skala ultrasonografi incelemesi Toshiba Aplio 500 (Toshiba, Tokyo, Japonya) ile 3.3-5 mHz konveks prob ve 7.5-15 mHz lineer prob kullanılarak yapıldı. Abdominal incelemeler rutin olarak az 8 saatlik açlığı takiben yapıldı. Hepatosteatoz evrelemesi görsel olarak; karaciğer eko artışı, ekosu artmış yağlı karaciğerde intrahepatik vena porta dallarının duvar yapısının, safra kesesi duvarının ve komşu diafragma ekosunun net seçilip seçilmemesine göre yapıldı. Evre1; karaciğer parankiminde hafif ekojenite artışı, evre2; parankim ekosunda daha da artış ve vena porta dallarının duvar yapısının zor seçilmesi ya da seçilememesi ve evre3; parankim ekosunda ileri derecede artış ve diyafragma ekosunun seçilememesi ile yapıldı.

Çalışmamız için gerekli onay SBÜ Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu'ndan (Ek 1) alındı. (karar no:67)

Analizler için SPSS for Windows version 21.0 istatistik paket programı kullanıldı. Analizlerde verilerin tanımlayıcı analizleri, kategorik değişkenler için sayı ve yüzdeler, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma olarak sunuldu. Verilerin normal dağılıma uygunluğu normalite testleri (Kolmogorov-Simirnov, Skewness-Kurtosis), değişim katsayısı ve histogram grafiklerinin incelenmesiyle değerlendirildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Bağımsız iki grubun sürekli değişkenlerinin karşılaştırılmasında normal dağılım koşullarının sağlanabildiği durumlarda bağımsız gruplar t testi, normal dağılım koşullarının sağlanamadığı durumlarda Mann Whitney U testi uygulandı. Normal dağılmayan iki sürekli değişken arasındaki ilişkinin belirlenmesi için Spearman korelasyon analizi yapıldı. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde ve çalışmalarda belirlenen olası faktörler kullanılarak hepatosteatoz varlığını-yokluğunu öngörmedeki bağımsız prediktörler logistik regresyon analizi kullanılarak incelendi. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı olarak yorumlandı. (Analizlerde istatistiksel anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak alındı.)

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 6-18 yaş arasındaki 208 obez çocuk ve adolesanın %50,5'i (n:105) erkek, % 49,5'i (n:103) ise kız çocuk idi. Olguların genel özellikleri, antropometrik ölçümleri, biyokimyasal ve hormonal parametreleri Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5: Çalışma popülasyonunun genel özellikleri

	n	Ortalama	Standart sapma
Desimal yaş (yıl)	208	11,6	2,8
Yaş (ay)	208	139,2	34,0
Ağırlık (kg)	208	69,7	21,7
Ağırlık SDS	208	2,7	0,9
Boy (cm)	208	151,7	15,1
Boy SDS	208	0,8	1,2
VKİ (kg/m²)	208	29,5	4,6
VKİ SDS	208	2,6	0,6
VKİ %	208	98,9	1,3
Açlık insülin (µIU/ml)	208	15,3	8,4
Açlık glukoz (mg/dl)	208	89,1	7,8
HOMA-IR	208	3,4	2,0
LDL (mg/dl)	207	105,1	27,5
HDL (mg/dl)	207	44,7	9,4
Trigliserid (mg/dl)	208	114,3	54,0
Kolesterol (mg/dl)	208	172,5	32,1
Ürik asit (mg/dl)	177	5,2	1,3
Total bilirubin (mg/dl)	159	0,5	0,3
ALT (IU/L)	207	28,1	24,5
BUN (mg/dl)	205	10,3	2,2
TSH (mIU/L)	208	2,4	1,2
Serbest T4 (ng/dl)	208	1,0	0,1

Obez çocukların %45'inde (n:94) ultrasonografi ile hepatosteatoz saptanırken, %55'inde (n:114) hepatosteatoz saptanmadı. Hepatosteatozu olan obez çocukların %67'si (n:63) erkek, % 33'ü (n:31) kız iken, hepatosteatozu olmayan

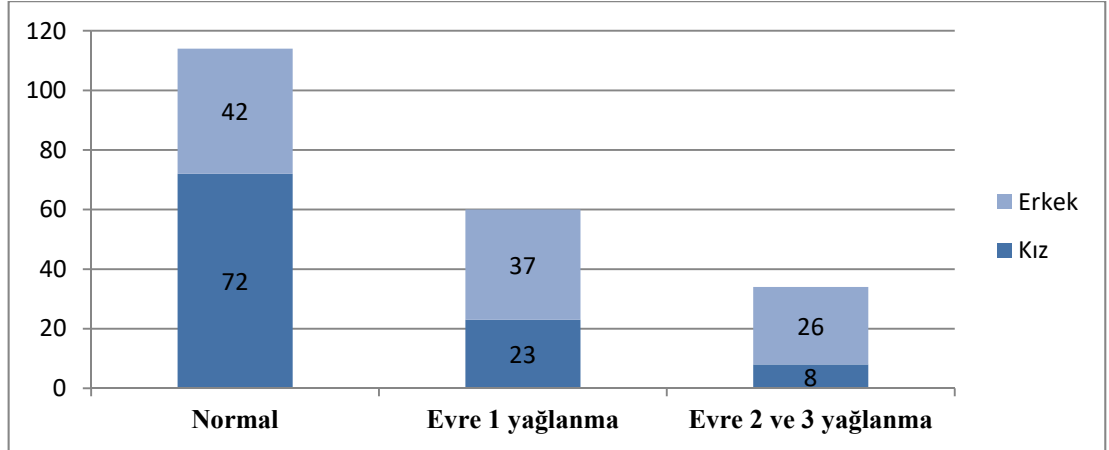
obez çocukların ise %36,8'i (n:42) erkek, %63,2'si (n:72) kız çocuk idi. Cinsiyete göre hepatosteatoz sıklığına bakıldığında; erkek çocuklarda hepatosteatoz varlığı kız çocuklarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). (Tablo 6) Çalışmada yer alan obez kız çocukların %30,1'inde (n:31), erkek çocukların % 60'ında (n:63) hepatosteatoz saptandı. Hepatosteatoz derecesinin cinsiyete göre dağılımı Grafik 1'de gösterilmiştir.

Tablo 6: Hepatosteatozu olan ve olmayan obez çocuklarda cinsiyet dağılımı

	HS var		HS yok		Toplam		p*
	n	%**	n	%**	n	%**	
Kız	31	30,1	72	69,9	103	49,5	<0,001
Erkek	63	60	42	40	105	50,5	

*Pearson Ki-Kare ** Satır Yüzdesi

(HS: hepatosteatoz)



Grafik 1: Hepatosteatoz derecesinin cinsiyete göre dağılımı

Çalışmadaki tüm obez çocukların desimal yaş ortalaması $11,5\pm 2,8$ idi. Hepatosteatozu olan obez çocukların desimal yaş ortalaması, hepatosteatozu olmayanlara göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$). Hepatosteatozu olan obez

çocukların desimal yaş ortalaması 12,6±2,6 iken, hepatosteatozu olmayan grupta ortalama desimal yaş 10,8±2,7 idi.

Hepatosteatoz saptanan grubun vücut ağırlığı ortalaması hepatosteatoz saptanmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). Hepatosteatozu olan obez çocukların vücut ağırlığı ortalaması 78,8±22,1 kg iken, hepatosteatozu olmayan obez çocukları 62,1±18,2 kg idi. VKİ, VKİ SDS ve VKİ persentil değerlerinin ortalaması da hepatosteatozu olan çocuklarda, olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,001$, $p=0,028$, $p=0,025$). VKİ değeri; hepatosteatoz olan çocuklarda ortalama 31,3±4,5 kg/m², hepatosteatoz olmayan grupta ise ortalama 27,9±4,1 kg/m² idi. Vücut ağırlığı SDS değerinde ise her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,085$). Hepatosteatozu olan ve olmayan grup arasında boy açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p<0,001$), boy SDS değerinde anlamlı fark yoktu ($p=0,824$). (Tablo 7)

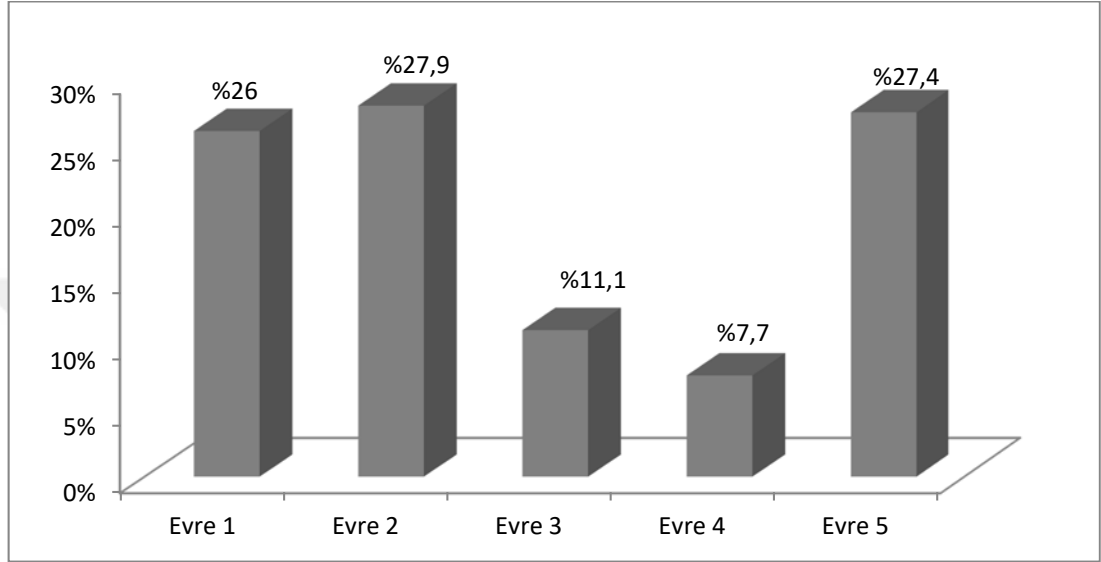
Tablo 7: Hepatostetatozu olan ve olmayan obez çocukların antropometrik özellikleri

	Toplam			HS var			HS yok			p*
	n	Ortalama	SS	n	Ortalama	SS	n	Ortalama	SS	
Desimal Yaş	208	11,5	2,8	94	12,4	2,6	114	10,8	2,7	<0,001
Ağırlık	208	69,6	21,7	94	78,8	22,1	114	62,1	18,2	<0,001
Ağırlık SDS	208	2,7	0,8	94	2,8	0,9	114	2,6	0,8	0,085
VKİ	208	29,4	4,6	94	31,3	4,5	114	27,9	4,1	<0,001
VKİ SDS	208	2,5	0,5	94	2,6	0,5	114	2,5	0,5	0,028
VKİ Persentil	208	98,8	1,2	94	99,1	1,1	114	98,7	1,3	0,025
Boy	208	151,7	15	94	157	14,5	114	147,3	14,1	<0,001
Boy SDS	208	0,7	1,2	94	0,7	1,3	114	0,7	1,1	0,824

*Bağımsız gruplar t testi uygulandı

Çalışmamıza dahil edilen obez çocuk ve adolesanların puberte bulguları Tanner evreleme sistemine göre değerlendirildi. Hasta dosyalarından elde edilen fizik muayene bulgularına göre, çocukların %26'sı (n:54) Tanner evre 1, %27,9'u (n:58) Tanner evre 2, %11,1'i (n:23) Tanner evre 3, %7,7'si (n:16) Tanner evre 4 ve %27,4'ü (n:57) Tanner evre 5'ti. (Grafik 2) Puberte evresi 1 olan grubu prepubertal

dönem, puberte evresi 2, 3, 4 ve 5 olan grubu ise pubertal dönem olarak kabul edersek; tüm popülasyonumuzun %26'sı (n:54) prepubertal, %74'ü (n:154) ise pubertal dönemdedi.



Grafik 2: Obez çocuk ve adolesanların puberte evresine göre dağılımı

Hepatosteatoz saptanan ve saptanmayan obez çocukların puberte evreleri karşılaştırıldığında, prepubertal dönemde hepatosteatoz varlığı anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,019$). Prepubertal dönemdeki 17 (%31,5) çocukta hepatosteatoz varken, 37 (%68,5) çocukta hepatosteatoz yoktu. Pubertal dönemdeki çocuklarda hepatosteatoz varlığı ise eşit yüzdelerdedi; 77 (%50) çocukta hepatostetoz mevcutken, 77 (%50) çocukta mevcut değildi. (Tablo 8)

Tablo 8: Hepatostetatozu olan ve olmayan obez çocuklarda prepubertal ve postpubertal dönemin karşılaştırılması

	HS var		HS yok		Toplam		p*
	n	%**	n	%**	n	%**	
Prepubertal dönem	17	31,5	37	68,5	54	26	0,019
Pubertal dönem	77	50	77	50	154	74	

*Pearson Ki-Kare ** Satır Yüzdesi

Hepatosteatozu olan obez çocukların açlık insülin değeri, olmayan çocuklara göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,001$). Hepatosteatozu olan çocukların açlık insülin değerlerinin ortalaması $17,5\pm 9,2$ $\mu\text{IU/ml}$ iken, hepatosteatozu olmayan obez çocuklarındaki ortalama $12,1\pm 5,6$ $\mu\text{IU/ml}$ idi. Hepatosteatozu olan ve olmayan grupta HOMA-IR değerleri arasında anlamlı farklılık mevcut idi ($p<0,001$). HOMA-IR, hepatosteatozu olan grupta anlamlı olarak daha yüksekti. Hepatosteatozu olan obez çocukların ortalama HOMA-IR değeri $3,9\pm 3,6$ iken, hepatosteatozu olmayan obez çocuklarındaki ortalama $2,6\pm 2,3$ 'tü. Her iki grubun açlık glukoz değerleri karşılaştırıldığında ise anlamlı fark saptanmadı ($p=0,27$). (Tablo 9)

Hepatosteatozu olan ve olmayan obez çocuklarda insülin direnci varlığı karşılaştırıldığında; insülin direnci olan grupta, hepatosteatoz anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,032$). İnsülin direnci olan 37 (%56,1) çocukta hepatosteatoz saptanırken, 29 (%43,9) çocukta hepatosteatoz saptanmadı. İnsülin direnci olmayan 57 obez çocukta (%40,1) hepatosteatoz mevcutken, 85 obez çocukta (%59,9) hepatosteatoz mevcut değildi. (Tablo 10)

Tablo 9: Hepatosteatozu olan ve olmayan obez çocuklarda açlık glukoz, açlık insülin ve HOMA-IR değerlerinin karşılaştırılması

	Toplam		HS var		HS yok		p*
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Açlık insülin	15,3	8,3	17,5	9,2	12,1	5,6	<0,001**
Açlık glukoz	89,1	7,8	89,8	8,1	88,5	6,9	0,27*
HOMA-IR	3,4	1,9	3,9	3,6	2,6	2,3	<0,001**

*Bağımsız gruplar t testi uygulandı

Tablo 10: İnsülin direnci olan ve olmayan obez çocuklarda hepatostetatoz varlığının karşılaştırılması

	HS var		HS yok		Toplam		p*
	n	%**	n	%**	n	%**	
İnsülin direnci var	37	56,1	29	43,9	66	31,7	0,032
İnsülin direnci yok	57	40,1	85	59,9	142	68,3	

*Pearson Ki-Kare ** Satır Yüzdesi

Hepatosteatozu olmayan obez çocukların HDL kolesterol değeri, olan çocuklara göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$). Hepatosteatozu olan çocukların HDL kolesterol değerlerinin ortalaması $40,9\pm 8$ mg/dl iken, hepatosteatozu olmayan obez çocukları $47,4\pm 9,6$ mg/dl idi. Her iki grubun LDL kolesterol ve kolesterol değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,41$, $p=0,49$). Hepatosteatozu olan obez çocuklarda trigliserid değeri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,005$). Trigliserid/HDL kolesterol oranı (aterojenik endeks) karşılaştırıldığında da hepatosteatozu olan obez çocuklarda anlamlı yükseklik saptandı ($p<0,001$). Hepatosteatozu olan çocukların trigliserid/HDL kolesterol oranı ortalaması $3,2\pm 1,8$ iken, hepatosteatozu olmayan obez çocukları $2,2\pm 1,1$ idi. Her iki grubun kolesterol/HDL kolesterol değerleri karşılaştırıldığında da hepatosteatozu olan grupta anlamlı yükseklik görüldü ($p=0,02$). (Tablo 11)

Tablo 11: Hepatostetatozu olan ve olmayan obez çocuklarda serum lipid profilinin karşılaştırılması

	Toplam		HS var		HS yok		p*
	<u>Ortalama</u> a	<u>SS</u>	<u>Ortalama</u>	<u>SS</u>	<u>Ortalama</u>	<u>SS</u>	
Kolesterol	172,4	32	168,6	30	172,9	34,2	0,49**
LDL-K	105,1	27,4	102,8	25,2	105,8	29,6	0,41**
HDL-K	44,7	9,3	40,9	8	47,4	9,6	<0,001*
Trigliserid	114,3	54	124,2	54,9	99,6	43,7	0,005**
Trigliserid/HDL-K	2,7	1,6	3,2	1,8	2,2	1,1	<0,001**
Kolesterol/HDL-K	3,9	0,9	4,2	1,1	3,7	0,8	0,02**

*Bağımsız gruplar testi uygulandı **Mann Whitney-u testi uygulandı

Çalışmaya dahil edilen 208 olgunun 177'sinin serum ürik asit değerlerine ulaşıldı. Hepatosteatozu olan ve olmayan obez çocuklarda serum ürik asit değerleri arasında da anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$). Hepatosteatozu olan obez çocukların ürik asit ortalaması $5,8\pm1,5$ mg/dl; hepatosteatozu olmayan obez çocukların ortalama ürik asit değeri ise $4,7\pm0,8$ mg/dl idi. Ürik asit değerleri hepatosteatozu olan grupta anlamlı olarak yüksek saptandı. Her iki grubun total bilirubin düzeyleri ve BUN değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,58$, $p=0,44$). (Tablo 12)

Tablo 12: Hepatostetatozu olan ve olmayan obez çocuklarda ürik asit, bilirubin, BUN ve ALT değerlerinin karşılaştırılması

	Toplam		HS var		HS yok		p*
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Ürik Asit	5,2	1,3	5,8	1,5	4,7	0,8	<0,001**
Total bilirubin	0,5	0,5	0,5	0,2	0,4	0,2	0,58**
BUN	10,2	2,2	10,3	2,2	10,1	2,2	0,44**
ALT	28,1	24,5	39,6	35	19,5	10,6	<0,001**

*Bağımsız gruplar t testi uygulandı

Hepatosteatozu olan ve olmayan obez çocuklarda serum ALT değerleri karşılaştırıldığında, hepatosteatozu olan grupta anlamlı bir yükseklik saptandı ($p<0,001$). Hepatosteatoz saptanan grupta serum ALT ortalaması $39,6\pm35$ IU/L iken, diğer grupta ALT ortalaması $19,5\pm10,6$ IU/L idi. (Tablo 12)

Serum ALT düzeyi 45 IU/L üzerinde olan değerler yüksek, 45 IU/L ve altında olan değerler normal kabul edilerek (Ek 2) hepatosteatozu olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Hepatosteatozu olan obez çocukların %27,7'sinde ($n=26$) serum ALT düzeyinde yükseklik varken, hepatosteatozu olmayan obez çocukların %3,5'inde ($n=4$) serum ALT yüksekliği görüldü. Serum ALT yüksekliği saptanan çocukların

%86,7'sinde (n=26) ve serum ALT düzeyi normal olan grubun %38,2'sinde (n=68) hepatosteatoz mevcut idi. (Tablo 13)

Tablo 13: Hepatostetatozu olan ve olmayan obez çocuklarda serum ALT yüksekliğinin karşılaştırılması

	HS var		HS yok		Toplam		p*
	n	%**	n	%**	n	%**	
ALT≤45	68	38,2	110	61,8	178	85,6	<0,001**
ALT>45	26	86,7	4	13,3	30	14,4	

*Pearson Ki-Kare ** Satır Yüzdesi

Serum ALT düzeyi ve hepatosteatoz derecesi için korelasyon analizi yapıldı; ALT ve hepatosteatoz derecesi arasında orta derecede pozitif korelasyon saptandı (p<0,001, r =+0,49).

Çalışmaya dahil edilen 208 olgunun ortalama TSH düzeyi 2,4±1,2 mIU/L ve ortalama serbest T4 değeri 1±0,1 ng/dl olarak bulundu. Hepatosteatozu olan ve olmayan obez çocuklarda TSH ve serbest T4 değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,51, p=0,89). Hepatosteatozu olan grupta ortalama TSH ve serbest T4 sırasıyla 2,3 mIU/L ve 1±0,1 ng/dl iken; diğer grupta ortalama TSH ve serbest T4 sırasıyla 2,3±1,2 mIU/L ve 1±0,1 ng/dl idi. (Tablo 14)

Tablo 14: Hepatostetatozu olan ve olmayan obez çocuklarda TSH ve serbest T4 değerlerinin karşılaştırılması

	Toplam		HS var		HS yok		p*
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
TSH	2,4	1,2	2,5	1,3	2,3	1,2	0,51**
Serbest T4	1	0,1	1	0,1	1	0,1	0,89*

*Bağımsız gruplar t testi uygulandı

Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde ve diğer çalışmalarda belirlenen olası faktörler kullanılarak obez çocuk adolesanlarda hepatosteatoz varlığını öngörmedeki bağımsız prediktörler logistik regresyon analizi ile incelendi. Desimal yaş, cinsiyet, ALT, HDL kolesterol, açlık insülin ve ürik asit değerleri dahil edilerek hepatosteatoz gelişiminin öngörülmesi amacıyla yapılan lojistik regresyon analizinin sonuçlarına göre, model uyumu iyi olarak bulundu. Hosmer-Lemeshow testine göre model uyumunun yeterli olduğu görüldü (p=0,58). (Tablo 15) Hepatosteatozu olanların %70,7'si, olmayanların ise %83,9'u doğru olarak tahmin edilebildi. (Tablo 16) Nagelkerke'ye göre; bağımsız değişkenler, bağımlı değişkendeki toplam değişimin %49'unu açıklamaktaydı. Wald istatistiği sonuçlarına göre desimal yaş artışının hepatosteatoz gelişimini 1,21 kat artırdığı (p=0,025, %95 güven aralığı alt sınır=1,03 üst sınır=1,44), ALT değerindeki her 1 IU/L artışın ise hepatosteatoz gelişimini 1,06 kat artırdığı (p=0,001, %95 güven aralığı alt sınır=1,03 üst sınır=1,09) görüldü. Modele dahil edilen diğer değişkenlerin anlamsız olduğu görüldü. (Tablo 17)

Tablo 15: Hosmer-Lemeshow testi

Hosmer-Lemeshow Test		
Chi-square	df	p
6,6	8	0,58

Tablo 16: Çok değişkenli analiz modelinin hepatosteatoz varlığını/yokluğunu tahmin etme oranı

Gözlemlenen		Tahmin Edilen		Tahmin Edilen Yüzde
		Hepatosteatoz		
		yok	var	
HS yok/var	yok	78	15	83,9
	var	24	58	70,7
Genel Yüzde				77,7

Tablo 17: Çok değişkenli analiz ile hepatosteatoz varlığına etki eden faktörlerin değerlendirilmesi

	B	St. hata	Wald	df	p	RR*	Güven Aralığı (%95)
HDL-K	-0,05	0,02	4,39	1	0,036	0,95	0,91-0,99
ALT	0,06	0,01	11,59	1	0,001	1,06	1,03-1,09
Cinsiyet	-0,96	0,4	5,76	1	0,016	0,38	0,17-0,84
Ürik asit	0,28	0,2	1,99	1	0,159	1,33	0,9-1,96
Desimal yaş	0,19	0,09	5,04	1	0,025	1,21	1,03-1,44
A. insülin	0,06	0,04	2,98	1	0,084	1,07	0,99-1,14

RR*: Rölatif Risk

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağında obezite sıklığı giderek artmaktadır (1). Obez çocuklar uzun dönemde, obeziteye ikincil olarak gelişen artmış morbidite riski altındadırlar. Obeziteye bağlı komorbiditelerin birçoğu birbirleriyle de yakından ilişkilidir ve obeziteye yaklaşımda bu komplikasyonları bir arada değerlendirmek önem taşımaktadır. Çocuk ve ergenlerde obezitenin önemli komplikasyonlarından biri NAFLD'dir. Basit karaciğer yağlanması prognozu iyi olmakla birlikte; NASH, siroz ve hepatosellüler karsinomaya ilerleyebilmektedir (60). Obeziteye bağlı karaciğerdeki yağlanmanın, glukoz ve lipid metabolizmasını etkilediği bilinmektedir. Obeziteye bağlı olarak gelişen NAFLD klinik, metabolik ve endokrin parametrelerde bir takım değişimlere yol açmakla beraber; kesin tanısı karaciğer biyopsisi ile konulmaktadır (90).

Literatüre bakıldığında Türkiye'de NAFLD prevalansı ile ilgili yeterli verinin bulunmadığı görülmektedir. Anderson ve arkadaşları tarafından örneklem büyüklüğü 7 ile 6895 arasında değişen 74 adet çalışmanın derlenmesiyle 2015 yılında yapılan bir meta-analizde, 1-19 yaş arası çocuk ve adolesanlarda NAFLD sıklığı değerlendirilmiş, genel popülasyonda NAFLD sıklığı %7,6 iken, obez popülasyonda %34,2 (%27,8 ile %41,2 arası) olarak belirtilmiştir (68). Bizim çalışmamızda; obez çocuk ve ergenlerde NAFLD sıklığı %45,2 (n=94) olarak saptanmıştır.

Obez çocuk ve ergenlerde gelişen NAFLD'nin cinsiyete göre dağılımını inceleyen çeşitli çalışmalarda, erişkin popülasyonun tersine NAFLD'nin obez erkek çocuklarda daha sık görüldüğü belirtilmektedir (76). Anderson ve arkadaşları tarafından yapılan bu meta-analizde 1-19 yaş aralığıdaki obez popülasyonda cinsiyete göre dağılım da incelenmiş ve NAFLD için erkek: kadın oranı (E:K) 2,02 (1,59 ile 2,58 arası) saptanmıştır (68). Denzer ve arkadaşları tarafından 2009 yılında yapılan, VKİ 90. persentil üzerinde olan 532 çocuk ve adolesanın dahil edildiği bir kesitsel çalışmada da hepatosteatoz ve steatohepatit saptanan 149 bireyden 99'unun erkek (%66,5), 50'sinin kadın (%33,5) ve E:K oranının 1,98 olduğu görülmüştür (102). Bizim çalışmamızda da erkek cinsiyette NAFLD prevalansı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Hepatosteatoz saptanan 94 obez çocuktan 63'ü erkek

(%67), 31'i kadın (%33) ve E:K oranı 2 iken, hepatosteatoz saptanmayan obez çocukların 42'si erkek (%36,8), 72'si kadındır (%63,2). Buna göre NAFLD'nin cinsiyete göre dağılımı açısından çalışmamızın literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda hepatosteatozu olan çocukların ortalama desimal yaşı $12,4 \pm 2,6$ ve hepatosteatozu olmayanların ortalama desimal yaşı ise $10,8 \pm 2,7$ saptanmış olup, hepatosteatozu olan ve olmayan çocuklarda desimal yaş açısından bu fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Schwimmer ve arkadaşları tarafından 2-19 yaş arasındaki 742 çocuk ve adolesan dahil edilerek yapılan retrospektif bir çalışmada da yağlı karaciğeri olmayan çocuklarda ortalama desimal yaş 12,9, hepatosteatozu olanlarda 17,2, steatohepatiti olanlarda 17,7 saptanmış ve NAFLD ve yaş arasında anlamlı ilişki olduğu belirtilmiştir ($p < 0,001$) (103).

Guzzaloni ve arkadaşları 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada 375 prepubertal ve pubertal obez çocuğu değerlendirmiş; prepubertal çocukların %33'ünde, puberte evresi Tanner 2-3 olan çocukların %36'sında, puberte evresi Tanner 4-5 olan çocukların %47'sinde hepatosteatoz saptamışlardır (104). Bizim çalışmamızda ise prepubertal (Tanner evre 1) ile pubertal ve postpubertal (Tanner 2-3-4-5) çocuklar arasında hepatosteatoz sıklığı açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p = 0,019$). Çalışmamıza dahil edilen 54 prepubertal çocuğun 17'sinde (%31,5) hepatosteatoz saptanmış, 154 pubertal ve postpubertal çocuğun ise 77'sinde (%50) hepatosteatoz saptanmıştır. Puberteye girmiş her iki obez çocuktan birinde hepatosteatoz olması dikkat çekicidir. Puberteyle birlikte adipositede görülen artışın ve puberte evresindeki artışa paralel olarak obezite süresindeki artışın bu sonuca yol açtığı düşünülmektedir. Öte yandan, Denzer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NAFLD sıklığı, postpubertal erkek çocuklarda en yüksek (%51,2), postpubertal kız çocuklarda en düşük (%12,2) sıklıkta saptanmıştır (102).

Çalışmamızda hepatosteatoz ile vücut ağırlığı, VKİ, VKİ SDS ve VKİ persentil değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Hepatosteatoz saptanan obez çocuklarda vücut ağırlığı ortalaması $78,8 \pm 22,1$ kg iken, hepatosteatoz saptanmayanlarda ortalama vücut ağırlığı $62,1 \pm 18,2$ kg'dir ($p < 0,001$). Hepatosteatoz saptanan grupta VKİ ve VKİ persentil değerleri sırasıyla $31,3 \pm 4,5$ kg/m² ve $99,1 \pm 1,1$

iken, hepatosteatoz saptanmayan grupta bu değerler sırasıyla $27,9\pm 4,1$ kg/m² ve $98,7\pm 1,3$ olarak bulunmuştur ($p<0,001$ ve $p=0,025$). VKİ SDS değerleri ise hepatosteatoz saptanan grupta ortalama $2,6\pm 0,5$ iken, hepatosteatoz saptanmayan grupta $2,5\pm 0,5$ olarak bulunmuştur ($p=0,028$). Denzer ve arkadaşlarının 2009 yılında 1-19 yaşı arasındaki 532 obez çocuk ve adolesan ile yaptığı çalışmada, hepatosteatozu olan grupta VKİ SDS değeri $2,78\pm 0,48$, olmayan grupta ise $2,56\pm 0,54$ ($p<0,0001$) olarak saptanmış ve aradaki ilişki anlamlı kabul edilmiştir (102). Sartorio ve arkadaşları tarafından 2007 yılında, NAFLD saptanan 119 ve NAFLD saptanmayan 149 obez çocuk dahil ederek yapılan bir çalışmada da NAFLD varlığı ile vücut ağırlığı, VKİ ve VKİ SDS değerleri arasında bizim çalışmamıza benzer şekilde anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,0001$). Çalışmaya göre, NAFLD saptanmayan grupta ortalama vücut ağırlığı $87,8\pm 23,2$ kg, VKİ $34,2\pm 6,1$ kg/m², VKİ SDS $2,5\pm 0,7$ iken, NAFLD saptanan grupta ortalama vücut ağırlığı $98,9\pm 29,9$ kg, VKİ $37,9\pm 8,7$ kg/m² ve VKİ SDS değeri $2,9\pm 0,6$ 'dır (84). Ozkol ve arkadaşlarının bir çalışmasında da yağlı karaciğeri olan obez adolesanlarda ortalama VKİ persentil değeri %99,5, yağlı karaciğeri olmayan obez adolesanlarda %97,5 olarak saptanmış ve anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (105). Bütün bu bulgular ışığında, yüksek vücut ağırlığı ve VKİ ile hepatosteatoz gelişiminin ilişkili olduğunu görmekteyiz. NAFLD gelişiminde rol alan nekroinflamatuvar sitokinlerin salınımında, artan adipositeye bağlı olarak artış görülmektedir (71). Bu da bize istatistiksel olarak anlamlı olan bu sonucun klinik olarak da anlamlı olduğunu göstermektedir.

Obeziteye bağlı NAFLD gelişimini açıklamak için kabul gören çift darbe hipotezine göre; yağlanmanın oluşumunda ilk darbe, insülin direncine bağlı olarak yağ dokuda lipolizin baskılanamaması ve karaciğere alınan serbest yağ asidi miktarının artışıyla hepatositlerde yağ birikmesidir. Bunun yanı sıra hiperinsülinemi hepatik lipogenezde artışa yol açmaktadır (52). Buradan hareketle HOMA-IR'in NAFLD ile ilişkili önemli bir prediktör olduğu görülmektedir ve bunu destekleyici pek çok çalışma bulunmaktadır. Pirgon ve arkadaşları tarafından 2013 yılında 46 obez adolesan ve 29 bireyden oluşan kontrol grubuyla yapılan bir çalışmada, NAFLD saptanan ve saptanmayan obez adolesanların açlık insülin ve HOMA-IR değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Çalışmaya göre; açlık insülin

ve HOMA-IR değerleri sırasıyla NAFLD saptanmayan grupta $14,99 \pm 12,74$ μ IU/ml ve $3,09 \pm 2,54$ iken, NAFLD saptanan grupta sırasıyla $23,97 \pm 19,27$ μ IU/ml ve $5,54 \pm 4,55$ 'tir. Aynı çalışmada açlık glukoz değeri, NAFLD olan obez popülasyonda $81,46 \pm 8,96$ mg/dl, NAFLD olmayan obez popülasyonda $84,09 \pm 7,78$ mg/dl saptanmış ve açlık glukozu ile NAFLD varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (106). Denzer ve arkadaşları tarafından, 149'unda hepatosteatoz saptanan 532 obez ocuk dahil edilerek yapılan bir çalışmada da kontrol grubuyla hepatosteatozu olan grup arasında açlık insülin, C-peptid, C-peptid/açlık glukozu ve HOMA-IR düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilmiştir ($p < 0,0001$) ve NAFLD gelişiminin yüksek insülin direnci ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (102). Schwimmer ve arkadaşlarının 2003'te yaptığı bir çalışmadan da, açlık kan şekeri yüksekliliği ve artmış insülin direncinin hepatosteatoz gelişimiyle ilişkisinin anlamlı olduğu sonucu çıkmıştır ($p=0,026, p=0,024$) ve açlık insülin düzeyi ile steatoz gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Fakat açlık insülin düzeyinin portal inflamasyon ve perisinzoidal fibrozisi öngörmede yol gösterici olduğu sonucuna varılmıştır (77). Sartorio ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yapılan bir çalışmada ise 268 obez ocuk değerlendirilmiş; 119 ocukta NAFLD saptanırken 149 çocukta saptanmamıştır. Çalışma sonuçlarına göre açlık insülin ve HOMA-IR düzeyleri NAFLD olan popülasyonda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p < 0,0001$) (84). Çalışmamızda hepatosteatozu olan grupta ortalama açlık insülin değeri $17,5 \pm 9,2$ μ IU/ml, diğer grupta ise $12,1 \pm 5,6$ μ IU/ml olarak saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Benzer şekilde insülin direncini göstermek için kullandığımız HOMA-IR değerinin; hepatosteatozu olan grupta ortalama $3,9 \pm 3,6$ iken, hepatosteatozu olmayan grupta ortalama $2,6 \pm 2,3$ olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p < 0,001$). İnsülin ve HOMA-IR'den farklı olarak, her iki grubun açlık glukoz değerleri karşılaştırıldığında hepatosteatoz açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0,27$). Çalışmamıza dahil edilen obez çocuklardan, hepatosteatozu olan grubun %39,4'nde ($n=37$) ve hepatosteatozu olmayan grubun %25,4'nde ($n=29$) insülin direnci saptanmıştır ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p=0,03$). Çalışmamızın sonuçları, açlık insülin ve HOMA-IR düzeyleri ile hepatosteatoz gelişimi arasındaki

ilişki açısından Denzer ve arkadaşları, Pirgon ve arkadaşları, Sartorio ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarla benzerlik gösterirken; Schwimmer ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmadan farklılık göstermektedir.

Metabolik sendroma yol açan risk faktörleri ve metabolik sendromda lipid ve glukoz metabolizmasında meydana gelen değişimler aynı zamanda NAFLD gelişiminde de rol oynamaktadır. Bu nedenle serum trigliserid ve açlık insülin düzeyinde yükselme, HDL düzeyinde azalma gibi değişikliklerin karaciğer yağlanmasına eşlik edebileceği unutulmamalıdır (72). Serum lipid profilindeki değişimlerin NAFLD gelişimi ile ne düzeyde ilişkili olduğu konusunda fikir birliği bulunmamakla beraber, literatürde NAFLD ile serum trigliserid yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğü arasındaki ilişkiden sıkça söz edilmektedir. Çalışmamızda hepatosteatozu olmayan obez çocukların HDL kolesterol düzeyleri, hepatosteatozu olan çocuklara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p < 0,001$). Hepatosteatozu olan çocukların HDL kolesterol değerlerinin ortalaması $40,9 \pm 8$ mg/dl iken, hepatosteatozu olmayan obez çocuklarda $47,4 \pm 9,6$ mg/dl'dir. Her iki grubun LDL kolesterol ve kolesterol değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0,41$, $p = 0,49$). Hepatosteatozu olan obez çocuklarda trigliserid değeri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p = 0,005$). Trigliserid/HDL kolesterol oranı (aterojenik endeks), hepatosteatoz saptanan grupta anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p < 0,001$). Hepatosteatozu olan çocukların trigliserid/HDL kolesterol oranı ortalaması $3,2 \pm 1,8$ iken, hepatosteatozu olmayan obez çocukları $2,2 \pm 1,1$ 'dir. Her iki grubun kolesterol/HDL kolesterol oranları karşılaştırıldığında da hepatosteatoz saptanan grupta anlamlı yükseklik görülmüştür ($p = 0,02$). Sartorio ve arkadaşları tarafından 2007 yılında 119'unda NAFLD saptanan 268 obez çocukla yapılan bir çalışmada; NAFLD saptanmayan grupta ortalama HDL ve trigliserid değerleri sırasıyla 48 ± 15 mg/dl ve 78 ± 39 mg/dl, NAFLD saptanan grupta ise sırasıyla 43 ± 13 mg/dl ve 91 ± 62 mg/dl olarak bulunmuştur. Çalışmaya göre NAFLD olan grupta, HDL kolesterol değerlerinde anlamlı düşüklük ve trigliserid değerlerinde anlamlı yükseklik görülmüştür ($p = 0,001$, $p = 0,013$). Her iki grubun kolesterol ve LDL kolesterol değerlerinde ise anlamlı fark saptanmamıştır (84). Papandreu ve arkadaşları da 2017 yılında, 75'inde NAFLD saptanan 125 çocukla bir çalışma yapmış; iki grup arasında

LDL kolesterol ve kolesterol açısından anlamlı fark bulunmazken, NAFLD olan grupta HDL kolesterol düzeyi anlamlı olarak düşük ve trigliserid düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,001$, $p=0,001$) (107). Balanescu ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yapılan bir çalışmaya ise 21’inde NAFLD saptanan 45 fazla tartılı ve obez çocuk dahil edilmiş; trigliserid yüksekliği, HDL düşüklüğü, trigliserid/HDL oranında yükseklik açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur. Aynı çalışmada trigliserid ile NAFLD gelişimi arasında bağımsız olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,02$) (108). Arslan ve arkadaşları tarafından 2005 yılında yapılan, 38’inde NAFLD saptanan 322 obez çocuğu kapsayan bir çalışmada NAFLD saptanan grupta trigliserid düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,044$). NAFLD saptanan grupta ortalama trigliserid düzeyi $120,8\pm 88,8$ mg/dl iken, diğer grupta $100,5\pm 58,5$ mg/dl olarak saptanmıştır (109). Denzer ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada, NAFLD ile trigliserid yükseliği arasında anlamlı ilişki saptamışlar ($p<0,0001$), fakat HDL kolesterol açısından NAFLD olan ve olmayan grupta anlamlı bir fark tespit etmemişlerdir (102). El-Koofy ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yapılan bir çalışmaya, 15’inde NAFLD saptanan 33 fazla tartılı ve obez çocuk dahil edilmiş; ilginç bir şekilde kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid değerlerinin tümüyle NAFLD arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,01$) (110). Görüldüğü üzere literatürde NAFLD ve serum lipidleri ile ilgili pek çok farklı sonuç bulunmaktadır. Çalışmamız trigliserid düzeyleri açısından Denzer ve arkadaşları, Arslan ve arkadaşlarının çalışmalarıyla; HDL kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol ve kolesterol düzeyleri ile NAFLD ilişkisi açısından da Papandreu ve arkadaşları, Balanescu ve arkadaşlarının çalışmalarıyla benzer özellik taşımaktadır.

ALT karaciğer ve daha az oranda da kas dokuda bulunan bir transaminaz olup, obeziteye bağlı NAFLD’de özellikle hepatosit sitoplazmasında biriken yağ damlalarının hücreye verdiği hasar nedeniyle serum ALT düzeylerinin yükseldiği düşünülmektedir (111). Karaciğer yağlanması ALT düzeyindeki artışın, AST artışına göre daha anlamlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (72). Obeziteye bağlı olarak görülen NAFLD’de serum ALT düzeyi hafif veya normal değerinin 10 katına kadar yükselebilmektedir (9,77). Çalışmamızda 207 obez çocuğun ALT

düzeyleri değerlendirilmiş, ortalama ALT düzeyi $28,1 \pm 24,5$ IU/L olarak bulunmuştur. Hepatosteatozu olan çocuklarda ortalama ALT düzeyi $39,6 \pm 35$ IU/L; hepatosteatozu olmayanlarda ise $19,5 \pm 10,6$ IU/L olarak saptanmıştır. Her iki grubun ortalama ALT düzeyleri arasındaki bu fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Serum ALT Düzeyi 45 IU/L üzerinde saptanan çocukların %86,7'sinde ($n=26$) ve serum ALT düzeyi normal olan grubun %38,2'sinde ($n=68$) hepatosteatoz saptanmıştır ($p < 0,001$). Serum ALT düzeyi ve hepatosteatoz derecesi için yapılan korelasyon analizinde, ALT ve hepatosteatoz derecesi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p < 0,001$, $r = +0,49$). Çalışmamıza göre ALT değerindeki her 1 IU/L artış hepatosteatoz gelişimini 1,06 kat artırmaktadır ($p=0,001$, %95 güven aralığı alt sınır=1,03 üst sınır=1,09). Sartorio ve arkadaşları tarafından 2007'de yapılan bir çalışmada, vücut ağırlığı 90. persentil üzerinde olan 268 çocuk dahil edilmiş ve 119'unda NAFLD görülmüştür. NAFLD görülen grupta ortalama ALT düzeyi 36 ± 33 IU/L, diğer grupta ise ortalama 19 ± 12 IU/L olarak bulunmuş ve bu fark anlamlı kabul edilmiştir ($p < 0,0001$) (84). Benzer şekilde Denzer ve arkadaşlarının 532 çocuğu kapsayan bir çalışmasında, her iki grup arasında ALT düzeyleri açısından aradaki fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0,0001$). Bu çalışmada ALT'nin, NAFLD için bağımsız bir prediktör olduğu belirtilmiştir ($p < 0,02$) (102). Radetti ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da NAFLD gelişimi ve ALT düzeyi arasındaki ilişki anlamlı bulunmuş ($p < 0,0001$) ve ALT düzeyi ile hepatosteatoz arasında çalışmamıza benzer şekilde orta derecede pozitif korelasyon gösterilmiştir ($r^2=0,58$, $p < 0,0001$) (112). Guzzoloni ve arkadaşları ise 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada, 375 obez çocuk ve adolesanın 157'sinde hepatosteatoz saptamışlardır. Çalışmaya dahil olan popülasyon; prepubertal (Tanner evre 1), erken pubertal (Tanner evre 2-3) ve geç pubertal (Tanner evre 4-5) olmak üzere üç gruba ayrılarak incelenmiş ve her üç grupta da hepatosteatoz saptanan çocuklarda diğerlerine göre ALT düzeylerinde anlamlı yükseklik olduğu görülmüştür ($p=0,001$, $p=0,01$, $p=0,001$) (104). Çalışmamızın serum ALT düzeyleri ile NAFLD arasındaki ilişki açısından sonuçları literatür ile benzerlik göstermektedir. NAFLD'nin klinik şüphe ve tanısında biyopsi her zaman uygulanabilir bir seçenek olmadığından, ultrasonografi ile birlikte ALT düzeyindeki yüksekliğin bizlere yol gösterici olduğu görülmektedir.

Erişkin popülasyon için daha yoğun olmakla beraber, çocuk popülasyon için de serum ürik asit düzeyi ve obezite, metabolik sendrom, yağlı karaciğer arasındaki ilişkiyi araştıran çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Genel görüş olarak ürik asit yükseliği ve metabolik sendrom arasındaki ilişki anlamlı kabul edilmektedir. Bazı çalışmalarda ise yüksek ürik asit düzeyinden artmış fruktoz tüketimi sorumlu tutulmaktadır (85). Çalışmamızda 177 obez çocuğun serum ürik asit değerine ulaşılmıştır ve bu hastalardan hepatosteatoz saptanan grupta ortalama serum ürik asit değeri $5,8 \pm 1,5$ mg/dl, hepatosteatoz saptanmayan grupta ise $4,7 \pm 0,8$ mg/dl olarak bulunmuştur. Her iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Sartorio ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, 268 hasta değerlendirmeye alınmış; NAFLD saptanan ve saptanmayan çocukların serum ürik asit değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p < 0,0001$). Aynı çalışmada ürik asit düzeyindeki her 1 mg/dl'lik yükselme için, NAFLD'nin tahmini rölatif riski 1,73 olarak bulunmuştur (84). Fu ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yapılan ve 587'sinde NAFLD görülen 861 obez çocuğun dahil edildiği geniş kapsamlı bir çalışmada da serum ürik asit düzeyinde yükselme ile NAFLD gelişimi arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$) (113). Sirota ve arkadaşları da erişkin popülasyon üzerinde yaptıkları çalışmayla ürik asit düzeyindeki yükselmenin NAFLD şiddeti ile orantılı olduğunu göstermişlerdir (114). Mosca ve arkadaşları tarafından, NAFLD saptanan 271 obez çocuğun dahil edildiği bir çalışmada NASH oranı %37,6 olarak bulunmuş ve NASH olanların %47'sinde hiperürisemi, NASH olmayanların ise %29,7'sinde hiperürisemi saptanmıştır. Çalışmaya göre fruktoz tüketimi ve serum ürik asit konsantrasyonu ile NASH arasında bağımsız ilişki olduğu belirtilmiştir (115). Cardoso ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise diğer çalışmalardan farklı olarak serum ürik asit düzeyi ile NAFLD arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p = 0,4$) (116). Ürik asit yüksekliği ve NAFLD açısından çalışmamızın sonuçları Cardoso ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma dışında diğer çalışmalarla benzer özellik göstermektedir. Burdan yola çıkarak, klinik pratiğimizde metabolik sendrom ve NAFLD takibinde serum ürik asit düzeyinin yardımcı bir parametre olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda 159 obez çocuğun serum total bilirubin değerine ulaşılmıştır ve bu hastalardan hepatosteatoz saptanan grupta ortalama serum bilirubin değeri $0,5\pm 0,2$ mg/dl, hepatosteatoz saptanmayan grupta ise $0,4\pm 0,2$ mg/dl olarak bulunmuştur. Her iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,58$). Puri ve arkadaşları tarafından bir çalışmada, %88,7'si obez olan ve tümünde NAFLD saptanan 302 çocuk değerlendirmeye alınmış; yüksek bilirubin düzeyi ile steatoz varlığı ve NAFLD aktivite skoru arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur ($p<0,05$). Aynı çalışmada, ortalama total bilirubin düzeyi NASH olan grupta $0,65\pm 0,24$ mg/dl, NASH olmayan grupta ise $0,73\pm 0,24$ mg/dl olarak bulunmuştur ($p=0,007$) (82).

Çalışmamızda, hepatosteatozu olan ve olmayan obez çocukların BUN değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,44$). Erçin ve arkadaşları tarafından 2015 yılında erişkin popülasyon ile yapılan bir çalışmaya, biyopsi ile doğrulanmış NAFLD tanılı 195 olgu ve kontrol grubu olarak 82 sağlıklı kişi dahil edilmiş; sağlıklı popülasyon ile NAFLD tanısı olan popülasyon arasında BUN değeri açısından anlamlı fark gözlenmemiştir (117). Liu, H. Zhang ve J. Liang tarafından yapılan başka bir erişkin çalışmasında, NAFLD saptanan 85 olgu ile kontrol grubu karşılaştırılmış ve NAFLD saptanan grupta ortalama BUN düzeyi anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$) (118). Literatürde obez pediatrik popülasyon için bu konuda kapsamlı veriler bulunmamaktadır.

Kaltenbach ve arkadaşları tarafından 2017 yılında 332 obez çocuk ve adolesanla yapılan bir çalışmada çocukların %29,8'inde hepatosteatoz saptanmış ve serum TSH düzeyinin NAFLD olan grupta, diğer gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,0007$). NAFLD olan grupta ortalama serum TSH düzeyi $2,8\pm 1,1$ mIU/L, diğer grupta ise $2,5\pm 1,4$ mIU/L olarak bulunmuştur. İki grup arasında serbest T3 ve T4 açısından farklılık saptanmamıştır (119). Torun ve arkadaşları tarafından 2014'te yapılan bir başka çalışmaya ise, 109 obez çocuk ve 44 sağlıklı çocuk dahil edilmiş; ortalama serum TSH düzeyinin hepatosteatozun derecesiyle orantılı olarak artış gösterdiği saptanmıştır ($p=0,04$). Hepatosteatoz derecesi ile serbest T3 ve T4 düzeyi arasında ise anlamlı ilişki bulunmamıştır (120). Bizim çalışmamıza göre ise hepatosteatozu olan ve olmayan obez çocuklarda TSH ve

serbest T4 değerleri arasında anlamlı bir fark yoktur ($p=0,51$, $p=0,89$). Hepatosteatozu olan grupta ortalama TSH ve serbest T4 sırasıyla 2,3 mIU/L ve $1\pm 0,1$ ng/dl iken; diğer grupta ortalama TSH ve serbest T4 sırasıyla $2,3\pm 1,2$ mIU/L ve $1\pm 0,1$ ng/dl'dir. Çalışmamız, serbest T4 açısından bahsedilen çalışmalarla benzerlik gösterirken, TSH düzeyi açısından farklı sonuçlanmıştır.

Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır ve olguların bir kısmında hedeflenen tüm verilere ulaşılamamıştır. İnsülin direnci varlığı sadece HOMA-IR yüksekliği ile belirlenmiştir. Çalışmamızdaki önemli bir kısıtlılık hepatosteatoz ve steatohepatit varlığının sadece ultrasonografik bulgulara göre yorumlanmış olmasıdır; hastalara karaciğer biyopsisi uygulanmamıştır ve karaciğerde yağlanmaya yol açabilecek diğer nedenler açısından ek inceleme yapılmamıştır. Olgularda TSH ve serbest T4 düzeyleri veri olarak ortaya konmuş, tiroid hormon yerine koyma tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir; ancak tüm olgular ek tetkiklerle tiroid bezi bozuklukları açısından irdelenmemiştir.

Obezite tanısı alan her ocuk, hepatosteatoz açısından da değerlendirilmelidir. Hepatosteatozun gösterilmesinde karaciğer biyopsisi altın standart olmakla beraber, invazif bir yöntem oluşu ve klinik pratikte rutin uygulanamaması nedeniyle; endokrin, metabolik ve biyokimyasal bulgularla desteklenmiş ultrasonografinin kullanımı tercih edilmektedir. Çalışmamızdan elde edilen bulgular ışığında; obez ocuk ve ergenlerin değerlendirilmesinde, hepatosteatozu öngörmede yüksek VKİ, ALT, trigliserid, ürik asit, açlık insülin düzeyleri, insülin direnci varlığı ve düşük HDL kolesterol düzeyi yol gösterici nitelik taşımaktadır. Çocukluk ağı obezitesinin önemli komplikasyonlarından biri olan hepatosteatozun erken tanısı için, olgulara yaklaşımda bu parametrelerin hepatosteatoz açısından dikkatlice incelenmesi gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

- Çalışmamıza dahil edilen 6-18 yaş arasındaki 208 obez çocuk ve adolesanın 105'i erkek, 103'ü ise kızdır.
- Obez çocukların %45'inde hepatosteatoz saptanmışken, %55'inde saptanmamıştır. Hepatosteatozu olan obez çocukların %67'si erkek, % 33'ü kız çocuk iken, hepatosteatozu olmayan obez çocukların ise %36,8'i erkek, %63,2'si kız çocuktur. Erkek çocuklarda hepatosteatoz varlığı kız çocuklarına göre anlamlı olarak yüksektir ($p<0,001$).
- Çalışmadaki tüm obez çocukların desimal yaş ortalaması $11,5\pm 2,8$ 'dir. Hepatosteatozu olan obez çocukların desimal yaş ortalaması $12,6\pm 2,6$ iken, diğer grupta ortalama desimal yaş $10,8\pm 2,7$ 'dir. Hepatosteatozu olan obez çocukların desimal yaş ortalaması, diğer gruba göre anlamlı olarak yüksektir ($p<0,001$).
- Hepatosteatoz saptanan grubun vücut ağırlığı ortalaması hepatosteatoz saptanmayanlara göre anlamlı olarak yüksektir ($p<0,001$).
- VKİ, VKİ SDS ve VKİ persentil değerlerinin ortalaması, hepatosteatozu olan çocuklarda, olmayanlara göre anlamlı olarak yüksektir. ($p<0,001$, $p=0,028$, $p=0,025$). Vücut ağırlığı SDS değerinde, her iki grup arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,085$).
- Hepatosteatozu olan ve olmayan obez çocuklarda arasında boy açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,001$). Boy SDS değerinde ise anlamlı fark yoktur ($p=0,824$).
- Prepubertal dönemde hepatosteatoz varlığı anlamlı olarak düşüktür ($p=0,019$). Prepubertal dönemdeki 17 (%31,5) çocukta hepatosteatoz varken, 37 (%68,5) çocukta hepatosteatoz yoktur. Pubertal dönemdeki çocuklarda hepatosteatoz varlığı ise eşit yüzdelerdedir; 77 (%50) çocukta hepatostetoz mevcutken, 77 (%50) çocukta mevcut değildir.
- Hepatosteatozu olan obez çocukların açlık insülin değeri, olmayan çocuklara göre anlamlı olarak yüksektir ($p<0,001$). Hepatosteatozu olan çocukların açlık

insülin değerlerinin ortalaması $17,5 \pm 9,2$ $\mu\text{IU/ml}$ iken, hepatosteatozu olmayan obez çocuklarındaki ortalama $12,1 \pm 5,6$ $\mu\text{IU/ml}$ 'dir.

- Her iki grubun açlık glukoz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,27$).
- Her iki grubun HOMA-IR değerleri arasında anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0,001$). HOMA-IR, hepatosteatozu olan grupta anlamlı olarak daha yüksektir. Hepatosteatozu olan obez çocukların ortalama HOMA-IR değeri $3,9 \pm 3,6$ iken, hepatosteatozu olmayan obez çocuklarındaki ortalama $2,6 \pm 2,3$ 'tür.
- İnsülin direnci olan grupta, hepatosteatoz anlamlı olarak yüksektir ($p=0,032$). İnsülin direnci olan çocukların %56,1'inde hepatosteatoz saptanırken, %43,9'unda hepatosteatoz saptanmamıştır. İnsülin direnci olmayan çocukların %40,1'inde hepatosteatoz mevcutken, %59,9'unda hepatosteatoz mevcut değildir.
- Hepatosteatozu olmayan obez çocukların HDL kolesterol değeri, olan çocuklara göre anlamlı olarak yüksektir ($p<0,001$).
- Her iki grubun LDL kolesterol ve kolesterol değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark yoktur ($p=0,41$, $p=0,49$).
- Hepatosteatozu olan obez çocuklarda serum trigliserid değeri diğer gruba göre anlamlı olarak yüksektir ($p=0,005$).
- Trigliserid/HDL kolesterol oranı (aterojenik endeks), hepatosteatozu olan obez çocuklarda anlamlı olarak yüksektir ($p<0,001$). Her iki grubun Kolesterol/HDL kolesterol oranı da hepatosteatozu olan grupta anlamlı olarak yüksektir ($p=0,02$).
- Serum ürik asit değerleri hepatosteatozu olan grupta anlamlı olarak yüksektir ($p<0,001$). Hepatosteatozu olan obez çocukların ürik asit ortalaması $5,8 \pm 1,5$ mg/dl; hepatosteatozu olmayan obez çocukların ortalama ürik asit değeri ise $4,7 \pm 0,8$ mg/dl'dir.
- Her iki grubun total bilirubin, ve BUN değerleri arasında anlamlı bir fark yoktur ($p=0,58$, $p=0,44$).
- Hepatosteatozu olan obez çocukların serum ALT düzeyinde diğer gruba göre anlamlı yükseklik saptanmıştır ($p<0,001$). Hepatosteatoz saptanan grupta serum

ALT ortalaması $39,6 \pm 35$ IU/L iken, diğer grupta ALT ortalaması $19,5 \pm 10,6$ IU/L'dir.

- Serum ALT düzeyi 45 IU/L üzerinde saptanan çocukların %86,7'sinde ve serum ALT düzeyi normal olan grubun %38,2'sinde hepatosteatoz mevcuttur. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$).
- Serum ALT düzeyi ve hepatosteatoz derecesi için yapılan korelasyon analizinde, ALT ve hepatosteatoz derecesi arasında orta derecede pozitif korelasyon saptanmıştır ($p < 0,001$, $r = +0,49$).
- Hepatosteatozu olan ve olmayan obez çocuklarda TSH ve serbest T4 değerleri arasında anlamlı bir fark yoktur ($p = 0,51$, $p = 0,89$).
- Desimal yaş, cinsiyet, ALT, HDL kolesterol, açlık insülin ve ürik asit değerleri dahil edilerek hepatosteatoz gelişiminin öngörülmesi amacıyla yapılan lojistik regresyon analizinin sonuçlarına göre, hepatosteatozu olanların %70,7'si, olmayanların ise %83,9'u doğru olarak tahmin edilebilmiştir.
- Desimal yaş artışı, hepatosteatoz gelişimini 1,21 kat artırmaktadır. ($p = 0,025$, %95 güven aralığı alt sınır=1,03 üst sınır=1,44)
- ALT düzeyindeki 1 IU/L artış hepatosteatoz gelişimini 1,06 kat artırmaktadır. ($p = 0,001$, %95 güven aralığı alt sınır=1,03 üst sınır=1,09)

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 Sci*2005; 88 (7) : 1052-1056.
2. Prof Dr.Hülya Günöz, Şişmanlık, 5. Bölüm, Pediatri, (Prof. Dr. Olcay Neyzi, Prof. Dr. Türkan Ertuğrul), 3. baskı, Nobel Tıp Kitap Evi, İSTANBUL 2002 ; 201-206.
3. Wang Y, Monteiro C, Popkin BM. Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in the United States, Brazil, China, and Russia. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:971-7.
4. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization. WHO Technical Report Series 894, 2000.
5. Ebbeling, Cara B., Dorota B. Pawlak, and David S. Ludwig. "Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure." *The lancet* 360.9331 (2002): 473-482.
6. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, et al. The relation of childhood BMI to adult adiposity: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics.* 2005;115(1):22-27.
7. Power C, Lake JK, Cole TJ. Measurement and long-term health risks of child and adolescent fatness. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997;21:507-26.
8. Cortez-Pinto H, Camilo ME. Non-alcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH): diagnosis and clinical course. *Best Practise Res Clin Gastroenterol.* 2004;18:1089-104.
9. Papanreou, Dimitrios, Israel Rousso, and Ioannis Mavromichalis. "Update on non-alcoholic fatty liver disease in children." *Clinical nutrition* 26.4 (2007): 409-415.
10. Fishbein, Mark, et al. "Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound." *Journal of clinical gastroenterology* 39.7 (2005): 619-625.
11. Monteiro R, Azevedo I. Chronic Inflammation in Obesity and the Metabolic Syndrome. *Mediators of Inflammation.* 2010;2010:289645.
12. Deurenberg, P., Weststrate, J., & Seidell, J. (1991). Body mass index as a measure of body fatness: Age- and sex-specific prediction formulas. *British Journal of Nutrition*, 65(2), 105-114.
13. Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Nelson, textbook of pediatrics, edition 20, volume 1, Canada 2015; 307-317
14. Ogden, Cynthia L., et al. "Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012." *Jama* 311.8 (2014): 806-814.
15. Anonim, 2014. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması. Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi. T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 931.

16. Lustig RH. The neuroendocrinology of childhood obesity. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 909-30
17. Arora, Sarika. "Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity—a review." *Neuropeptides* 40.6 (2006): 375-401.
18. Evans RM, Barish GD, Wang YX. PPARs and the complex journey to obesity. *Nat Med*. 2004;10:355-361.
19. Unger RH. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM: Genetic and clinical implications. *Diabetes*. 1995;44:863-870.
20. Redinger, Richard N. "The pathophysiology of obesity and its clinical manifestations." *Gastroenterology & hepatology* 3.11 (2007): 856.
21. Niswender KD, Baskin DG, Schwartz MW. Insulin and its evolving partnership with leptin in the hypothalamic control of energy homeostasis. *Trends Endocrinol Metab*. 2004;15:362-369.
22. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:29-33.
23. Chinetti G, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors and inflammation: from basic science to clinical applications. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(suppl 3):S41-S45.
24. Tham DM, Martin-McNulty B, Wang YX, Wilson DW, Vergona R, et al. Angiotensin II is associated with activation of NF-kappaB-mediated genes and downregulation of PPARs. *Physiol Genomics*. 2002;11:21-30.
25. Greenberg AS, Nordan RP, McIntosh J, Calvo JC, Scow RO, Jablons D. Interleukin 6 reduces lipoprotein lipase activity in adipose tissue of mice in vivo and in 3T3-L1 adipocytes: a possible role for interleukin 6 in cancer cachexia. *Cancer Res*. 1992;52:4113-4116.
26. Wisniewski, Amy B., and Steven D. Chernausk. "Gender in childhood obesity: family environment, hormones, and genes." *Gender Medicine* 6 (2009): 76-85.
27. Fomon SJ. Nutrition of normal infants. Mosby: St.Louis 1993.
28. Poti, Jennifer M., and Barry M. Popkin. "Trends in energy intake among US children by eating location and food source, 1977-2006." *Journal of the American Dietetic Association* 111.8 (2011): 1156-1164.
29. J. A. Welsh, M. E. Cogswell, S. Rogers, H. Rockett, Z. Mei, and L. M. Grummer-Strawn, "Overweight among Low-income Preschool Children Associated with the Consumption of Sweet Drinks: Missouri, 1999-2002," *Pediatrics*, 115, no. 2 (2005): e223-229.
30. Arenz, Stephan, et al. "Breast-feeding and childhood obesity—a systematic review." *International journal of obesity* 28.10 (2004): 1247.
31. Von Kries, Rüdiger, et al. "Breast feeding and obesity: cross sectional study." *Bmj* 319.7203 (1999): 147-150.

32. Hernandez B, Gortmaker SL, Colditz GA, Peterson KE, Laird NM, Para-Cabrera S. Association of obesity with physical activity, television programs and other forms of video viewing among children in Mexico City. *Int J Obesity* 1999; 23: 845–54.
33. Berkey CS, Rockett HRH, Field AE, et al. Activity, dietary intake, and weight changes in a longitudinal study of preadolescent and adolescent boys and girls. *Pediatrics* 2000; 105: e56.
34. Trost SG, Kerr LM, Ward DS, Pate RR. Physical activity and determinants of physical activity in obese and non-obese children. *Int J Obesity*.2001;25:822-829.
35. Ogden, Cynthia L., et al. "Obesity and Socioeconomic Status in Children and Adolescents: United States, 2005-2008. NCHS Data Brief. Number 51." *National Center for Health Statistics*(2010).
36. Öztora S, Hatipoğlu S, Barutçugil MH, Salihoğlu B, Yıldırım R, Şevketçioğlu E. İlköğretim çağındaki çocuklarda obezite prevalansının belirlenmesi ve risk faktörlerinin araştırılması. *Bakırköy Tıp Dergisi*. 2006; 2:11-14.
37. Atamtürk, Derya. "Alt sosyoekonomik düzeyde yer alan çocuklarda aşım kiloluğun ve obezitenin yaygınlığı." *Gaziantep Medical Journal* 15.2 (2009): 10-14.
38. Rofey, Dana L., et al. "A longitudinal study of childhood depression and anxiety in relation to weight gain." *Child psychiatry and human development* 40.4 (2009): 517-526.
39. Meyer JE, Pudal V. Experimental studies on food-intake in obese and normal weight subjects. *J Psychosom Res* 1972;16:305-8.
40. Lissau, Inge, and Thorkild IA Sorensen. "Parental neglect during childhood and increased risk of obesity in young adulthood." *The Lancet* 343.8893 (1994): 324-327.
41. Whitaker, Robert C., and William H. Dietz. "Role of the prenatal environment in the development of obesity." *The Journal of pediatrics* 132.5 (1998): 768-776.
42. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 1976; 295: 349–53.
43. Von Kries, Rüdiger, et al. "Maternal smoking during pregnancy and childhood obesity." *American journal of epidemiology* 156.10 (2002): 954-961.
44. Catalano, Patrick M., et al. "Perinatal risk factors for childhood obesity and metabolic dysregulation–." *The American journal of clinical nutrition* 90.5 (2009): 1303-1313.
45. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387: 903–08.
46. Farooqi, I. Sadaf, and Stephen O'rahilly. "Recent advances in the genetics of severe childhood obesity." *Archives of Disease in Childhood* 83.1 (2000): 31-34.
47. Rankinen T, Perusse L, Weisnagel SJ, Snyder EE, Chagnon YC, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2001 update. *Obes Res* 2002; 10: 196–243.
48. Albayrak, Hatice Mutlu, and Beray Selver Eklioğlu. "Çocukluk Çağında Sık Görülen Obezite Sendromları." *Journal of Current Pediatrics/Guncel Pediatri* 14.2 (2016).

49. Meltem Ç. Halk sağlığı yönünden obezite. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 1998;51(3).
50. Roche AF, Siervogel RM, Chumlea WC, et al: Grading body fatness from limited anthropometric data. *Am J Clin Nutr* 1981;34:2831-2838.
51. Forbes G, Amirhakimi GH: Skinfold thickness and body fat in children. *Hum Biol* 1970;42: 401-418.
52. Chiarelli, Francesco, and Maria Loredana Marcovecchio. "Insulin resistance and obesity in childhood." *European Journal of Endocrinology* 159.suppl 1 (2008): S67-S74.
53. Matsuzawa Y. White adipose tissue and cardiovascular disease. *Best Practice and Research. Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005 19 637–647.
54. Canete R, Gil-Campos M, Aguilera CM & Gil A. Development of insulin resistance and its relation to diet in the obese child. *European Journal of Nutrition* 2007 46 181–187
55. Caprio S, Hyman LD, Limb C, McCarthy S, Lange R, Sherwin RS, Shulman G & Tamborlane WV. Central adiposity and its metabolic correlates in obese adolescent girls. *American Journal of Physiology* 1995 269 E118–E126.
56. Kelley DE, McKolanis TM, Hegazi RA, Kuller LH & Kalhan SC. Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 2003 285 E906–E916.
57. Landsberg L. Insulin resistance and hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension* 1999 21 885–894.
58. DeFronzo RA. The effect of insulin on renal sodium metabolism. A review with clinical implications. *Diabetologia* 1981 211 65–171.
59. Arslanian SA, Lewy VD & Danadian K. Glucose intolerance in obese adolescents with polycystic ovary syndrome: roles of insulin resistance and beta-cell dysfunction and risk of cardiovascular disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001 86 66–71.
60. Artz, Evelyn, Andrea Haqq, and Michael Freemark. "Hormonal and metabolic consequences of childhood obesity." *Endocrinology and Metabolism Clinics* 34.3 (2005): 643-658.
61. Stichel, H., D. l'Allemand, and A. Grüters. "Thyroid function and obesity in children and adolescents." *Hormone Research in Paediatrics* 54.1 (2000): 14-19.
62. Sorof, Jonathan, and Stephen Daniels. "Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions." *Hypertension* 40.4 (2002): 441-447.
63. Francischetti EA, Genelhu VA. Obesity-hypertension: an ongoing pandemic. *Int J Clin Pract.* 2007;61(2):269-280.
64. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, Girardet JP, Bonnet D. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet.* 2001;358:1400–1404.

65. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, et al. Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation* 2002;105:2712–8.
66. Bloomgarden ZT. Definitions of the insulin resistance syndrome: the 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care*. 2004;27(3):824-830
67. Goodman E, Daniels SR, Morrison JA, Huang B, Dolan LM. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. *J Pediatr* 2004; 145: 445-451.
68. Anderson, Emma L., et al. "The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis." *PloS one* 10.10 (2015): e0140908.
69. Prof Dr Abdullah Sonsuz, Nonalkolik Karaciğer Yağlanması, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sempozyum Dizisi:58, İstanbul 2007; 91-98.
70. Berardis, S.; Sokal, E. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: An increasing public health issue. *Eur. J. Pediatr.* 2014, 173, 131–139.
71. Petta S, Muratore C, Craxi A. Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: the present and the future. *Dig Liver Dis.* 2009;41:615-25.
72. Roberts EA. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a growing problem? *J Hepatol* 2007;47:1133-42.
73. Savvidou S, Hytiroglou P, Orfanou-Koumerkeridou H, Panderis A, Frantzoulis P, Goulis J. Low serum adiponectin levels are predictive of advanced hepatic fibrosis in patients with NAFLD. *J Clin Gastroenterol* 2009;43(8):765-72.
74. 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.
75. Dongiovanni, Paola, Quentin M Anstee, and Luca Valenti. "Genetic predisposition in NAFLD and NASH: impact on severity of liver disease and response to treatment." *Current pharmaceutical design* 19.29 (2013): 5219-5238.
76. Schwimmer, Jeffrey B., et al. "Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents." *Pediatrics* 115.5 (2005): 561-565.
77. Schwimmer, Jeffrey B., et al. "Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease." *The Journal of pediatrics* 143.4 (2003): 500-505.
78. Ratziu, 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.
79. Mencin, A.A.; Lavine, J.E. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr. Clin. N. Am.* 2011, 58, 1375–1392

80. Vajro, Pietro, et al. "Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee." *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 54.5 (2012): 700-713.
81. Vajro P, De Chiara C, D'Armiento M, et al. Serum hyaluronic acid and laminin in children with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;6:1023–6
82. Puri, Kanika, et al. "Serum bilirubin level is inversely associated with nonalcoholic steatohepatitis in children." *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 57.1 (2013): 114-118.
83. Lin, Lian-Yu, et al. "Serum bilirubin is inversely associated with insulin resistance and metabolic syndrome among children and adolescents." *Atherosclerosis* 203.2 (2009): 563-568.
84. Sartorio, A., et al. "Predictors of non-alcoholic fatty liver disease in obese children." *European journal of clinical nutrition* 61.7 (2007): 877.
85. Ford, Earl S., et al. "Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents." *Circulation* 115.19 (2007): 2526-2532.
86. Joseph, A. E. A., et al. "Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease." *Clinical radiology* 43.1 (1991): 26-31.
87. Pacifico L, Celestre M, Anania C, et al. MRI and ultrasound for hepatic fat quantification: relationship to clinical and metabolic characteristics of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Acta Paediatr* 2007;96:542–7
88. Bohte, Anneloes E., et al. "The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis." *European radiology* 21.1 (2011): 87-97.
89. Castera, L. "Non-invasive diagnosis of steatosis and fibrosis." *Diabetes & metabolism* 34.6 (2008): 674-679.
90. Mathur, Prashant, Manoj K. Das, and Narendra K. Arora. "Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity." *The Indian Journal of Pediatrics* 74.4 (2007): 401-408.
91. Angulo, P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N. Engl. J. Med.* 2002, 346, 1221–1231. 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.
92. 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.
93. Palmer, Melissa, and Fenton Schaffner. "Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients." *Gastroenterology* 99.5 (1990): 1408-1413.
94. Harrison, Stephen A., et al. "Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial." *Hepatology* 49.1 (2009): 80-86.
95. 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.
96. Nobili V, Manco M, Ciampalini P, Alisi A, Devito R, Bugianesi E, Marcellini M, Marchesini G. Metformin use in children with nonalcoholic fatty liver disease: an open-label, 24-month, observational pilot study. *Clin Ther.* 2008; 30(6): 1168-76.
 97. Wills, M. (2004). Orthopedic complications of childhood obesity. *Pediatric physical therapy*, 16(4), 230-235.
 98. Sheslow D, Hassink S, Wallace W, et al. The relationship between self-esteem and depression in obese children. *Ann N Y Acad Sci.* 1993;699:289-291.
 99. Babaoğlu, Kadir, and Şükrü Hatun. "Çocukluk çağında obezite." *Sted* 11.1 (2002): 8-10.
 100. Kurtoğlu, Selim, et al. "Insulin Resistance in Obese Children and Adolescents: HOMA– IR Cut–Off Levels in the Prepubertal and Pubertal Periods." *Journal of clinical research in pediatric endocrinology* 2.3 (2010): 100.
 101. Daniels, Stephen R., and Frank R. Greer. "Lipid screening and cardiovascular health in childhood." *Pediatrics* 122.1 (2008): 198-208.
 102. Denzer, Christian, et al. "Gender-specific prevalences of fatty liver in obese children and adolescents: roles of body fat distribution, sex steroids, and insulin resistance." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 94.10 (2009): 3872-3881.
 103. Schwimmer, Jeffrey B., et al. "Prevalence of fatty liver in children and adolescents." *Pediatrics* 118.4 (2006): 1388-1393.
 104. Guzzaloni, G., et al. "Liver steatosis in juvenile obesity: correlations with lipid profile, hepatic biochemical parameters and glycemic and insulinemic responses to an oral glucose tolerance test." *International journal of obesity* 24.6 (2000): 772.
 105. Ozkol, Mine, et al. "Metabolic predictors for early identification of fatty liver using doppler and B-mode ultrasonography in overweight and obese adolescents." *European journal of pediatrics* 169.11 (2010): 1345-1352.
 106. Pirgon, Özgür, et al. "Association between insulin resistance and oxidative stress parameters in obese adolescents with non-alcoholic fatty liver disease." *Journal of clinical research in pediatric endocrinology* 5.1 (2013): 33.
 107. Papandreou, Dimitrios, et al. "Obese Children with Metabolic Syndrome Have 3 Times Higher Risk to Have Nonalcoholic Fatty Liver Disease Compared with Those without Metabolic Syndrome." *International journal of endocrinology* 2017 (2017).
 108. Bălănescu, Anca, et al. "Lipid profile pattern in pediatric overweight population with or without NAFLD in relation to IDF criteria for metabolic syndrome: a preliminary study." *Romanian Journal of Internal Medicine* 56.1 (2018): 47-54.
 109. Arslan, Nur, et al. "Fatty liver in obese children: prevalence and correlation with anthropometric measurements and hyperlipidemia." *The Turkish journal of pediatrics* 47.1 (2005): 23-27.

- 110.El-Koofy, Nehal M., et al. "The association of metabolic syndrome, insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease in overweight/obese children." *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association* 18.1 (2012): 44.
- 111.Pratt, Daniel S., and Marshall M. Kaplan. "Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients." *New England Journal of Medicine* 342.17 (2000): 1266-1271.
- 112.Radetti, Giorgio, et al. "Non-alcoholic fatty liver disease in obese children evaluated by magnetic resonance imaging." *Acta Paediatrica* 95.7 (2006): 833-837.
- 113.Fu, Jun-Fen et al. "Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: An Early Mediator Predicting Metabolic Syndrome in Obese Children?" *World Journal of Gastroenterology: WJG* 17.6 (2011): 735–742. *PMC*. Web. 23 Mar. 2018.
- 114.Sirota, Jeffrey C. et al. "Elevated serum uric acid levels are associated with non-alcoholic fatty liver disease independently of metabolic syndrome features in the United States: Liver ultrasound data from the National Health and Nutrition Examination Survey." *Metabolism: clinical and experimental* 62.3 (2013): 392–399. *PMC*. Web. 23 Mar. 2018.
- 115.Mosca, Antonella, et al. "Serum uric acid concentrations and fructose consumption are independently associated with NASH in children and adolescents." *Journal of hepatology* 66.5 (2017): 1031-1036.
- 116.Cardoso, Anajás S., et al. "Association of uric acid levels with components of metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease in overweight or obese children and adolescents." *Jornal de Pediatria (Versão em Português)* 89.4 (2013): 412-418.
- 117.Ercin, Cemal Nuri, et al. "The relationship between blood urea nitrogen levels and metabolic, biochemical, and histopathologic findings of nondiabetic, nonhypertensive patients with nonalcoholic fatty liver disease." *Turkish journal of medical sciences* 46.4 (2016): 985-991.
- 118.Liu, X., H. Zhang, and J. Liang. "Blood urea nitrogen is elevated in patients with non-alcoholic fatty liver disease." *Hepato-gastroenterology* 60.122 (2013): 343-345.
- 119.Kaltenbach, TE-M., et al. "Thyroid dysfunction and hepatic steatosis in overweight children and adolescents." *Pediatric obesity* 12.1 (2017): 67-74.
- 120.Torun, Emel, et al. "Thyroid hormone levels in obese children and adolescents with non-alcoholic fatty liver disease." *Journal of clinical research in pediatric endocrinology* 6.1 (2014): 34.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Günce Başarır

Doğum yeri ve tarihi: Üsküdar/İstanbul- 7 Şubat 1988

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Bekar

Tel: 0 505 935 63 30

E-mail: guncebasarir@gmail.com

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Asistanlık eğitimi: S.B.Ü. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, 2014- 2018

Üniversite: Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul 2013

Lise: Körfez Fen Lisesi, Kocaeli 2006

İlköğretim: Yahya Kaptan İlköğretim Okulu, Kocaeli 2002

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Pratisyen Hekim; 2013-2014

Asistan Doktor; 2014-2018


IV- Mesleki Deneyimi

Pratisyen Hekim : Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2013-2014

Asistan Doktor: İstanbul S.B.Ü. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, 2014-2018

9. EKLER

EK 1: Etik kurul kararı

	ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU EY.FR.22
---	--

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Hepatosteatozu Olan Ve Olmayan Obez Çocuklarda Klinik, Endokrin Ve Metabolik Bulguların Karşılaştırılması”
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	


ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Zeynep Kamil Mah. Op.Dr.Burhanettin Üstünel Sok. No:4/3 Üsküdar 34668
	TELEFON	0216 391 06 80
	FAKS	0216 343 92 51
	E-POSTA	www.etikkurulsekretarya@zeynepkamil.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uzm.Dr.Feyza Mediha YILDIZ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Kadın Ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ayşenur CELAYİR
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

	ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU EY.FR.22
---	--

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Hepatosteatozu Olan Ve Olmayan Obez Çocuklarda Klinik, Endokrin Ve Metabolik Bulguların Karşılaştırılması”
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 67	Tarih: 24.03.2017					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Ayşenur CELAYİR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Başkan Prof. Dr. Ayşenur CELAYİR	Çocuk Cerrahisi	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Cetin ÇAM	Kad. Hast. ve Doğum	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Güner KARATEKİN	Neonatoloji	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Op. Dr. Mehmet KÜÇÜKBAŞ	Kad. Hast. ve Doğum	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Rabia Gönül SEZER	Çocuk Sağ. Ve Hast.	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Sağ. Bak. Hizm. Müdürü Dr. Yeliz DOĞAN MERİH	Doğum ve Kadın Hastalıkları	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hülya CABADAK	Biyofizik	Marmara Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Fulya İlçin GÖNENÇ	Hukuk	Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Günay CAN	Halk Sağlığı	Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yard. Doç. Dr. Ahmet Özer ŞEHİRLİ	Farmakoloji	Marmara Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Ahmet ÇETİNALP	Memur	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*: Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ayşenur CELAYİR
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK 2: Bazı laboratuvar referans değerleri

Olçay Neyzi Pediyatri kitabının 2010 yılında yayınlanan 4. Baskısından yararlanılarak oluşturulmuştur.

PARAMETRE	YAŞ ARALIĞI	REFERANS ARALIĞI
Açlık glukoz (mg/dl)	Çalışma grubundaki tüm yaşlar için aynı	60 - 100
Açlık insülin (µIU/ml)	Çalışma grubundaki tüm yaşlar için aynı	7 - 24
ALT (IU/L)	Çalışma grubundaki tüm yaşlar için aynı	5 - 45
BUN (mg/dl)	Çalışma grubundaki tüm yaşlar için aynı	5 - 18
Total bilirubin (mg/dl)	Çalışma grubundaki tüm yaşlar için aynı	<2,0
Ürik asit (mg/dl)	6-11 yaş	2,2 - 6,6
	12-19 yaş	E: 3,0 - 7,7
		K: 2,7 - 5,7
TSH (mIU/L)	Çalışma grubundaki tüm yaşlar için aynı	0,7 - 6,4
Serbest T4 (ng/dl)	Prepubertal	0,8 - 2,2
	Postpubertal	0,8 - 2,3