

Obez Çocuk ve Adölesanlarda Yağlı Karaciğer Hastalığı ile İlişkili Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Evaluation of Risk Factors associated with Fatty Liver Disease in Obese Children and Adolescents: A Single Center Experience

Selma Tunç

Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Diyarbakır

ÖZET

Giriş: Pediatrik Yağlı Karaciğer Hastalığı (YKH) iyi huylu yağ infiltrasyonundan siroz ve karaciğer yetmezliğine kadar değişen bir karaciğer hastalığı spektrumudur. Çocuklarda obezite prevalansındaki artışa paralel olarak YKH görülme sıklığı artmaktadır. Erken tanı ve tedavisi önemlidir.

Amaç: Bu çalışmada obez çocuk ve adölesanlarda YKH prevalansı ve metabolik risk faktörleri ile olan ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 8-18 yaş arasında toplam 280 obez çocuk ve ergen dahil edildi. Karaciğer ultrasonografisi (USG) ile karaciğerdeki yağlanmanın varlığı ve derecesi değerlendirildi. Olgular 2 gruba ayrıldı. YKH olan ve olmayan grup antropometrik (vücut kitle indeksi (VKİ) SDS, bel/kalça çevresi oranı), laboratuvar parametreleri (serum glukoz, AST, ALT, lipid profili, insülin) ve HOMA-IR açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Olguların yaş ortalaması $12,1 \pm 2,7$ yıl (K/E= 143/137), ortalama VKİ SDS $2,7 \pm 0,6$ idi. Olguların %49'unda ALT (alanin aminotransferaz) düzeyi yüksekti. KC USG ile olguların %63,2'inde (n=177) YKH tespit edildi. YKH olmayan grupla karşılaştırıldığında YKH olan grupta yaş, VKİ SDS, bel/kalça oranı, ALT, trigliserid, insülin, HOMA-IR değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bunun dışındaki parametreler (cinsiyet, glukoz, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, AST) her iki grupta benzerdi.

Yaş, VKİ SDS, bel/kalça oranı ve ALT, trigliserid ve HOMA-IR düzeyleri ile hepatosteatoz derecesi arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $p=0,002$, $r=0,183$, $p=0,003$, $r=0,155$, $p=0,02$, $r=0,165$, $p=0,001$, $r=0,338$, $p=0,001$, $r=0,155$, $p=0,001$, $r=0,311$). Hepatosteatoz için %68'lik bir duyarlılık ve %92'lik bir özgüllük ile ALT kesim noktası değeri 27,5 IU/L olarak saptandı.

Sonuç: YKH çocuklarda önemli bir morbidite sebebi olup obezite derecesi ve yaş arttıkça görülme riski de artar. Yüksek VKİ SDS, bel/kalça oranı, ALT, trigliserid ve HOMA-IR değerleri YKH ile ilişkilidir. İlişkili risk faktörlerinin tespiti ve tedavisi ile YKH'na bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmak mümkün olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Çocuklar, obezite, yağlı karaciğer

ABSTRACT

Introduction: Pediatric Fatty Liver Disease (FLD) is a spectrum of liver disease ranging from benign fat infiltration to cirrhosis and liver failure. The frequency of FLD increases in children in parallel with the increase in the prevalence of obesity. Early diagnosis and treatment of FLD is important.

Objective: The aim of this study was to investigate the prevalence and relationship with metabolic risk factors of FLD in obese children and adolescents.

Material and Methods: A total of 280 obese children and adolescents aged 8-18 years were included in the study. The presence of fatty liver was investigated by ultrasonography (US). The patients were divided into two groups. The anthropometric (body mass index (BMI) SDS, waist / hip circumference ratio), laboratory parameters (serum glucose, AST, ALT, lipid profile, insulin) and HOMA-IR were compared in the group with and without FLD.

Results: The mean age of the patients was 12.1 ± 2.7 years (F / M = 143/137) and the mean BMI SDS was 2.7 ± 0.6 . ALT (alanine aminotransferase) levels were high in 49% of the cases. Fatty Liver Disease was detected in 63.2% (n = 177) of the cases by US. Age, BMI, SDS, waist / hip ratio, ALT, triglyceride, insulin, HOMA-IR values were found to be significantly higher in the FLD group compared to the non FLD group. Other parameters (gender, glucose, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, AST) were similar in both groups.

There was a positive correlation between age, BMI SDS, waist / hip ratio, ALT, triglyceride and HOMA-IR levels and degree of hepatosteatoz ($p= 0.002$, $r= 0.183$, $p= 0.003$, $r= 0.155$, $p= 0.02$, $r= 0.165$, $p= 0.001$, $r= 0.338$, $p= 0.001$, $r= 0.155$, $p= 0.001$, $r= 0.311$ respectively). The cut-off value of ALT was 27.5 IU / L with a sensitivity of 68% and a specificity of 92% for hepatosteatoz.

Conclusion: Fatty Liver Disease is an important cause of morbidity in children and adolescents. The higher the degree of obesity and age, the higher the incidence of fatty liver disease. High BMI SDS, waist / hip ratio, ALT, triglyceride and HOMA-IR values are associated with FLD. It will be possible to reduce morbidity and mortality related to FLD by identifying and treating associated risk factors.

Key Words: Children, obesity, fatty liver

Giriş

Obezitenin iyi bilinen komplikasyonlarından biri olan Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (YKH); belirgin alkol tüketimi, ilaç kullanımı veya genetik bir hastalık olmaksızın hepatositlerin %5'inden daha fazlasında steatoz varlığı olarak tanımlanır (1). Erişkinlerdeki Non Alkolik YKH tanımı çocuklarda alkol kullanımının olmaması nedeniyle uygun değildir. Bu nedenle "pediatrik yağlı karaciğer hastalığı (PYKH)" daha doğru bir terimdir.

YKH endüstrileşmiş toplumlarda çocuk ve yetişkinlerde en sık görülen kronik karaciğer hastalığı haline gelmiştir. Günümüzde Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkinlerde karaciğer transplantasyonunun ikinci en önemli endikasyonu olup, en yaygın endikasyon haline gelme yolundadır (2).

Obezitenin hastalık için önemli bir risk faktörü olduğu göz önüne alındığında çocuk ve adolesanlarda YKH'nın görülme sıklığı, obezite prevalansının artmasına paralel olarak artmaktadır. Obez çocuklarda YKH görülme oranı %10-77 arasında değişirken, YKH olan çocukların %38'inde obezite görülmektedir. YKH 8 yaşın altındaki çocuklarda nadir olup ortalama görülme yaşı 12 yaştır (3).

Obez çocukların çoğu basit hepatik steatoza sahip olup genellikle daha ileri aşamalara ilerlememektedir. Bununla birlikte anlamlı bir oranda inflamasyon ve fibrozis de görülebilir. Hatta bazen siroz bile gelişebilir. Karaciğer yağlanması fibrozis ve siroza ilerlemesinde genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu anlaşılmakla birlikte, fizyopatoloji tam olarak açığa kavuşmamıştır (4).

YKH çocuklarda genellikle asemptomatiktir. Fizik muayenede, karaciğer hafifçe büyümüş olabilir. En sık görülen laboratuvar bulgusu serum ALT düzeyinde hafif bir artıştır.

Tanıda altın standart Karaciğer biyopsisidir. Ancak çocukluk çağında hastalığın erken evrelerinin görülmesi ve biyopsinin maliyet ve komplikasyonları nedeniyle invaziv bir işlem olan KC biyopsisi genellikle tercih edilmemektedir (5). Aşırı kilolu veya obez bir çocukta YKH'nın tanısı genellikle rutin kan tetkiki sırasında karaciğer testlerinde hafif yükseklik saptanması ve karaciğer USG ile yapılır (6). Karaciğer USG, enflamasyonu ve fibrozu tahmin edemese de histolojik steatozu saptamak için %89' luk bir duyarlılığa ve %100'lük bir özgüllüğe sahiptir (7).

YKH olan çocuklar genel popülasyona kıyasla daha fazla karaciğer ve karaciğer dışı morbidite ve mortalite riski taşımaktadır. YKH'nın yetişkinlerde insülin direnci, tip 2 diyabet, metabolik sendrom, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir metabolik risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Son

zamanlarda, çocuklar arasında YKH ile ilişkili hastalık riski giderek daha fazla fark edilmektedir. YKH tip 2 diyabet ve ilişkili metabolik hastalık riskini belirlemede önemli rol oynayabilir (8,9).

YKH hastalığını tanımak hastalığa bağlı morbidite ve mortaliteyi önlemek açısından önemlidir. Yüksek prevalans, uzun asemptomatik dönem ve önemli uzun vadeli sağlık riskleri, YKH'ni tarama için oldukça önemli hale getirmektedir (10).

Bu çalışmanın amacı, obez çocuk ve adolesanlarda YKH prevalansını invaziv olmayan yöntemlerle tanımlamak ve ayrıca YKH varlığı ve şiddeti ile ilişkili risk faktörlerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Çocuk Endokrinolojisi polikliniğine Eylül 2017- Eylül 2018 tarihleri arasında başvuran 280 obez çocuk ve adolesan dahil edildi. Hastaların doğum kilosu, obezite başlangıç yaşı, obezite ve tip 2 diabetes mellitus için aile öyküsü kaydedildi. Fizik muayene aynı hekim (ST) tarafından yapıldı. Ağırlık, kalibre edilmiş 100 grama duyarlı dijital tartı ile, boy ölçümleri duvara sabitlenmiş stadiometre ile yapıldı. Vücut kitle indeksi, vücut ağırlığının (kg) boyun metre (m) cinsinden karesine bölünerek hesaplandı. Bel çevresi (BÇ), son palpe edilebilir kaburganın alt kenarı ile iliak krestin üst kısmı arasında gerilmemiş bir mezura kullanılarak orta noktadan ölçüldü. Kalça çevresi ölçümü ise, mezura kalçaların en geniş bölgesinden geçecek şekilde yerleştirilerek yapıldı. Bel/kalça oranı hesaplandı. Bu ölçümlerin standart sapma skorları (SDS) ulusal veriler kullanılarak hesaplandı. Obezite Türk çocuk ve ergenler için hazırlanan referans eğrilerine göre VKİ >95 persentil olarak tanımlandı (11). Hastaların pubertal gelişim evresi, Tanner kriterlerine göre değerlendirildi (12). Viral hepatit, parenteral nütrisyon ve steatoza neden olduğu bilinen ilaç kullanım öyküsü, otoimmün ve metabolik KC hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulu tarafından onaylandı (Etik Kurul numarası: 231)

12 saatlik açlık süresini takiben sabah serum glukozu, insülin, ALT, AST ve lipit profili (total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid) için kan alındı. Abbott ARCHITECT C16000 Analizörü ile rutin enzimatik yöntemler kullanılarak ölçüldü.

ALT > 25 ve >22 IU/mL (sırasıyla erkekler ve kadınlar) transaminaz yüksekliği olarak kabul edildi (13). İnsülin direncinin homeostasis modeli (HOMA-IR) değerlendirmesi, açlık insülin konsantrasyonu (U/mL) × açlık glikoz konsantrasyonu (mg/dl) /405 olarak hesaplandı. 3,16'dan büyük bir HOMA-IR

Tablo 1. Yağlı KC Hastalığı Olan ve Olmayan Grupların Özelliklerinin Karşılaştırması

	YKH (+) n= 177	YKH (-) n= 103	p
Cinsiyet (K/E)	90/87	55/48	
Yaş (yıl)	12,4 ± 2,1	9,6 ± 1,8	0,002
VKİ SDS	2,58 ± 0,69	2,36±0,35	0,003
Bel/kalça oranı	0,82 ±0,13	0,74 ±0,08	0,02
Glukoz (mg/dl)	89,5±10,7	88,4±7,8	0,376
ALT (U/L)	34,7±16,1	20,2±5,9	0,001
AST (U/L)	22,3±7,1	22,9±6,1	0,426
Trigliserid (mg/dl)	123,2±64,3	96,9±41,2	0,001
T. Kolesterol (mg/dl)	158,5±32,0	153,2±32,4	0,189
LDL kolesterol	91,3±23,7	88,3±24,3	0,308
HDL kolesterol	43,8±9,2	44,8±9,4	0,416
İnsülin (U/ml)	17,2±8,3	12,9±5,7	0,001
HOMA-IR	3,96±2,0	2,84±1,37	0,001

değeri insülin direncinin göstergesi olarak kabul edildi (14). Metabolik sendrom, çocuklar için uyarlanmış Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre tanımlandı (15).

Karaciğer USG, olguların klinik ve laboratuvar özelliklerine kör aynı çocuk radyoloğu tarafından, büyük çocuk ve ergenlerde 5 MHz problarla, daha küçük çocuklarda 7.5 MHz problarla donatılmış bir GE Logic F8 expert cihazı kullanılarak yapıldı.

Yağlı karaciğer hastalığı tanısı, anormal karaciğer USG bulgular ve/veya yüksek ALT seviyeleri ile konuldu.

ALT yüksekliği ve hepatosteatoz olan tüm hastalar, diğer karaciğer patolojileri (hepatit B yüzey antijeni, hepatit C antikoru, protrombin zamanı, serum demir düzeyi, toplam demir bağlama kapasitesi, ferritin ve antinükleer antikorlar) açısından tarandı.

Hastalar YKH olan ve olmayan olarak 2 gruba ayrıldı. YKH olan grup hepatik steatozun derecesine göre hafif (derece 1), orta (derece 2) ve ağır (derece 3) olarak 3 alt gruba ayrıldı (16).

İstatistiksel Analiz: Tüm istatistiksel analizler için SPSS 20.0 paket program kullanıldı. Normal dağılımı tespit etmek üzere kolmogorov smirnov ve shapiro wilk testleri kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler verildi. Sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. YKH olan ve olmayan gruplar arasındaki farklılıkları belirlemek amacıyla sürekli değişkenler için bağımsız gruplarda t-testi uygulandı. Yağlı KC Hastalığının yaş, VKİ SDS ve biyokimyasal parametreler (ALT, TG, insülin, HOMA-IR) ile arasındaki ilişki için Pearson korelasyon analizi yapıldı. YKH tanısı için optimum ALT kesim noktası (cut-off) değeri İşlem Karakteristiği Eğrisi Analizi (ROC

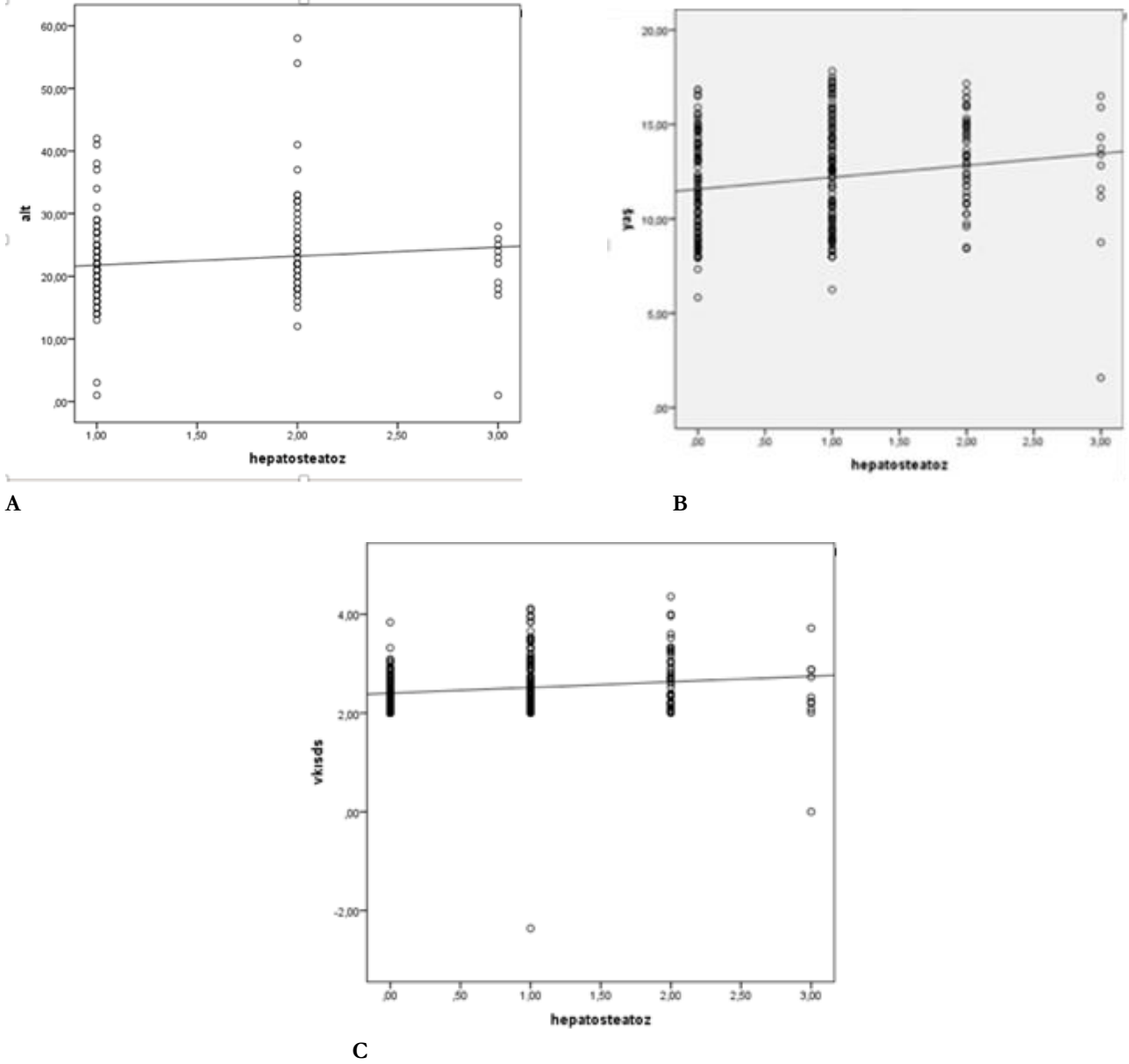
analizi) ile hesaplandı. P değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 280 obez çocuk ve adolesan (K/E: 143/137) yaş ortalaması 12,1 ± 2,7 yıl (8-17,8 desimal yıl) idi. Olguların %74'ü 10 yaşından büyüktü. Obezite başlama yaşı ortalama 7,37 ± 2,31 yıldı. Tüm olguların VKİ SDS ortalaması 2,7 ± 0,60 idi. Hastaların 174'ü pubertal (Tanner evre 2-4) (%62) 106'sı prepubertal idi. Obezite prepubertal erkeklerde (%76) ve pubertal kızlarda (%72) daha fazla idi. Olguların %49' unda ALT düzeyi yüksek saptandı. KC USG ile yapılan değerlendirmede 103 hastada (%36,8) hepatosteatoz saptanmazken 177 (%63,2) hastada değişik derecelerde hepatosteatoz gösterildi. Hafif düzeyde hepatosteatoz (derece 1) 121 hastada (%68,4), orta düzeyde hepatosteatoz (derece 2) 46 hastada (%26) saptanırken, 10 olguda (%5,6) şiddetli düzeyde (derece 3) hepatosteatoz görüldü. Metabolik sendrom tanısı alan 5 hastanın tamamında YKH saptandı.

Olgular iki gruba ayrıldı ve YKH olan ve olmayanlar arasında bir karşılaştırma yapıldı. Yağlı KC hastalığı olan grupta K/E oranı 90/87, ortalama yaş 12,4 ± 2,1 yıl (10-18 yıl) iken YKH olmayan grupta K/E oranı 55/48, ortalama yaş: 9,6 ± 1,8 yıl (8-15 yıl) idi.

YKH olan grupta yaş, VKİ SDS, bel/kalça oranı, serum trigliserid ve ALT, insülin, HOMA-IR düzeyleri YKH olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla p=0,002, p= 0,003, p=0,02, p=0,001, p=0,001, p=0,001, p=0,001). Bunun dışında



Şekil: Hepatosteatozis ile ALT, yaş ve VKİ SDS arasındaki korelasyon (sırasıyla A, B, C)
ALT: alanin transaminaz, VKİ: vücut kitle indeksi, SDS: standart deviasyon skoru

cinsiyet, glukoz, total kolesterol, LDL kolesterol; HDL kolesterol, AST düzeyleri arasında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo).

Hepatosteatoz derecesi ile yaş, VKİ SDS, bel/kalça oranı, ALT, trigliserid, HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $p=0,002$, $r=0,183$, $p=0,003$, $r=0,155$, $p=0,02$, $r=0,165$, $p=0,001$, $r=0,338$, $p=0,001$, $r=0,155$, $p=0,001$, $r=0,311$) (şekil 1,2,3).

ROC analizi ile hepatosteatoz için %68'lik bir duyarlılık ve %92'lik bir özgüllük ile ALT kesim değeri 27.5 IU/L olarak saptandı.

Olguların 5'inde WHO kriterlerini karşıladıklarında metabolik sendrom tanısı konuldu. Metabolik

sendromlu tüm hastalarda ağır (3. derece) düzeyde hepatosteatoz tespit edildi.

Tartışma

Çocuk ve ergenlerde görülen YKH prevalansı değişkendir. Çalışmamızda YKH prevalansı %63,2 olarak saptandı. Bu oran bazı çalışmalarla benzer olmakla birlikte, birçok çalışmaya göre daha yüksekti (16,17). Bu yüksekliğin nedeni çalışmamızdaki hasta popülasyonunun yaş ortalamasının diğer birçok çalışmadakinden daha yüksek olmasından (8-18 yaş) kaynaklanmış olabilir. Çünkü yaş arttıkça hepatosteatozun görülme sıklığı da artar. Yakın

zamanda yayınlanan bir meta analiz ortalama hepatosteatoz prevalansını genel pediatrik popülasyonda %7,6 ve obez çocuklar arasında %34,2 olarak bildirmiştir (17). Bir otopsi çalışmasında, Schwimmer ve ark. (18) çocuk ve ergenlerde USG ile tanı alan hepatosteatoz prevalansını %9,6 olarak bildirmiştir. Bu oran okul öncesi yaş grubunda %0,7'den, daha büyük çocuk ve ergenlerde %17,3'e yükselmiştir. Aynı çalışmada çocukluk ve ergenlik döneminde görülen YKH için temel belirleyicilerin obezite, ileri yaş ve erkek cinsiyet olduğu bildirilmiştir. Çalışmalar arasındaki bu prevalans farkı, yetişkinler için varsayılabenzer şekilde genetik ve/veya çevresel faktörlerle ve çalışma grupları arasındaki heterojenite ile açıklanabilir.

Birçok çalışmada YKH prevalansının kızlara göre erkek çocuk ve ergenler arasında daha sık görüldüğü bildirilmiştir (16,17). Biz cinsiyet açısından benzer dağılım gösteren çalışma grubumuzda, YKH görülme sıklığını her iki cinsiyet için benzer bulduk.

Çocukluk çağı obezitesi YKH gelişimi için ana risk faktörüdür. Obezite derecesi arttıkça YKH görülme riski de artar. Çalışmamızda YKH olan grupta olmayan gruba göre VKİ SDS istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p=0,003$). Bu durum literatür ile uyumluydu.

Karaciğer yağlanması metabolik sendromlu çocuk hastalarda siktir. karaciğer yağlanmasının ciddiyeti arttıkça metabolik sendrom gelişme sıklığında anlamlı artış saptanması karaciğer yağlanmasının çocuklarda metabolik sendrom gelişimi için bir gösterge olduğunu düşündürür (9). El-Koofy ve ark. (19) ALT yüksekliği ve /veya hepatomegali ile başvuran 33 obez çocuğun %44'ünde biyopsi ile YKH tespit etmişlerdir. Bu çocuklarda, normal karaciğer histolojisine sahip ($P < 0,05$) olanlara göre metabolik sendrom belirteçleri (yüksek VKİ, bel çevresi, ALT düzeyi, dislipidemi ve insülin direnci) anlamlı derecede daha yüksekti. Aynı çalışmada metabolik sendromlu hastalarda YKH görülme olasılığı daha yüksekti. Biz çalışmamızda metabolik sendrom tanısı koyduğumuz 5 hastanın tamamında şiddetli derecede (derece 3) YKH tespit ettik.

Karaciğer biyopsisi yokluğunda YKH tanısı, karaciğer inflamasyonu ve hasarının bir belirtici olarak yüksek serum ALT seviyeleri ile birlikte USG tarafından konvansiyonel olarak konulur (20). Bu çalışmada, yağlı karaciğer varlığı ve derecesi, KC USG ve/veya yüksek ALT düzeyleri ile belirlenmiştir. YKH tanısı için biyopsi bulgularına dayanarak kanıtlanmış bir tedavi olmadığı gibi maliyet ve risk nedeniyle de KC biyopsisi yapılmadı. Ultrasonografi kolay erişilebilir ve iyi bir tarama aracıdır. Bununla birlikte, çeşitli çalışmalar hepatic steatozun tanısız araştırmasında

ultrason için yüksek duyarlılık (%89) ve özgüllük (%100) göstermiştir (7). USG ye göre, karaciğer yağ infiltrasyonunu değerlendirmek için daha doğru ve kesin testlerden biri olan Manyetik Rezonans (MR) Görüntüleme birçok kurum için maliyetli ve erişilemezdir. Bilgisayarlı Tomografi ise radyasyon riski nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadır. Ayrıca, karaciğerdeki yağ ve su miktarını ölçmek için spektroskopik kullanmak, konvansiyonel MR görüntülerinden daha hassastır. Geçici elastografi, karaciğer fibrozis derecesini değerlendiren noninvaziv bir testtir. Bu tür testlerin yağlı KC'i tespit etmedeki üstünlüğüne rağmen, maliyet ve erişilebilirlik nedeniyle üçüncü basamak sağlık kurumları dışındaki hekimler için sınırlayıcı faktörlerdir (16). Yakın zamanda yayınlanmış bir meta analizde tanı metodu olarak toplam 56 çalışmanın 34'ünde USG, 14'ünde ALT yüksekliği ile 7'inde MR ve 1'inde biyopsi kullanıldığı bildirilmiştir (17).

Abdominal obezite visseral yağlanma için bir belirleyicidir ve karaciğer yağlanmasının önemli bir göstergesidir. Bel çevresi aynı zamanda biyopsi ile gösterilen KC enflamasyon ve fibrozisinin de önemli bir belirleyicisidir (21,22). Pediatrik bir çalışmada bel çevresindeki her 1 cm'lik artış, erkek çocuklarda 1,97 kat ve kız çocuklarında 2,08 kat artmış bir YKH riski ile ilişkilendirilmiştir (23). Biz de çalışmamızda bel/kalça oranı ile hepatosteatoz derecesi arasında pozitif bir korelasyon saptadık ($r=0,165$)

YKH olan obez çocukların %25'inde karaciğer enzimlerinde artış görülür (16). Bu çalışmada olguların %49'unda ALT yüksekliği vardı. ALT yüksekliği olan tüm hastalarda hepatosteatoz saptandı. Bu oran birçok çalışmaya göre yüksekti (24,25). Tazawa ve ark. (24) ve Vajro ve ark. (25) obez çocuklarda yüksek ALT düzeyini sırasıyla %10 ve %24 olarak bulunmuştur.

Morbid obezler arasında dislipidemi YKH'nın güçlü öngörücüleri olarak düşünülmektedir (26). Birçok çalışmada total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid artışı ile YKH arasında ilişki bildirilmiştir. Jimenez-Rivera ve ark. (16) trigliserid yüksekliğinin hepatosteatoz ile yakından ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda YKH olan grupta trigliserid düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanırken total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol ile YKH arasında böyle bir ilişki gösterilemedi.

İnsülin direnci, obez ve obez olmayan erişkinlerde YKH için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür. Çocukluk çağı obezitesi ve insülin direnci arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (27). Obez çocuklarda insülin direncinin uyardığı karaciğer içi yağ birikimi YKH ye neden olur. İnsülin direnci, insülinin

yağ dokusundaki anti-lipolitik etkilerini azaltır ve serbest yağ asitlerinin (SYA) yağ dokusundan karaciğere geçişini arttırır. Periferik dokulardan karaciğere aşırı miktarda SYA verilmesi, VLDL salgılanmasının azalması ve karaciğerde trigliserid, kolesterol esterleri ve SYA'nin endojen sentezinin artması karaciğerde yağ birikimine neden olur. İnsülin direnci sadece steatoz değil, aynı zamanda yağ asidi β -oksidasyonu ve oksidatif stresi artırarak fibrozun gelişiminde de rol oynar (27,28,29). Radetti ve ark. (30) obez çocukların hepsinde azalmış bir insülin duyarlılığı göstermiş ancak YKH olan veya olmayan çocuklar arasındaki insülin duyarlılığında bir fark bulamamıştır. Chan ve ark. (31) sadece erkek obez çocuklarda, insülin direnci belirteçleri ile YKH arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir. Biz YKH olmayan gruba kıyasla YKH olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek insülin düzeyi ve insülin direnci (HOMA-IR) saptadık. Yine steatozun şiddeti ile HOMA-IR düzeyi arasında pozitif bir korelasyon tespit ettik.

Bu çalışmada hepatosteatozun derecesi ile VKİ SDS, trigliserid, bel/kalça oranı, ALT, insülin ve HOMA-IR arasında pozitif bir korelasyon saptandı. Bu parametreler ile YKH arasındaki ilişki literatürle uyumlu idi (2,3,5)

Yağlı karaciğer hastalığına sahip çocuklar genel popülasyona kıyasla daha fazla KC ve KC dışı morbidite ve mortalite riski taşımaktadır. YKH'nın yetişkinlerde insülin direnci, tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve dislipidemi için bağımsız bir metabolik risk faktörü olduğu gösterilmiştir. YKH olan erişkinlerin yaklaşık %90'ı bu hastalıklardan en az biri veya daha fazlasına sahiptir. Yine KC yağlanması olan erişkinlerde aterosklerotik plakların arttığı ve endotelial disfonksiyonu gösteren belirteçlerin yükseldiği saptanmıştır (8,9). Yani KC yağlanması önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Yağlı KC hastalığı çocuk ve ergenlerde tip 2 diyabet ve ilişkili metabolik hastalık riskini belirlemede çok önemli rol oynayabilir. Bu ciddi riskler nedeniyle bu tablonun gelişimi acil önlem alınması gereken işaretlerdendir.

Sonuç olarak YKH yüksek prevalansı ile çocuk ve ergenlerde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olup yüksek VKİ SDS, bel/kalça oranı, ALT, trigliserid ve HOMA-IR değerleri YKH ile ilişkilidir. İlişkili metabolik belirteçlerin erken tanı ve tedavisi ile YKH ile mücadele mümkün olabilir. Bu belirteçler karaciğer biyopsisi ve/veya daha agresif müdahalelere ihtiyaç duyan YKH olan çocukları tespit etmeye yardımcı olmak için noninvasif bir tarama aracı olarak kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Tiniakos DG, Vos MB, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis. *Annu Rev Pathol* 2010; 5(5): 145-171.
2. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015; 148(3): 547-555.
3. AlKhater SA. Paediatric non-alcoholic fatty liver disease: an overview. *Obes Rev* 2015;16(5):393-405.
4. Schwimmer JB, Newton KP, Awai HI, Choi LJ, Garcia MA, Ellis LL et al. Paediatric gastroenterology evaluation of overweight and obese children referred from primary care for suspected non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38(10): 1267-1277.
5. Vajro P, Lenta S, Socha Pet. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54(5): 700-713.
6. Hegarty R, Deheragoda M, Fitzpatrick E, Dhawan A. Paediatric fatty liver disease (PeFLD): All is not NAFLD-Pathophysiological insights and approach to management. *J Hepatol* 2018; 68(6): 1286-1299.
7. Shannon A, Alkhouri N, Carter-Kent C, Monti L, Devito R, Lopez R et al. Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children with NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53(2): 190-195.
8. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014; 59(3): 1174-1197.
9. Betül Ersoy. Metabolik sendrom. Peyami Cinaz (Ed), Feyza Darendeliler (Ed), Aysehan Akıncı (Ed), Behzat Özkan (Ed), Bumin N Dündar (Ed), Ayhan Abacı (Ed), Teoman Akçay (Ed). Çocuk Endokrinolojisi. 2.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014; 388-389.
10. Koot BGP, Nobili V. Screening for non-alcoholic fatty liver disease in children: do guidelines provide enough guidance? *Obes Rev* 2017; 18(9): 1050-1060.
11. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. *Acta Paediatr* 2006; 95(12): 1635-1641.
12. Bordini B, Rosenfield RL. Normal pubertal development: part II: clinical aspects of puberty. *Pediatr Rev* 2011; 32(7): 281-292.
13. Fishbein MH, Miner M, Mogren C, Chalekson J. The spectrum of fatty liver in obese children and the relationship of serum aminotransferases to severity of steatosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 54-61.

14. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005; 115(4): 500-503.
15. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S. The metabolic syndrome in children and adolescents an IDF consensus report. IDF Consensus Group. *Pediatr Diabetes* 2007; 8(5): 299-306.
16. Jimenez-Rivera C, Hadjiyannakis S, Davila J, Hurteau J, Aglipay M, Barrowman N. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver in children and youth with obesity. *BMC Pediatr* 2017; 17(1): 113.
17. Anderson EL, Howe LD, Jones, Higgins JP, Lawlor DA, Fraser A. The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: A systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10(10): e0140908.
18. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118(4): 1388-1393.
19. El-Koofy NM, Anwar GM, El-Raziky MS, El-Hennawy AM, El-Mougy FM, El-Karakasy HM et al. The association of metabolic syndrome, insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease in overweight/obese children. *Saudi J Gastroenterol* 2012; 18(1): 44-49.
20. Stephen CH, Tri HL, Stacey MA. Non alcoholic steatohepatitis. In: *Textbook. Schiff's diseases of liver*. 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott William&Wilkins 2002; 1261-89.
21. Burgert TS, Taksali SE, Dziura J, Goodman TR, Yeckel CW, Papademetris X et al. Alanine aminotransferase levels and fatty liver in childhood obesity: Associations with insulin resistance, adiponectin, and visceral fat. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(11): 4287-4294.
22. van der Poorten D, Milner KL, Hui J, Hodge A, Trenell MI, Kench JGy et al. Visceral fat: A key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology* 2008; 48(2): 449-457.
23. Dâmaso AR, do Prado WL, de Piano A, Tock L, Caranti DA, Lofrano MC et al. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease prevalence and visceral fat in obese adolescents. *Dig Liver Dis* 2008; 40(2): 132-139.
24. Tazawa Y, Noguchi H, Nishinomiya F, Takada G. Serum alanine aminotransferase activity in obese children. *Acta Paediatr* 1997; 86(3): 238-241.
25. Vajro P, Fontanella A, Perna C, Orso G, Tedesco M, De Vincenzo A et al. Persistent hypertransaminasemia resolving after weight reduction in obese children. *J Pediatr* 1994; 25(3): 239-241.
26. Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch J, Behling C, Newbury R, Lavine JE. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr* 2003; 143(4): 500-505.
27. Steinberger J, Daniels SR. Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children. *Circulation* 2003; 107(10): 1448-1453.
28. Fong DG, Nehra V, Lindor KD, Buchman AL. Metabolic and nutritional considerations in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2000; 32: 3-10.
29. Mayes PA. Lipid transport and storage. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, eds. *Harper's biochemistry*. 24th ed. Norwalk, CT: Appleton & Lange 1996; 254-276.
30. Radetti G, Kleon W, Stuefer J, Pittschier K. Non-alcoholic fatty liver disease in obese children evaluated by magnetic resonance imaging. *Acta Paediatr* 2006; 95(7): 833.
31. Chan DF, Li AM, Chu WC, Chan MH, Wong EM, Liu EK et al. Hepatic steatosis in obese Chinese children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28(10): 1257-1263.