

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**“ OBEZ ÇOCUKLARDA NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ ”**

**DR. FATİH MEHMET KELEŞOĞLU
UZMANLIK TEZİ
Tez Danışmanı: PROF. DR. NEDRET UZEL**

İSTANBUL 2010
Bu tez İstanbul Üniversitesi araştırma fonu tarafından desteklenmiştir (Proje No:4287)

**T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**“ OBEZ ÇOCUKLARDA NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ ”**

**DR. FATİH MEHMET KELEŞOĞLU
UZMANLIK TEZİ
Tez Danışmanı: PROF. DR. NEDRET UZEL**

İSTANBUL 2010
Bu tez İstanbul Üniversitesi araştırma fonu tarafından desteklenmiştir (Proje No:4287)

“OBEZLERDE KARACİĞER NON ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ” isimli tez çalışmamı (Proje No:4287) destekleyen ***İstanbul***
Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu’na teşekkür ederim.

TEŞEKKÜR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını gördüğüm başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın **Prof. Dr. Ömer DEVECİOĞLU** olmak üzere, **tüm değerli öğretim üyelerine,**

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesi ile beni yönlendiren, desteğini her zaman hissettiğim, tezimin her aşamasında bana yol gösteren, saygıdeğer tez danışmanlarım, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın **Prof Dr. Semra SÖKÜCÜ** ve Acil Tıp Bilim Dalı Başkanı Sayın **Prof Dr. Nedret Uzel'e**

Tezle ilgili olguları toplamada poliklinik olarak desteklerini eksik etmeyen Endokrinoloji Bilimdalına Sayın **Prof Dr. Feyza Darendereliler** olmak üzere, **tüm değerli öğretim üyelerine,**

Radyolojik değerlendirmeler sırasındaki katkılarından dolayı Sayın **Doç. Dr. Ensar Yekeler,** Sayın **Dr. Selim Bakan'a ve Sayın Dr.Ağakişi Yahyayev'e,**

Genel bilgilerin hazırlanması esnasında değerli görüşlerini ve özverisini esirgemeyen, her aşamasında başımda olan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Sayın **Prof. Dr. Figen Gürdöl'e**

Laboratuar çalışmalar sırasındaki özverili katkılarından dolayı Sayın **Doç. Dr. Tülin Özden'e,** kimyager Sayın **Nurşen Torukçu ve laborant Sayın Aydın Mutlu'ya**

Aynı ortamda çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm **Tıpta uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma ve uzmanlarıma,**

Tüm eğitim ve tıpta uzmanlık öğrenciliğim süresince, her zaman beni destekleyen, zor günlerimde hep yanımda hissettiğim, beni sevgi ile büyütüp yetiştiren sevgili **anneme, babama ve gelecekte güzel günlerin onları bekledikleri canım kardeşlerime,**

Hayattaki zorlukları beraber paylaştığım, desteğini her zaman yanımda hissettiğim **canım eşim ve biricik kızıma,**

sonsuz teşekkürler....

Dr. Fatih Mehmet Keleşoğlu

1. İÇİNDEKİLER	<u>Sayfa no</u>
1. İçindekiler	5
2. Tablolar Listesi	6
3. Şekiller Listesi	7
4. Resimler	8
5. Kısaltmalar	9
6. Özet	10
7. Summary	12
8. Giriş	14
9. Genel Bilgiler	16
9.1. Obezite Genel Bilgi	16
9.2. Lipitler Genel Bilgi	20
9.3. Karaciğerin Lipit Metabolizmasındaki Rolü	32
9.4. Karaciğerin Yağlanması	33
9.5. Pediatride NAFLD Tanımı, Etiyolojisi, Prevelansı	36
9.6. Pediatride Karaciğer Yağlanması'nın Histolojisi	40
9.7. Karaciğer Yağlanmasında Adiponektin	42
9.8. Karaciğer Yağlanmasında Transaminazlar	45
9.9. Karaciğer Yağlanmasında Görüntüleme Yöntemleri	46
9.10. Karaciğer Yağlanmasında Prognoz ve Yaşam Tarzı	50
10. Gereç ve yöntem	52
11. Bulgular	56
11.1 Demografik Özellikler	56
11.2 Klinik Bulgular	58
11.3 Laboratuvar Bulguları	59
12. Tartışma	70
13..Kaynaklar	78
14. Onam formu	95
15. Takip Formu	98
16. Öz geçmiş	100

2. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 9.2.1. İnvitro lipolizi etkileyen başlıca hormonlar

Tablo 9.5.1. Nonalkolik makroveziküler karaciğer yağlanması'nın nedenleri

Tablo 9.6.1. NASH tipleri

Tablo 11.1.1. Çalışma ve Kontrol grubu olguların demografik özellikleri

Tablo 11.3.B.1. Grupların biyokimyasal testlerinin değerlendirilmesi

3. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 9.1.1 Şişmanlığın komplikasyonları

Şekil 9.4.1. Yağlı karaciğer hastalığı, iki vuruş hipotezi

Şekil 9.7.1 Yağ dokusunda sentezlenen bazı peptidler

Şekil 11.3.A.1. USG ve MRG’de karaciğer yağlanması olan vakaların karşılaştırılması

Şekil 11.3.B.1. Serum ALT düzeyi ile karaciğer yağlanması arasındaki ilişki (MRG’ye göre yağlanma yüzdesi ile)

NOT: Genel bilgilerdeki şekiller, Prof Dr. Figen Gürdöl Hocamızın ders notlarından alınmıştır.

4. RESİMLERİN LİSTESİ

Resim 11.3.A.1. USG ve MRG’de yağlanma olan vakarların gösterilmesi

Resim 11.3.A.1. Karaciğer USG görüntüleri (Normal bulgular)

Resim 11.3.A.2. Karaciğer USG görüntüleri (1. derece yağlanma)

Resim 11.3.A.3. Karaciğer USG görüntüleri (2. derece yağlanma)

Resim 11.3.A.4. MRG’de normal bir infase fazı

Resim 11.3.A.5. MRG’de normal bir outfase fazı

Resim 11.3.A.6. MRG’de yağlı bir infase fazı (hafif yağlanma)

Resim 11.3.A.7. MRG’de yağlı bir olutfase fazı (hafif yağlanma)

Resim 11.3.A.8. MRG’de yağlı bir infase fazı (ileri yağlanma)

Resim 11.3.A.9. MRG’de yağlı bir olutfase fazı (ileri yağlanma)

5. KISALTMALAR

ELISA:	Enzim bağılı immünosorbant miktar tayini
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntülemesi
USG:	Ultrasonografi
KC:	Karaciğer
VKİ :	Vücut Kütle indeksi
TG:	Trigliserit
HDL:	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
LDL:	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
VLDL:	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
NASH:	Non alkolik steatohepatit
NAFLD:	Non alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
AST :	Aspartat Aminotransferaz
ALT :	Alanin Aminotransferaz
GGT :	Gama Glutamil Transferaz
ALP :	Alkalen Fosfataz
USG :	Ultrasonografi
BT :	Bilgisayarlı Tomografi
MRG :	Manyetik Rezonans Görüntüleme

6. ÖZET

OBEZ ÇOCUKLARDA NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

AMAÇ: Obezite tüm dünyada özellikle gelişmiş ülkelerde beslenme alışkanlığının değişmesi ile birlikte artan bir sorun haline gelmektedir. Obezite ile birlikte hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, dejeneratif artrit, tromboflebit, karaciğer yağlanması gibi birçok hastalık arasında sıkı bir ilişki olduğu, şişman kişilerde yaşam süresinin kısaldığı, ayrıca erişkin şişmanların büyük çoğunluğunda bu durumun başlangıcının çocukluk yaşlarına uzandığı iyi bilinmektedir. Bu nedenle çocukluk yaşlarındaki şişmanlık günümüzde önemli bir sağlık sorunu olarak ele alınmaktadır. Çalışmamızda obezite ile birlikte sık olarak araştırılan hiperlipidemi ve kardiyovasküler hastalıkların yanında önemle üzerinde durulması gereken bir diğer önemli yan etki olan karaciğer yağlanmasının değerlendirilmesi ve üzerinde önemle durulması gerekliliğinin vurgulanması amaçlanmıştır. Araştırma da karaciğer yağlanmasının radyolojik ve biyokimyasal parametreler kullanarak değerlendirilmesi uygun görüldü.

GEREÇ VE YÖNTEMLER: 05 Temmuz 2009- 01 Ocak 2010 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji ve Gastroenterohepatoloji Bilim Dalları Polikliniklerinde takip edilen 9-18 yaş arasında obezite nedeniyle takip edilen hastalar rastgele seçilerek çalışmaya alındı. Obezite vücut kitle indeksi > 2 SD üzeri olarak tanımlandı. Başvuru anında demografik özellikler, tıbbi hikaye ile ilgili çocuğa ait bilgiler ebeveyn ve kendinden alındı. Çocuğun fizik muayene bulguları da kaydedildi. Hastaların poliklinik muayene sırasında istenen lipid profilleri ve karaciğer transaminazları kaydedildi. Bu obez hastalara İstanbul Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı'nda karaciğer ultrasonografisi, karaciğer manyetik renonans görüntülemesi çekildi. Ayrıca hastalardan alınan serumlarda ELİZA yöntemi kullanılarak adiponektin düzeyleri çalışıldı. Kontrol grubu ise obez olmayan olgulardan seçildi. Kontrol grubunda, USG'de karaciğer yağlanması değerlendirildi ve serum adiponektin düzeyleri çalışıldı. Adiponektin düzeyleri İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenterohepatoloji Laboratuvarı'nda ELİZA yöntemi kullanılarak çalışıldı. İstatistikler SPSS 15.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR: Çalışma süresince 47 çocuk değerlendirildi. Obezitesi olan hasta grup karaciğer Manyetik rezonans diksiyon yöntemi ile karaciğer yağlanmasına göre ikiye ayrıldı. Görüntüleme yöntemlerinin yağlanmayı ayırmada arasında fark saptanmaz iken derecelendirmede farklılıklar saptandı. Karaciğer yağlanması saptanmayan obezler ile karaciğer yağlanması olan obezler kendi arasında kıyaslandığı zaman ALT düzeyleri, trigliserit düzeyi ve HDL düzeyleri arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Adiponektin düzeyleri arasında obez iki grup arasında fark anlamsız iken, obez olmayan kontrol grubu ile kıyaslandığı zaman anlamlı olarak düşük saptandı.

SONUÇ: Karaciğer yağlanmasının değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerden manyetik rezonans görüntüleme yöntemi, daha objektif tanı kriterleri içermesi, kişiden bağımsız olması, yağlanma derecelendirilmesinde daha net veriler elde edilmesi nedeniyle daha uygun bir yöntem olarak düşünülmesine rağmen yağlanmayı saptamada her iki görüntüleme yöntemi yakın sonuçlar vermiştir. MRG yöntemi, maliyeti yüksek ve hasta uygunluğunun tam olması şartı de javantajlarıdır. Adiponektin açısından hastalar ele alındığında karaciğerde yağlanma olup olmaması fark etmeksizin her iki obez grupta kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: Çocuk, obezite, karaciğer yağlanması, radyolojik görüntüleme yöntemleri, adiponektin

7. SUMMARY

NON ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE ASSESSMENT OF THE OBESE CHILDREN

PURPOSE: Obesity is becoming an increasing problem all over the world especially in developed countries, with the change of eating habits. Obesity is closely associated in many diseases such as hypertension, , cardiovascular diseases, diabetes, degenerative arthritis, thrombophlebitis, liver lubrication disease. That well known life expectancy is shortened in fat people , also the vast majority of this adults the beginning of this case goes to childhood . Therefore, childhood obesity is discussed as a major health problem at the present time. In our study, importance of an evaluation of liver lubrication as other important side effects are often investigated like hyperlipidemia and cardiovascular disease in obesity and emphasized the necessity of emphasis is intended. In research using a radiological and biochemical parameters on evaluation of liver lubrication were appropriate.

MATERIALS AND METHODS: Between 05 July 2009 - 01 January 2010 in Istanbul Faculty of Medicine Children's Endocrinology and Gastroenterology Field Clinic 9-18 years old patients who were followed up because of obesity selected at random and were included in the study. Obesity, body mass index is defined as > 2 SD above. Application immediately demographic characteristics, medical history about the child's were information from parents / guardians. Child's physical examination findings were recorded. The lipid profile and liver transaminases of patients desired during clinic examination saved. These obese patients liver ultrasound, magnetic resonance imaging of liver and abdominal fat thickness evaluation was performed in Istanbul Medical Faculty Department of Radiodiagnostic. In addition, patients received serum levels of adiponectin were studied using ELIZA method. Control group was selected from the non-obese patients. Liver lubrication was evaluated in USG, serum adiponectin levels were studied. Adiponectin levels were studied by using ELIZA method in Children's Gastroenterology Lab of Istanbul Faculty of Medicine. Statistics were performed using SPSS 15.0 package program.

RESULTS: 47 children were evaluated during the study. Group of patients with obesity divided into two with liver magnetic resonance diction method for liver lubrication. Imaging techniques will be no difference between in separate lubrication but differences were found when the degree. Significant differences were found between ALT levels, triglyceride levels and HDL levels when compared between obeses with liver lubrication and without it. Difference between adiponectin levels were meaningless and when compared with the non-obese control group were found significantly lower.

CONCLUSION: One of the methods used for evaluation of liver steatosis magnetic resonans imaging is thought to be a more appropriate method due to include more objective diagnostic criteria, independent people, to obtain more clearly data about steatosis classification but about in finding steatosis both imaging method gave results close to each other. The high cost and condition of full patient compliance are disadvantages of. MRI methods. With liver steatosis or without it, both of obese groups when was evaluated in terms of Adiponectin level were found lower than the control group.

KEY WORDS: Child, obesity, liver steatosis, radiologic imaging method, adiponectin

8. GİRİŞ

Obezite (şişmanlık) vücut ağırlığı ile boy arasındaki dengenin ağırlık yönünde artış göstermesi olarak tanımlanır (1). Günlük alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olması durumunun uzun süre devam etmesi ile ortaya çıkar.

Son yıllarda özellikle gelişmiş ülkeler başta olmak üzere obezite giderek yaygın bir sorun haline gelmeye başlamıştır. Obezite artışı ile birlikte obezitenin yol açtığı hastalıklar da ortaya çıkarak bununla ilgili bilgiler giderek artmıştır. Obezite denince akla gelen sorun kardiyovasküler sistem hastalıkları olsa da, diğer yol açtığı hastalıkların da önemli sorunlar oluşturduğu görülmektedir. Obezite gelişiminde özellikle beslenme alışkanlıkları ve günlük yaşam aktivitelerindeki değişim giderek daha büyük sorun oluşturacak gibi görünmektedir (1).

Obeziteye bağlı önemli sorunlardan biri olan karaciğer yağlanması ileri aşamalarda hepatite, hatta önlem alınmazsa siroza kadar ilerlediği gösterilmiştir. Bu nedenle obezite tanısı alan hastaların bu açıdan ele alınması önemlidir. Karaciğer yağlanmasının değerlendirilmesinde karaciğer biyopsisi altın standart yöntem olarak kabul edilmesine rağmen, invaziv bir yöntem olması nedeniyle sorun oluşturmaktadır. Bu nedenle karaciğer biyopsisi yalnızca biyokimyasal olarak karaciğerin etkilendiği gösterilen hastalarda yapılmaktadır. Ancak en son geliştirilen radyolojik yöntemler, karaciğer fonksiyon testleri normal bile olsa karaciğerde yağlanmanın başlayabileceğini gösterdiğinden, önlemin önceden alınması gerektiği vurgulanmaktadır (2).

Karaciğer yağlanmasının önemi artarken, buna tanı koyan yöntemler de giderek daha gelişmiştir. Hastaya biyopsi yapmadan noninvaziv yöntemler ile tanı konulup tedavi izlemi yapılabilmektedir. Günümüzde ultrason, ucuz olması, kolay ulaşılabilir olması, tedavi izleminde etkin olması nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Daha hassas bir radyolojik yöntem olan karaciğer manyetik rezonans görüntülemesi ile ilgili bilgiler giderek artmaktadır. Biyopsi serileri ile karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda manyetik rezonans görüntülemenin daha az miktardaki yağı göstermesi açısından ultrasonografik incelemeden daha hassas olduğu gösterilmiştir (3, 4).

Karaciğer yağlanması olan bireylerde antiinflamatuvar bir sitokin olan adiponektin düzeyinin yağlanmanın şiddetiyle ters bağıntı gösterdiği çalışmalarda gösterilmiştir (5, 6).

Çalışmamızın amacı vücut kütle indeksi (VKİ) ile obezite kriterlerine uyan hastalarda karaciğerde yağlanma durumunun değerlendirilmesidir. Değerlendirmede radyolojik ve biyokimyasal parametreler birlikte kullanılmıştır. Radyolojik olarak karaciğer ultrason ve manyetik rezonans incelemelerinin karaciğer yağlanmasının değerlendirilmesindeki yeri, ayrıca biyokimyasal olarak serum adiponektin düzeyi ve karaciğer fonksiyon testleri ile karaciğer yağlanması arasındaki bağıntı değerlendirilmektedir.

- 9.1. Obezite Genel Bilgi**
- 9.2. Lipitler Genel Bilgi**
- 9.3. Karaciğerin Lipit Metabolizmasındaki Rolü**
- 9.4. Karaciğer Yağlanması**
- 9.5. Pediatride NAFLD Tanımı, Etiyolojisi, Prevalansı**
- 9.6. Pediatride Karaciğer Yağlanması'nın Histolojisi.**
- 9.7. Karaciğer Yağlanmasında Adiponektin.**
- 9.8. Karaciğer Yağlanmasında Transaminazlar**
- 9.9. Karaciğer Yağlanmasında Görüntüleme Yöntemleri**
- 9.10. Karaciğer Yağlanmasında Prognoz ve Yaşam Tarzı**

9. 1. OBEZİTE GENEL BİLGİLER

Yağ dokusunun, vücut ağırlığına oranla patolojik olarak artmasına şişmanlık (obezite) denir. Şişmanlık ile hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, dejeneratif artirit, tromboflebit, karaciğer yağlanması gibi birçok hastalık arasında sıkı bir ilişki olduğu, şişman kişilerde yaşam süresinin kısaldığı, ayrıca erişkin şişmanların büyük çoğunluğunda bu durumun başlangıcının çocukluk yaşlarına uzandığı iyi bilinmektedir. Bu nedenle çocukluk yaşlarındaki şişmanlık günümüzde önemli bir sağlık sorunu olarak ele alınmaktadır (1).

Çocuklukta ve ergen yaşlarda şişmanlık görülme oranı dünyada hızla artmaktadır.

Etiyolojik faktörlere bakıldığında genetik faktörün katkısı olmakla birlikte günümüzde beslenme alışkanlığında değişim ve hareket azlığı önemli rol oynamaktadır. Çocukların hazır yiyeceklerle ayaküstü beslenmesi, gün içerisinde vaktini bilgisayar ve televizyon karşısında geçirmesi bu konuda en önemli etkenler olarak önem kazanmıştır.

Toplum sağlığının geleceği yönünden büyük risk taşıyan bu durum nedeniyle sağlık kontrollerinde çocukların vücut ağırlığı ve ağırlıkta artış eğilimi sağlık ekibi tarafından dikkatle izlenmeli ve gerekli önlemler alınmalı, aileler bu konuda uyarılmalıdır.

ŞİŞMANLIĞIN ANTROPOMETRİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Belirgin şişmanlık, göz ile gözlenebilen bir durum olmakla birlikte, klinik uygulamada antropometrik ölçümler kullanılır. En fazla kullanılan indeksler ağırlık ve boydan türetilmiş olanlar olmakla birlikte aşağıda birkaç çeşit yöntem maddeler halinde verilmiştir (7).

1. Vücut kütle indeksi metodu (VKİ) [$\text{ağırlık (kg)} / \text{boy}^2 \text{ (m)}$] ; Vücut bileşimini en iyi yansıtan indeks olarak kabul edilmektedir. Yaş ve cinsiyete göre belirlenmiş çizelgelerde 85. İla 95. Persantil arası fazla tartılı, 95. Persantil üzeri obezite olarak tanımlanır. Her ülkenin kendi persantil eğrilerini kullanılması önerilir (7).

2. Boya göre ağırlık (rölatif ağırlık) ölçümü; yaş ve cinsiyete göre boy ve ağırlık değerlerini içeren tablolardan yararlanılarak çocuğun boy yaşına (boyunun 50. Persantilde olduğu yaş) göre olması gereken ağırlık (ideal ağırlık) bulunur. Rölatif ağırlık: hastanın ağırlığı x 100 / ideal ağırlık formülü ile hesaplanır. % 110 – 120 arası fazla tartılı, % 120 üzeri obezite olarak tanımlanır (7).

3. Deri kıvrım kalınlığı ölçümü; Şişmanlarda fazla yağın büyük kısmı deri altında toplandığından deri kıvrım kalınlığı ölçümü iyi bir tanı kriteridir. Deri kıvrım kalınlığı; triseps, biseps, supskapular veya suprailiak bölgelerden kaliper ile ölçülerek cinsiyet ve yaşa göre geliştirilmiş tablolardan değerlendirilir. Tablolara göre 85. Persantil üzeri fazla kilolu, 95. Persantil üzeri obezite olarak tanımlanır (7).

4. Bel / kalça oranı; Yağ dağılımını belirleyen ölçütlerden biridir. Erişkinlerde özellikle obezite tiplendirilmesinde kullanılmaktadır. Çocukluk yaş grubunda henüz standart değerler geliştirilmemiştir (7).

5. Dual enerji x-ışını absorpsiometresi (dexa); Vücut kompartmanlarının gama ışınlarını farklı derecelerde tutması sonucu yağ dokusu, yağsız doku ve toplam kemik mineral düzeyi saptanabilmektedir. Kolay uygulanabilirliği ve radyasyon dozunun düşüklüğü nedeniyle tercih edilmektedir (7).

6. Diğer yöntemler; Vücut dansite ölçümü, vücut potasyum ölçümü, vücut suyunun izotop dilüsyonu ile saptanması, vücut elektriksel geçirgenliği, nötron aktivasyonu, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, nükleer manyetik rezonans tanıda kullanılabilecek diğer yöntemlerdir (7).

En yaygın kullanılan şişmanlık indeksi vücut kütle indeksidir. Vücut kütle indeksi [ağırlık (kg) / boy² (m)] formülüyle hesaplanır.

OBEZİTE KOMPLİKASYONLARI

Obezite komplikasyonları; ileri yaşlarda diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, ateroskleroz, solunum sistemi hastalıkları, ortopedik problemler ve önemi giderek arkan karaciğer yağlanması içermektedir (8).

Tip 2 diyabet gelişiminde obezitenin en önemli faktör olduğunu, dünyada obezite prevalansının arttığı bölgelerde tip 2 diyabet sıklığının da arttığını görülmektedir (7).

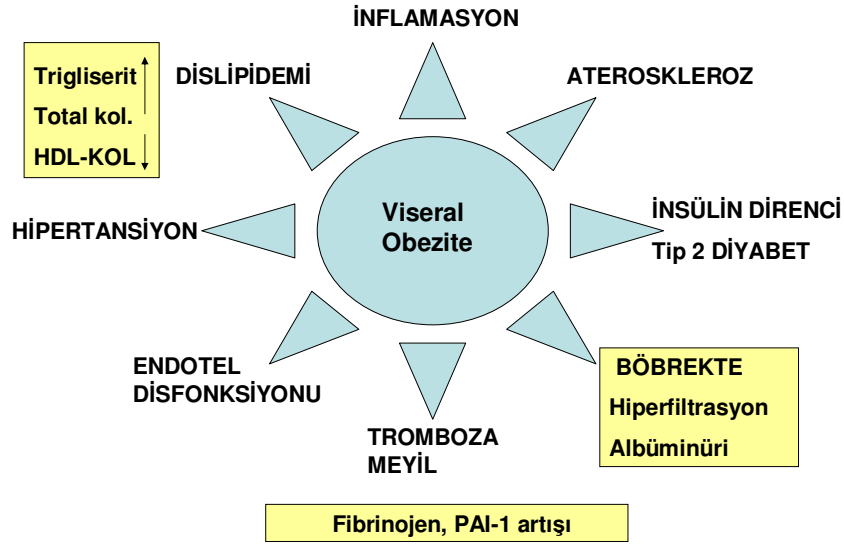
Obez çocukların % 20-30'unda hipertansiyon saptanmaktadır (7).

Obezitede LDL ve VLDL artar. Trunkal obezitede trigliserit, VLDL ve LDL düzeyleri artar. Obezlerde kolesterolün safra atılımının artması safra taşı oluşumunu kolaylaştırır. İleri derece obez olan çocukların % 40-50'sinde son yıllarda önemi giderek artan non alkolik karaciğer yağlanması görülmeye başlamıştır (9). Ergen dönemde obezite kolorektal kanser ve gut hastalığı gelişim riskini de artırdığı görülmektedir (7).

Pediyatrik yaş grubunda potansiyel olarak hayatı tehdit eden en önemli komplikasyon uyku apnesidir. Apne obstrüktif, santral veya kombine olabilir. Ayrıca özellikle egzersizde pulmoner fonksiyon testlerinin bozulduğu gösterilmiştir (7).

Obezlerde artmış intraabdominal basınç plevral ve kardiyak dolum basıncında artışa, bu da serebral venlerde karşı dirence bağlı psödotümör serebriye neden olabilir.

Ortopedik sekeller; genu varum, valgus deformiteleri, femur başı epifiz kaymaları ve tibia vara'dır. Epifiz kaymasında hastada bel ve kalça ağrısı ile kalça ekleminde hareket kısıtlılığı görülebilir (7).



Şekil 9.1.1. Şişmanlığın komplikasyonları

Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) da obezitenin artması ile ilişkili olarak hem yetişkinler hem de çocuklarda giderek artmaktadır. Çocukluk çağı NAFLD'nın patogenezi kesin bilinmemekle birlikte patogenezinin belirlenmesi hastalığı önleme ve tedavi araçlarının gelişmesine yardımcı olacaktır. Son yıllarda bu hastalık ile ilgili bilgilerin artması, yeni ve noninvaziv tetkik yöntemlerinin geliştirilmesi, hastalığa neden olacak etkenlerin belirlenmesi ile hastalığın tedavisinde yüz güldürücü gelişmeler beklenmektedir (9, 10).

Adiponektin antiinflamatuvar bir sitokindir. Karaciğer yağlanması olan bireylerde yağlanma ile negatif bir ilişki gösterip erken tanı konması açısından önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir (5).

9.2. LİPİTLER GENEL BİLGİ

Lipitler polar olmayan çözücüler tarafından dokulardan çözülebilen, suda çözünmeyen (hidrofobik) organik moleküllerin heterojen bir grubudur. Vücutta bulunan lipitler genellikle ya membran lipitleri ve adipositlerde triasilgliserol damlacıkları olarak bulunurlar, ya da lipoprotein partikülleri olarak plazmada taşınırlar (11).

Lipitler vücut için yalnızca enerji kaynağı olmakla kalmayıp (özellikle triasilgliseroller) adrenal ve seks steroid hormonları, safra asitlerinin ön maddesi ve intraselüler haberci olarak fonksiyon ve hücrelerin sulu bölümlerinin ve hücre içi yapılarının bölümlenmesine olanak sağlayan hidrofobik bariyer görevini de üstlenirler(11).

Lipoproteinler, lipitleri vücuttaki tüm hücrelere taşırlar. Yağ asitleri karaciğer için önemli bir enerji kaynağı olduğu kadar, karaciğerde ve başka dokularda enerji depolanmasında da rol oynar. Yağ asitlerinin metabolizmasını çok sayıda faktör düzenler, karaciğer ise merkez rolü oynar. Karbonhidratın ve proteinlerin aşırısı çeşitli basamaklarla lipidlere dönüştürülerek depolanır. Yağ asitleri mitokondri ve peroksizom gibi iki farklı organelde beta oksidasyona uğrar. Yağ asidi sentezinin düzenlenmesi ve lipoproteinler ile diğer organlara taşınması, karaciğerin ana fonksiyonlarından biridir (11, 12).

LİPİTLERİN SINIFLAMASI

Lipitlerin özelliklerini daha kolay anlayabilmek için aşağıdaki sınıflandırma tabi yapılabilir (11-13).

1. Yağ asitleri
2. Nötral yağlar (yağ asitlerinin gliserolle yaptıkları mono, di ve triasilgliseroller)
- 3 Yağ asitlerinin gliserolden başka alkollerle yaptıkları esterler
4. Fosfolipitler (yağ asitlerinin fosforik asit bileşikleri)
5. Sfingolipitler ve glikolipitler (yağ asitlerinin sfingozin ile yaptığı bileşikler)
6. Steroidler, kolesterol, safra asitleri ve diğer maddeler

1. Yağ asitleri

Yağ asitleri bitki ve hayvan organizmasında gerek serbest gerekse bileşikler şeklinde bulunur. Doymuş ve doymamış yağ asitleri olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar. Doymuş yağ asitleri kimyasal olarak, yapısında çift bağ bulundurmayan yağ asitleridir. Doğada bulunan doymuş yağ asitlerinin çoğunun karbon sayısı çifttir. Memeliler 10. karbondan sonra yapılarına çift karbon sokamazlar, bu nedenle linoleik ve linolenik asit gibi yağ asitleri dışardan esansiyel olarak alınmalıdır. Araşidonik asitte bu yağ asitlerinin alınmadığı durumlarda esansiyel olmaktadır.

Doymamış yağ asitleri: moleküllerinde bir veya birden çok sayıda çift bağ içeren yağ asitlerine denir.

Önemli bazı doymamış yağ asitleri; oleik asit, linoleik asit, linolenik asit, araşidonik asittir.

Doymamış yağ asitleri, organizma tarafından bazı önemli biyolojik maddelerin yapımı için kullanılır. Özellikle araşidonik asit vücut için gerekli prostaglandinlerin kaynağıdır (12, 13).

Esansiyel yağ asitleri

Organizma tarafından sentezlenemeyip, diyetle alınması gereken yağ asitlerine esansiyel yağ asitleri denir. Bunlar: linoleik, linolenik ve araşidonik asitlerdir. Eksiklikleri halinde cilt lezyonları ve büyüme geriliği görülür (12, 13).

2. Nötral yağlar (triacilgliseroller)

Nötral yağlar, hayvansal ve bitkisel yağların en büyük kısmını oluşturur. Trigliseritler nötral yağların önemli bir kısmını oluşturur. Triacilgliserol bir gliserol molekülüne üç yağ asidi molekülünün esterleşmesi ile oluşur. Gliserole bağlanma işlemi için önce gliserolün birkaç enzimatik reaksiyon ile gliserol fosfata dönüşmesi

gerekmektedir. Gliserolfosfat şekline dönüştükten sonra yağ asitlerine eklenir. İlk eklenen yağ asitleri genellikle birinci veya üçüncü karbona eklenir. Yağ asitleri karboksi gruplarından esterleştirilir ve sonuçta negatif yük kaybı olur. Birinci karbona bağlanmış yağ asitleri genellikle doymuş, ikinci karbona bağlananlar genelde doymamış, üçüncü karbona bağlananlar da doymuş ya da doymamış olabilir (14, 15).

Bu kompleks lipitler vücutta bol miktarda bulunur ve yağ asitlerinin depolanmasını sağlarlar. Triasilgliseroller yağ doku büyük içerisinde yağ damlaları şeklinde depo edilirler, bazı lipoproteinlerin içinde taşınırlar. Triasilgliseroller bulundukları dokularda enerji kaynağı olarak kullanılırlar.

3. Kolesterol

Sadece hayvansal organizmada yer alan steroid yapıda bir lipittir. 8 karbonlu yan zinciri olan dört halkalı hidrokarbondur. Kolesterol bütün hayvansal yağlar içinde, kanda ve safrada bulunur. Hücre membranlarının ana komponenti ve steroid hormonların ön maddesidir. Buna ek olarak kolesterol, karaciğerde yapılan, safra kesesinde depo edilen ve bağırsağa salınarak yağ absorpsiyonuna katkı sağlayan safra asitlerinin de önemli bir ön maddesidir. Vücutta fazla bulunması ateroskleroz ile ilişkilendirilmiştir (16, 17).

4. Fosfolipitler

Kompleks lipitlerin en hidrofobik olanıdır (3). Fosfolipitlerde bulunan gliserolün üç hidroksil grubundan ikisinde esterleşmiş yağ asitleri bulunur. Üçüncü hidroksil grubu fosfatla esterleşmiştir. Yağ asitleri gibi fosfolipitler de amfipatiktir. Hücre membranının başının bileşenidir. Membranlarda bulunmayan (membran dışı) fosfolipitlerin vücutta başka rolleri de bulunmaktadır (Safrada, akciğer sürfaktanının yapısında ve plazma lipoprotein partiküllerinde olduğu gibi) (12, 18).

LİPİT VE LİPOPROTEİN METABOLİZMASI İLE İLGİLİ ENZİMLER

1. Lingual lipaz: Midedeki lipit sindiriminin büyük kısmı dilin arkasındaki bezlerden salgılandığı düşünülen asite dayanıklı lipaz tarafından (lingual lipaz) kataliz edilir. Lipitler bu bölgede henüz emülsifiye halde olmadıklarından hidrolizin hızı düşüktür ve bu enzim sadece lipit su ara yüzeyindeki triacilgliserolleri parçalayabilir (11).

2. Gastrik lipaz: Kısa ve orta zincirli yağ asitleri içeren triacilgliserol moleküllerini parçalar (sütte bulunan). Bu enzim sadece nötr pH'da aktiftir. Bu nedenle yalnızca bebeklerde mide pH'ı nötre yakın olduğundan ve diyetleri büyük oranda süt lipitleri içerdiğinden gastrik lipaz bebeklerde lipit sindiriminde rol alabilir (11).

3. Lipoprotein lipaz (LPL) : Adipositler ile iskelet ve kalp kasındaki miyositler tarafından sentez edilirler. Adiposit ve kas hücreleri tarafından salındıktan sonra LPL bu dokulardaki kapiller endotelial hücrelerin yüzeyine taşınır. Burada endotele bağlı LPL, dolaşımdaki şilomikronlar ve VLDL ile etkileşime girerek bu partiküllerden trigliserit hidrolizini sağlar. Böylece sertbest yağ asitleri açığa çıkmış olur. Bu serbest yağ asitleri dokular tarafından kullanılır. Yağ asitleri alındıktan sonra gliserolle esterleştirilir ve adipositlerde trigliserit olarak depolanırken, kasta enerji kaynağı olarak kullanılır. Karaciğerde ise yağ asitleri VLDL üretimi için trigliserit sentezinde kullanılır (11).

4. Pankreatik lipaz: Bağırsakta safra tuzları tarafından emülsiyon haline getirilen trigliseritler mukoza hücreleri tarafından alınamayacak kadar büyük moleküllerdir. Bu yüzden bir esteraz olan pankreas lipazı tarafından hidrolize edilirler. Yağ asitleri ve monogliseritler meydana gelir (11).

Tuzların ve monogliseritlerin etkisi ile yağ emülsiyonları parçalanarak suda eriyen miçelleri meydana getirirler. Miçeller, suda eriyen ve polar olmayan grupları içte olan molekül topluluğudur. Miçeller diğer suda eriyen maddeleri de iç kısımlarına alarak eritirler. Miçeller bağırsak epitel hücrelerinin fırçamsı kenarlarından hücre içine alınırlar. Epitel hücreleri içinde trigliseritler yeniden sentezlenirler ve üzerleri lipoproteinler ile kaplı olan şilomikronlar halinde bağırsak villuslarının ortasında bulunan lacteallere girerler. Lactealler lenf yollarının başlangıcıdır. Şilomikronlar lenf kanalları yolu ile

duktus torasicustan sol supklavian vene açılarak kan dolaşımına şilomikronların taşınması sağlanır. Uzun zincirli yağ asitleri şilomikronlar aracılığı ile taşınırken kısa ve orta zincirli yağ asitleri doğrudan vena portaya salınırlar. Lipit emilim bozukluğu olan kişilerin tedavisinde kısa ve orta zincirli yağ asitleri kullanımı bir tedavi seçeneği olmaktadır (11).

5. Hepatik lipaz: Trigliserit hidrolaz aktivitesi de içerir. Hepatositler tarafından sentez edilir ve karaciğer endotel hücreleri üzerinde yer alır. (11).

6. Hormona duyarlı lipaz: Triacilgliserol, serbest yağ asitleri ve gliserol vermek üzere hormona duyarlı lipaz tarafından hidroliz edilir. İnsülin bu enzimin etkisini inhibe eder (19).

LİPOPROTEİNLER

Plazma lipoproteinleri özgün proteinler ve lipitlerin moleküler kompleksleridir. Yapılarındaki özgün proteinlere apolipoprotein denir. Bu dinamik partiküllerin sentez, yıkım ve plazmadan uzaklaştırılmaları sabit bir denge durumundadır. Lipoproteinler; a) lipitleri plazmada çözünür durumda tutar, b) lipit içeriklerini dokulara verirler (17).

Lipoprotein partikülleri tarafından taşınan belli başlı lipitler ya beslenme ya de novo sentez ile elde edilen triacilgliseroller ve kolesteroldür. Lipoproteinler nötral lipit çekirdek ve bunun etrafında apolipoproteinler, fosfolipitler ve serbest kolesterolden oluşan bir kabuktan oluşur (17).

1. Şilomikronlar

Lipitlerin sindirimi ve emiliminden sonra, ince bağırsak mukoza hücrelerinde 2-monogliseritlerden trigliseritler sentezlenir. Bu ekzojen trigliseritler, az miktarda serbest kolesterol, kolesterol esteri ve fosfolipit ile bir araya gelirler, bir protein tabakası olan apolipoprotein B 48 ile kaplanarak suda çözünebilir ve plazma içinde taşınabilir olan şilomikronları oluştururlar. Şilomikronlar da lenf sistemi yoluyla dolaşıma katılırlar. Şilomikronlar plazmaya ulaştığında apolipoprotein C ve apolipoprotein E'yi alarak hızla

değişime uğrar. Apo E, Apo B-48 ile birlikte karaciğer reseptörleri tarafından tanınır. HDL'den alınan APO C II lipoprotein aktivasyonu için gereklidir. Bu enzim şilomikronların yapısındaki triasilgliseroleri parçalar. Lipoprotein lipaz özellikle kapiller damarlarda hücre dışı yerleşimli bir enzim olup en sık yağ dokusu, kalp ve iskelet kasında bulunur (17).

Şilomikron dolaşımında lipoprotein lipaz ile triasilgliserol parçalarından kurtulurken boyut küçülür ve yoğunluğu artar. Apo C, HDL'ye geri döner geriye kalan partikül apo E ve apo B-48 reseptörlerine sahip olan karaciğer hücresi tarafından endositoz ile hücre içine alınır. Hücre içirisine alınan vezikül daha sonra lizozomla birleşir ve apolipoproteinler, kolesterol esterleri ve diğer kalıntı bileşiklere hidrolitik olarak yıkılırlar. Bu yıkım aminoasitler, serbest kolesterol ve yağ asitlerinin salıverilmesine yol açar. Şilomikron tarafından salınan kolesterol hücrenin HMG CoA redüktaz içeriğinde bir azalmaya neden olarak ve ayrıca enzimi allosterik olarak inhibe ederek karaciğerin de novo kolesterol sentez hızını düzenler (17).

2. VLDL (Çok Düşük Yoğunluklu Lipoproteinlerin Metabolizması)

VLDL'ler karaciğerde sentez edilir. Büyük kısmı triasilgliseroldür. Fonksiyonları lipiti karaciğerden perifere taşımaktır. Şilomikronda anlatıldığı şekilde buradaki triasilgliserol de lipoprotein lipaz tarafından parçalanır. Yağlı karaciğer, karaciğerin triasilgliserol sentezi ile VLDL salgılanması arasında bir dengesizliğin olduğu durumlarda meydana gelir.

VLDL'ler karaciğerden Apo B-100 ve apo A-1 içeren olgunlaşmamış VLDL partikülleri olarak salıverilirler. Bunlar dolaşımdaki HDL'den apo C-II ve E almalıdır. Dolaşımda şilomikron gibi lipoprotein lipaz tarafından yıkılır, bu durum VLDL'nin boyutlarının küçülmesine ve daha yoğun hale gelmesine neden olur. C ve E apolipoproteinlerinden oluşan yüzey bileşenleri HDL'ye transfer edilir. Son olarak kolesterol esterleri bir yer değiştirme reaksiyonu ile HDL'den VLDL'ye transfer edilir. Eş zamanlı olarak triasilgliserol veya fosfolipitleri de VLDL'den HDL'ye transfer eder.

Böylece lipit içeriği gittikçe azalan VLDL'ler, yaklaşık olarak eşit miktarlarda

trigliserit ve kolesterol içeren **ara dansiteli lipoprotein (IDL)** ve daha sonra **düşük dansiteli lipoprotein (LDL)** haline dönüşürler. **Lipoprotein lipaz (LPL)** vasıtasıyla şilomikronlardan ve VLDL'lerden salıverilen yağ asitleri, yağ doku hücrelerinde trigliseridler (TG, triacilgliserol) olarak depolanırlar (17).

3. LDL (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)

LDL'ler, trigliserit içerikleri çok az, kolesterol ve kolesterol esterlerinden çok zengin lipoproteinlerdir. LDL'lerin temel apolipoproteinleri Apo B-100'dür: LDL'lerin ana görevi, kolesterolü karaciğerden başka dokulara taşırlar. Ekstrahepatik dokularda bulunan spesifik hücre yüzey reseptörleri, LDL'nin hücre içine alınmasını sağlar. Ekstrahepatik dokularda LDL'ler yıkılır ve kolesterol veya bir kolesterol türevi oluşur (17).

Kanda aşırı miktarda LDL bulunması durumunda LDL'ler, süperoksit gibi oksijen radikalleri vasıtasıyla oksitlenir. Bu işlem antioksidanlar tarafından önlenir. Oksitlenmiş LDL'ler retikuloendotelial sistem makrofajları tarafından reseptör aracısız olarak yutulur ve **köpük hücre oluşur**. Köpük hücreleri aterosklerotik plak oluşumuna katılır (17).

4. HDL (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)

Karaciğerde ve ince bağırsak duvarlarında sentezlenen bir önemli lipoprotein sınıfı olan HDL, ekzositoz yolu ile kana verilir.

Görevleri (17);

- a) Apo C-II'nin dolaşımdaki deposu,
- b) Ekstrahepatik dokulardan serbest kolesterolü almak ve esterleştirmek,
- c) Kolesterol esterlerini VLDL ve LDL'ye yer değiştirme reaksiyonu ile (triacilgliserol ve fosfolipitleri alır, kolesterolü verir) transfer etmek.
- d) Kolesterol esterlerini karaciğere taşımak.

HDL karaciğerde yıkılır ve kolesterol salıverilir. Apo C-II HDL'den VLDL ve şilomikronlara transfer edilir. Apo C-II, lipoprotein lipazın aktivatörüdür.

Yeni sentezlenen HDL, disk şeklindedir. Apo A-I, Apo A-II, lesitin ve serbest kolesterol içerir. Yeni sentezlenen HDL, dolaşım sırasında diğer lipoproteinlerden kolesterol esterlerini ve periferik dokulardan kolesterolü alır. HDL'nin yüzeyindeki **lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT)** da serbest kolesterolü kolesterol esterine dönüştürür. Yeni sentezlenen HDL, yapısındaki kolesterol esterlerinin artmasıyla küre şeklinde olgun HDL'ye dönüşür: İlk oluşan olgun HDL, HDL₃ olarak bilinir. Daha sonra kolesterol esterlerinin artması ve Apo E katılmasıyla HDL₂ ve daha ileri aşamada HDL₁ oluşur. HDL'de oluşan kolesterol esteri çok hidrofobik olduğundan bir daha kendi membranına transfer edilemez, ancak kolesterol ester transfer proteini tarafından VLDL'ye transfer edilir. Dolaşım sırasında kolesterolden zenginleşen küresel haldeki HDL, karaciğer tarafından reseptör aracılı endositoz yolu ile alınır ve kolesterol esterleri yıkılır. Kolesterol böylece a) lipoproteinlerin bünyesine tekrar paketlenir, b) safra asitlerine dönüştürülür, c) vücuttan uzaklaştırılmak için safraya salgılanır (17, 19).

HDL'nin kolesterolü özellikle damar endoteli gibi dokulardan karaciğere taşıma fonksiyonu antiaterojenik etki oluşturur.

OBEZİTE VE DİSLİPİDEMI

Obezitede çeşitli nedenler ile insülin direnci gelişir. Bu mekanizmalar sırası ile

1. Obezitede inflamasyon gelişir. Bu TNF alfanın artmasına neden olur. TNF alfa insülin direnci yapar
2. Yağ hücresinin çapı artar, reseptör sayısı azalır.
3. İnsülin direncine bağlı gelişen lipoliz sonucu dolaşımda, artan SYA'leri de insülinin kullanılmasını bozar ve kısır döngü oluşur.

Özellikle santral obezitenin varlığında yağ dokusunda serbest yağ asidi salınımı artmaktadır. Visceral yağ dokusunun artması ile birlikte, buradaki adipositlerden salgılanan TNF α ve interlökin 6 (IL-6) sitokinlerin salgılanması, otokrin ve parakrin yollar ile makrofajları uyarır. Böylece diğer vücut bölgelerine giden bu sitokinler ile insülin direnci meydana gelir. Gelişen insülin direnci ile Adiposit ve kas gibi insülin duyarlı hücrelere glikoz giremez. Glikoz giremeyince vücudun enerji ihtiyacı için lipoliz aktive olur. Adipoz

dokudan lipoliz sonucu salgılanan SYA'leri başlıca metabolik organ olan karaciğer gider. Fazla miktarda gelen serbest yağ asitleri beta oksidasyonun kapasitesini aşınca trigliserit sentezine kayar. Trigliserit miktarının artması da karaciğer yağlanması neden olur. Buradaki trigliserit VLDL-kolesterol ile vücuda yayılır, periferik dokularda VLDL, önce IDL, sonra LDL-kolesterolle döner. Ayrıca VLDL'deki trigliserit ile HDL₂'deki kolesterol esteri, kolesterol ester transfer protein sayesinde yer değişir. HDL₂ trigliseritten zengin hale gelince, hepatik lipaz HDL₃'e döner ve periferik dokulardan kolesterol esteri taşıyan HDL₂-kolesterol düzeyi düşer. Böylece obezlerde serum analizlerinde trigliserit ve kolesterol düzeyleri yüksek olarak saptanır (20-22).

TRİGLİSERİT VE SERBEST YAĞ ASİTLERİNİN METABOLİZMASI.

Serbest yağ asitleri (SYA), LPL etkisi ile lipoproteinlerden (şilomikron ve VLDL) serbestleştirilir. LPL, lipoproteinlerin trigliseridinden SYA'ini açığa çıkarmak üzere adipoz doku, kas ve meme dokusuna komşu kapiller endotel hücrelerine bağlıdır (11).

Değişik dokulardaki LPL seviyeleri çeşitli fizyolojik durumlarda farklılık gösterir. Bu durum gereksinim olan dokulara SYA'nin yönlendirilmesini sağlar. Örneğin açlıkta adipoz doku LPL aktivitesi azalırken, kalp kasında artar. Meme dokusunda LPL seviyeleri doğuma kadar düşükken bunun sonrasında 10 kat artış gösterir. Bu dokuya özgü düzenleme kontrolü altında LPL içeriği lipoprotein türevi SYA'lerini değişik dokulara yönlendirir.

Adipoz dokuda SYA'leri esas olarak yeniden trigliseride dönüştürülür ve depolanır. Özellikle karbonhidrattan zengin beslenmeden sonra artan glikoz ve insülin seviyeleri adipoz dokuda trigliseritlerin depolanmasını artırır. İnsülin hem LPL aktivitesini artırarak hemde glikozdan gliserolfosfat oluşumunu artırarak, yağ asitlerinin gliserol fosfat ile esterleşmesini sağlayıp trigliserit halinde depolanmasını sağlar. Ayrıca yağ dokusunda hormona duyarlı lipazı inhibe ederek SYA'lerinin salınımını azaltır. Diyet karbonhidrattan zengin olduğu zaman insülinle glikoz, karaciğerde ve daha düşük olarakta yağ dokusunda SYA biyosentezini uyarır. Hepatik serbest yağ asitleri gliserolfosfat ile trigliseritlere çevrilir ve VLDL'nin yapısına katılırlar, VLDL de vücutta diğer dokulara taşır (15, 23).

ADİPOZ DOKUDAN SERBEST YAĞ ASİDİ SALINIMI

Yağ dokularında nötral triasilgliserol şeklinde depolanmış yağ asitleri vücudun ana enerji depoları olarak işlev görür. Triasilgliseroller metabolik enerji için yoğunlaşmış depo olanağı sağlarlar. Yağ asitlerinin tam oksidasyonundan bir gram yağ için 9 kcal enerji elde edilir. Bu depolanmada rol oynayan başlıca hormon insülin (1).

Tablo 9.2.1. İn vitro lipolizi etkileyen başlıca hormonlar

<u>Hızlı uyarı</u>	<u>Yavaş uyarı</u>	<u>Supresyon</u>
Katekolaminler	Glikokortikoidler	İnsülin
Glukagon	Büyüme hormonu	GİP
Tirotropin		Somatomedin
Sekretin		

Hormonların çoğu etkilerini, hormona duyarlı lipaz üzerinden yapar.

Adipoz dokuda bulunan hormona duyarlı lipazı, insülin inhibe eder.

Adipoz dokudaki trigliseritler hidroliz olduktan sonra açığa serbest yağ asitleri albümin ile plazmada taşınırlar. Karaciğer ve böbrekler tarafından alınan gliserol trigliserit sentezi ve glikoneojenez için kullanılır. SYA albümin komplekslerinin son şekli ise büyük oranda kan dolaşımı tarafından belirlenir. Aşırı egzersiz ve splenik alana azalmış kan akışı durumunda, SYA'leri kasa gönderilir. Metabolik duruma bağlı olarak SYA'leri karaciğer tarafından alınarak trigliserit veya fosfolipit sentezi için yeniden kullanılır, VLDL üzerinde taşınarak, karbondioksit kadar oksitlenir veya asetil ko-A üzerinden keton cisimlerine çevrilirler (13, 15, 23).

YAĞ ASİTLERİNİN YIKILIŞI

Triasilgliseroller, LPL enziminin etkisi ile gliserol ve yağ asitlerine hidroliz edilir.

Yağ asitleri insan organizmasında başlıca beta oksidasyon ile yıkılır. Yağ asitlerinin oksidasyonu karaciğer hücrelerinde, mitokondrilerin iç kısmında meydana gelir. Bu oksidasyonda yağ asitleri iki karbon kaybederek parçalanırlar. Bu iki karbon asetil koenzim - A'yı oluşturur. Asetil koenzim A'lar ise sitrik asit siklusuna girerek yıkılırlar. Yağ asitlerinin oksidasyonu sonunda ATP sentezlenerek enerji elde edilir. SYA'nın mitokondri içerisine girmesi için karnitine ihtiyaç vardır. Karnitin asetil Ko A ile yer değiştirme reaksiyonu ile serbest yağ asitleri mitokondri içerisine taşınmış olur ve beta oksidasyon ile parçalanır.

SYA'lerinin parçalanması sırasında açığa çıkan NADH ve FADH elektron transport sistemine katılarak ATP ve su meydana getirir. Oksaloasetik asit ile Asetil Ko-A'nın birleşmesi sitrati oluşturur. Sitrata, karbondioksit oksitlendiği sitrik asit siklusuna girebilir veya düzeyi ATP ile birlikte arttığı zaman mitokondri dışına çıkabilir ve yeniden SYA'lerine dönüştürülür.

Uzun süreli açlıkta, insülin eksikliğinde, karaciğere aşırı SYA geldiğinde, VLDL-trigliserit üretimini aşan miktar oksidasyona girer; mitokondride NADH, FADH ve asetil Co-A birikir. Bu durumda olay ketogeneze yoluna kayar (15).

YAĞ ASİTLERİNİN BİYOSENTEZİ

Yağ asitleri besinlerle alındığı gibi, organizmada da sentez edilir. Yağ asitlerinin sentezi özellikle karaciğer ve yağ dokusu hücrelerinde iki şekilde gerçekleşir. Bu sentez şekillerinden biri yağ asitlerinin hücrenin sitozol kısmında oldukça karmaşık reaksiyonlar sonunda yeniden yapılmasıdır. İkinci biosentez yolu ise hücre içinde mevcut olan yağ asitlerinin, mitokondri ve mikrozomlarda 2 karbon atomlu birimlerin eklenmesiyle daha uzun zincirli yağ asitlerine dönüştürülmesidir (24).

Nötral yağların sentezi

Yağ asitlerinin depo şekli olan nötral yağlar organizmada sentez edilir. Nötral yağ

(triacilgliserol) biosentezinde yağ asidi açıl Ko-A'ları ile gliserol - 3 - fosfat birleşerek fosfatidik asit sentezlenir. Fosfatidik asitten de nötral yağlar ara basamaklardan geçerek sentezlenir (24).

Açıl Co-A + gliserol - 3 - fosfat --> fosfatidik asit

Fosfatidik asit --> nötral yağ

9.3. KARACİĞERİN LİPİT METABOLİZMASINDAKİ ROLÜ

Karaciğer metabolizmanın merkezi ve kontrol organıdır. Sindirim sistemi yolu ile vücuda dahil olan besin maddeleri karaciğerden geçerek metabolize edilir.

(1) Karaciğerde karbonhidrat ve proteinlerden asetil koenzim-A, asetil koenzim-A'lardan yağ asitleri ve kolesterol, kolesterolden ise safra asitleri yapılır. (2) Bundan başka karaciğer, triasilgliserollerini yağ dokusuna göndermek üzere lipoproteinleri de sentez eder. (3) Karaciğer fosfolipit, kolesterol ve bazı tür lipoproteinleri plazmadan alan, organizmanın enerji gereksinimi durumunda besinsel veya depo kaynaklı yağ asitlerini parçalayan başlıca organdır. (4) Fizyolojik koşullarla keton cisimlerinin meydana geldiği tek organ karaciğerdir.

Karaciğerdeki lipit miktarı; a) emilerek vena porta yolu ile ve büyük dolaşım ile karaciğere gelen lipitlerle, b) karaciğerin karbonhidrat ve proteinlerden yaptığı lipitlerle, c) yağ depolarından karaciğere gönderilen yağ asitleri ile artar. Diğer taraftan triasilgliserollerin karaciğerden kana, yağ dokularına lipoprotein şeklinde gönderilmesi ve yağ asitlerinin karaciğerde yıkılmasıyla total yağ miktarı azalır. Karaciğerin % 5 g. kadar olan normal lipit düzeyi bu faktörler arasında bir dengenin sağlanması ile devam ettirilir. Karaciğerdeki lipitlerin 3/4'ü fosfolipit, 1/4'ü triasilgliserollerden ibarettir. Triasilgliseroller normalde bu denge bozulmadığı sürece karaciğerde birikmez. Bu faktörlerin herhangi birindeki bozulma karaciğerde triasilgliserol birikmesine neden olur. Bu duruma karaciğer yağlanması denir. (19).

9.4. KARACİĞER YAĞLANMASI

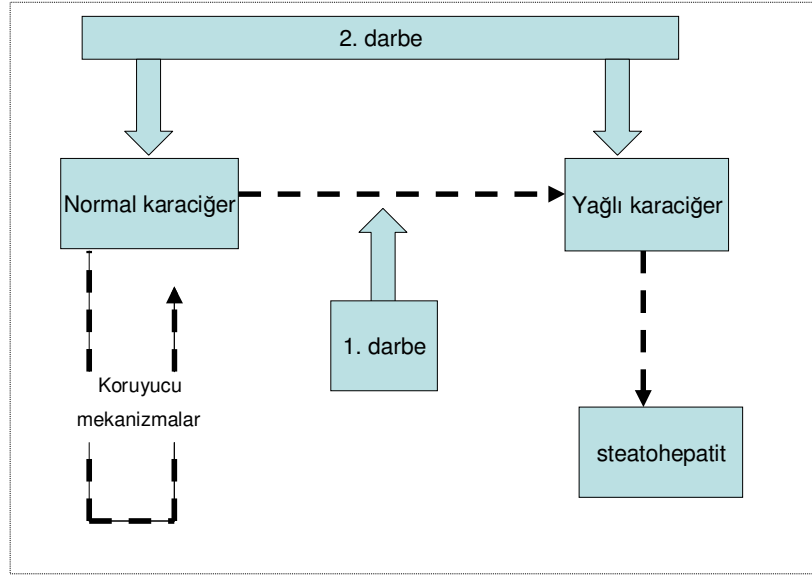
Karaciğerde trigliserit oluşumu ve dolaşıma verilme aktivitesi arasındaki dengesizlik yağlı karaciğere neden olur. Çeşitli nedenlere bağlı olarak lipitler esas olarak triacilgliserol şeklinde karaciğerde birikebilir. Aşırı birikim patolojik olarak kabul edilir. Karaciğerde lipit birikimi, kronik hale gelince, karaciğer işlevlerini bozan fibrotik değişiklikler ve siroz görülür.

Yağlı karaciğer iki ana gruba ayrılır (19).

a) Yağ dokusunda lipolizin artması ile veya karaciğer dışı dokularda lipoproteinlerden triacilgliserolün, lipoprotein lipazla hidrolizi sonucunda plazmada artan serbest yağ asitleri, karaciğer tarafından alınır ve VLDL olarak sentezlenir. VLDL üretimi karaciğerin kapasitesini aşınca triacilgliserol karaciğerde birikir. Karaciğerdeki triacilgliserol miktarı açlık ve yağdan zengin diyetle beslenme sırasında önemli ölçüde artar. Birçok halde (ör: açlıkta) VLDL salgılama yeteneği de bozulmuştur. Bu durum, insülinin düşük düzeyde oluşuna bağlıdır (19).

Obezitede insülin direnci ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı gelişimindeki bağlantı, yağ dokusundan zengin serbest yağ asitlerinin salınmasının artmasıyla açıklanabilir (25). İnsülin normalde yağlı dokuda lipogenezi uyarır. Normal sağlıklı kişilerde açlıkta serbest yağ asitleri salınırken yemek sonrası insülin ile birlikte bu serbest yağ asitleri yağa dönüşerek depolanır. İnsülin direncinde yemek sonrasında da serbest yağ asit salınımı devam eder. Aynı zamanda yağ dokusundaki depolar arttığında serumda da serbest yağ asidi artar. Obez kişilerde ani kilo kaybı veya insülin direnci ile lipolizin artması nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı gelişme riskini arttırmaktadır (25).

Özellikle santral obezitenin varlığında yağ dokusunda serbest yağ asidi salınımı artmaktadır. Bu dönemde, serbest yağ asitleri henüz insüline duyarlı olan karaciğerde esterifiye olarak depolanır (ilk vuruş). Yağlanmanın şiddetinin artması ile lipotoksisite gelişir, oksidatif stres artar. Yağlanma varlığında oksidatif stresin oluşması lipit peroksidasyonuna neden olur. Zaman içinde artan serbest oksijen radikalleri, tümör nekroz faktör alfa (TNF α) ekspresyonuna yol açarak inflamasyona bağlı hepatit gelişir (25, 26).



Şekil 9.4.1. Yağlı karaciğer hastalığı, iki vuruş hipotezi

b) Yağlı karaciğerin **ikinci tipi** genellikle, plazma lipoproteinlerinin üretimindeki metabolik bloğa bağlı olup bu durum, triasilgliserol birikimine olanak verir. Metabolik blok nedenleri ; (1) apolipoprotein sentezinde bir blok; (2) lipit ve apolipoproteinden lipoprotein sentezinde bir blok; (3) lipoproteinlerde bulunan fosfolipitlerin sağlanmasında bir yetersizlik; (4) bizzat salgılama mekanizmasında bir yetmezlik olabilir (19).

Yağlı karaciğer, triasilgliserollerin karaciğer ağırlığının % 5 ini geçecek şekilde birikimi olarak tanımlanır. Klinik olarak sık karşılaşılr.

Karaciğer yağlanması sonucu, karaciğerde histopatolojik olarak, nötrofil ya da mononükleer hücre infiltrasyonu, Malory cisimciği, fibrozis ya da siroz bulgularının bulunması steatohepatit olarak tanımlanır.

Karaciğer yağlanması morfolojik özelliklere göre mikroveziküler, makroveziküler ve kombine tip şeklinde sınıflandırılır.

Mikroveziküler yağlanmada, hepatosit içinde küçük damlalar halinde triasilgliserol

birikir. Gebelik, ilaçlara bağlı (tetrasiklin, valproik asit) Reye sendromu gibi bazı klinik durumlarda görülebilir.

Makroveziküler yağlanma nedenleri ise; (1) alkole bağlı, (2) ilaçlar, (3) cerrahi nedenler; jejunokolik ve jejunoileal bypas, gastropati, geniş ince bağırsak rezeksiyonu, (4) nütrisyonel; Obezite, hızlı kilo kaybı, protein enerji malnütrisyonu, TPN 5) diğer nedenler; mesleki olarak hepatotoksinlerle karşılaşmadır.

9.5. PEDİATRİK NAFLD TANIMI, ETİYOLOJİSİ, PREVELANSI

Çocukların yetişkin yaşa gelmesi ile yıllar sonra NAFLD'nin kronik karaciğer hastalığına dönüşebilmesi hastalığın önemini büyük ölçüde arttırmaktadır (9). Bu nedenle çocuklarda NAFLD hastalığı hakkında yapılan çalışmalar giderek artmakla birlikte henüz istenilen seviyede değildir.

Karaciğer yağlanması ile ilgili tanımlamaları aşağıdaki şekilde özetleyebiliriz (2);

Karaciğer yağlanması: Hangi nedene bağlı olursa olsun (alkol, alkol dışı nedenler) karaciğerde yağlanmanın saptandığı bütün klinik tablolar karaciğer yağlanması olarak tanımlanır.

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı(NAFLD): Alkol dışı nedenlere bağlı olarak meydana gelen karaciğer yağlanmalarını tanımlar. Bu tanım, kendi içerisinde iki alt gruba ayrılır (26).

1. Nonalkolik steatoz: (nonalkolik karaciğer yağlanması): Bu hastalarda karaciğerde yağlanma görülmekte, fakat iltihabi infiltrasyon bulunmamaktadır.

2. Non alkolik steatohepatit (NASH): Karaciğerde yağlanma ile birlikte alkolik karaciğer hastalığında olduğu gibi hepatositlerde balonlaşma, iltihabi infiltrasyon, Malory cisimcikleri, megamitokondria ve fibrozis gibi bulguların görüldüğü hastalıktır.

Karaciğer yağlanması başlı başına bir hastalık olarak ilk kez, 1980 yılında Ludwig tarafından, histopatolojik bulguları alkolik karaciğer hastalığına benzediği halde alkol kullanmayan kişilerde görülen bir hastalık tablosu şeklinde "**Nonalkolik steatohepatit (NASH)**" ismi ile tanımlanmıştır. Sonraki yıllarda, alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmalarının büyük kısmının hepatit bulgularını içermemesi nedeniyle isimlendirmede ortaya çıkan karışıklıkların aşılması için **Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) olarak tanımlama yapılmış ve NASH'ler bu kavram altında değerlendirilmeye** başlanmıştır (26).

NASH ilk defa 1980'lerde çocuklarda tanımlanmıştır. Çocuklarda obezitenin artması, pediatrik yaş grubunda NAFLD'nin en önemli kronik karaciğer hastalığı haline gelmesine neden olmuştur (9, 27, 28). Erişkinlerde görülen NAFLD ile ilgili çok sayıda çalışma varken çocuklarda yapılmış olan çalışmalar sayısı henüz yeterli değildir (29).

Morgan ve arkadaşları, A. Kinugasa ve arkadaşları tarafından bildirilen NASH ile ilgili yayınlar basit yağlanma ile NASH arasındaki farklılığı tanımlamak için yetersizdi (29, 30). Toronto'da yapılan büyük ölçekli bir klinik çalışmada (9, 27, 28) erkek ağırlıklı, 4-16 yaşlar arasında, rölatif kiloları %114-192 arasında olan 36 hastanın 24'ünde karaciğer biyopsisi yapıldı. Histoloji değerlendirmede %71'inde fibröz doku ve 9 yaşındaki bir kız çocuğunda ise siroz olduğu belirlendi. NASH'lı çocuklarda fibröz doku periportal tipte olmasına karşın, NASH'lı yetişkinlerde görülen histolojik özellikler ise çok farklı idi. Bazı çocuklarda Bardet-Biedl sendromu veya polikistik over sendromu vardı. %30'nda ise hiperinsülineminin deri bulgusu olan akantozis nigrikans vardı (9).

Çocukluk çağı NAFLD hastalığının tanısı; çocukluk çağında yağlı karaciğere yol açabilecek diğer nedenler dışlanarak, ayrıca karaciğer biyopsisi yapılarak konulmalıdır. Görüntüleme yöntemleri ve transaminaz ölçümleri hastalığı izleme açısından yeterli verileri sağlayabildiğinden, izlemde herkese biyopsi yapılması gerekmemektedir (8-10, 27, 28).

ETİYOLOJİ

Erişkinlerde karaciğer yağlanması özellikle alkol ile ilişkili olmakta iken çocuklarda ise daha çok obezite ile ilişkilidir (8). NAFLD hastalığındaki yağlanma makroveziküler yağlanma olup, tablo 9.5.1’de makroveziküler karaciğer yağlanmasının diğer nedenleri de verilmektedir.

Tablo 9.5.1 Nonalkolik Makroveziküler karaciğer yağlanmasının nedenleri (9).

Alkolik-olmayan	
İlaçlara bağlı	Metabolik
Amiodaron	NAFLD
Perheksilin	Alström sendromu
Koralgil	Bardet–Biedl sendromu
Tamoksifen	Polikistik over sendromu
Metotreksat	Lipodistrofi sendromu
Prednizon	Prader–Willi sendromu
Diltiazem (?)	Turner sendromu
Verapamil (?)	Kohen sendromu
Nifedipine (?)	Mulibre (kas–karaciğer–beyin–göz)
L-Asparaginaz	Dorfman–Khanarin sendromu
Tetrasiklin	Kantu sendromu (1p36 delesyonu)
Salisilik asit	Wilson hastalığı
Valproaik asit	Kistik fibroz
Varfarin	Hereditör fruktoz intoleransı
	Galaktozemi
	α_1 -Antitripsin eksikliği
	Glikojen depo hastalığı
	Kolesterol ester depo hastalığı
	Sialidozis, Mannosidozis, Fukosidozis
	Hereditör tirozinemi, tip 1
	Homosistinüri

İlaçlara bağlı	Metabolik
	Refsum hastalığı
	Abeta veya hipoproteinemi
	Tangier hastalığı
	Üre siklus defekt,
	Weber-Kristian Hastalığı
	Porfiria kutanea tarda
	Protein-kalori malnütrisyonu
	Akut açlık
	Jejuno-ileal bypass
	Total parenteral beslenme

OBEZ VE KİLOLU ÇOCUKLARDA NAFLD PREVALANSI

NASH/NAFLD'nin kesin prevalansı bilinmemektedir. Kaynaklarda NAFLD hastalığı çocuklarda % 2-3 oranında verilirken obez çocuklarda bu oran % 20 ile % 75 arasında değişmektedir (14, 27, 31-44). Kaza sonucu kaybedilenlerin organlarında yapılan çalışmalarda yetişkin obez bireylerin %15-20'sinde steatohepatit görülmüştür. Türkiye de ise NAFLD prevalansı ile ilgili yeterli bir veri bulunmamaktadır.

9.6. PEDIATRİK KARACİĞER YAĞLANMASINDA HİSTOPATOLOJİ

NAFLD ve NASH hem çocuk, hem de erişkinlerde yaygın olmasına karşın tanı için geliştirilmiş standart bir yöntem olmaması nedeniyle Schwimmer ve arkadaşları (45) 2-18 yaşlar arasında 100 çocuğun biyopsilerini değerlendirmişlerdir, biyopsi örneklerinde; % 16'sında basit yağlanma % 17'sinde tip 1 NASH ve % 51'inde tip 2 NASH ve % 8 inde ileri fibroz saptanmıştır. İleri fibroz saptanan hastalar daha ayrıntılı incelendiğinde 7 olguda tip 2 NASH, kalan 1 olguda ise tip 1 ve tip 2 karışık olarak saptanmıştır. NASH tipinde etnik köken etkili olmakla birlikte çocuklarda daha çok tip 2 NASH olarak gözlemlenmiştir. Bu çalışmada tip 2 NASH siyah ırk ağırlıklı ve tip 1 NASH ise beyaz ırk ağırlıklı saptanmıştır. 80 çocukta yapılan başka bir çalışmada ise çocukların % 22'sinde basit yağlanma, % 34'ünde tip 1 NASH, % 44 ünde tip 2 NASH görülmüş. Bu hastalarda cinsiyet, kan basıncı, insülin direnci, transaminaz düzeyleri, lipit profilleri arasında bir fark saptanmamıştır. Ancak her iki çalışmada da NASH'lı çocukların yaşı basit yağlanma gösterenlere göre daha ileri olarak gözlemlenmiştir (42). Özetle çocuklarda en sık görülen NASH tipi tip 2 olarak bulunmuştur.

Schwimmer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karaciğerdeki yağlanma derecesi, makroveziküler yağların (çekirdek kadar veya daha büyük ve çekirdeği iten) veya mikroveziküler yağların (merkezdeki çekirdeğin etrafında küçük yağ damlaları) hepatositler içindeki oranı olarak belirlenmiştir. Bu çalışmaya göre kantitatif olarak yağlanma;

- a) Az yağlanma: %5 - 33 arası
- b) Orta yağlanma: %34- 66 arası
- c) Ciddi yağlanma: %67-100 arası olarak derecelendirilmiştir.

Ayrıca histolojik olarak balon dejenerasyonu, Malory cismi, glikojen çekirdekleri, megamitokondria, lipogranülleri, periportal bölgede inflamasyon, periportal fibrozis, köprüleşmelerin olup olmaması gibi bulgular da değerlendirmede yer almaktadır.

Tablo 9.6.1. NASH tipleri (45)

	Tip 1			Tip 2		
Balon dejenerasyonu	+	+	-	-		
Perisinüzoidal fibrozis	-	+	+	-		
Yağlanma	+			+		
Portal inflamasyon	-			+	+	-
Portal fibroz	-			-	+	+

Tabloda 9.6.1’de görüldüğü gibi her iki tipte de yağlanma varken tip 1 NASH da ön planda balon dejenerasyon ve perisinüzoidal fibrozis varken, tip 2 NASH’ta portal bölge inflamasyonu ve portal bölge fibrozusu vardır. Tip 1 de portal bölge bulguları yoktur. Tip 2 NASH’da; zon 3 de hepatosit hasarı görülmemekte, portal inflamasyon özellikle lenfatik bölgede görülmektedir. Schwimmer ve arkadaşları yaptığı bu çalışmada, basit yağlanma olarak saptanan 16 vakanın, 8 tanesinde tip 1 NASH’a benzer histopatolojik bulgular, 7 tanesinde tip 2 NASH ve 1 tanesi ileri derece tip 2 NASH histopatolojik bulguları idi (45).

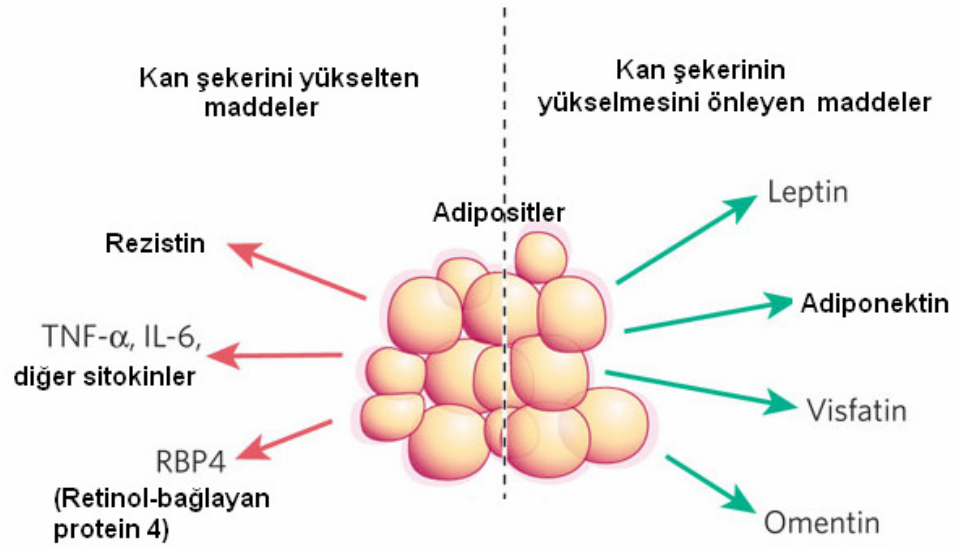
Yetişkin hastalarda kriptojenik sirozun nedeni genelde NAFLD’ye bağlı olmasına rağmen çocuklar için primer sklerozan kolanjit gibi diğer nedenler de araştırılmalıdır (10).

Erişkinlerde ise kaynaklara bakıldığında daha çok tip 1 NASH saptanmaktadır (9).

NASH’lı çocuklarda histolojik bulguların yetişkinlerdeki bulgulardan neden farklı olduğu iyi bilinmemektedir. Pediatrik NASH’ın temelden farklı bir hastalık olması pek olası gözükmemektedir. Belki genç karaciğer oluşan bozukluklara değişik tepki vermekte veya tamir işlevi çocuğun karaciğerinde yetişkininkine göre daha aktif etki yapmakta veya periportal tahrip karaciğer hasarının erken evresini göstermektedir (10, 27, 28).

9.7. KARACİĞER YAĞLANMASINDA ADİPONEKTİN

Son yıllarda yağ dokunun, sadece enerji deposu olarak değil, birçok hormon ve sitokinleri salgılayan aktif bir organ gibi işlev gösterdiği anlaşılmıştır. Burada rol oynayan faktörler arasında, glikoz homeostazisindeki etkileri iyi tanımlanmış serbest yağ asitleri (SYA), çeşitli metabolik fonksiyonları kontrol eden otokrin, parakrin ve endokrin etkilere sahip adipositokinler bulunmaktadır.



Şekil 9.7.1 Yağ dokusunda seztezlenen bazı peptidler

Bu salınanlar içerisinde bulunan adiponektin, 30 kDa'lık, 4 farklı bölümden oluşan spesifik bir protein olup, adipoz dokunun en çok üretilen gen ürünüdür. Adiponektin serumda 3 majör oligomerik yapıda bulunmaktadır; düşük molekül ağırlıklı trimer, orta molekül ağırlıkta hekzamer ve yüksek molekül ağırlıkta olan multimerdir (46).

Adiponektin obezlerde daha düşük seviyelerdedir, kilo kaybını takiben normal düzeylere geri döner. İnsanlarla yapılan çapraz kesitli çalışmalarda plazma adiponektin düzeyleri obeziteyle, diyabetik dislipidemiyle, kardiyovasküler hastalıklarla ve insülin direnciyle negatif ilişki gösterir. Asayama ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada obezitede kilo azalması ile birlikte adiponektin düzeylerinin anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir (47-49). Araki ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada yüksek molekül ağırlıklı adiponektinin, obez çocuklarda adiponektin ile metabolik anormallikler arasındaki ilişkiyi belirlemede total adiponektine göre daha güvenilir bir gösterge olduğu saptanmıştır (50).

Ayrıca Savvido ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da NAFLD'de fibroz derecesi arttıkça adiponektin düzeylerinin düştüğü saptanmış olup takipte kullanılması önerilmiştir (51).

Ogawa ve arkadaşları'nın yaptığı başka bir çalışmada ise adiponektin düzey düşüklüğü metabolik sendromun erken bir belirleyicisi olarak saptanmıştır (52). Gilardini ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada adiponektin obez çocuk ve ergenlerde metabolik sendrom varlığının en iyi göstergesi olarak tanımlanmış ve ne kadar düşükse o kadar fazla kalp hastalıkları ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (53). Son yıllarda yapılan çalışmalarda adiponektinin, ateroskleroz gelişen hastalarda daha düşük saptanması bunun endotel hücreleri ve makrofajlarda anti-aterojenik ve anti-inflamatuvar etkilerinin olduğu görüşünü desteklemektedir (54, 55).

Son yıllarda adiponektinin, insülin direnci ile (50, 56, 57) ve gen polimorfizmi ile olan bağlantısı (58-61) ayrıntılı olarak araştırılmaktadır.

Özet olarak adiponektin, insülin duyarlılığını artıran, antinflamatuar ve antiatrogenik özellikleri olan, adipositlerde sentezlenen bir plazma proteinidir. Her ne kadar fizyolojik ve patolojik koşullardaki rolü tam olarak ortaya çıkarılamamış olsa da, insülin direnci varlığında düşük düzeyler saptanmaktadır.

9.8. KARACİĞER YAĞLANMASINDA TRANSAMİNAZ DÜZEYLERİ

ALT ve AST sırasıyla alanin ve aspartik asidin α -amino gruplarının α -ketoglutarik asite transferinde rol oynayan hücre içi enzimlerdir. ALT sitoplazmada, AST ise sitoplazma ve mitokondrilerde iki farklı izoenzim şeklinde bulunur. AST'nin doku kaynağı ALT'ye göre daha çeşitlidir. ALT büyük ölçüde karaciğer ve daha az oranda kas dokusunda bulunurken, AST karaciğer ve kas dokusu başta olmak üzere böbrek, beyin, pankreas, akciğer ve lökositler gibi birçok organ ve dokuda mevcuttur.

Serum ALT ve AST aktivitesinin artması hepatosellüler nekroz sonucu hücre içindeki enzimin seruma geçmesi şeklinde olabildiği gibi, bir hücre hasarında membran geçirgenliğinin artmasından da kaynaklanabilir (62).

Aminotransferaz düzeyleri altta yatan neden hakkında ayrıntılı bir fikir vermez. 300 U altındaki değerler özgül bir tanı için özellik taşımaz. Transaminaz yüksekliğine birçok etken neden olabilir. Bu nedenler karaciğer ile ilgili veya karaciğer dışı nedenler olabilir. Nedeni araştırmada öykü ve fizik muayene kuralları ihmal edilmemelidir. Obeziteye bağlı transaminaz yüksekliği ise hepatositlerde biriken yağ damlalarının hücreye hasar vermesinden dolayıdır (63).

Transaminaz düzeyleri karaciğer yağlanması artar, özellikle ALT düzeyi AST düzeyine göre daha anlamlı olarak yüksek saptanır (4, 27, 43, 45, 64-83). Martur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, transaminaz ölçümlerinin çocuklardaki yağlı karaciğerin prevalansını kabaca saptamakta kullanılabileceği gösterilmiştir. Transaminaz düzeylerinin yüksekliği karaciğer hasarını gösterdiğinden bu durumda hasta daha ayrıntılı değerlendirilmeli ve erken dönemde diyet ve fiziksel egzersize başlanmalıdır (8).

9.9. KARACİĞER YAĞLANMASINDA GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Karaciğer Ultrasonografisi (USG)

Karaciğer ultrasonografisi, yağ derecesini belirlemek için uygun bir araç olduğu halde, fibröz derecesini belirlemede yetersiz kalmaktadır. Joseph'nin raporuna göre, karaciğerdeki steatozun saptanmasında, % 89'lık duyarlılık ve % 93'lük özgüllük elde edilirken; fibrozis saptanmasında % 77'lik duyarlılık ve % 89'luk özgüllük saptanmıştır (8).

Belirgin yağlı karaciğer sonografik olarak, organ büyümesi ve kenarlarının keskin konturlarını kaybetmesi şeklinde saptanır. Karaciğerde yağlanma ultrasonografide parlak bir ekojenite olarak gözlenir. Kontrast en iyi komsu böbreğe bakılarak belirlenir. Bir diğer bulgu intrahepatik damar yapılarının tam olarak izlenememesidir. Daha sonra giderek diyaframın netliği de kaybolmaya başlar (84).

Karaciğerde fibrozis olması ekojenitenin artısına neden olmakla birlikte fibrozisin yağ dokusuna göre daha kaba bir ekojenite görüntüsü verdiği ve portal venlerin fibrotik bölgelerde daha belirginleştiği bildirilmiştir (84).

Ultrasonografinin yağlı karaciğeri belirlemedeki duyarlılığı % 82–90 düzeyinde iken karaciğerdeki yağlanma %10'un üzerine çıktığında bu oran %100'e yükselmektedir. Ancak ultrasonografi basit yağlanmayı NASH tablosundan ayırt etmekte yetersiz kalmaktadır (84).

Ultrasonografi basit, noninvazif ve taramalarda kullanılabilen hızlı bir yöntemdir.

Ultrasonografik olarak karaciğer yağ infiltrasyonu için 3 evre tanımlanmıştır.

Hafif (1. derece): Hepatik ekojenitede minimal diffüz artış olup, diyaframa ve intrahepatik damar sınırları normal görünümündedir.

Orta (2. derece): Hepatik ekojenitede orta derecede yaygın artma, diyaframa

ve intrahepatik damarların görüntüsünde hafif derecede bozulma mevcuttur.

İleri (3. derece): Ekojenitede belirgin bir artış mevcuttur. Karaciğerin sağ lob posterior segmentinin görülmesi zorlaşır. İntrahepatik damar yapılarının ve diyaframın sınırları görülmez.

Karaciğer Bilgisayarlı Tomografisi (BT)

Yapılan çalışmalarda karaciğer tomografisindeki dansite ile karaciğerdeki yağlanmanın ilişkili olduğu, ancak tomografideki dansite ile fibrozisin ilişkisinin ultrasona göre daha anlamlı olmadığı saptanmaktadır (85).

Bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde yağlanma durumunda karaciğer dansitesi azalmıştır. BT bir fibrozu veya sirozu tam olarak yağlı karaciğerden ayıramaz. Karaciğer venleri yüksek yoğunlukları nedeniyle karaciğer parankiminden belirgin şekilde ayrılabilirler. Fokal yağ birikimleri damar dallanmalarının olmamasıyla karsinomlardan ayırt edilirler. Bilgisayarlı tomografi yaygın olarak uygulanabilmekle birlikte işlem esnasında hastanın aldığı radyasyon miktarı yüksek olduğundan ve ultrasonografiye ek bir bilgi vermemesi nedeniyle yağlı karaciğer tanı ve izleminde kullanımı uygun görülmemektedir (86).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Karaciğer yağlanmasının derecelendirilmesinde son yıllarda kullanılmaya başlanmış bir yöntem olan manyetik rezonans tekniği, kaynaklara göre histolojik sonuçlar ile karşılaştırıldığında, karaciğer yağlanmasını değerlendiren en iyi non invaziv görüntüleme yöntemidir (8). Karaciğer yağlanmasının değerlendirilmesinde 3 çeşit manyetik rezonans görüntüleme yönteminin kullanıldığı görülmektedir. Bunlar; diksiyon MRG, MR spektroskopisi ve difüzyon ağırlıklı MRG'dır. Gaspard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diksiyon MRG, MR spektroskopisi ve difüzyon ağırlıklı MRG sonuçları, histolojik bulgular ile karşılaştırılmış, diksiyon MRG ve MR spektroskopinin yağlanma açısından oldukça güvenilir sonuçlar verdiği saptanmıştır (87). Fishbein ve arkadaşları mikroskopik yağ

içeriğini değerlendirmek için ultrasonografi ile karşılaştırma yapmışlar ve hem MRG, hem de ultrasonun yağ birikimini göstermede yararlı olduğunu ancak küçük yağlı değişikliklerin manyetik rezonans ile daha iyi değerlendirildiği saptanmıştır (2). Ayrıca yapılan diğer bazı çalışmalarda da MRG'nin yağlanma açısından daha net sonuçlar verdiği ve bu sonuçların kişinin yorumlaması ile ilgili olmadığı belirtilmektedir. MRG izlem açısından da oldukça yararlı olmaktadır (2, 73, 88-90). Ultrasonda yorumlama daha çok kişiye bağlı olduğundan, bu durum izlemde ki güvenilirliğini de düşürmektedir. Ayrıca fibroz dokuyu tanıma yeteneği açısından histoloji ile karşılaştırıldığında, MRG yöntemi diğer noninvaziv yöntemlere göre daha duyarlıdır (91).

Joy ve arkadaşlarının karaciğer yağlanmasını değerlendirmede biyopsinin gerekliliğini inceleleyen çalışmasında (92) ultrason ve bilgisayarlı tomografinin NASH'ı steatozdan ayırmada yeterli olmadığı saptanmıştır. Ancak non invaziv yöntemler ile izlemin yeterli olacağını, tanıdaki duyarlılığın özellikle serum transaminazları ile birlikte değerlendirildiğinde % 100'e ulaşacağını gösteren çalışmalar da mevcuttur (8).

Manyetik rezonans yöntemi özellikle USG ile yapılan çalışmalarda, en küçük yağların değerlendirilmesi ve fibrozun değerlendirilmesinde histolojik bulgular ile karşılaştırıldığında daha iyi sonuçlar verdiği saptanmıştır (2, 91). Quayyum ve arkadaşları'nın 2009 yılında 67 hastada yaptığı çalışmada her üç görüntüleme yöntemi, histoloji ile karşılaştırılmış ve en iyi ilişki MRG yönteminde saptamıştır (93).

Fishbein ve arkadaşlarının 1997 yılında yaptığı çalışmada manyetik rezonans diksiyon yöntemi kullanılmış ve obez olanlar ile kistik fibroz hastalarında karaciğer yağlanması saptanmıştır (94) . Ayrıca bu çalışmada sağlıklı kişilere MRG çekilerek yağlanma derecelendirilmesi yapılmıştır.

2009 yılında Gaspard d'Assignies ve arkadaşlarının 44 hastada yaptığı bir başka çalışmada üç farklı manyetik rezonans yöntemi histopatolojik tanı yöntemi ile karşılaştırılmıştır. Diksiyon manyetik rezonans görüntülemesi ile manyetik rezonans spektroskopi yöntemleri histopatolojik tanı ile yüksek oranda doğruluk gösterirken difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme yöntemi aynı oranda başarılı olmamış

ve yine aynı çalışmada serum LDL seviyesi ile kolesterol düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (87).

2005 yılında Fishbein ve arkadaşlarının 38 hastada yaptığı bir çalışmada manyetik rezonans diksiyon yöntemi ultrason ve biyopsi örnekleri karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak hem manyetik rezonans, hemde ultrasonografinin yağlanmayı saptamada iyi birer yöntem olarak saptamasına rağmen küçük miktardaki yağlanmanın saptanmasında manyetik rezonans görüntülerinin daha anlamlı olduğu saptanmıştır (2).

Adams ve arkadaşları 198 komplike olmayan karaciğer yağlanmasını değerlendirmiş ve 2 hastada siroz tespit etmişlerdir. NAFLD değerlendirmesinde serum aminotransferazlar da asemptomatik bir artış saptanan hastalarda, görüntüleme çalışmaları ile rastlantısal olarak bulunan veya daha nadir kriptojenik siroz olarak ortaya çıktığı tespit edilmiş. NAFLD tanısı metabolik risk faktörlerinin görüntüleme yöntemlerinin desteği ile diğer karaciğer hastalık etiyolojileri elenerek konabilir. Histolojik subtiplerinin ve fibrozisin derecesi karaciğer biyopsisi ile anlaşılır. Ayrıca prognoz ve klinik durumun değerlendirmesinde biyopsinin yararı olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak karaciğer biyopsisinin; ağrı, kanama, ölüm gibi riskleri mevcuttur. Bu nedenle her hastada biyopsi kararı önceden değerlendirilerek alınması önerilmiştir (95).

Obez çocuklarda yüksek transaminaz düzeyleri varlığında yağlı karaciğer hastalığı düşünülüp tanı için non invaziv tetkik yöntemleri ile değerlendirilme yapılması ve ona göre tedavi başlanması giderek ağırlık kazanan bir uygulanmalıdır. Biyopsi daha geri planda kalmakla birlikte tanıda yinede biyopsi altın standart yöntem olarak yerini korumaktadır. Ancak teknolojik şartların ilerlemesi ile yakın gelecekte tanıda non invaziv görüntüleme yöntemlerinin biyopsinin yerini alması olası görülmektedir.

9.10. KARACİĞER YAĞLANMASINDA PROGNOZ ve YAŞAM TARZI

Mathur ve arkadaşları'nın yaptığı derlemenin sonuçları (8) aşağıda verilmiştir. Basit yağlanmanın, daha ciddi karaciğer hastalıklarına ilerleme olasılığı az olduğundan, steatohepatit ya da ilerlemiş fibrozis prognoz açısından daha kötü olarak kabul edilmiş ve sonuçları daha kötü olarak değerlendirilmiştir. NAFLD üzerine yapılan beş çalışmada, 257 hastanın 54'üne karaciğer biyopsisi yapılmış ve bunlar 3,5-11 yıl süreyle izlenmiştir. Hastaların %28'inde hastalık ilerlemiş, %59'unda bir değişim yaşanmamış ve %13'ünde iyileşme görülmüştür. Yüksek aminotransferazlı obez yetişkinlerin %30'unda, karaciğer biyopsisinde fibrozis veya siroz ile birlikte olan steatohepatit saptanmıştır. Çocuklarda, gerekli önlemlerin alınmadığı durumda, NAFLD'nin siroza ilerleme olasılığı daha yüksek bulunmuştur. Kilo kaybı, aminotransferazların ve hepatik steatozun azalmasına neden olurken, fibrozisi de azaltmaktadır. 30 ay sonunda, yüksek aminotransferazlı ve yağlı karaciğere sahip hastaların kilosunda %10'luk azalma olduğunda, ALT ve AST'nin normalleştiği görülmüştür. Uzmanlara göre %5'lik bir kilo azalması dahi karaciğer histolojisini iyileştirmektedir. Kilo verildikten sonra yapılan karaciğer biyopsilerinde yetişkinlerin hepsinde steatozisin azaldığı, buna karşın yalnızca %50'sinde fibrozisin azaldığı görülmüştür. Ancak hızlı kilo kaybı ile karaciğerde artan lipid peroksidasyonu ve oksidatif stres fibrozisi artırabilir. Bu nedenle hızlı kilo kaybından da kaçınılması gerekmektedir. Siroza ilerleyen NAFLD'si olan ve karaciğer nakli gereken bazı hastalarda steatohepatitin ve sirozun tekrarladığı da görülmüştür.

Obez çocuklarda NAFLD'nin siroza dönüşme olasılığı her zaman vardır.

Yaşam tarzı değişikliklerinin, NAFLD üzerindeki etkilerini anlatan Reinher ve arkadaşları'nın yaptığı çalışma sonuçları aşağıda verilmiştir.

Reinher ve arkadaşlarının (78) yaptığı çalışmaya göre hayat tarzı önlemlerinin NAFLD gelişimini düzettiği, fakat önlemler sonrası izlem çalışmaları yetersiz olduğu için NAFLD'nin düzelmesinde kilo kaybının etkileri tam olarak bilinmemektedir.

2 yıl boyunca fiziksel aktivite, beslenme eğitimi ve davranış tedavileri uygulanan değişik kişiler arasında karşılaştırmalar yapılmıştır.

Yaşam tarzında değişiklik yapmayan 43 çocuğa karşın; önlem alan 109 çocukta, serum transaminaz aktivitesinde ve ağırlıkta belirgin azalma sağlanmıştır. Ağırlıktaki herhangi bir azalma NAFLD prevalansında belirgin düşüş sağlamıştır. Sonuç olarak bu çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde multidisipliner yaşam tarzındaki önlemler, bunu izleyen bir yıl içinde NAFLD'nin düzelmesinde etkili olmuştur. Fiziksel aktivite, davranış terapisi ve beslenme eğitimi beraber yapıldığında, NAFLD prevalansı azalmasında her birinin etkisi ayrı ayrı değerlendirilememekle birlikte en fazla etkiyi diyet ve fiziksel aktivitenin meydana getirdiği görölmüştür. Kilodaki ufak azalma bile NAFLD'nin azalmasında etkili rol oynamakta ve transaminaz aktivitesinin normal düzeylere gelmesini sağlamaktadır (78).

Ayrıca beslenme çalışmalarında fruktoz ile beslenmenin insülin gerekmeksizin karaciğere alınması ve DHAP üzerinden yağ sentezine kayması nedeniyle yağlanmayı hızlandırdığı bildirilmiştir. Yine son yapılan bir beslenme araştırmasında düşük glisemik indeksi olan gıdalar ile beslenmenin karaciğer yağlanmasını önlemede etkisi gösterilmiştir. Bu sayede glikoz ve insülin uyarılmasının önüne geçilerek lipogenezin durdurulduğu düşünölmektedir (10).

Özet olarak yapılan çalışmaları sonuçlarına göre obezlerde başlayan basit yağlanma, diyet ve yeterli fiziksel aktivite içeren sporların zamanında yapılmaması durumunda siroza kadar ilerleyebilecektir. Bu önlemlerin alınması ile, yağlanma belirtileri gerileyecektir.

10. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız klinik bir çalışmadır.

Araştırma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından Haziran 2009'de onaylandı (Etik kurul dosya no: 2009/1890) ve İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklendi (Proje no: 4287).

01 Temmuz 2009-01 Ocak 2010 tarihleri arasında, İstanbul üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Çocuk Gastroenterohepatoloji ve Endokrinoloji Bilim dalı polikliniklerinde obezite tanısı ile izlenen 8-18 yaş aralığındaki 29 çocuk ve 15 kontrol grubu olmak üzere toplam 44 çocuk çalışmaya katıldı. Obezite kriteri olarak vücut kütle indeksi alındı. Vücut kütle indeksinin ölçümü (kilo / boy²) sonucunun yaşa uyan persantilde 95. persantili geçmesi durumunda obezite olarak değerlendirildi ve Z skorları hesaplandı. Z skoru 2 SD ve üzeri olanlar çalışmaya alındı. Başvuru anında demografik özellikler, tıbbi öykü ile ilgili çocuğa ait bilgiler kendisinden ve de ebeveyn/vasisinden alındı. Çocuğun fizik muayene bulguları da kaydedildi.

Hastaların dosyaları bilim dallarının onayı ile geriye dönük olarak tarandı. VKİ yaşa uyan persantilde 95. persantilin üzerinde olan hastalarda gerekli antropometrik ölçümleri kaydedildi. Kaydedilen antropometrik ölçümler; boy, kilo, bel çevresi idi.

Hastaların ve kontrol grubu olguların serum testleri; serum transaminazları ve lipit profil değerleri kayıt edildi. Elde edilen sonuçların karaciğerde ki yağlanma ile olan ilişkileri araştırıldı.

Karaciğer yağlanmasını değerlendirmek için tüm hastalara önce USG ve daha sonra diksiyon MRG yöntemi ile inceleme yapıldı. USG incelemede karaciğerdeki ekojenite değişikliklerine göre hepatosteatoz değerlendirildi. MRG incelemede ise kimyasal shift tekniği kullanılarak karaciğerdeki yağlanmanın kantitatif değerlendirilmesi yapıldı. İncelemelerde karaciğerdeki yağlanmayı belirlemede iki görüntüleme yöntemi arasındaki ilişki araştırıldı.

Ayrıca obez olan 29 çocuk, MRG yöntemi ile karaciğerde yağlanma olup olmamasına göre iki gruba ayrıldı.

Hepatik Yağ Miktar Belirlenmesinde Ultrason Tekniği

Ultrason tetkikleri 4-7 mhz doku harmonili Philips Logiqu 9 cihazında yapılmıştır. Elde edilen görüntüler iki radyolog tarafından steatoz derece ve miktarına göre değerlendirilmiştir.

Steatoz derecesi hafif, orta ve ileri olarak belirlenmiştir. Normal eko dokusu görülen karaciğerler normal olarak kabul edilmiştir. Hafif steatoz, karaciğer parankiminde hafif ekojenite artışı ile beraber ana büyük damarların duvar yapılarının seçilebilmesi ile tespit edilmiştir. Orta derecede steatozda parankim ekosu biraz daha artmış ve intrahepatik damarların duvar yapıları zor seçilmektedir. İleri steatoz da ise parankim ekosu ileri derecede artmış intrahepatik vasküler yapılara ait duvar yapısı ve diyafram ekosu seçilememektedir. Ayrıca bu durum birinci derece, ikinci derece ve üçüncü derece yağlanma olarak ta adlandırılmaktadır.

VKİ normal olup karın ağrısı nedeniyle gelen (veya herhangi bir nedenle AST ve ALT bakılan) transaminaz düzeyleri normal olup, herhangi bir karaciğer hastalığı düşünülmeyen 18 hasta kontrol grubu olarak alındı. Bunların karaciğer yağlanması açısından ultrason incelemeleri karaciğer ile ilgili laboratuvar testleri ve serum adiponektin düzeyleri değerlendirildi.

Hepatik Yağ Miktarı Belirlenmesinde Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Tekniği.

MRG tetkikleri, 1.5 Tesla mıknatısı olan Siemens symphony cihazı ile yapılmıştır. Tarama parametreleri: gevşeme süresi: (TR)= 173 milisaniye (inphase) ve 173 ms(out-phase), eko süresi:(TE) 4.8 (in phase) ve 2.2 (out of phase), kesit kalınlığı= 10 mm, görüntü alanı= 28X41 cm, matriks boyutu= 230 X 512 dir. Elde etme süreleri toplamda 20 sn olmuştur. Bu çalışmanın toplam süresi katılımcıların hazırlanması ile beraber 10-12 dakika sürmüştür. Görüntülerin değerlendirmesi Siemens Leonardo is istasyonunda yapılmıştır. Her iki sekans için karaciğerde ilgili alan (ROI) yuvarlak kursorla çizilmiştir.

Seçilen her ROI 1,5 cm² olup, karaciğer parankiminde damarlardan ve hareket artefaktlarından en uzak alanlar seçilmiştir. Her ROI için ortalama piksel veri yoğunluğu (SI) kaydedilmiştir. Ortalama piksel veri yoğunluğundan karaciğerdeki yağ fraksiyonu hesaplanmıştır. Her hastadan fokal veya genel yağlanma olduğunun belirlenmesi için dört farklı bölgeden ölçümler alınmıştır. Bu ölçümler ile ‘Yağ fraksiyonları= (SI inphase – SI outphase)/2SI inphase’ formülü hesaplanarak karaciğerdeki yağlanma miktarları belirlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre hepatik yağ miktarı aşağıdaki şekilde derecelendirilmiştir (94).

1. Normal karaciğer: % 9 ve altı değerler
2. Hafif yağlanma: %9 - 18 arası değerler
3. İleri yağlanma: % 18 ve üzeri değerler

Karaciğerdeki yağlanma ile serum adiponektin düzeyleri arasında ki ilişkiyi belirlemek için hasta ve kontrol grubu olgularından alınan serumlardan adiponektin düzeyleri tayin edildi. Serum adiponektin tayini için alınan serum örnekleri (-) 80 derece de saklandı. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı Laboratuvarında ELİZA yöntemi kullanılarak incelendi.

Adiponektin Kit Prosedürü;

Çalışmaya başlamadan önce hem kit hem serumlar oda sıcaklığına getirildi.

Standartlar çeşitli basamaklar sonunda hazırlandı.

Serum adiponektin tayinini;

- Örnekler kafeslere yerleştirilip numaralandı.
- Her numune ve standart için ayrı pipet ucu kullanıldı.
- 37°C de 1 saat inkübe edildi.
- 1 saat sonunda kuyucuklardaki sıvılar döküldü. Yıkama solüsyonu ile yıkandı ve kurtuldu.
- antikor her kuyucuğa kondu.

- 37°C de 1 saat inkübe edildi.
- 1 saatten sonunda kuyucuklar boşaltıldı ve yıkandı.
- Detektör konuldu
- 37°C de 1 saat inkübe edildi.
- 1 saat sonunda döküldü. Yıkama solüsyonu ile yıkandı.
- Substrat solüsyonu her kuyucuğa kondu.
- 20 dakika oda temperatüründe ışıktan uzağa karanlık bir yerde inkübe edildi.
- Multi kanallı pipet kullanarak stop solüsyon her kuyucuğa kondu.
- 450 nm de Eliza cihazında okundu.
- Konsantrasyon Y absorban X olmak üzere eğri çizildi.
- 0,5µg/ml-32 µg/ml arasında okuma yapıldı.

Çalışmamızda invitrogen ® marka adiponektin kiti kullanılmıştır

İSTATİSTİK YÖNTEMİ ;

İstatistikler SPSS 15.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik verilerin analizinde ki-kare testi (chi-square), sürekli değişkenlerin analizinde Mann Whitney-U testi kullanıldı. Üç grubun arasında yapılan analizlerde Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı, ikili gruplar karşılaştırılırken Mann-Whitney U testi kullanıldı. $P<0.05$ düzeyindeki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

11. BULGULAR

11.1 Demografik Özellikler

Obezite ile başvuran 29 hastanın yaş ortalaması; 13.6 ± 2.5 yıl (sınırları; 8-18 yıl), kontrol grubunun yaş ortalaması; 13.2 ± 1.9 yıl (sınırları; 10-15.5 yıl) saptandı. Her iki grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.357$) (Tablo 11.1.1).

Obezitesi olan grubunun % 66'sı (n: 29) kız, kontrol grubunda ise kız oranı % 73 (n:18) idi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.64$).

Obezite ile başvuran 29 hastanın ağırlık ortalaması; 87.1 ± 19.9 kg (sınırları; 54-125 kg), boy ortalaması; $158.8 (\pm 9.9)$ cm (sınırlar; 140-177), VKİ; $34.17 (\pm 5.5)$ kg/m² (sınırlar; 25.5-44.2), kontrol grubunun kilo ortalaması; 49.9 ± 9.7 kg (sınırları 39-69 kg), boy ortalaması; $155.2 (\pm 10.6)$ cm (sınırlar; 138-170), VKİ; 20.7 kg/m² (14.7-24.6) saptandı. Her iki grubun kilo ve VKİ ortalamaları istatistiksel açıdan anlamlı fark gösterirken ($p=0.357$), boy ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (sırası ile $p = < 0.001$, $p = < 0.001$, $p = 0.382$) (Tablo 11.1.1)

Manyetik rezonans görüntüleme yöntemine göre ayrılan obez olup karaciğer yağlanması olan grupta yaş ortalaması 13.3 ± 2.27 yıl (sınırları; 9-17) idi. Hastaların 8'i (% 62) kız, 5'i (% 38) erkekti. Vücut kütle indeksleri ortalaması; 35.8 ± 6.19 kg/m² (sınırları; 27.2 – 44.2), Z skorlarının ortalaması; 3.18 ± 0.8 (sınırları; 1.97 – 4.74) olarak saptandı (Tablo 11.1.1)

Obez olup karaciğer yağlanması olmayan grupta yaş ortalaması 13.8 ± 2.81 yıl (sınırları; 8-18) idi. Hastaların 11'i (% 69) kız 5'i (% 31) erkekti. Vücut kütle indeksleri ortalaması; 32.8 ± 4.74 kg/m² (sınırları; 25.5 – 42.5), Z skorlarının ortalaması; 2.80 ± 0.53 (sınırları; 2.08 – 3.77) olarak saptandı (Tablo 11.1.1).

Kontrol grubunda yaş ortalaması 13.2 ± 1.9 yıl (sınırları; 10 – 15,5) idi. Hastaların 10'u (% 67) kız, 5'i (% 37) erkekti. Vücut kütle indeksleri ortalaması; $20.7 \pm 3.04 \text{ kg/m}^2$ (sınırları; 15.7-24.6) olarak saptandı (Tablo 11.1.1).

Tablo 11.1.1 Çalışma ve kontrol grubu olguların demografik özellikleri

	Çalışma grubu		p değeri	Kontrol	p değeri
	Obez yağlanma (+) n=13	Obez yağlanma (-) n=16	Obez gruplar arası	Kontrol N=18	Tüm gruplar arası
Cinsiyet					
Kız n (%)	8 (65.5)	11 (%68.8)	0.726	13 (%72.3)	0.822
Erkek n (%)	5 (% 34.5)	5 (%31.2)		5 (%27.7)	
Yaş (yıl)	13.3 (± 2.27)	13.8 (± 2.81)	0.449	13.2 (± 1.91)	0.510
Tartı (kg)	89.0 (± 3.43)	85.6 (± 3.07)	0.430	49.9 (± 9.65)	< 0.001
Tartı SDS	3.42 (± 1.7)	3.07 (± 0.81)	0.268	0.5 (± 0.8)	0.001
Boy (m)	156.8 (± 10.6)	160.4 (± 10.1)	0.292	155.2 (± 10.6)	0.382
Boy SDS	0.17 (± 1.5)	0.56 (± 1.03)	0.288	0.2 (± 0.43)	0.273
VKİ (kg/m ²)	35.9 (± 3.28)	32.8 (± 2.8)	0.174	20.7 (± 3.04)	< 0.001
VKİ SDS	3.18 (± 0.80)	2.8 (± 0.54)	0.215	0.52 (± 0.99)	< 0.001

11.2. Klinik bulgular

Çalışmaya alınan obez hastaların sistemik fizik muayenelerinde obezite dışında özellik yokken kontrol grubunun fizik muayeneleri normaldi. Hepatomegali açısından hastalar değerlendirildiğinde, obez olup karaciğer yağlanması olmayan hastaların hiçbirinde hepatomegali saptanmazken, obez olup karaciğer yağlanması olan 13 hastanın 9'unda, ortalama $2.5 \text{ cm} \pm 1.44$ (0-4 cm) hepatomegali saptandı. Her iki grup hepatomegali açısından değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı (p değeri 0.001).

11.3. Laboratuvar Bulguları

11.3.A. Radyoloji

Çalışmaya alınan 29 obez hastaya ilk olarak karaciğer USG yapıldı ve hastaların 13 tanesinde karaciğer yağlanması saptandı. Bunların 11'inde 1. derece (grade 1) yağlanma saptanırken, 2'sinde 2. derece (grade 2) yağlanma saptandı. Diğer 16 obez hastada ultrasonografik olarak yağlanma saptanmadı.

Daha sonra çalışmaya alınan 29 obez hasta diksiyon MRG yöntemi ile incelendi. Hastaların 13'ünde karaciğer yağlanması saptandı. Bunların 9'unda hafif derecede (% 9–18), 4'ünde ileri derecede (> %18) yağlanma bulundu. 16 obez hastada ise karaciğer yağlanması saptanmadı.

MRG'de yağlanma saptanan bir hastada USG'de normal olarak saptandı. Bu durum yalancı negatif olarak değerlendirilirken, ultrasonda yağlanma saptanan başka bir hastada da MRG'de normal olarak değerlendirilmesi yalancı pozitiflik olarak değerlendirildi (şekil 11.A.1).

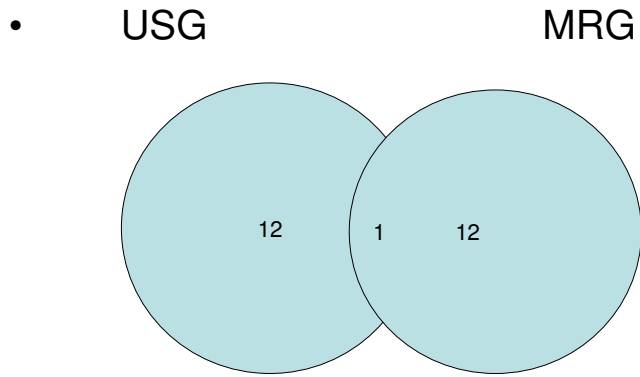
Yağlanma dereceleri dikkate alındığında, ultrasonda 2. derece yağlanma saptanan 2 hastalardan biri MRG'de, hafif derecede yağlanma gösterirken, diğeri ileri derecede yağlanma gösterdi.

Manyetik rezonans görüntülemeye ileri derece yağlanma saptanan 4 hasta USG ile değerlendirildiğinde, bu hastaların 3'ünde 1. derece yağlanma, 1'inde 2. derece yağlanma olarak saptandı. Vaka sayıları az olduğunda yağlanma oranları arasında istatistiksel analiz yapılamadı.

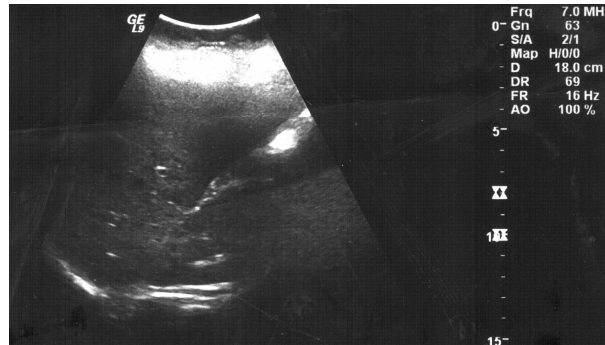
Manyetik rezonans görüntüleme esas alınarak ultrasonografik yönteminin karaciğer yağlanmasını göstermedeki duyarlılığı (% 92) ve özgüllüğü (% 96) olarak saptandı.

Ultrason ve diksiyon MRG yöntemiyle yağlanma olan obezlerin görüntüleri aşağıdaki resimlerde verilmektedir (resim 11.A.1-9).

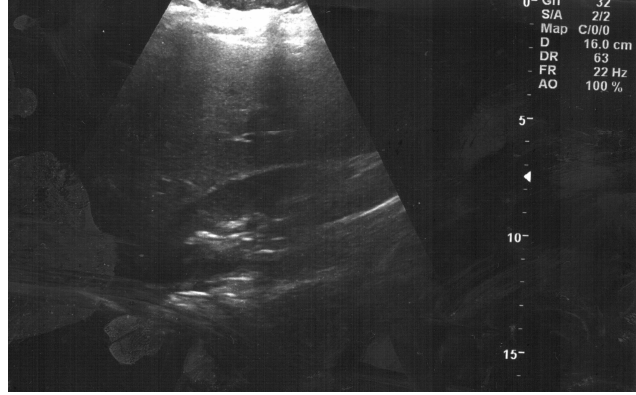
Kontrol grubunda yapılan karaciğer USG incelemelerinde bir özellik saptanmadı.



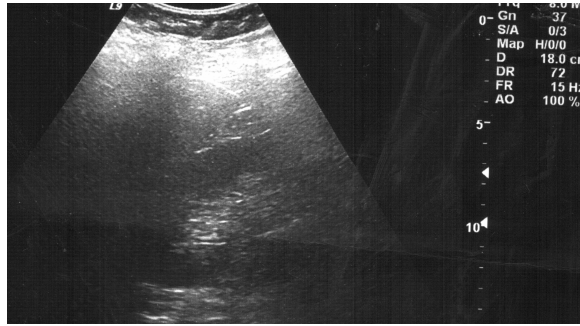
Şekil.11.3.A.1 USG ve MRG’de karaciğer yağlanması olan vakaların karşılaştırılması



Resim 11.3.A.1. Karaciğer USG görüntüleri (Normal bulgular)



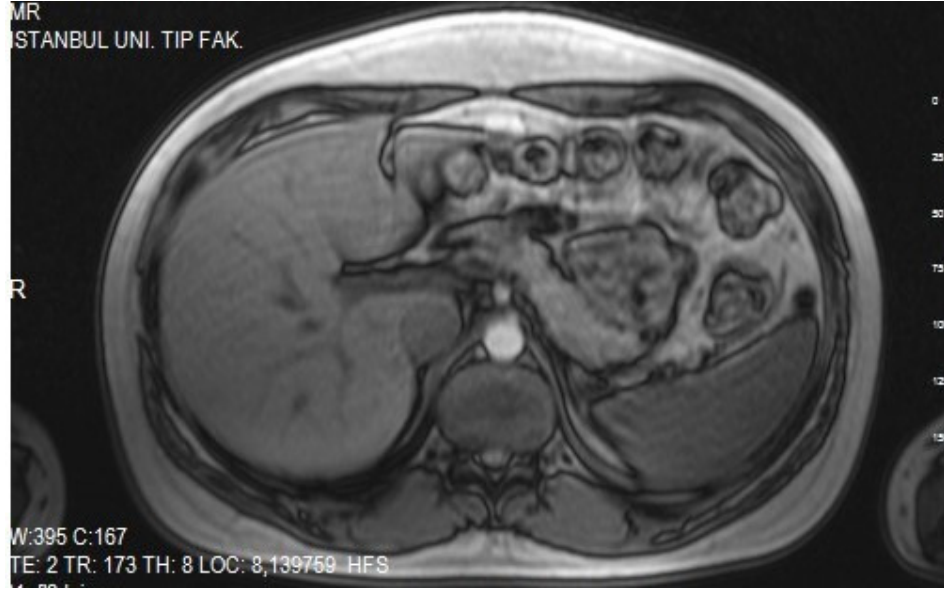
Resim 11.3.A.2. Karaciğer USG görüntüleri (1. derece yağlanma)



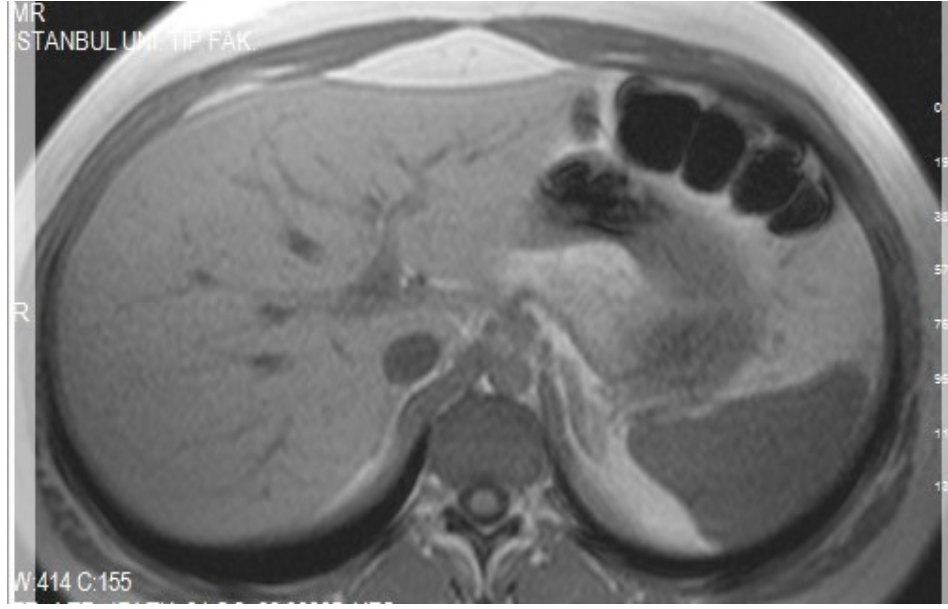
Resim 11.3.A.3. Karaciğer USG görüntüleri (2. derece yağlanma)
(Görüntülerde giderek ekojenite artmakta)



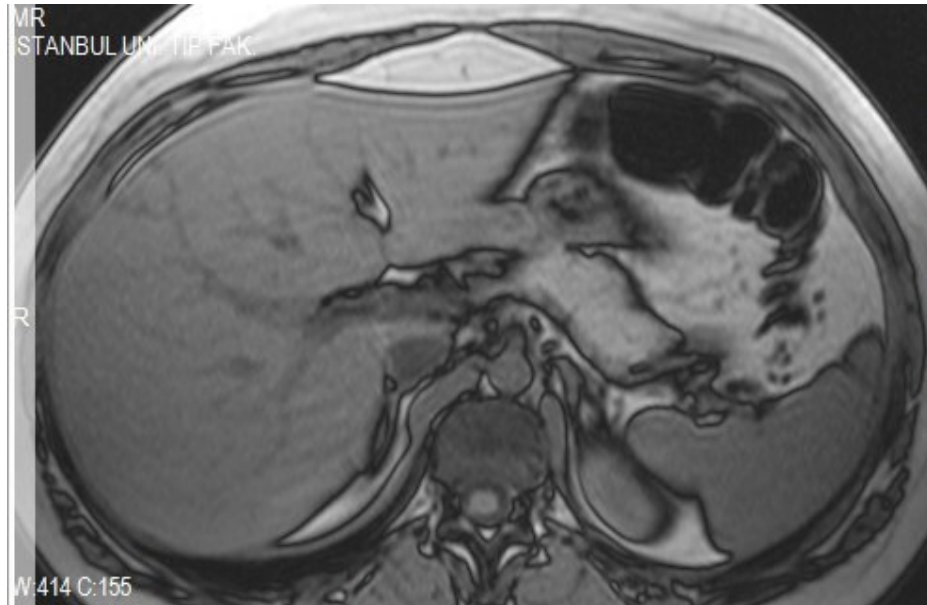
Resim. 11.3.A.4. Normal bir infase görünümü



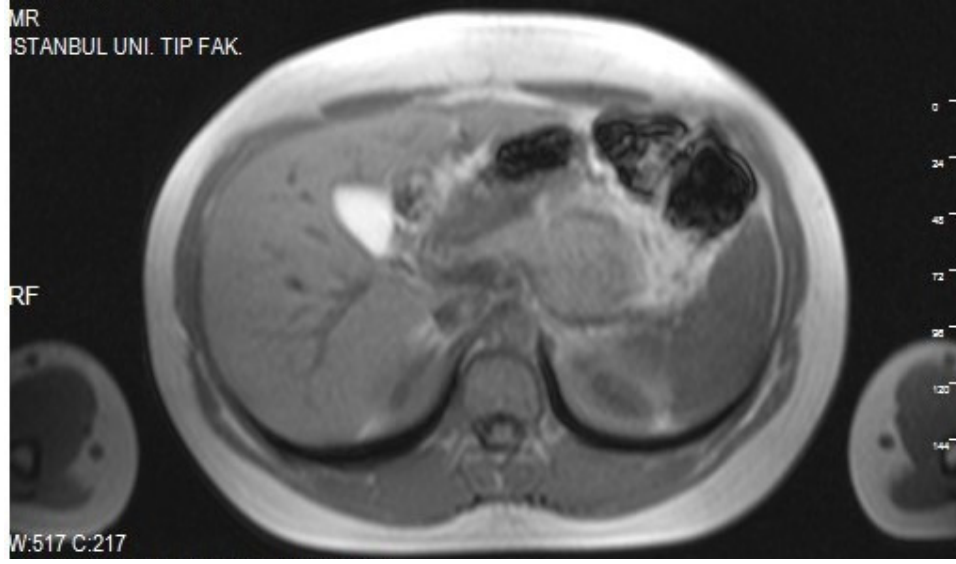
Resim.11.3.A.5 Normal bir outfase görünümü



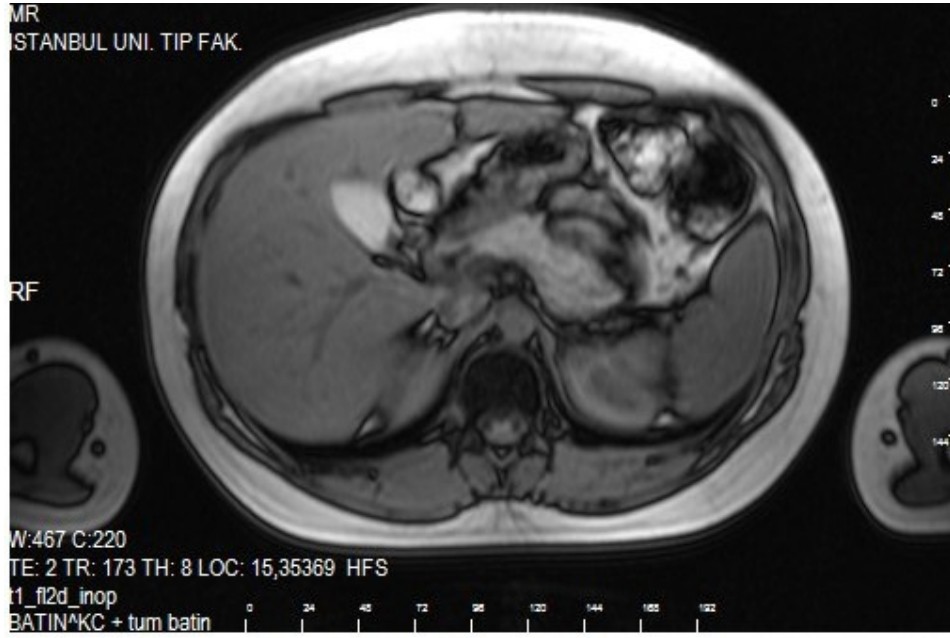
Resim.11.3.A.6 Yağlı bir infase görünümü (hafif derece)



Resim.11.3.A.7 Yağlı bir infase görünümü (hafif derece)



Resim.11.3.A.8 Yağlı bir infase görünümü (ileri derece)



Resim.11.3.A.9 Yağlı bir out fase görünümü (ileri derece)

11.3.B Biyokimyasal testlerin değerlendirilmesi

Serum transaminazları;

Obezitesi olup karaciğer yağlanması olan grupta ALT düzeyi ortalaması; 40.6 ± 17.7 IU/L (sınırları; 9-74), AST düzeyi ortalaması; 29.8 ± 8.8 IU/L (sınırları; 13-51) saptandı. Obezitesi olup karaciğer yağlanması olmayan grupta ise ALT düzeyi ortalaması: 18.6 ± 7.26 IU/L (sınırları; 9-39), AST düzeyi ortalaması; 20.63 ± 5.21 IU/L (sınırları; 13-35) saptandı. Kontrol grubunda ise ALT; 17.27 ± 7.77 IU/L (sınırları; 9-31), AST; 20.7 ± 5.45 (sınırları; 13-31) saptandı (tablo 11.3.B.1). İkili gruplar arasında ALT ortalama düzeyleri değerlendirildiğinde karaciğer yağlanması olan grupta ortalama transaminaz düzeyleri diğer iki gruba göre anlamlı yüksek saptanırken (p değerleri; < 0.001), obezitesi olup karaciğer yağlanması olmayan grup ile kontrol grubu arasındaki fark anlamlı değildi. Obez iki grup AST açısından değerlendirildiğinde yine fark anlamlı bulundu (p = 0.001). Ancak karaciğer yağlanması olmayan obez grup ile kontrol grubu arasında ALT ve AST düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. (sırası ile p=0.468, p=0.917)

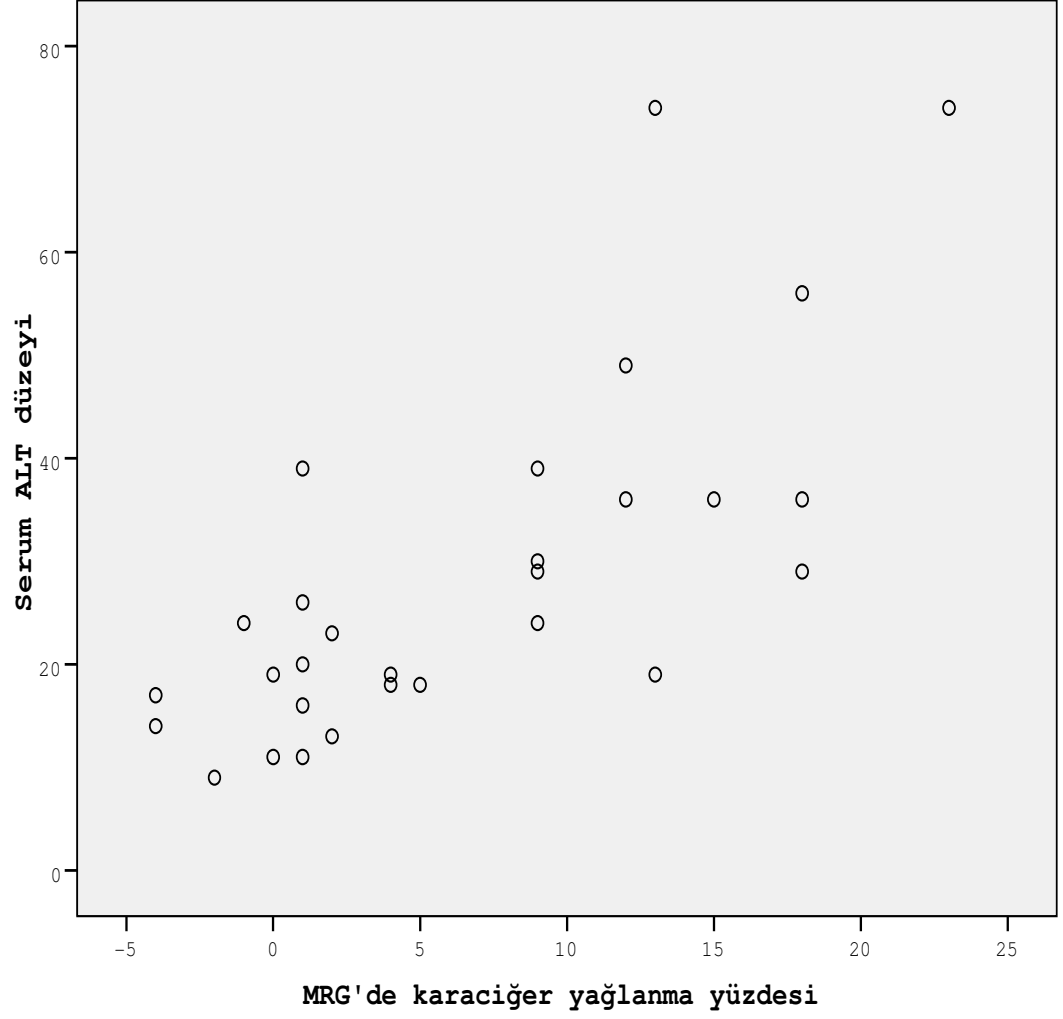
Hastaları serum transaminaz düzeyleri açısından tek tek değerlendirdiğimizde; karaciğer yağlanması olmayan 16 hastada içerisinde 35 IU/L değerini geçen yalnızca 1 hasta vardı. Karaciğer yağlanması olan 13 hasta içerisinde bu eşik değeri geçen hasta sayısı ise 8 idi. MRG’de ileri yağlanma saptanan 4 hastanın ALT düzeyleri sırası ile 29, 36, 56, 74 IU/L bulundu. Bu dört hastanın ALT ortalaması 48.7 IU/L iken hafif yağlanma saptanan 9 hastanın ALT ortalama değeri; 36.9 IU/L idi. Bu iki grup arası fark varken istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı (p = 0.4). istatistiksel farkın daha sağlıklı değerlendirilmesi için vaka sayısını artırmak gerekmektedir (tablo 11.B.1).

ALT yüksekliği ile karaciğer yağlanması arasındaki pozitif ilişkiyi şekil 11.B.1’de gösterilmiştir. Şekilde de görüldüğü gibi yağlanma yüzdesi arttıkça serum ALT düzeyi artmaktadır. Özet olarak, çalışmamızda transaminaz yüksekliğini etkileyen en önemli gösterge karaciğerde ki yağlanma olmuştur. Karaciğer yağlanması olmayan obezlerle kontrol grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

Tablo 11.3.B.1. Grupların biyokimyasal testlerinin değerlendirilmesi

	Çalışma grubu		p değeri	Kontrol	p değeri
	Obez yağlanma (+) n=13	Obez yağlanma (-) n=16	Obez gruplar arası	Kontrol N=18	Tüm gruplar arası
ALT	40.6 (±17.7)	18.2 (±7.27)	< 0.001	27.2 (±7.56)	< 0.001
AST	29.8 (± 8.8)	20.6 (±5.21)	0.001	20.7 (±5.45)	0.001
Trigliserit	139.5 (±40.4)	119.0 (±73.7)	0.05	82.7 (±41.7)	0.006
Kolesterol	182.1 (31.8)	161.9 (±49.5)	AD	154.2 (±27.6)	AD
HDL-K	42.1 (±5.96)	51.6 (±13.8)	0.05	67.3 (±31.3)	< 0.001
LDL-K	112.2 (±29.8)	90.4 (±29.5)	AD	72.6 (±11.3)	0.02
VLDL-K	27.9 (±8.05)	24.2 (±15.2)	AD	14.0 (±7.0)	0.001
Adiponektin	7.34 (±1.9)	6.66 (±2.03)	AD	12.0	< 0.001

AD; anlamlı değil



Şekil 11.3.B.1. Serum ALT düzeyi ile karaciğer yağlanması arasındaki ilişki (MRG'ye göre yağlanma yüzdesi ile)

Serum lipit göstergeleri

Obezitesi olup karaciğer yağlanması olan grupta, ortalama trigliserit düzeyi; 139.5 ± 40.5 mg/dl (sınırları; 83-235), ortalama kolesterol düzeyi; 182.1 ± 31.8 mg/dl (sınırları; 135-232), HDL düzeyi ortalaması; 42.1 ± 5.96 mg/dl (sınırları; 33-52), ortalama LDL düzeyi; 112.2 ± 29.8 mg/dl (sınırları; 70-153), ortalama VLDL düzeyi; 27.9 ± 8.05 mg/dl (sınırları; 17-47) olarak saptandı. Obezitesi olup karaciğer yağlanması olmayan grupta trigliserit düzeyi ortalaması; 119.0 ± 73.7 mg/dl (sınırları; 38-303), kolesterol düzeyi ortalaması; 161.9 ± 49.5 mg/dl (sınırları; 57-278), HDL düzeyi ortalaması; 51.6 ± 13.8 mg/dl (sınırları; 28-71), LDL düzeyi ortalaması; 90.4 ± 29.5 mg/dl (sınırları; 27-148), VLDL düzeyi ortalaması; 24.20 ± 15.2 mg/dl (sınırları; 8-61) olarak saptandı. Kontrol grubunda ise, ortalama trigliserit düzeyi; 82.7 ± 41.7 mg/dl (sınırları; 38-175), ortalama kolesterol düzeyi; 154.2 ± 27.6 mg/dl (sınırları; 105-211), HDL düzeyi ortalaması; 67.3 ± 31.3 mg/dl (sınırları; 46-87), ortalama LDL düzeyi; 72.6 ± 11.3 mg/dl (sınırları; 27-119), ortalama VLDL düzeyi; 14.0 ± 7.0 mg/dl (sınırları; 8-30) olarak saptandı (tablo 11.3.B.1).

Sonuçlar değerlendirildiğinde, karaciğer yağlanması olan obez grupta yağlanması olmayan obez gruba göre ortalama trigliserit düzeyleri (p değeri; 0.05) anlamlı olarak yüksek iken ortalama HDL düzeyleri (p değeri; 0.05) anlamlı olarak düşük saptandı. Diğer sonuçlarda ise LDL, VLDL, kolesterol düzeyleri karaciğer yağlanması olan grupta yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Kontrol grubu ile karaciğer yağlanması olmayan obez grup lipit profilleri açısından farklılıklar olsada sadece HDL-kolesterol (p değeri; 0.002) ve VLDL-kolesterol (p değeri; 0.025) düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olarak saptandı.

Kontrol grubu ile karaciğer yağlanması olan obez grup arasında ise lipit profilleri açısından değerlendirildiğinde; tüm göstergeler açısından fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Anlamlılık derecesini göstermek için p değerleri sırası ile trigliserit ile p değeri; 0.001, kolesterol ile p değeri; 0.033, HDL-kolesterol ile p değeri; < 0.001 , LDL-kolesterol ile p değeri; 0.005, VLDL-kolesterol ile p değeri arası; < 0.001 saptandı.

Lipit düzeyleri tek tek ele alındığında; (normal değerler; trigliserit < 150 mg/dl, total kolesterol < 170 mg/dl , LDL < 100 mg/dl, HDL-kolesterol kızlar için > 60 mg/dl, erkekler için > 40 mg/dl sınırları esas alındığında) karaciğer yağlanması olmayan 16 kişilik obez grupta patolojik saptanan değerler; sırası ile trigliserit için; 4 hastada, kolesterol için; 5 hastada, HDL- kolesterol için; 10 hastada, LDL-kolesterol için; 5 hastada saptandı. Obez ve karaciğer yağlanması olan 13 hasta değerlendirildiğinde; trigliserit için; 4 hastada, kolesterol için; 9 hastada, HDL- kolesterol için; 9 hastada, LDL-kolesterol için; 9 hastada yükseklik saptandı. Bireysel olarak değerlendirildiğinde iki grup arasında en dikkat edici anormal değerler, total kolesterol ve LDL-kolesterol değerlerinde saptanmıştır. Ortalama kıyaslandığı zaman ise, anlamlılık ifade eden sonuçlar; trigliserit ve HDL-kolesterol de saptandı.

Obez olup karaciğer yağlanması olan grupta ileri derece yağlanma saptanan 4 hastamız ayrı ayrı değerlendirildiğinde; trigliserit ortalaması; 121 mg/dl, total kolesterol ortalaması; 158 mg/dl, HDL-kolesterol ortalaması; 42 mg/dl, LDL- kolesterol ortalaması; 117 mg/dl saptanmıştır. Bu hastaların, 2 tanesinde anormal değerler, 2 tanesinde de normal değerler saptandı.

12. TARTIŞMA

Son yıllarda yaşam tarzının değişmesi ile obezite sıklığı artan bir sorun haline gelmiştir (10). Çocuklarda obezite sıklığı; ülkemizde net olarak bilinmemekle birlikte Amerika verilerine bakılınca kızlarda; % 13.7 erkeklerde; % 11.7 olarak saptanmıştır (96). Özellikle ailelerin şehir hayatına geçmelerinin neden olduğu, makinelere bağımlı, hareketin az olduğu yaşam şekli, bu sorunun artmasında önemli olmuştur. Obezitenin artması ile birlikte, obeziteye bağlı sorunlar da ortaya çıkmaya başlamıştır (10). Obezite denince akla ilk gelen sorunlar; hiperlipidemi, koroner kalp hastalığı, metabolik sendrom, diyabetes mellitus ve dejeneratif eklem hastalığıdır (1). Diğer önemli bir sorun da obezitenin karaciğer üzerinde yaptığı değişiklikler olup bu konudaki bilgiler her geçen gün hızlı bir şekilde artmaktadır. (10).

Obezitenin tanımlanmasında kullanılan birkaç yöntem vardır. Bunlardan en sık kullanılan ve en kabul gören yöntem VKİ'dir. Vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesiyle hesaplanır, Formülü; kg/m^2 dir. VKİ, insanlarda vücut yağ fazlalığının değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. VKİ tedavinin etkinliğinin ve kişinin taşıdığı riskin değerlendirilmesi için klinik çalışmalarda ve toplumsal araştırmalarda özellikle kolay uygulanabilirliği nedeniyle sık kullanılmaktadır. (7, 97-102).

Çalışmamızda VKİ'si kullanıldı. Değişik yaş grupları ve boy ölçümlerine sahip olan kontrol ve çalışma grubumunu standart hale getirmek için Z skorları büyüyorum programı ® ile hesapladı (103-107). Z skoru iki ve üzeri olan değerler obezite olarak kabul edildi.

Obezitenin önemli bir sorunu olan karaciğer yağlanması ve bunun sonucu siroz gelişebilmektedir. Bu çalışmanın amacı obez olan çocuklarda karaciğer yağlanmasını belirlemek için uygulanabilecek, noninvaziv en iyi görüntüleme yöntemini bulmak ve biyokimyasal parametreler ile ilişkisini araştırmak idi.

Karaciğer yağlanması tanısı için altın standart yöntem karaciğer biyopsisidir (9). İnvaziv bir yöntem olan karaciğer biyopsisinin yerine noninvaziv yöntemler araştırılmaktadır. Bu amaçla, daha çok erişkimlerde daha az sayıda ise çocuklarda karaciğer USG, BT, MRG gibi görüntüleme yöntemlerinden yararlanma araştırmaları yapılmıştır. Bu araştırmalarda noninvaziv yöntemler ile tanı konulup, tedavi başlanan hastaların izlemlerinde, karaciğer transaminaz ve görüntüleme yöntemleri ile değişikliklerin gerilediği saptanmıştır. Biyopsinin, kanama, ağrı gibi kendi içerisinde komplikasyonları da vardır. Tüm yönleri ile ele alındığında noninvaziv tetkikler ile izlemin faydalı olacağı düşünülmektedir (95).

Obezite hastalarında karaciğer yağlanmasını değerlendiren görüntüleme yöntemleri sırasıyla; ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleridir (4, 8, 27, 35, 87, 89, 91, 94, 108-115). Özellikle son yıllarda görüntüleme yöntemleri ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır. Bu nedenle çalışmamızda bu invaziv olmayan görüntüleme yöntemlerinden radyasyon içermeyen USG ve MRG yöntemleri seçildi.

Çocuklarda karaciğer yağlanmasını değerlendirmede histolojik bulgularla USG ve MRG yöntemlerini karşılaştıran birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda; USG, yağlanma derecesini belirleme de uygun bir yöntem olduğu ancak, küçük miktardaki yağı değerlendirmede yeterli olmadığı gösterilmiştir (2). Joseph ve arkadaşları (115) çalışmasında, çocuklarda hepatosteatozu saptanmada USG'nin duyarlılığının % 89, özgüllüğünün % 93 olduğunu bildirmişlerdir. Fishbein ve arkadaşlarının, diksiyon metodu ile hızlı MR taraması kullanarak çocuklarda yaptığı çalışmada, yağ yüzdesini değerlendirmede, hepatomegalili 22 obez (95. persantil üzeri) çocukta, serum ALT ile birlikte değerlendirildiğinde karaciğer yağlanması tahmininde duyarlılığın % 92 ve özgüllüğün % 100 olduğunu tespit etmişler. (2, 8, 88, 115).

Ultrasonun kişiye bağımlı olması, VKİ arttıkça ses dalgalarının iletimindeki zorluklar nedeniyle görüntü kalitesi azaltabilmekte ve tanıda sorun oluşturabilmektedir (116). Ancak ultrasonun basit, ucuz, hızlı ve noninvaziv olması cazibesini artırmaktadır. Bu nedenle hızlı bir tarama yapmak için öncelikle tercih edilen bir yöntemdir (8). MRG yöntemi histoloji ile yakın sonuçlar vermektedir, bununla birlikte

ultrasonografi transaminazlar ile birlikte kullanıldığında karaciğer yağlanması tanısının konmasında ve hastalığın izleminde başarılı sonuçlar alındığını gösteren çalışmalar bildirilmektedir (113).

Karaciğer biyopsisi yapılarak yağlanma tanısı konmuş hastalarda çeşitli MRG yöntemleri ile yağlanmayı değerlendirme araştırmaları yapılmıştır. Bu yöntemler diksiyon MRG, MR spektroskopi, difüzyon ağırlıklı MRG ve MR elastografidir. Gaspard ve arkadaşları çalışmada bu üç MRG yöntemini kullanmış. Diksiyon ve spektroskopik MRG yönteminin biyopsi ile daha uyumlu olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda bu nedenle diksiyon MRG yöntemi seçildi (87). Karaciğer biyopsisi ile tanı konulan hastalarda USG, BT, MRG görüntüleme yöntemlerinin özgüllüğü ve duyarlılığı araştırılmıştır. Histolojik bulgularla kıyaslandığında, MRG yönteminin küçük miktardaki yağlanmaları ve fibrozu % 100'e yakın oranlarda tespit ettiği saptanmıştır (2, 8, 86, 87).

Çalışmamızda yağlanma değerlendirilmesinde Fishbeinin kriterleri esas alınmıştır (2, 73, 88). Çalışmamızda Fishbein ve arkadaşlarının yapmış olduğu bu formülü kullandığımızda, bir hastada USG'de yağlanma saptanan bir hastada yağlanmanın derecesi % 5 saptanmıştır. MRG yöntemi ile % 9'a kadar normal olarak değerlendirildiği için bu durum yalancı pozitif olarak değerlendirildi. MRG'de yağlanma saptanan başka bir hasta ise ultrasonografide normal olarak değerlendirilmesi yalancı negatiflik olarak değerlendirildi (2, 8). Vaka sayısı az olması nedeni ile ileri değerlendirme yapılmamıştır.

Sonuç olarak, obez hastalarda USG ve MRG'nin karaciğer yağlanmasını değerlendirmede birbirine çok yakın sonuçlar vermektedir. Küçük bir oranda MRG yöntemine göre USG'nin yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik vereceği görülmüştür. Ancak vaka sayısı az olması nedeni ile herhangi bir genelleme yapmak imkânsızdır. Sonuçlarımız bu konuda yapılan çalışmalar ile uyum göstermektedir (91).

Karaciğer yağlanması hepatomegali yaptığını gösteren birçok çalışma vardır. Bizim hastalarımızda da yağlanma olan grupta karaciğer büyüklüğü istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (8, 117, 118)

Karaciğer yağlanmasının değerlendirmesinde eskiden beri en sık başvuru alan biyokimyasal yöntem **karaciğer transaminazları**dır. İzlemde ve biyopsi kararında halen en sık kullanılan biyokimyasal testlerdir. Ayrıca transaminaz düzeyleri görüntüleme yöntemleri ile birlikte değerlendirildiğinde, yağlı karaciğer hastalığının tanı ve izleminde biyopsi ile yapılan izleme çok yakın sonuçlar vermektedir (8, 113).

Çalışmamızda MRG yöntemine göre yağlanma olmayan obez grubu ile, kontrol grubunda transaminaz düzeyleri birbirine yakın olup, istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Yağlanma saptanan obezlerin ALT düzeyleri, yağlanma olmayan obez ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Birçok araştırmacıda bizim bulgularımızla benzer sonuçlar elde etmişlerdir (4, 27, 43, 45, 64-83). Bu da ALT yüksekliğinin obeziteden çok, karaciğer yağlanmasına bağlı olduğunu göstermektedir.

Yağlama olan obez grup, yağlanma derecesi açısından transaminazları değerlendirildiğinde; ileri yağlanma olan 4 hastanın ALT ortalaması; 48 IU/L, hafif yağlanma olan 9 hastanın ALT düzeylerinin ortalaması da 37 IU/L bulundu. Karaciğerdeki yağlanma düzeyi ile transaminaz arasındaki pozitif ilişkiyi göstermesi açısından önemli olarak değerlendirilip vaka sayısının az olması nedeni ile istatistiksel anlamlılık testleri yapılmadı.

Ayrıca serum ALT düzeyi değerlendirildiğinde yağlanma olmayan grupta bir hastada yükseklik varken yağlanma olan 13 hastadan 8'inde yükseklik vardı. Bu da karaciğer yağlanması ile serum transaminaz yüksekliği arasındaki pozitif ilişkiyi göstermektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda yukarıda belirtildiği gibi benzer sonuçlar alınmıştır (6, 119).

Radetti ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı bir çalışmada; 44 obez çocukta MRG ile karaciğerde yağlanma olan 14 obez çocuk ile, karaciğerde yağlanma olmayan

30 obez çocuğu bizim çalışmamızda olduğu gibi karşılaştırılmış ve transaminazlar çalışmamızda olduğu gibi anlamlı yüksek bulunmuştur (4).

Obezlerde karaciğer yağlanmasına bağlı transaminaz yüksekliği ise özellikle hepatosit sitoplazmasında biriken yağ damlalarının hücreye hasar vermesinden dolaydır (63). Çalışmamızda da sitoplazmik enzim olan ALT'nin karaciğer yağlanması olan grupta yükseldiği gözlendi.

Son yıllarda adipoz dokusunun yağ depolamak dışında birçok fonksiyonu olduğu gösterilmiştir. Adipoz dokudan çeşitli peptid ve maddeler salgılanmaktadır. Bunlardan biride antiinflamatuvar bir sitokin olan adiponektindir. Adiponektin plazmadan glikoz, trigliserid ve serbest yağ asidlerinin temizlenmesini kolaylaştırır ve karaciğerde de glikoz sentezini baskılar. Adiponektin düzeyleri obezitede azalır (48, 51, 53, 57, 120-138).

Karaciğer yağlanması ile adiponektin arasında ki ilişkiyi araştıran çalışmalarda VKİ'leri aynı olsada adiponektinin NAFLD olan grupta anlamlı olarak daha düşük olduğu bildirilmektedir (6, 139). Yağlanmanın derecesi ile serum adiponektin düzeyi arasında ki negatif ilişki daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (6).

Lebensztejn ve arkadaşlarının 27 obez çocukta yağtığı çalışmada, USG'de karaciğer yağlanması olan, 16 ocuk ile yağlanması olmayan 11 obez ocuk serum adiponektinleri açısından karşılaştırılmış. Karaciğer yağlanması olan obez grupta serum adiponektin düzeylerini anlamlı olarak düşük bulunmuştur (6).

Jiang ve arkadaşları da, 86 erişkin obez hastada yaptıkları çalışmada, karaciğer yağlanması olan obez grupta adiponektin düzeylerini anlamlı düşük bulmuştur (119).

Çalışmamızda da obez grubunun adiponektin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. Ancak karaciğer yağlanması olan ve olmayan obez gruplar arasında fark bulunamadı. Yağlanma ile ilgili negatif ilişkiyi çalışmamızda gösteremedik. Budurumun vaka sayısının az olmasından kaynaklanabileceği dşnld.

Çalışmamız, lipit göstergeleri açısından değerlendirildiğinde, karaciğer yağlanması olan obez grupta yağlanması olmayan obez gruba göre ortalama trigliserit düzeyleri anlamlı olarak yüksek iken ortalama HDL-kolesterol düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu. LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, total kolesterol düzeyleri karaciğer yağlanması olan grupta yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yapılan diğer çalışmalarda da karaciğer yağlanması olan grupta genelde trigliserit düzeyleri anlamlı yüksek olarak saptanırken kolesterol ve alt grupları arasında farklılıklar bulunmuştur (4, 6, 87). Radetti ve arkadaşları 44 obez çocukta karaciğer yağlanması olan obez çocuklarda trigliseriti anlamlı yüksek, total kolesterolü yüksek, HDL-kolesterolüde düşük bulmuştur (4). Lebensztejn ve arkadaşlarının, 60 obez çocukta ki çalışmada, karaciğer yağlanması olan obez grupta trigliserit ve kolesterol değerlerini daha yüksek, HDL-kolesterolü düşük bulmasına rağmen, istatistiksel açıdan bu yüksekliğin anlamlı olmadığını saptamıştır (6).

Lebensztejn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, yağlanmanın derecesi ile lipit göstergeleri arasındaki pozitif ilişki gösterilmiştir (6). Çalışmamızda vaka sayısının az olması nedeni ile bu ilişki değerlendirilemedi. Kontrol grubuna göre ise obezlerde lipit göstergeleri daha yüksek olarak bulundu.

SONUÇ:

* Bugün için nonalkolik karaciğer yağlanması tanısını koymada altın standart yöntem karaciğer biyopsisidir. Ancak karaciğer biyopsisinin invaziv bir yöntem olması, teknik zorlukları ve komplikasyonları içermesi nedeniyle karaciğer yağlanmasının tanısında rutin kullanımını sorgulanmaktadır. Karaciğer biyopsisi ile karaciğer görüntüleme yöntemlerinin bulguları arasında pozitif yönde bir ilişkinin gösterilmesi tanıda önemli bir aşama olmuştur. Çalışmamızda da karaciğer USG ve diksiyon MRG yöntemi karaciğer yağlanmasını tespit etmede birbirine yakın oranda duyarlılık ve özgüllük içeren sonuçlar vermiş olup yukarıdaki görüşü destekler niteliktedir.

* Çalışmamızda adipositlerden salgılanan antiinflamavatuvar bir sitokin olan adiponektin düzeyi, obezite grubunda anlamlı azalmıştı. Ancak adiponektin düzeyiyle karaciğer yağlanması arasında bir ilişki saptanmadı.

* Aminotransferazlar değerlendirildiğinde karaciğer yağlanması olan grup ile karaciğer yağlanması olmayan gruplar arasında özellik ile ALT düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edildi ve ALT düzeyleri ile manyetik rezonans yağlanma düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı.

* Serum lipitleri incelendiğinde obez iki grup arasında, yağlanma olanlarda trigliserit yüksekliği ve HDL düşüklüğü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Total kolesterol, VLDL ve LDL düzeyleri yağlanma olan grupta daha yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

ÖNERİ

‘ Obezite tanısı alan her hasta kardiyovasküler sistem, diyabet ve kemik-iskelet sistemi bozuklukları yanısıra karaciğer yağlanması açısından da değerlendirilmelidir. Klinik olarak karaciğer yağlanması düşünülen hastaların tanısal değerlendirilmesinde USG ve diksiyon MRG yöntemi biyopsiye alternatif olarak kullanılabilir.’

13. KAYNAKLAR

1. 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.
2. Fishbein M, Castro F, Cheruku S, Jain S, Webb B, Gleason T, ve arkadaşları. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. J Clin Gastroenterol 2005;39(7):619-25.
3. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, ve arkadaşları. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2002;123(3):745-50.
4. Radetti G, Kleon W, Stuefer J, Pittschieler K. Non-alcoholic fatty liver disease in obese children evaluated by magnetic resonance imaging. Acta Paediatr 2006;95(7):833-7.
5. Dr. Haksun Ebinç, Dr. Fatma Ebinç, Dr Zübeyde Nur Özkurt, Sağlıklı Bireylerde Serum Adiponektin Seviyesi ile Antropometrik Ölçümler Lipid Profili ve İnsülin Direnci İlişkisi Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci, Kırıkkale, 2007, 19:1-6.
6. Lebensztejn DM, Wojtkowska M, Skiba E, Werpachowska I, Tobolczyk J, Kaczmarek M. Serum concentration of adiponectin, leptin and resistin in obese children with non-alcoholic fatty liver disease. Adv Med Sci 2009;54(2):177-82.
7. Dr. Peyami Cinaz, Dr. Aysun Bideci, Obezite, 12. Bölüm, Pediatrik Endokrinoloji (Prof Dr. Hülya Günöz, Prof Dr. gönül Acal, Prof Dr. Nurşen Yordam, Prof Dr. Selim Kurdoğlu), 1. baskı, Medikal Kitap Evi, Kayseri, 2003; 487-505
8. Mathur P, Das MK, Arora NK. Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity. Indian J Pediatr 2007;74(4):401-7.

9. Roberts EA. Non-alcoholic steatohepatitis in children. Clin Liver Dis 2007;11(1):155-172.
10. Fleisch AF, Agarwal N, Roberts MD, Han JC, Theim KR, Vexler A, ve arkadaşları. Influence of serum leptin on weight and body fat growth in children at high risk for adult obesity. J Clin Endocrinol Metab 2007;92(3):948-54.
11. Champe CP, Harvey RA, Diyetteki Lipitlerin Metabolizması, 16. Bölüm Lipinkott Biyokimya (Champe CP, Harvey RA), Çeviri: Prof Dr. Asuman Toklugil, Uzm. Dr. Melehat Dirican, Uzm. Dr. Engin Ulukaya, 2. baskı, İstanbul, 1997;163-170.
12. Mayes PA, Fizyolojik Öneme Sahip Lipitler, Lipit Taşınması ve Depolanması (Muray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW), Çeviri: Dikmen N, Özgünen T, 25. Baskı, Nobel Tıp Kitap Evi, İstanbul, 2004; 160-171.
13. Champe CP, Harvey RA, Lipit Metabolizması, 16-20. Bölümler Lipinkott Biyokimya (Champe CP, Harvey RA), Çeviri: Prof Dr. Asuman Toklugil, Uzm. Dr. Melehat Dirican, Uzm. Dr. Engin Ulukaya, 2. baskı, İstanbul, 1997; 163-228.
14. Schoeman K, Bend JR, Hill J, Nash K, Koren G. Defining a lowest observable adverse effect hair concentrations of mercury for neurodevelopmental effects of prenatal methylmercury exposure through maternal fish consumption: a systematic review. Ther Drug Monit 2009;31(6):670-82.
15. Champe CP, Harvey RA, Yağ Asitleri ve Trigliseritlerin Metabolizması, 17. bölüm Lipinkott Biyokimya (Champe CP, Harvey RA), Çeviri: Prof Dr. Asuman Toklugil, Uzm. Dr. Melehat Dirican, Uzm. Dr. Engin Ulukaya, 2. baskı, İstanbul, 1997;171-190.
16. Mayes PA, Kolesterol Sentez ve Taşınması, Harper'ın Biyokimyası (Muray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW), Çeviri: Dikmen N, Özgünen T, 25. Baskı, Nobel Tıp Kitap Evi, İstanbul, 2004; 285-297.

17. Champe CP, Harvey RA, Kolesterol ve Steroid Metabolizması, 20. Bölüm Lipinkott Biyokimya (Champe CP, Harvey RA), Çeviri: Prof Dr. Asuman Toklugil, Uzm. Dr. Melehat Dirican, Uzm. Dr. Engin Ulukaya, 2. baskı, İstanbul, 1997; 205-222.
18. Champe CP, Harvey RA, Fosfolipit Metabolizması, 18. Bölüm Lipinkott Biyokimya (Champe CP, Harvey RA), Çeviri: Prof Dr. Asuman Toklugil, Uzm. Dr. Melehat Dirican, Uzm. Dr. Engin Ulukaya, 2. baskı, İstanbul, 1997;191-198.
19. Mayes PA, Lipit Taşınması ve Depolanması , Harper'ın Biyokimyası (Muray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW), Çeviri: Dikmen N, Özgünen T, 25. Baskı, Nobel Tıp Kitap Evi, İstanbul, 2004; 268-284.
20. Dr. Gerald M Reaven, Dr. Ami Laws, Insulin resistance and dislipidemia Insulin resistance, Metabolic Syndrome X, Humana Press, 1999; 267-281.
21. Dr. John D Brunzell, Dislipidemia of metabolic syndrom, Obesiyt, Dr. Robert H. Eckel, Lippincott Williams, Wilkins, 2003; 378-390.
22. Prof Dr. Figen Gürdöl, Doç Dr. Evin Ademoğlu, Lipoprotein Metabolizması, Biyokimya, 1. baskı, Nobel Tıp Kitap evi, İstanbul 2005; 320-33.
23. Mayes PA, Açılgliserol ve Sfingolipitlerin Metabolizması , Harper'ın Biyokimyası (Muray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW), Çeviri: Dikmen N, Özgünen T, 25. Baskı, Nobel Tıp Kitap Evi, İstanbul, 2004; 259-267.
24. Mayes PA, Yağ Asitlerinin Biyosentezi, Harper'ın Biyokimyası (Muray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW), Çeviri: Dikmen N, Özgünen T, 25. Baskı, Nobel Tıp Kitap Evi, İstanbul, 2004; 230-237
25. Demir K. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı:Etyoloji ve Patogenez, Çapa Gastroenteroloji Günleri 2004. Editör :Beşışık F. , İstanbul Medikal Yayıncılık 2004;90-94.

26. Prof Dr. Abdullah Sonsuz, Nonalkolik Karaciğer Yağlanması, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Senpozyum Dizisi:58, İstanbul 2007; 91-98.
27. Roberts EA. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children. *Front Biosci* 2005;10:2306-18.
28. Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *Curr Gastroenterol Rep* 2003;5(3):253-9.
29. Moran JR, Ghishen FK, Halter SA, Greene HL. et al. Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction. *Am Journal Gastroenterology* 1983; 78(6) : 374- 377. .
30. Kinugasa A, Tsunamoto K, Furukawa N, Sawada T, Kusunoki T, Shimada N. Fatty liver and its fibrous changes found in simple obesity of children. *J Pediatr Gastroenterol Nutrit* 1984; 3 : 408-414. .
31. Nobili V, Alisi A, Raponi M. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: preventive and therapeutic value of lifestyle intervention. *World J Gastroenterol* 2009;15(48):6017-22.
32. Ramirez-Cortes G, Fuentes-Velasco Y, Garcia-Roca P, Guadarrama O, Lopez M, Valverde-Rosas S, ve arkadaşları. Prevalence of metabolic syndrome and obesity in renal transplanted Mexican children. *Pediatr Transplant* 2009;13(5):579-84.
33. Loomba R, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009;50(4):1282-93.
34. Pardee PE, Lavine JE, Schwimmer JB. Diagnosis and treatment of pediatric nonalcoholic steatohepatitis and the implications for bariatric surgery. *Semin Pediatr Surg* 2009;18(3):144-51.

35. Vizzutti F, Arena U, Nobili V, Tarquini R, Trappoliere M, Laffi G, ve arkadaşları. Non-invasive assessment of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2009;8(2):89-94.
36. Edmison JM, Kalhan SC, McCullough AJ. Obesity, hepatic metabolism and disease. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2009;63:163-72; discussion 172-6, 259-68.
37. Manco M, Bottazzo G, DeVito R, Marcellini M, Mingrone G, Nobili V. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *J Am Coll Nutr* 2008;27(6):667-76.
38. Patton HM, Lavine JE, Van Natta ML, Schwimmer JB, Kleiner D, Molleston J. Clinical correlates of histopathology in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;135(6):1961-1971 e2.
39. Preiss D, Sattar N. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations. *Clin Sci (Lond)* 2008;115(5):141-50.
40. Patton HM, Sirlin C, Behling C, Middleton M, Schwimmer JB, Lavine JE. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43(4):413-27.
41. Ishibashi E, Eguchi Y, Eguchi T, Matsunobu A, Oza N, Nakashita S, ve arkadaşları. Waist circumference correlates with hepatic fat accumulation in male Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease, but not in females. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(6):908-13.
42. Nanda K. Non-alcoholic steatohepatitis in children. *Pediatr Transplant* 2004;8(6):613-8.
43. Thamer C, Machann J, Haap M, Bachmann O, Wietek B, Dahl D, ve arkadaşları. [Reduced insulin effect in subclinical fatty liver]. *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129(16):872-5.

44. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2004;24(1):3-20.
45. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, ve arkadaşları. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;42(3):641-9.
46. Rogers CQ, Ajmo JM, You M. Adiponectin and alcoholic fatty liver disease. *IUBMB Life* 2008;60(12):790-7.
47. Nishimura R, Sano H, Matsudaira T, Morimoto A, Miyashita Y, Shirasawa T, ve arkadaşları. Changes in body mass index, leptin and adiponectin in Japanese children during a three-year follow-up period: a population-based cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2009;8:30.
48. Asayama K, Hayashibe H, Dobashi K, Uchida N, Nakane T, Kodera K, ve arkadaşları. Decrease in serum adiponectin level due to obesity and visceral fat accumulation in children. *Obes Res* 2003;11(9):1072-9.
49. Reinehr T, Roth C, Menke T, Andler W. Adiponectin before and after weight loss in obese children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3790-4.
50. Zen Y, Katayanagi K, Tsuneyama K, Harada K, Araki I, Nakanuma Y. Hepatocellular carcinoma arising in non-alcoholic steatohepatitis. *Pathol Int* 2001;51(2):127-31.
51. Savvidou S, Hytioglou 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.
52. Fukumoto M, Masuda K, Ogawa Y, Nishioka A, Ohnishi T, Murata Y, ve arkadaşları. In vivo imaging of hepatic fatty acid metabolism in patients with nonalcoholic steatohepatitis using semiquantative (123)I-BMIPP liver scan. *Hepatol Res* 2005;33(2):105-9.

53. Gilardini L, McTernan PG, Girola A, da Silva NF, Alberti L, Kumar S, ve arkadaşları. Adiponectin is a candidate marker of metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Atherosclerosis* 2006;189(2):401-7.
54. Pilz S, Horejsi R, Moller R, Almer G, Scharnagl H, Stojakovic T, ve arkadaşları. Early atherosclerosis in obese juveniles is associated with low serum levels of adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(8):4792-6.
55. Yoshinaga M, Sameshima K, Tanaka Y, Wada A, Hashiguchi J, Tahara H, ve arkadaşları. Adipokines and the prediction of the accumulation of cardiovascular risk factors or the presence of metabolic syndrome in elementary school children. *Circ J* 2008;72(11):1874-8.
56. Mangge H, Almer G, Haj-Yahya S, Grandits N, Gasser R, Pilz S, ve arkadaşları. Nuchal thickness of subcutaneous adipose tissue is tightly associated with an increased LMW/total adiponectin ratio in obese juveniles. *Atherosclerosis* 2009;203(1):277-83.
57. Valle M, Martos R, Gascon F, Canete R, Zafra MA, Morales R. Low-grade systemic inflammation, hypoadiponectinemia and a high concentration of leptin are present in very young obese children, and correlate with metabolic syndrome. *Diabetes Metab* 2005;31(1):55-62.
58. Panagopoulou P, Stamna E, Tsolkas G, Galli-Tsinopoulou A, Pavlitou-Tsiontsi E, Nousia-Arvanitakis S, ve arkadaşları. Adiponectin gene polymorphisms in obese Greek youth. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009;22(10):955-9.
59. Nascimento H, Silva L, Lourenco P, Weinfurterova R, Castro E, Rego C, ve arkadaşları. Lipid profile in Portuguese obese children and adolescents: interaction of apolipoprotein E polymorphism with adiponectin levels. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163(11):1030-6.

60. Bouatia-Naji N, Meyre D, Lobbens S, Seron K, Fumeron F, Balkau B, ve arkadaşları. ACDC/adiponectin polymorphisms are associated with severe childhood and adult obesity. *Diabetes* 2006;55(2):545-50.
61. Pozzato C, Radaelli G, Dall'Asta C, Verduci E, Villa A, Villa C, ve arkadaşları. MRI in identifying hepatic steatosis in obese children and relation to ultrasonography and metabolic findings. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47(4):493-9.
62. Prof Dr. Figen Gürdöl, Doç Dr. Evin Ademoğlu, Aminoasitlerin Uzaklaştırılması, Biyokimya, 1. baskı, Nobel Tıp Kitap evi, İstanbul 2005; 371-402
63. Prott DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme result in asymptomatic patient. *N. Engl. J Med.* 2000; 342 (17) : 1266- 1271.
64. Boneberger A, von Kries R, Milde-Busch A, Bolte G, Rochat MK, Ruckinger S. Association between peer relationship problems and childhood overweight/obesity. *Acta Paediatr* 2009;98(12):1950-5.
65. Quiros-Tejeira RE, Rivera CA, Ziba TT, Mehta N, Smith CW, Butte NF. Risk for nonalcoholic fatty liver disease in Hispanic youth with BMI > or =95th percentile. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44(2):228-36.
66. Louthan MV, Theriot JA, Zimmerman E, Stutts JT, McClain CJ. Decreased prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in black obese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41(4):426-9.
67. Adibi A, Kelishadi R, Beihaghi A, Salehi H, Talaei M. Sonographic fatty liver in overweight and obese children, a cross sectional study in Isfahan. *Endokrynol Pol* 2009;60(1):14-9.
68. Flores-Calderon J, Gomez-Diaz RA, Rodriguez-Gomez G, Moran-Villota S. Frequency of increased aminotransferases levels and associated metabolic abnormalities

in obese and overweight children of an elementary school in Mexico City. *Ann Hepatol* 2005;4(4):279-83.

69. Alavian SM, Hajarizadeh B, Nematizadeh F, Larijani B. Prevalence and determinants of diabetes mellitus among Iranian patients with chronic liver disease. *BMC Endocr Disord* 2004;4(1):4.

70. Alfie ME, Treem WR. Nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Ann* 2006;35(4):290-4, 297-9.

71. Ciba I, Widhalm K. The association between non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance in 20 obese children and adolescents. *Acta Paediatr* 2007;96(1):109-12.

72. Denzer C, Thiere D, Muche R, Koenig W, Mayer H, Kratzer W, ve arkadaşları. Gender-specific prevalences of fatty liver in obese children and adolescents: roles of body fat distribution, sex steroids, and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(10):3872-81.

73. Fishbein MH, Mogren C, Gleason T, Stevens WR. Relationship of hepatic steatosis to adipose tissue distribution in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42(1):83-8.

74. Gonzalez-Gil EM, Bueno-Lozano G, Bueno-Lozano O, Moreno LA, Cuadron-Andres L, Huerta-Blas P, ve arkadaşları. Serum transaminases concentrations in obese children and adolescents. *J Physiol Biochem* 2009;65(1):51-9.

75. Nadeau KJ, Ehlers LB, Zeitler PS, Love-Osborne K. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease with metformin versus lifestyle intervention in insulin-resistant adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009;10(1):5-13.

76. Nobili V, Reale A, Alisi A, Morino G, Trenta I, Pisani M, ve arkadaşları. Elevated serum ALT in children presenting to the emergency unit: Relationship with NAFLD. *Dig Liver Dis* 2009;41(10):749-52.

77. Perseghin G, Bonfanti R, Magni S, Lattuada G, De Cobelli F, Canu T, ve arkadaşları. Insulin resistance and whole body energy homeostasis in obese adolescents with fatty liver disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;291(4):E697-703.
78. Reinehr T, Schmidt C, Toschke AM, Andler W. Lifestyle intervention in obese children with non-alcoholic fatty liver disease: 2-year follow-up study. *Arch Dis Child* 2009;94(6):437-42.
79. Sartorio A, Del Col A, Agosti F, Mazzilli G, Bellentani S, Tiribelli C, ve arkadaşları. Predictors of non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Eur J Clin Nutr* 2007;61(7):877-83.
80. Lavine JE, Schwimmer JB. Pediatric initiatives within the Nonalcoholic Steatohepatitis-Clinical Research Network (NASH CNR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37(3):220-1.
81. Sharp DB, Santos LA, Cruz ML. Fatty liver in adolescents on the U.S.-Mexico border. *J Am Acad Nurse Pract* 2009;21(4):225-30.
82. Wang VY, Lam HI, Ennis DB, Young AA, Nash MP. Passive ventricular mechanics modelling using MRI of structure and function. *Med Image Comput Comput Assist Interv* 2008;11(Pt 2):814-21.
83. Margossian R, Schwartz ML, Prakash A, Wruck L, Colan SD, Atz AM, ve arkadaşları. Comparison of echocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging measurements of functional single ventricular volumes, mass, and ejection fraction (from the Pediatric Heart Network Fontan Cross-Sectional Study). *Am J Cardiol* 2009;104(3):419-28.
84. Russo MW, Jacobson IM, Nonalcoholic fatty liver disease, *Hospital Physician* 2002;67: 36–41.

85. Tobari M, Hashimoto E, Yatsuji S, Torii, Shiratori K, Imaging of nonalcoholic steatohepatitis: advantages and pitfalls of ultrasonography and computed tomography, *J Intern Med*, 2009; 48(10): 739-46.
86. Castera L, Non-invasive diagnosis of steatosis and fibrosis, *J Diabetes Metab*; 2008; 34(6 Pt 2):674-9.
87. Gaspard d'Assignies, Martin Ruel, Abdesslem Khiat, Luigi Lepanto, Miguel Chagnon, Claude Kauffmann, An Tang, Louis Gaboury, Yvan Boulanger, Noninvasive quantitation of human liver steatosis using magnetic resonance and bioassay methods, *Eur Radiol*, Canada, 2009; (19): 2033–2040.
88. 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(1):54-61.
89. Fishbein MH, Stevens WR. Rapid MRI using a modified Dixon technique: a non-invasive and effective method for detection and monitoring of fatty metamorphosis of the liver. *Pediatr Radiol* 2001;31(11):806-9.
90. Pacifico L, Di Renzo L, Anania C, Osborn JF, Ippoliti F, Schiavo E, ve arkadaşları. Increased T-helper interferon-gamma-secreting cells in obese children. *Eur J Endocrinol* 2006;154(5):691-7.
91. Castera L. Non-invasive diagnosis of steatosis and fibrosis. *Diabetes Metab* 2008;34(6 Pt 2):674-9.
92. Joyce JL, Zimmer-Gembeck MJ. Parent feeding restriction and child weight. The mediating role of child disinhibited eating and the moderating role of the parenting context. *Appetite* 2009;52(3):726-34.
93. Qayyum A, Chen DM, Breiman RS, Westphalen AC, Yeh BM, Jones KD, ve arkadaşları. Evaluation of diffuse liver steatosis by ultrasound, computed tomography,

and magnetic resonance imaging: which modality is best? Clin Imaging 2009;33(2):110-5.

94. Fishbein MH, Gardner KG, Potter CJ, Schmalbrock P, Smith MA. Introduction of fast MR imaging in the assessment of hepatic steatosis. Magn Reson Imaging 1997;15(3):287-93.

95. Adams LA, Talwalkar JA. Diagnostic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Gastroenterol 2006;40 Suppl 1:S34-8.

96. Dr. Ayşe Parlak, Dr. Şenay Çetinkaya, Çocuklard Obezitenin Oluşumunu Etkileyen Faktörler, 42. Türk Pediatri Kongresi, Antalya, 2006, 1-12.

97. Periodic health examination, 1994 update: 1. Obesity in childhood. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Cmaj 1994;150(6):871-9.

98. [Body mass index reference norm for screening overweight and obesity in Chinese children and adolescents]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 2004;25(2):97-102.

99. Abrantes MM, Lamounier JA, Colosimo EA. Recommendations for the use of body mass index for the classification of overweight and obese children and adolescents. Food Nutr Bull 2002;23(3):262-6.

100. Adair LS. Child and adolescent obesity: epidemiology and developmental perspectives. Physiol Behav 2008;94(1):8-16.

101. Agarwal KN, Saxena A, Bansal AK, Agarwal DK. Physical growth assessment in adolescence. Indian Pediatr 2001;38(11):1217-35.

102. Allen DT. Why BMI? J Ky Med Assoc 2004;102(4):171-5.

103. Bereket A, Turan S, Omar A, Berber M, Özen A, Akbenlioğlu C, Haklar G, Serum IGF-1 and IGFBP-3 levels of Turkish childhood and adolescence; establishment of reference ranges with emphasis on puberty. *Horm Res*, 2006;96-105.
104. Bundak R, Furman A, Günöz H, Darendereliler F, Baş F, Neyzi O, Body mass indeks references for Turkish children, *Acta Paediatrica* 2006 Feb; 95(2); 194-98.
105. Hatipoğlu N, Öztürk A, Mazıcıoğlu MM, Kurtoğlu S, Seyhan S, Lokoğlu F, Waist circumference percenties for 7 to 17 year old Turkish children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2008; 167(4);383-9.
106. Turan S, Bereket A, Omar A, Berber M, Ozan A, Bekiroğlu N, Upper segment/lower segment ratio and arpsan-height difference in healty Turkish children. *Acta Pedaiatr* 2005; 94(4); 407-13
107. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Günöz H, Darendereliler F, Bas F, Growht references for Turkish children aged 6 to 18 years, *Acta Pediatr* 2006 dec;95 (12); 1635-641.
108. Tobari M, Hashimoto E, Yatsuji S, Torii N, Shiratori K. Imaging of nonalcoholic steatohepatitis: advantages and pitfalls of ultrasonography and computed tomography. *Intern Med* 2009;48(10):739-46.
109. Elias J, Jr., Altun E, Zacks S, Armao DM, Woosley JT, Semelka RC. MRI findings in nonalcoholic steatohepatitis: correlation with histopathology and clinical staging. *Magn Reson Imaging* 2009;27(7):976-87.
110. Browning JD. New imaging techniques for non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2009;13(4):607-19.
111. Angulo P. Noninvasive assessment of fibrosis and steatosis in NASH and ASH. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33(10-11):940-8.

112. Ali R, Cusi K. New diagnostic and treatment approaches in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Med* 2009;41(4):265-78.
113. Mishra P, Younossi ZM. Abdominal ultrasound for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Am J Gastroenterol* 2007;102(12):2716-7.
114. Oliva MR, Morteale KJ, Segatto E, Glickman JN, Erturk SM, Ros PR, ve arkadaşları. Computed tomography features of nonalcoholic steatohepatitis with histopathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30(1):37-43.
115. Joseph AE, Saverymattu SH, al-Sam S, Cook MG, Maxwell JD. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol* 1991; 43 : 26-31. .
116. Cai G, Cole SA, Butte NF, Smith CW, Mehta NR, Voruganti VS, ve arkadaşları. A genetic contribution to circulating cytokines and obesity in children. *Cytokine* 2008;44(2):242-7.
117. Raszeja-Wyszomirska J, Lawniczak M, Marlicz W, Miezynska-Kurtycz J, Milkiewicz P. [Non-alcoholic fatty liver disease--new view]. *Pol Merkur Lekarski* 2008;24(144):568-71.
118. Khurram M, Ashraf MM. A clinical and biochemical profile of biopsy-proven non-alcoholic Fatty liver disease subjects. *J Coll Physicians Surg Pak* 2007;17(9):531-4.
119. Jiang LL, Li L, Hong XF, Li YM, Zhang BL. Patients with nonalcoholic fatty liver disease display increased serum resistin levels and decreased adiponectin levels. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21(6):662-6.
120. Bacha F, Saad R, Gungor N, Arslanian SA. Adiponectin in youth: relationship o visceral adiposity, insulin sensitivity, and beta-cell function. *Diabetes Care* 2004;27(2):547-52.

121. Burgert TS, Dziura J, Yeckel C, Taksali SE, Weiss R, Tamborlane W, ve arkadaşları. Microalbuminuria in pediatric obesity: prevalence and relation to other cardiovascular risk factors. *Int J Obes (Lond)* 2006;30(2):273-80.
122. Calcaterra V, De Amici M, Klersy C, Torre C, Brizzi V, Scaglia F, ve arkadaşları. Adiponectin, IL-10 and metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Acta Biomed* 2009;80(2):117-23.
123. Sentinelli F, Romeo S, Cambuli VM, Cossu E, Cavallo MG, Zavarella S, ve arkadaşları. Identification of sequence variants in the UBL5 (ubiquitin-like 5 or BEACON) gene in obese children by PCR-SSCP: no evidence for association with obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21(12):1139-45.
124. Savoye M, Berry D, Dziura J, Shaw M, Serrecchia JB, Barbetta G, ve arkadaşları. Anthropometric and psychosocial changes in obese adolescents enrolled in a Weight Management Program. *J Am Diet Assoc* 2005;105(3):364-70.
125. Cianflone K, Lu H, Smith J, Yu W, Wang H. Adiponectin, acylation stimulating protein and complement C3 are altered in obesity in very young children. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62(5):567-72.
126. Diamond FB, Jr., Cuthbertson D, Hanna S, Eichler D. Correlates of adiponectin and the leptin/adiponectin ratio in obese and non-obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17(8):1069-75.
127. Eyzaguirre F, Mericq V. Insulin resistance markers in children. *Horm Res* 2009;71(2):65-74.
128. Gil-Campos M, Aguilera CM, Canete R, Gil A. Uric acid is associated with features of insulin resistance syndrome in obese children at prepubertal stage. *Nutr Hosp* 2009;24(5):607-13.

129. Korner A, Kratzsch J, Gausche R, Schaab M, Erbs S, Kiess W. New predictors of the metabolic syndrome in children--role of adipocytokines. *Pediatr Res* 2007;61(6):640-5.
130. Nazim J, Starzyk J. [Obesity in children and adolescents and diabetes]. *Przegl Lek* 2009;66(1-2):96-9.
131. Nemet D, Wang P, Funahashi T, Matsuzawa Y, Tanaka S, Engelman L, ve arkadaşları. Adipocytokines, body composition, and fitness in children. *Pediatr Res* 2003;53(1):148-52.
132. Armstrong T, Tarver DS, Clarke AD, Talbot RW, Nash GF. Hollow seton for magnetic resonance imaging fistula visualization. *Colorectal Dis* 2006;8(7):615.
133. Panagopoulou P, Galli-Tsinopoulou A, Fleva A, Pavlitou-Tsiontsi E, Vavatsi-Christaki N, Nousia-Arvanitakis S. Adiponectin and insulin resistance in childhood obesity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47(3):356-62.
134. Rudzka-Kocjan A, Szarras-Czapnik M, B J, Ginalska-Malinowska M. [Estimation of the correlation of insulin resistance and selected adipocytokines in children with simple obesity--preliminary study]. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw* 2006;12(3):211-5.
135. Kim KW, Kim MJ, Lee SS, Kim HJ, Shin YM, Kim PN, ve arkadaşları. Sparing of fatty infiltration around focal hepatic lesions in patients with hepatic steatosis: sonographic appearance with CT and MRI correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190(4):1018-27.
136. Schulpis KH, Papassotiriou I, Vounatsou M, Karikas GA, Tsakiris S, Chrousos GP. Morning preprandial plasma ghrelin and catecholamine concentrations in patients with phenylketonuria and normal controls: evidence for catecholamine-mediated ghrelin regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3983-7.

137. Lee JH, Choi JH, Namkung W, Hanrahan JW, Chang J, Song SY, ve arkadaşları. A haplotype-based molecular analysis of CFTR mutations associated with respiratory and pancreatic diseases. Hum Mol Genet 2003;12(18):2321-32.
138. Dr. Yahya İslamoğlu, Dr.Mustafa Koplay, Dr.Sadık Sunay , Dr.Mahmut Açıkl, Obezite ve metabolik sendrom, Tıp Araştırmaları Dergisi: 2008 : 6 (3) :168 -174
139. Giovanni Musso, Roberto Gambino, Marilena Durazzo, Giampaolo Biroli, Monica Carello, Emanuela Fag`a ve arkadaşları, Adipokines in NASH: Postprandial Lipid Metabolism as a Link Between Adiponectin and Liver Disease, Hepatology 2005;(42):1175-1183

**OBEZ ÇOCUKLARDA NONALKOLİK KARACİĞER HASTALIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU**

Hasta Adı Soyadı:

Doğum tarihi:

Adres:

Telefon:

Tarih:

Ailenin ilişki kuracağı kişi : Dr. Fatih Mehmet Keleşoğlu

İş tel: 0212 414 20 00 / 31641

Fax : 0 212 414 21 96

Şişmanlık (obezite) günümüz dünyasında önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Şişmanlık ile hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, dejeneratif artrit, tromboflebit, karaciğer yağlanması, hepatit ve siroz gibi birçok hastalık arasında sıkı bir ilişki olduğu, şişman kişilerde yaşam süresinin kısaldığı, ayrıca erişkin şişmanların büyük çoğunluğunda bu durumun başlangıcının çocukluk yaşlarına uzandığı iyi bilinmektedir.

Biz ise burada daha çok obez çocuklarda karaciğer üzerine yaptığı hasarı incelemeyi planladık. Bu amaçla obezite (şişmanlık) tanısı almış çocuklarda karaciğer hasarını gösterebilmek için çeşitli biyokimyasal testler ve radyolojik görüntüleme yöntemleri uygulanacaktır. Karaciğer yağlanmasının erken bir göstergesi olan adiponektin isimli bir pro-inflamatuvar gösterge bakılacaktır. Bazı seçilmiş vakalarda endikasyon (gereklilik) olması durumunda aile onayı alınarak biyopsi yapılması planlanmaktadır.

Çalışmaya gönüllü olmayı kabul ediyorum

Anne ve /veya Baba:

Adı, Soyadı:

İmza

Tarih:

Şahit:

Sayın Dr. Fatih Mehmet Keleşoğlu tarafından İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Gastroenterohepatoloji Bilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr Fatih Mehmet Keleşoğlu’nu 0212 414 20 00 (Dahili:31641) nolu telefon ve İTF çocuk sağlığı ve hastalıkları Gastroenterohepatoloji polikliniği adresinde arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-soyadı, İmzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı-soyadı, İmzası, Görevi

HASTA TAKİP FORMU ÖRNEĞİ

İ.Ü. İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ABD.
ÇOCUK GASTROENTEROHEPATOLOJİ BD
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ BD

HASTANIN;

1. Adı ve soyadı:
2. Yaş:
3. Cinsiyet:
4. Protokol numarası:
5. Şikayeti:
6. Öyküsü:
7. Özgeçmiş:

ilaç kullanımı, operasyon (kraniyal), bilinen hastalık,

8. Fizik muayenesi:

Solunum:

Dolaşım:

Karın: hepatomegali, splenomegali, ikter, kollateral, spider, palmar eritem, çomak parmak, asit, akontozis nigrikans.

Diğer:

9. Laboratuvar:

AST, ALT, Trigliserit, Kolesterol, HDL, LDL, VLDL, açlık kan şekeri

10. Serum adiponektin düzeyi

11. Karaciğer MRG (Diksiyon Yöntemi)

12. Karaciğer Ultrasonografisi

13. Karaciğer biyopsisi: (Yapılmış ise)

14. Not:

ÖZGEÇMİŞ

FATİH MEHMET KELEŞOĞLU

Email: fatih2810@gmail.com; Tel: (0505) 5718763

Telsiz mah. G-11 sok, No:40/1 Zeytinburnu – İstanbul

İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları 33490, Çapa - İstanbul

-
- Doğum : 1980, Boğazlıyan, Yozgat
 - Evlilik : 2006, Bahşili, Kırıkkale

EĞİTİM

- Bahçeçik ilkokulu, Ulus, Bartın, 1986-1987
- Cumhuriyet ilkokulu, Ömerli, Mardin 1987-1991
- Ömerli Lisesi, Ömerli, Mardin, 1991-1994
- Süleyman Demirel Lisesi, Kırıkkale, 1994-1998
- İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi , İstanbul, 1998-2004
- Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları , İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, 2005- 2010

GÖZLEMÇİ

- Great Ormond Street Hastanesi 2006, Londra , İngiltere

AKADEMİK ÇALIŞMALAR

- ANA pozitif olan hastalarda Etiyoloji (Sözel sunum) 2008 (Milli Pediatri Kongresi)
- Türk Popülasyonundaki büyüme hormon reseptörünün ekzon 3 izoformunun dağılımı (sözel sunum- pediatri günlerinde birincilik ödülü (17.04.2009))
- Hashimoto ensefalopati olgu sunumu (Poster) (28. Pediatri Günleri)
- Kan transfüzyonlarında akut reaksiyonlar (poster) (2008 Milli pediatri kongresi)

- Eritema Nodosumda Etiyoloji (Poster)
- Hipereozinofilili hastada kardiyak Trombüs (Poster)
- Büyüme hormone ekzon 3 delesyonunun türk toplumundaki dağılımı. (2009, 31. pediatri günleri)

SÖZEL KONUŞMA

- Febril konvülziyon, mezuniyet sonrası eğitim 22.01.2010 Dr. Fatih M Keleşoğlu, Dr. Melike Zeyneğ Tuğrul Aksakal, Prof Dr. Meral Özmen.

DEVAM EDEN ÇALIŞMALAR

- Sağlıklı vericilerde HHV-8 PREVELANSI

SOSYAL AKTİVİTELER

- Futbol, gezi, yüzme