

**OBEZ ÇOCUKLARDA ALKOLİK OLMAYAN YAĞLI
KARACİĞER HASTALIĞINDA SERUM NESFATİN-1 VE
DESNUTRİN DÜZEYLERİ
UZMANLIK TEZİ
Arş. Grv. Dr. Ali AKSOY
DANIŞMAN
Doç. Dr. Reşit KÖKEN
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
AFYONKARAHİSAR 2013**

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OBEZ ÇOCUKLARDA ALKOLİK OLMAYAN YAĞLI KARACİĞER
HASTALIĞINDA SERUM NESFATİN-1 VE DESNUTRİN DÜZEYLERİ

UZMANLIK TEZİ
Arş. Grv. Dr. Ali AKSOY

DANIŞMAN
Doç. Dr. Reşit KÖKEN

Bu tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimi tarafından 11.TUS.14 numaralı proje numarası ile
desteklenmiştir.

AFYONKARAHİSAR 2013

Tez Başlığı: Obez Çocuklarda Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığında
serum Nesfatin-1 ve Desnutrin-ATGL düzeyleri

Tezi Hazırlayan: Arş. Grv. Dr. Ali AKSOY

Tez Danışmanı: Doç.Dr.Reşit KÖKEN

Tez Savunma Tarihi:

İşbu alışma jürimiz tarafından ÇOCUK SAğLIğI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI' nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAşKAN:

ÜYE:

ÜYE:

ONAY

DEKAN

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca bilimsel tecrübesi ve katkılarıyla beni yönlendiren tez danışmanım Doç.Dr.Reşit KÖKEN'e, asistanlık sürem boyunca ilgi ve desteklerini esirgemeyen hocalarım; Doç.Dr.Tolga Altuğ ŞEN, Yrd.Doç.Dr. Ayşegül BÜKÜLMEZ, Yrd.Doç.Dr.Ahmet Afşin KUNDAK , Öğr.Grv.Dr. Ayhan PEKTAŞ'a, klinik rotasyonlarımdaki hocalarım; Prof.Dr.Mehmet YILMAZER, Doç.Dr.Didem BASKIN EMBLETON'a, tez çalışmam esnasında verdikleri destekten dolayı asistan arkadaşlarıma ve Biyokimya Ana Bilim Dalında özverili bir şekilde çalışmama katkıda bulunan değerli arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca asistanlığım süresince bana her konuda destek olan meslektaşım ve eşim Dr. Özge AKSOY'a sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II-III
TABLolar ÇİZELGESİ.....	IV
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ.....	V
KISALTMALAR.....	VI
I.GİRİŞ.....	1
II.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.OBEZİTENİN TANIMI	4
2.2.OBEZİTENİN PREVALANSI.....	4
2.3.ETİYOLOGENEZ	5
2.4.OBEZİTE ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ	6
2.4.1.VÜCUT YAĞININ DİREKT ÖLÇÜMÜ	6
2.4.2. VÜCUT YAĞININ İNDİREKT ÖLÇÜMÜ	6
2.4.2.1.BOY UZUNLUĞU VE VÜCUT AĞIRLIĞI.....	7
2.4.2.2.DERİ KIVRIM KALINLIKLARI.....	7
2.4.2.3.VÜCUT KİTLE İNDEKSİ	7
2.5.OBEZİTENİN KOMPLİKASYONLARI.....	7
2.5.1.METABOLİK SENDROM	8
2.6.OBEZİTEDEN KORUNMA VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ	9
2.7.NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI	10
2.7.1.PREVALANS.....	10
2.7.2.ETİYOLOJİ	11
2.7.3.PATOGENEZ	11
2.7.3.1.LİPİD METABOLİZMASI	11
2.7.4.KLİNİK VE BULGULAR	16
2.7.5.LABORATUAR	16
2.7.6.GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	17
2.7.7.HİSTOLOJİK BULGULAR.....	18
2.7.8.PROGNOZ	19
2.7.9.TEDAVİ	19

2.7.9.1.DİYET VE EGZERSİZ	19
2.7.9.2.İLAÇLAR	20
2.8.ADİPOZ DOKU	22
2.8.1.LEPTİN	22
2.8.2.ADİPONEKTİN	23
2.8.3.GHRELİN	23
2.8.4.NESFATİN	23
2.8.5.DESNUTRİN	25
III.GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1.ÇALIŞMA GRUPLARININ OLUŞTURULMASI	28
3.2 LABORATUAR YÖNTEMLERİ	28
3.3.İSTATİSTİKSEL ANALİZ	30
IV. BULGULAR.....	31
V.TARTIŞMA	37
VI.SONUÇLAR	43
VII.ÖZET	45
VIII.SUMMARY.....	47
IX .KAYNAKLAR	49

TABLolar ÇİZELGESİ

Tablo I : Çocukluk Çağı Metabolik Sendromunun Klinik Özellikleri.....	8
Tablo II: Vakaların Yaş Dağılımları.....	31
Tablo III: Obez Hastalarda NAYKH'nin Cinsiyetlere Göre Dağılımı.....	31
Tablo IV : AKŞ, İnsülin ve HOMA Değerlerinin KC Yağlanmasına Göre Dağılımı.....	32
Tablo V: TG ve DDL 'nin Karaciğer Yağlanma Derecesine Göre Dağılımı.....	32
Tablo VI : Obezlerde ALT ve AST Değerlerinin Karaciğer Yağlanma Derecesine Göre Dağılımı.....	33
Tablo VII : Hasta ve Kontrol gruplarının Nesfatin-1 ve Desnutrin Dağılımı ...	34
Tablo VIII: Obez Hastalarda ve Kontrol Grubunda Cinsiyete Göre Nesfatin ve Desnutrin Değerlerinin Dağılımı.....	34
Tablo IX: Obezlerde Nesfatin ve Desnutrin Değerlerinin Karaciğer Yağlanma Derecesine Göre Dağılımı.....	35
Tablo X : Hastaların İnsülin Direncine Göre Nesfatin ve Desnutrin Değerlerinin Dağılımı.....	36
Tablo XI : Nesfatin-1 ve Desnutrin değerlerinin AKŞ, İnsülin, HOMA ile korelasyonu..	36

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil 1: Karaciğer Yağlanması Patogenezi.....	15
Şekil 2: NASH Patogenezi.....	15
Şekil 3: Karaciğer Yağlanması BT'deki görünümü.....	18
Şekil 4: Karaciğer Yağlanması Histolojik Seyri.....	19
Şekil 5: Nesfatin-1'in Moleküler yapısı.....	25
Şekil 6: Desnutrin-ATGL'nin Açlıkta Yağ Dokusundaki Mekanizması.....	26
Şekil 7: Desnutrin-ATGL'nin Toklukta Yağ Dokusundaki Mekanizması.....	27

KISALTMALAR

ALT	: Alanin Transaminaz
ATGL	: Açıl Trigliserit Lipaz
AST	: Aspartat Transaminaz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
ÇDDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
DDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
DM	: Diyabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
GFP	: Green Fluorescent Protein
HDL	: High Dansity Lipoprotein
HOMA	: Homeostasis Model Assessment Ratio
HSL	: Hormon Sensitif Lipaz
IGF	: İnsülin Growth Faktör
IRS	: İnsülin Reseptör Substrat
MONICA	: Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease
MR	: Manyetik Rezonans
NAYKH	: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NASH	: Nonalkolik Steatohepatit
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey (Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması)
NPY	:Nöropeptit Y
NUCB	:Nucleobindin
PKA	:Protein Kinaz A
PPAR	:Peroxisome Proliferator Activated Receptor (Peroksizom proliferatör aktivatör reseptör)
QUICKI	:Quantitative Insulin Sensitivity Index
TAG	:Triaçilgliserol
TG	:Trigliserit
TNF	:Tümör Nekroz Faktör
USG	:Ultrasonografi
VKİ	:Vücut Kitle İndeksi

I. GİRİŞ

Çocukluk çağı obezitesi, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde her geçen gün artış göstermektedir. Son yıllarda özellikle çocukluk çağına başlayan beslenme alışkanlıklarının değişmesi, fast-food türü kaloriden zengin besinlerin sık tüketilmesi, sedanter yaşam tarzı, bilgisayar ve televizyon başında geçirilen zaman obezitenin sıklığını ve tehlikesini arttırmaktadır (1). Yaşamın ilk 5 yılında hızlı kilo almaya başlayan çocukların ileriki yaşamlarındaki Vücut kitle indeksi (VKİ) değerinin, 5 yaşından sonra kilo almaya başlayanlardan daha yüksek olduğu bilinmektedir (2). Ebeveynlerin obez olması da çocuklarda obezite riskini arttırmaktadır (3). Çocukluk çağı obezitesinin yetişkin hayatta da devam etmesinin ileride pek çok kronik hastalık için zemin oluşturduğu bilinmekte ve obezite ile mücadeleye çocukluk çağına başlamanın önemli olduğu açıkça görülmektedir.

Çocuklarda da obezite; dislipidemi, hipertansiyon, insülin direnci, metabolik sendrom, tip 2 Diyabetüs mellitüs, puberte bozuklukları ve son yıllarda önemi daha çok artan alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığına (NAYKH) neden olmaktadır.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) son dönem karaciğer hastalığına ilerleyebilen ve her geçen gün önemi daha da fazla fark edilen klinik ve patolojik bir durumdur. NAYKH, metabolik sendrom komponentleri olan; obezite, hiperlipidemi, diyabet ve insülin direnci ile sıklıkla birlikte (4) . NAYKH, geri dönüşüm olasılığı olan ve göreceli olarak benign bir hastalıktır. Yoğun inflamasyon, hücre hasarı ve fibrozisin görüldüğü nonalkolik steatohepatit (NASH), NAYKH'nin en şiddetli şekli olarak kabul edilmektedir (5).

NHANES III (Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması 3) çalışmasında tüm yaş gruplarında NASH'de erkek predominansı saptanmıştır (6). Türkiyede yapılan bir çalışmada USG yapılan obez çocuklarda %11,8 sıklığında NAYKH bulunmuştur (7).

NAYKH patogenezi halen tam olarak bilinmemekle birlikte en çok kabul gören görüş çift vuruş hipotezi olmuştur. Karaciğerin yağlanması ilk darbeyi oluşturunken serbest radikaller, oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu gibi olaylar da ikinci darbeye neden olmaktadır (8). NAYKH patofizyolojisindeki temel olayın insülin direnci olduğu düşünülmektedir (9).

NAYKH hastaları çoğunlukla asemptomatiktirler. En sık görülen semptomlar halsizlik, güçsüzlük, sağ üst kadranda ağrısı gibi nonspesifik bulgulardır. Genelde kliniklerde, tesadüfen AST, ALT yüksekliği araştırılırken tanı almaktadır.

NAYKH tanısı ve derecelendirilmesinde görüntüleme yöntemlerinden sıklıkla Ultrasonografi (USG) kullanılmaktadır. USG ile yağlanma skoru ile patolojik bulguların yüksek korelasyonu bildirilmekle beraber NAYKH tanısının kesin tanısı için biyopsi dışında geçerli olan bir yöntem henüz geliştirilememiştir (10).

2006 yılında ilk defa iştahı azaltan, besin alımını engelleyen ve eksikliğinde iştah artışına yol açan Nesfatin-1 adlı peptit tanımlanmıştır. Beslenme davranışı ve metabolizmada önemli role sahip olan; santral sinir sisteminde, adipoz doku, mide, pankreas, testis gibi periferik dokularda Nesfatin-1' in yüksek oranlarda bulunduğu bilinmektedir (11).

Adipoz dokuda TAG birikimi, obezite ve buna bağlı tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıklarla sonuçlanır. TAG, enerji fazlalığı dönemlerinde, sentezlenip depolanır ve enerji ihtiyacı olduğu zamanlarda, lipoliz yoluyla kullanılır. Son zamanlarda adipositlerden Triasilgliserol (TAG) lipaz gibi salınan Desnutrin-ATGL molekülü tanımlanmıştır. Hayvan deneylerinde desnutrin-ATGL enfekte edilen sıçanların yağ damlacıklarında daha yoğun olarak lokalize olduğu gözlenmiştir. Ayrıca desnutrin-ATGL'in aşırı salgınlığının TAG içeriğinde belirgin azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (12,13)

Bizim alışmamızda 2011-2012 yılları arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine kilo alma şikayeti ile başvuran ve 2000 CDC (Centers for Disease Control and Prevention) verilerine göre VKI ≥ 95 persantil olan obez çocuklar ile VKI < 50 persantil olan normal kilolu çocuklar arasında , Nesfatin-1 ve Desnutrin-ATGL düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu alışma ile çocuklarda obezite ve buna bağlı olarak gelişen NAYKH ‘nın patofizyolojisi yeniden gözden geçirilmiş ve Nesfatin-1 ile Desnutrin’in bu patogenezdaki yeri tartışılmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. OBEZİTE TANIMI

Obezite genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkan vücut yağ dokusunun aşırı birikimi ile karakterize sosyal, psikolojik ve medikal komplikasyonları olabilen metabolik bir bozukluktur (14). Günümüzde özellikle çocukluk çağında başlayan beslenme alışkanlıklarının değişmesi, fast-food türü kaloriden zengin besinlerin sık tüketilmesi ve hareketsiz yaşam tarzı obezitenin sıklığını ve tehlikesini giderek arttırmaktadır.

Obezitenin vücuttaki yağ dağılımına göre temel olarak iki tipi bulunmaktadır.

- a) Android tip (abdominal/santral) : Yağ dokusu karın çevresinde birikmiş.
- b) Gynoid tip (gluteal/ periferik) : Yağ dokusu kalça ve uylukta birikmiş.

2.2. OBEZİTENİN PREVALANSI

Çocukluk çağı obezitesi dünyada, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde her geçen gün artış göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Asya, Afrika ve Avrupa'nın 6 ayrı bölgesinde yapılan ve 12 yıl süren MONICA çalışmasında obezite prevalansında 10 yılda %10-30 arasında bir artış saptandığı bildirilmiştir (15). Amerika Birleşik Devletleri'nde NHANES çalışmasına göre 2003-2006 yıllarında 2-19 yaş grubu çocuklar ve adolesanların %16,3 'ünün obez olduğu bildirilmiştir (16). Bugün gelinen noktada çocukluk çağı obezite prevalansının 1970'lerdeki değerlerden 10 kat fazla olduğu bildirilmektedir (17). Ülkemizde de çocuk ve adolesanlarda obezite sıklığını araştıran bölgesel çalışmalar mevcuttur. Kanbur ve arkadaşları 2000 yılında yaşları 9 ile 16 arasında değişen 6462 adolesanda yaptığı bir araştırmada obezite sıklığını %2.3 olarak bulmuştur (18). Soylu ve arkadaşlarının 2002 yılında 1024 prepubertal ilkökul çağı çocuklarında yaptıkları bir taramada yüksek gelirli aile çocuklarında obezite prevalansının %1.7, orta gelirli aile çocuklarında %1.9 ve dar gelirli aile çocuklarında %0.5 olarak bulunmuştur (19).

Günümüzde obezite çocukluk çağının en sık görülen kronik hastalıklardan biri olarak kabul edilmektedir. Çocukluk çağı obezitesinin yetişkinlikte de obeziteye yol açtığı ve birçok kronik hastalık için zemin oluşturduğu düşünüldüğünde obezite ile mücadeleye çocukluk çağında başlamanın çok önemli olduğu bilinmektedir. Obezitenin artmasına neden olan önemli faktörlerden biri de hareketsiz yaşam tarzının yaygınlaşmasıdır. Düzenli fiziksel aktivitenin sağlıklı yaşam tarzının temel unsuru olduğu bilinmekte, fiziksel aktivitesi artmış bir toplumda, sağlık harcamalarının önemli düzeyde azalacağı ve ülke ekonomisine çok büyük katkısı olacağı bilinmektedir.

2.3 ETYOPATOGENEZ

Obezitenin çoğu zaman artmış kalori alımı ile ilgili olduğu, altta yatan bir hastalığın genelde bulunmadığı bilinmektedir. Bu tip obezite egzogen obezite olarak adlandırılır. Ebeveynlerin obez olması da çocuklarda obezite riskini arttırmaktadır . Yapılan bir çalışmada her iki ebeveyn obez ise, çocuğun obez olma olasılığı %80, sadece biri obez ise %40, her ikisi de obez değilse %14 oranında bulunmuştur (3). Araştırma verileri, VKİ'nin yaşamın ilk yılında arttığını, daha sonraki yıllarda azaldığını göstermektedir. Beş yaşından itibaren VKİ tekrar artmakta ve buna “adipoz rebound” dönem adı verilmektedir. Ayrıca yaşamın ilk 5 yılı içinde hızlı kilo almaya başlayan çocukların ergen ve yetişkin olduklarında, VKİ ve subskapular deri kıvrım kalınlığı değerlerinin, 5 yaşından sonra kilo almaya başlayan bireylerden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bunun nedeni olarak da erken kilo almaya başlayan çocukların daha uzun süre yağ depolamaları gösterilmiştir. Bu çalışma da obez bebeklerin, normal tartılı bebeklere göre 5 yaşında obez olma olasılığının 2,5 kat fazla olduğu gösterilmiştir (2). Süt çocukluğu döneminde karışık beslenme obezite riskini arttırırken, anne sütüyle beslenme obeziteye karşı koruyucu etki göstermektedir (20). Çocukların ve gençlerin fiziksel aktivite düzeyinin azalması, TV veya bilgisayar başında giderek daha fazla zaman geçirir hale gelmesi de obezite sıklığını arttırmaktadır (1).

Ailenin sosyoekonomik durumu obezite etyolojisinde önemli bir faktördür. Sosyoekonomik düzeyi yüksek olan ailelerin çocukları aşırı beslenme nedeniyle obeziteye yatkın hale gelirken, sosyoekonomik düzeyi düşük ve kalabalık ailelerin çocukları dengesiz beslenmeye bağlı olarak obez olmaktadır. Ayrıca stresin hipotalamik hipofizer adrenal aksı ve kortizol sentezi uyarıcı olduğu ve bunun obeziteye neden olabileceği düşünülmüş. Korku ve öfke gibi emosyonel durumlarda çoğu zaman yanıt iştah azalması iken bazı bireylerde anksiyeteyi azalttığı için tam tersi yeme davranışında artma da gözlemlenmektedir (21).

2.4 OBEZİTE ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Obezitenin değerlendirilmesinde direkt laboratuvar ölçümleri ya da indirekt antropometrik ölçümler yapılmaktadır (14).

2.4.1.Vücut Yağının direkt ölçümü

Bu ölçüm teknikleri; kimyasal analiz (kadavra), total vücut potasyum seviyesi ölçümü, toplam vücut suyunun izotop dilüsyonu, vücut nitrojen miktarı, vücut dansite ölçümü, total vücut elektriksel geçirgenliği, biyoelektriksel impedans analizi gibi pratik olmayan yöntemlerdir. Ayrıca USG ile yağ kalınlık ölçümü, Bilgisayarlı Tomografi (BT) , Manyetik Rezonans (MR) gibi görüntüleme yöntemleri de maliyeti yüksek ve uzun süren incelemeler olduğu için rutin kullanım alanı bulamamıştır.

2.4.2.Vücut yağının indirekt ölçümü

Bu amaçla yapılan antropometrik ölçümlerin hızlı, kolay ve ucuz olmaları yanında referans değerlerinin bulunması bu metodu daha yaygın ve kullanır hale getirmiştir.

2.4.2.1.Boy uzunluğu ve vücut ağırlığı

Büyüme hızı, obezite ve beslenme eksikliklerinde en sık kullanılan antropometrik parametredir.

Boya göre ağırlık (Rölatif Ağırlık): Çocuklarda obezite değerlendirilirken özellikle boyları göz önüne alınıp çocuğun ağırlığı ideal ağırlık ile karşılaştırılmaktadır. Yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş boy ve vücut ağırlığını içeren tablolardan yararlanılarak çocuğun boy yaşına uygun ağırlığı bulunur. Boyunun 50 persantilde olduğu yaşı 50 persantildeki ağırlığı o çocuğun ideal ağırlığıdır. Çocuğun ölçülen ağırlığının ideal ağırlığına oranı bize relatif ağırlığını verir (14).

2.4.2.2.Deri kıvrım kalınlıkları

Triseps, biseps, subskapular, suprailiak, deri kıvrım kalınlıkları sık kullanılan bölgelerdir. Özellikle pediatrik popülasyonda obezite ile triseps kalınlığı arasında yakın ilişki kurulmuştur (14).

2.4.2.3.Vücut kitle indeksi

Obeziteyi tanımlamak ve derecelendirmek amacı ile günümüzde çocukların yaşlarına göre tartı ve boy parametrelerinden yararlanılarak yaşadığı popülasyona göre VKİ değerleri kullanılmaktadır. Ağırlığın boyun karesine bölünmesi ile elde edilen (kg/m^2) bu değerler ile yaş grupları ve cinsiyete göre persantil eğrileri oluşturulmuştur (22).

2.5 OBEZİTENİN KOMPLİKASYONLARI

Yetişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da obezite medikal problemlere yol açmaktadır. Bunların başında dislipidemi, hipertansiyon, insülin direnci, metabolik sendrom, tip 2 DM, puberte bozuklukları gibi endokrin problemler

başta gelmektedir. Ayrıca obezite ile beraber; femur başı epifiz kayması ve uyku apne sendromu rahatsızlıklarına da sık rastlanmaktadır. Özellikle son yıllarda önemi daha çok artan karaciğer yağlanması gibi gastrointestinal sistem patolojilerinde obeziteden kaynaklandığı ve önleminin mutlaka erken yaşlarda alınması gerektiği bilinmektedir.

2.5.1. Metabolik sendrom

Obezite ve tip 2 DM arasındaki en önemli ilişki insülin direncinden kaynaklanmaktadır. Günümüzde kullanılan metabolik sendrom tanımını ilk kez Reaven tarafından 1988’de erişkinlerdeki insülin direnci ile lipid bozuklukları , hipertansiyon ile Tip2 DM riskinde artış olmasına dikkat çekmek amaçlı tanımlanmıştır (23).

Çocuklarda metabolik sendrom ile ilgili ilk geniş çaplı çalışma 2000 yılında yapılan ‘Bogalusa Heart Study’ adlı çalışmadır. Bu çalışmada çocuklarda ve genç erişkinlerde VKİ, arteriyel tansiyon , trigliserit, HDL ve açlık insülin düzeyleri kaydedilmiş ve bu değerlerin kendi yaş grubuna göre 75. persantil üzerinde olması metabolik sendrom olarak tanımlanmıştır. Çalışmada beyaz çocuklarda metabolik sendrom sıklığını %4 , siyah çocuklarda ise %3 olarak bulunmuştur (24).

Tablo I : Çocukluk Çağı Metabolik Sendromunun Klinik Özellikleri

Astım/alerjik rinit
Akantozis nigrikans
Kırmızı (yeni) ve beyaz (eski) stria
Prematür pubarş
Adrenarşla birlikte obezite gelişmesi veya obezitenin ilerlemesi
Uzun boy veya psödoakromegali
Hirsutizm veya polikistik over gelişimi
Adipomasti, jinekomasti
Akut pankreatit
Tip 2 DM
Erken arterioskleroz
Hipertansiyon veya glomerulonefrit

Metabolik sendromlu çocuklarda zaman içinde tip 2 DM hastalığının gelişmesi bu vakalarda tedavi ve koruyucu hekimlik hizmetlerinin de önemli hale getirmiştir ve genel tedavi yaklaşımı diyet ve egzersiz ile insülin direncini kırılması yönündedir.

2.6.Obeziteden korunma ve tedavi yöntemleri

Çocukluk çağı obezitesi ile mücadelede yetişkinlerde olduğu gibi beslenme alışkanlıkları ve egzersiz ana prensiptir. Günümüzde obezite ile mücadelede, sıkıcı diyet listelerini çocuğa vermek yerine aile, hekim ve çocuk arasında kurulacak samimi diyaloglar ile yaşam tarzı değişiklikleri ön planda olmalıdır.

Amerikan Pediatri Akademisi 2003 yılında kilo fazlalığı ve obeziteden korunma için bazı öneriler yayınlamıştır:

1. Obezite tanısı VKİ ile konulmalıdır.
2. Çocukların VKİ değerleri yılda bir hesaplanmalıdır.
3. Anne sütü ile besleme desteklenmelidir.
4. Aileler doğru beslenme alışkanlığı kazanılması açısından çocuklara örnek olmalıdır.
5. Okulda ve evde çocukların aktif olmaları teşvik edilmelidir.
6. Televizyon ve/veya bilgisayar başında geçirilen süre günde 2 saatin altına düşürülmelidir.
7. Obezite ile ilişkili olabilecek komplikasyonlar yakından takip edilmelidir.
8. Çocuğa yeme alışkanlığına örnek olabilecek bireyler eğitilmelidir (25).

Çocukluk çağında farmakolojik tedavinin yeri sınırlı ve yan etki açısından tehlikeli olmakla beraber özellikle insülin direnci olan vakalarda metformin tedavisi ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca gastrointestinal lipaz inhibitörü olan ve yağ emilimini azaltarak etki gösteren orlistat 12 yaşından kullanılabilir. Sibutramin ise bir serotonin, norepinefrin, dopamin geri alım inhibitörüdür. Bu mekanizmayla iştah azaltarak etki göstermekte ve 16

yaşından itibaren çocuklarda obezite tedavisinde kullanılabilir. Morbid obezite sınırlarında olan çocuklarda ($VKİ > 40 \text{ kg/m}^2$) gastropласти ve jejunoileal şant operasyonları denenmiş kısa dönemde olumlu sonuçlar bildirilmekle birlikte uzun dönem için veriler yetersizdir (25).

2.7. NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

Çocuklarda alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ve alkolik olmayan steatohepatit (NASH) terimi ilk defa 1980’de Ludwig ve arkadaşları tarafından, 10 yıllık dönem içerisinde Mayo Kliniği’nde değerlendirilmiş, 20 hastadaki karaciğer bulgularını tanımlamak için kullanılmıştır. Bu hastalarda, karaciğer biyopsi bulguları alkolik hepatitten ayırt edilememiştir (26). NAYKH kavramı için uzlaşma olmamakla birlikte, son dönemde kadınlar için 20 gram/gün, erkekler için 30 gram/gün üzerinde alkol tüketilmemiş olması sınır değeri olarak kabul edilmektedir (27). NAYKH, metabolik sendrom komponentleri olan; obezite, hiperlipidemi, diyabet ve insülin direnci ile sıklıkla birlikte (4). Karaciğerde özellikle makroveziküler yağ birikimiyle karakterize metabolik bir sendromdur. Karaciğer hastalığının histolojik spektrumu, tek başına yağlı değişiklikten, steatohepatit, siroz ve karaciğer yetmezliğine kadar değişebilir. Yağlı karaciğer, geri dönüşüm olasılığı olan ve göreceli olarak benign bir hastalıkken, yoğun inflamasyon, hücre hasarı ve fibrozisin görüldüğü NASH, NAYKH’ nin en şiddetli şekli olarak kabul edilir (5).

2.7.1. Prevalans:

Hastalığın sıklığı batı toplumlarında fazla olmakla birlikte tüm dünyada, diyet alışkanlıklarının değişmesi ve sedanter yaşama geçişle birlikte belirgin bir artış göstermektedir. NAYKH genel popülasyonun %10-20 ‘lik kısmını etkiler (28). Metabolik sendromun bir sonucu sayılan NAYKH, pediatrik popülasyonda da obezite sıklığının artışına paralel olarak giderek artan oranlarda görülmektedir. NAYKH kesin tanısı biyopsi ile koyulabilen bir hastalık olduğu için toplumdaki gerçek prevalansı bilinmemektedir (5). Dixon ve arkadaşları $VKİ > 35 \text{ kg/m}^2$ olan

105 erişkin obez hastada laparoskopik obezite operasyonu sırasında karaciğer biyopsisi yapmışlar ve %25 hastada NASH ve %42 hastada ilerlemiş fibrozis bulmuşlardır (29). Bu alandaki çalışmaların büyük çoğunluğunda, karaciğer hastalığının diğer nedenlerinin dışlanması ile serum aminotransferaz yükseklikleri ve radyolojik bulgular değerlendirilmiştir. Karaciğer enzimlerinin bakıldığı bir araştırmada; enzimlerinde yükseklik bulunan yaşları 12 ile 18 arasında değişen 2450 adölesanın %60-80 'nin obez olduğu saptanmış (30). Türkiyede yapılan bir çalışmada yaşları 4 ile 18 arasında değişen 322 obez hastada USG ile %11,8 sıklığında NAYKH saptanmıştır (7).

2.7.2.Etyoloji

NAYKH etyolojisinde başta diabetes mellitus, obezite, hiperlipidemi gibi metabolik nedenler yer almakla birlikte, çevresel faktörler ve bazı ilaçlar da neden olabilmektedir. Etyolojide en önemli faktör insülin direnci ve buna yol açabilen durumlardır. İnsülin direncinde ise genetik predispozisyon, kalori alımında artış, özellikle sentripedal obezite ve sedanter yaşam en önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır (4, 9,31).

2.7.3.Patogenezi

NAYKH patogenezi halen tam olarak bilinmemekle birlikte en çok kabul gören görüş çift vuruş hipotezidir. Metabolik faktörler yani karaciğerin yağlanması ilk darbeyi oluştururken serbest radikaller, oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu gibi olaylar ikinci darbeyi oluşturmaktadır (8).

2.7.3.1.Lipid metabolizması

Lipidler bağırsak mukozasından emildikten sonra şilomikron olarak lenfatik dolaşıma girerler. Bu moleküller lipidlerin yağ dokusuna taşınmasını sağlar. Burada gerektiğinde kullanılmak üzere trigliserid olarak depolanır. Trigliseridler hormona duyarlı lipaz ile parçalanarak serbest yağ asidi şeklinde dolaşıma verilir

ve karaciğere taşınır. Karaciğere gelen yağ asitleri mitokondride enerji oluşturacak şekilde yıkılır veya çok düşük ağırlıklı lipoprotein (ÇDDL) sentezinde kullanılarak kana verilir (32).

Birinci darbe ; Karaciğer yağlanması

Yağ asitlerinin karaciğerde birikmesine yol açan bazı faktörler birlikte etki göstermektedir. Periferik adipositlerden artmış yağ asidi mobilizasyonu ve daha az olarak da diyetle alınan TG'lerin lipoprotein lipazla hidrolize edilmesi sonucu oluşan şilomikronlar karaciğer tarafından tutulmaktadır. Sonuçta karaciğere gelen yağ asidi miktarında artış olmaktadır. Karaciğerde yağ asitlerinin endojen sentezinin artması; yağ asitlerinin mitokondrial oksidasyonunda ve diğer yollarda (peroksizomal ve mikrozomal oksidasyon) azalmaya bağlı olarak eliminasyonundaki eksiklik de bu sürece katkıda bulunmaktadır. Yukarıda sayılan nedenler sonucunda hepatosit içinde lipid birikimi olmakta ve “birinci darbe” gerçekleşerek karaciğer oksidatif strese duyarlı hale gelmektedir (8).

İnsülin direnci

NAYKH patofizyolojisindeki temel olayın insülin direnci olduğu düşünülmektedir (9). İnsülin direnci (IR), normal metabolik cevabın oluşması için normalden daha fazla insülin konsantrasyonu gerekmesi veya normal insülin konsantrasyonunun normal metabolik cevabı oluşturmada yetersiz kalması şeklinde tanımlanabilir (31). İnsülin direncinin fenotipik yansıması genetik ve çevresel faktörlere bağlıdır. Birçok durumda insülin direnci, besin kaynaklarının azaldığı veya enerji ihtiyacının arttığı durumlarda enerji kullanımını azaltıp enerjinin hiperinsülinemi yoluyla yağ şeklinde depolanmasını sağlayan bir mekanizma gibi düşünülebilir. İnsülin direncinde özellikle visceral obezite en önemli çevresel faktördür (33).

İnsülin direnci gelişiminde primer olarak reseptör bozukluğundan çok, reseptör sonrası yolların bir veya daha fazlasındaki bozukluğun etken olduğu

düşünülmektedir. İnsülin direncinin altta yatan en önemli mekanizmalarından biri serbest yağ asitlerinin fazla miktarda olması ve bu nedenle insülin reseptör substrat 1 (IRS-1) sinyal iletiminin baskılanmasıdır. Son on yıldaki çalışmalarla, yağ asitlerinin IRS-1'in tirozin fosforilasyonunu bozduğu gösterilmiştir. İnsülin reseptör substratlarının tirozin fosforilasyonu insülin aksiyonunun genel bir etkisidir; bunun tersine bozulmuş tirozin fosforilasyonu, hızlanmış defosforilasyon ve serin kalıntılarının fosforilasyonu insülin direncine yol açmaktadır (31). İnsülin rezistansı durumlarında hepatik yağ asidi serbestleşmesinin temel yolu olan ÇDDL'lerin ve apolipoprotein B (apo B) 100 yıkımının arttığı, karaciğerde fazla yağ asidi serbestleşmesinin azaldığı saptanmıştır . Sonuçta yağ asitlerinin üretimi hepatik metabolizmanın hızını aşar ve özellikle TG'ler birikmeye başlar (34).

Yağ dokusundan insülin sinyalizasyonunu etkileyen adipokinler salgılanmaktadır. Adipokinlerden üzerinde en fazla çalışılanları insülin antagonistik özelliği olan tümör nekroz faktörü (TNF) ile insülin duyarlılığını artıran leptin ve adiponektindir. Adipojenik faktörlerin oluşturduğu bu kompleks ağ ile dokuların insüline cevabının regülasyonu sağlanmaktadır. Sonuç olarak, insülin direnci ve artmış insülin seviyesi, yağ kitlesinde, lipolizde, serbest yağ asidi seviyelerinde artışa neden olmaktadır. Böylece insülin sinyalizasyonunda bozulma , hepatik glukoz ve lipid üretiminde artışa yol açarak lipotoksisteye ve sonuçta karaciğer yağlanmasına neden olmaktadır (35).

İnsülin direnci hesaplama modelleri

İnsülin direnci hesaplamasında son derece yorucu ve pahalı bir teknik olan glikoz klemp tekniğine alternatif olarak önemli bazı yöntemler geliştirilmiştir.

Homeostasis model assessment ratio (HOMA)

HOMA ; Açlık plazma glikozu (mg/dl) x açlık insülin seviyesi (μIU/ml)/ 405 formülü ile hesaplanır. Sonuç değeri yükseldikçe insülin direnci artar. Tip 1

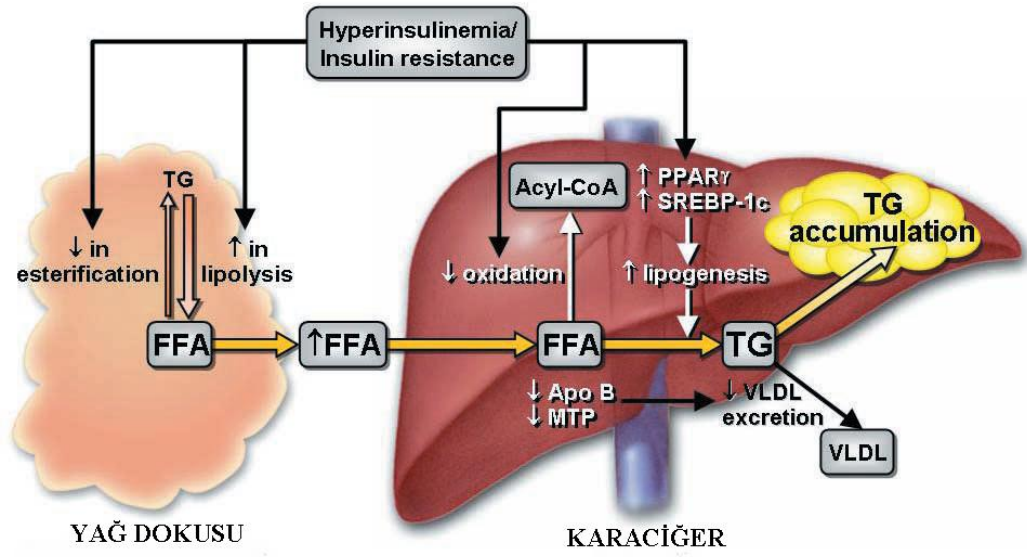
diyabetikli olgular dışında oldukça güvenilir ve pratik bir testtir. Bu değerin 2,5 ‘ dan yüksek olması insülin direnci açısından anlamlı kabul edilmektedir (36).

QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Index)

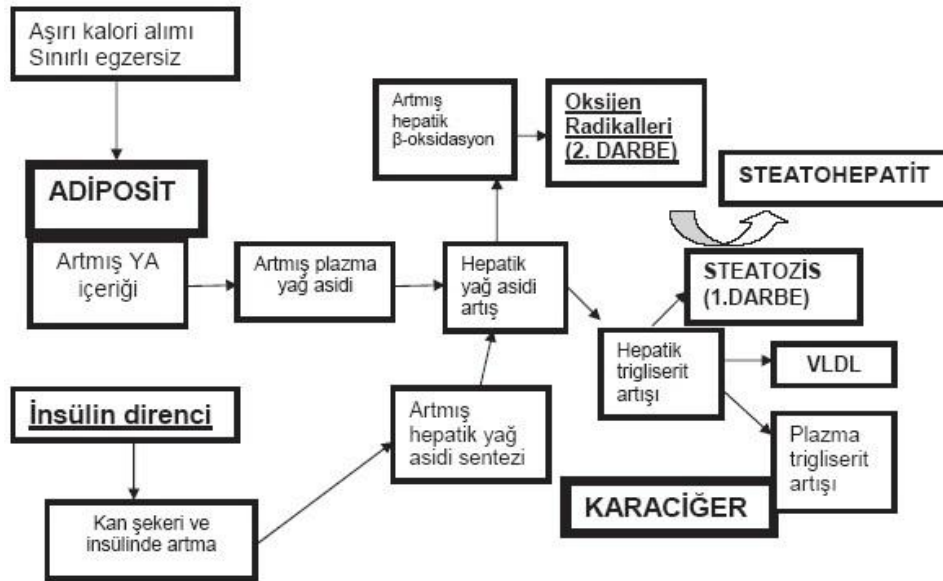
Açlık insülin ve glukoz değerlerinin logaritmik toplamalarının tersi kullanılarak türetilmiştir ve $1 / (\log [\text{açlık insülin } \mu\text{U/mL}] + \log [\text{açlık glukoz mg / dl}])$ formülüyle hesaplanır. Çeşitli çalışmalarda bu indeksin klemp tekniği ile korele olduğu bulunmuştur ve insülin direncinin tersi olan insülin duyarlılığının ölçümünde faydalıdır (36, 37).

İkinci darbe

İnsülin rezistansı gelişmesi karaciğerin yağlanması için ilk adımı atarken serbest oksijen radikallerinin salınması, sitokrom P450 2E1 (CYP2E1) ’in indüksiyonu ve artmış hidrojen peroksit salınımıyla gelişen oksidatif stres ikinci darbeye neden olur. Serbest radikal üretimi için önemli bir enzim sistemi endoplazmik retikulumdaki sitokrom P450 (CYP2E1) sistemidir ve bu sistem süperoksit, hidroksil ve hidroksietil radikallerinin üretiminden sorumludur. Serbest oksijen radikalleri; lipid membranların peroksidasyonuna ve adipoz doku, hepatositler ve kuppfer hücrelerinden proinflamatuvar sitokin olan TNF-alfa salınımına sebep olur. Artan TNF-alfa, lipoliz ve serbest yağ asitlerinin artışı demektir. Nötrofil kemotaksisi, apoptotik süreç ve fibrojenezde artmış TNF-alfa’ nın rolü gösterilmiştir (37) Lipid peroksidasyonu yağlanmanın, steatohepatit ve fibrozise ilerlemesinde önemli bir basamaktır (**Şekil 1**). Çünkü lipidlerin peroksidasyonu, hücre nekrozuna ve dev mitokondrilerin oluşmasına neden olur. Lipid peroksidasyon ürünleri olan 4-hidroksionenal ve malondialdehid, karaciğerdeki stellat hücrelerini aktive eder, aktive olmuş stellat hücreleri de kollajen üretimini, Mallory cisimciği oluşumunu ve nötrofil kemotaksisini stimüle eder (38).



Şekil 1: Karaciğer Yağlanması Patogenezi (39)



Şekil 2: NASH Patogenezi (40)

2.7.4.Klinik ve bulgular

NAYKH hastaları alkolik hepatitli hastaların aksine çoğunlukla asemptomatiklerdir. En sık görülen belirtiler halsizlik ve güçsüzlük gibi spesifik olmayan bulgulardır. Hepatomegali NAYKH için önemli bir ipucudur. Bu bulgunun atlanması NAYKH hastalarının tanı almasında eksikliklere neden olmaktadır. Sağ üst kadranda ağrısı ve karın şişliği daha nadir olan belirtilerdir. Akantozis nigrikans; boyun, aksilla, inguinal bölge ve deri dırım bölgelerinde lokalize olan cildin keratin tabakasındaki koyulaşmadır. İnsülin Growth Factor (IGF) için reseptör bulunduran cilt hücrelerinin hiperplazisine bağlı olduğu ve bazı etnik grup ve ırklarda insülin rezistansı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (41,42).

2.7.5.Laboratuvar Bulguları

Genelde kliniklerde erişkinlerde olduğu gibi, tesadüfen aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği araştırılırken tanı konmaktadır. NAYKH hastalığının seyrinde ve enzimlerinde çoğunlukla hafif-orta düzeyde en fazla normalin beş katına kadar olan bir yükselme gözlenir. Serum alkalen fosfataz ve bilirubin düzeyleri genellikle normal olmakla birlikte iki katına kadar yükselebilir. NAYKH hastalarının AST / ALT oranları genellikle 1'den küçük olurken; alkolik nedenli hepatitlerde bu oran genellikle 1'den büyüktür (43). Ancak vakalar siroza doğru ilerledikçe bu oran anlamını yitirmektedir. Bazı olgularda KCFT normal de saptanabilmektedir. NAYKH şiddeti ile transaminaz yüksekliği korele değildir. Olguların %50'den fazlasında alkalen fosfataz (ALP) ve gamma-glutamil transferaz (GGT) 2-3 kat arasında yükselebilir (44).

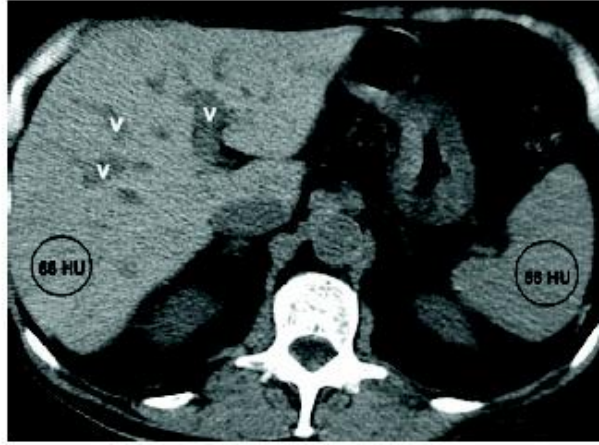
2.7.6.Görüntüleme yöntemleri

Abdominal Ultrasonografi (USG)

Karaciğerde yağlanma ultrasonografide parlak bir ekojenite olarak gözlenir. Ayrıca yağlanma ultrasonik dalgaların doku içinde ilerlerken normalden daha fazla azalmasına neden olur ve karaciğerin arka bölümünde bir karanlık alan oluşmasına ve diyafragmanın netliğinin kaybolmasına yol açar. Ayrıca intrahepatik damarların yapıları detaylı olarak izlenemez. Karaciğerde fibrozis olması da ekojenitenin artışına neden olmaktadır. Fibrozisin yağ dokusuna göre daha az dalga zayıflamasına neden olduğu ve daha fazla bir ekojenite görüntüsü verdiği bilinmektedir. Ayrıca portal venlerin fibrotik bölgelerde daha belirginleştiği bildirilmiştir (45). İtalya’da yapılmış ve 2006 yılında yayınlanan 235 erişkin hastada yapılan bir çalışmada USG’nin sensitivitesi %64, spesifitesi %97 olarak saptanmıştır. Steatoz derecesi >%30 olan hastalarda ise sensitivite %90, spesifite %100 olarak saptanmıştır (46).

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Karaciğerde biriken yağ dokusu normale oranla daha az ışının geçişine izin verdiğinden yağlı karaciğer hastalığında karaciğer dansitesi dalağa oranla daha düşüktür (**Şekil3**). Bilgisayarlı tomografi yaygın olarak uygulanabilmekle birlikte işlem esnasında hastanın aldığı radyasyon miktarı yüksek olduğundan ve ultrasonografiye ek bir bilgi vermiyor olması nedeniyle yağlı karaciğer tanısında ve takiplerde kullanılması uygun görülmemektedir (47).



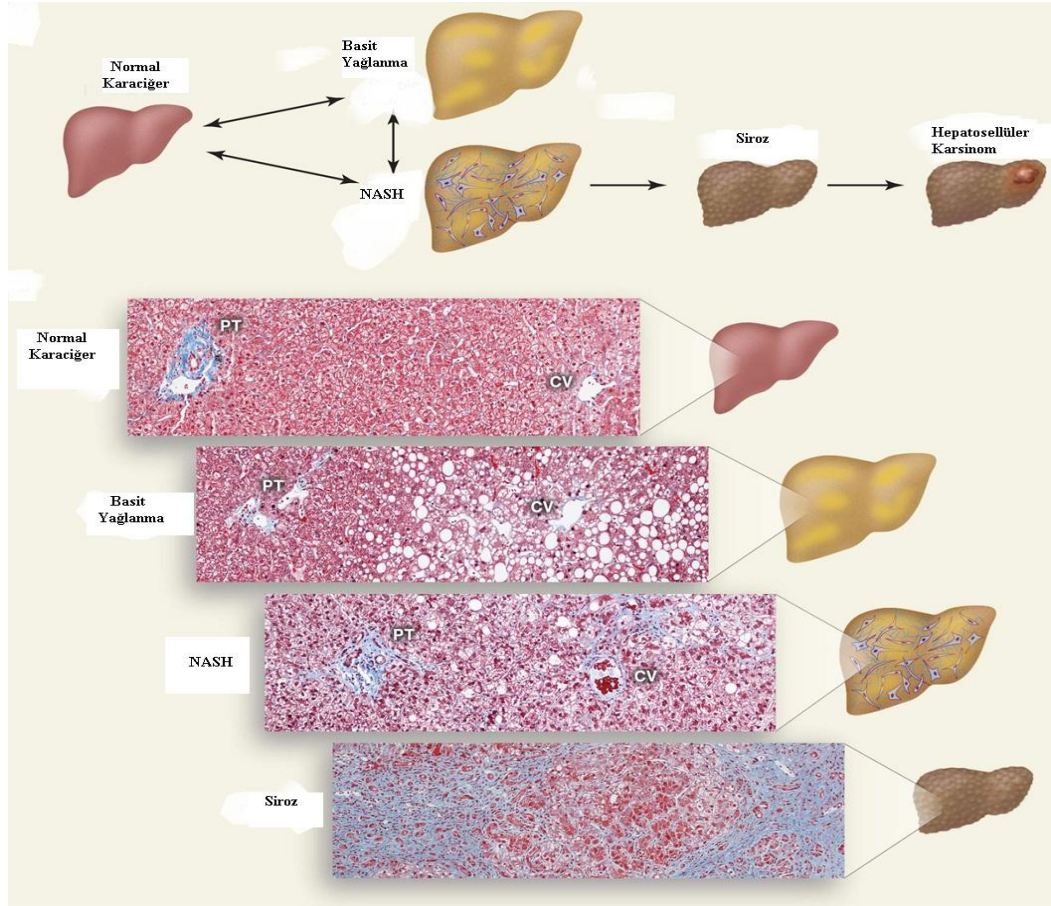
Şekil 3: Karaciğer Yağlanması BT’de görünümü (47)

Manyetik rezonans (MR)

Manyetik rezonans inceleme sonuçları bilgisayarlı tomografi tetkiki görüntüleri ile koreledir. Manyetik rezonans görüntülemelerde yağlanma T1 ağırlıklı kesitlerde yüksek sinyal yoğunluğu olarak gözlenir. Faz kontrast MR incelemesi ile fibrozis derecesi saptanabilmektedir.

2.7.7.Histolojik Bulgular ve Tanıda Karaciğer Biyopsisinin Rolü

Karakteristik tablo steatoz, inflamasyon, dejenerasyon ile birlikte fibrozisin izlenmesidir (**Şekil 4**). İnvaziv bir yöntem olması dolayısıyla NAYKH şüphesi olan tüm hastalarda karaciğer biyopsisi yapılması halen tartışılmakla birlikte, biyopsi yapılan hastalarda karaciğerdeki yağlanmanın düzeyinin belirlenmesinin yanında inflamasyonun ve fibrozisin derecesi de belirlenebilmektedir (48). Karaciğer biyopsisi yapılması durumunda tedavi edilebilir diğer karaciğer hastalığı nedenleri ekarte edilmekte, basit yağlanma steatohepatit tablosundan ayırt edilebilmektedir. Fibrozis varsa derecesi belirlenmekte ve uzun süreli prognoz hakkında bilgi sahibi olunabilmektedir. Ayrıca ilaç başlanması durumunda kontrol biyopsi yapılarak ilaca verilen cevap da belirlenebilmektedir (49)



Şekil 4: Karaciğer Yağlanması'nın Histolojik Seyri (90)

2.7.8.Prognoz

Özellikle hepatosteatozun uzun süreli olduğu ve obezitenin morbid düzeye ulaştığı vakalarda NAYKH'ye bağlı fibrozis ve siroz riski yükselmektedir. Bu gruptaki hastalarda prognoz kötüdür. Nedeni belirlenemeyen sirozların %20-25 kadarının NAYKH'ye bağlı olduğu ve bu vakaların yaklaşık %10'unun kaybedildiği gösterilmiştir (50).

2.7.9.Tedavi

2.7.9.1.Diyet ve egzersiz

Tedavide öncelikle diyet ve egzersiz ön planda olmalıdır. Kilo verme ile genellikle karaciğerde olan yağ akışı azalır. Kilo verme, serum aspartat AST, ALT değerleri üzerinde anlamlı düşüş sağlar. Koçak ve arkadaşları ultrasonografide steatozis bulguları ve yüksek transaminazları olan ve üç ay süresince hipokalorik diyetle başlayan beş obez çocuğun ultrasonografide steatozis bulgularının iyileştiğini ve transaminaz düzeyelerinin normale döndüğünü bildirmişlerdir (51). Ancak hızlı kilo vermeden de kaçınılmalıdır, çünkü bu durum da kanda serbest yağ asitlerinin artışına ve karaciğerde yağlanmaya sebep olur. Haftada 1 kg aşmayan kilo kaybı ideal görünmektedir (52).

2.7.9.2.İlaçlar

NAYKH tedavisinde kullanılan ilaçları temel olarak 3 grupta ele alabiliriz:

- 1.Lipid düşürücü ajanlar
- 2.İnsülin duyarlılığını arttıran ajanlar
- 3.Hepatoprotektif ajanlar

Lipid düşürücü ajanlar

Gemfibrozil

Trigliserid yapımını azaltırken ÇDDL klirensini artırır. 600 mg/gün 1 ay kullanım sonrasında ALT değerlerinde anlamlı bir düşüş görülmüştür (53)

HMG CoA Redüktaz inhibitörleri

Biyopsi kontrollü çalışmalarda steatozu düzelttiği, nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozisde gerileme yaparken ALT'de ise minimal düşmeye yol açtığı gösterilmiştir (54).

İnsülin duyarlılığını arttıran ajanlar

Metformin

Glikozun hücre içine girişini kolaylaştırarak insülin direncini kırmaya yardımcı olur ve glikoz kullanımını artırır. Ayrıca serum lipid düzeylerini de düşürür (55)

Tiyazolidinedionlar

Peroksizom proliferator aktivatör reseptör-gama (PPAR-gamma) ligandı olarak etki eden ve yağ dokusunda insülin duyarlılığını arttıran ilaçlardır. Ayrıca leptin ve TNF-alfa'nın ekspresyonunu inhibe ederler. Bu grupta pioglitazon ve rosiglitazon kullanımdadır. Bu ilaçlarla ilgili olumlu çalışmalar bildirilmiştir (56,57).

Hepatoprotektif ajanlar

Ursodeoksikolik Asit (UDCA)

Yapılan bir çalışmada, karaciğer hücrelerini korumak için kullanılan ursodeoksikolik asit (UDCA) ve klofibratın terapötik etkileri karşılaştırılmıştır. 12 ay süreyle UDCA (15 mg/kg/gün) kullanan 24 erişkin hastada ALT, ALP, GGT düzeylerinde anlamlı bir düşme ve hepatik steatozisin histolojik derecesinde iyileşme saptanırken, klofibrat kullanan 16 hastada herhangi bir düzelme sağlanamadığı gösterilmiştir (58). Buna karşın, çocukluk çağındaki obezitenin tedavisinde kilo kaybına ek olarak UDCA verilmesinin yararlı olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (59)

Demirin azaltılması

Demir NASH patogenezinde oksidatif stres ve hepatik fibrozis üzerine rol oynar. Yapılan çalışmalarda flebotomi ile demirin azaltılması, yağlı karaciğer hastalığının gerilemesinde olumlu sonuçlara yol açtığı bulunmuştur (60)

Antioksidan tedavi

E vitamini

E vitamini önemli bir endojen antioksidan olup, oksidatif stresi azaltabilir. Bir pilot çalışmada, daha önce kilo kaybında zorluk yaşamış 8-14 yaşları arasında NAYKH'li 11 obez çocukta doğal bir antioksidan olan vitamin E'nin (α - tokoferol) 2-3 aylık süre ile (400- 1200 IU/gün) kullanılmış. ALT veya AST düzeylerini düşürmede etkili olduğu gösterilmiştir (61).

N-asetilsistein

Karaciğerde glutatyon düzeylerini artırır, organı oksidatif stresten korur. Biyopsi kontrollü bir çalışmada 3 ay süreyle 1000 mg/gün oral N-Asetilsistein kullanan hastalarda, enzimatik ve histolojik düzelme sağladığı bildirilmiştir (62).

2.8.ADİPOZ DOKU

2.8.1.Leptin

Son yıllarda leptinlerin de insülin direnci oluşumunda önemli bir mediatör olduğu konusunda çalışmalar sürmektedir. Leptin yağ hücreleri tarafından sentezlenen, iştahı baskılayan ve termogenezi arttıran, vücutta yağ dağılımını ve metabolizmasını etkileyen bir proteindir. Leptin vücut yağ oranı ile yakından ilişki göstermektedir. Leptin IRS-1(insülin responce substrat-1)'in tirozin fosforilasyonuna sebep olarak insülin direnci oluşturması bakımından önemlidir

(63). Konjenital leptin eksikliği olan kişilerde ciddi obezite ve karaciğer yağlanması saptanması, leptinin insanlardaki enerji dengesini sağlamadaki önemini göstermiştir (64).

2.8.2.Adiponektin

Adiponektin adipoz dokudan salgılanan potansiyel insülin sensitizasyonu özelliği olan sekretuar bir proteindir. İskelet kasında glukoz alımını artırarak insülin duyarlılığı sağlar. Bu etki karaciğerde yağ asidi oksidasyonunda artış glukoz üretiminde inhibisyonla devam eder. Glikoliz ve glikojen sentezi ise etkilenmez. Sonuç olarak adiponektin düzeyleri insülin rezistansında ve tip 2 diyabette düşük bulunur (65).

2.8.3.Ghreltin

Bir açlık uyarıcısı peptit olan ghreltin'in ; açlıkta ve hipoglisemide mide mukozasından salınımı artar. Özellikle karbonhidrat ile beslenmede salınımı azalır. Obezlerde ghreltin düzeyleri düşük olarak tespit edilmiş ve kilo kaybıyla normale döndüğü gösterilmiştir. Obezlerde ghreltin düşük bulunmasının nedeninin pozitif enerji dengesine adaptasyon ve leptin ile insülin salınımlarının artması olduğu düşünülmektedir (66).

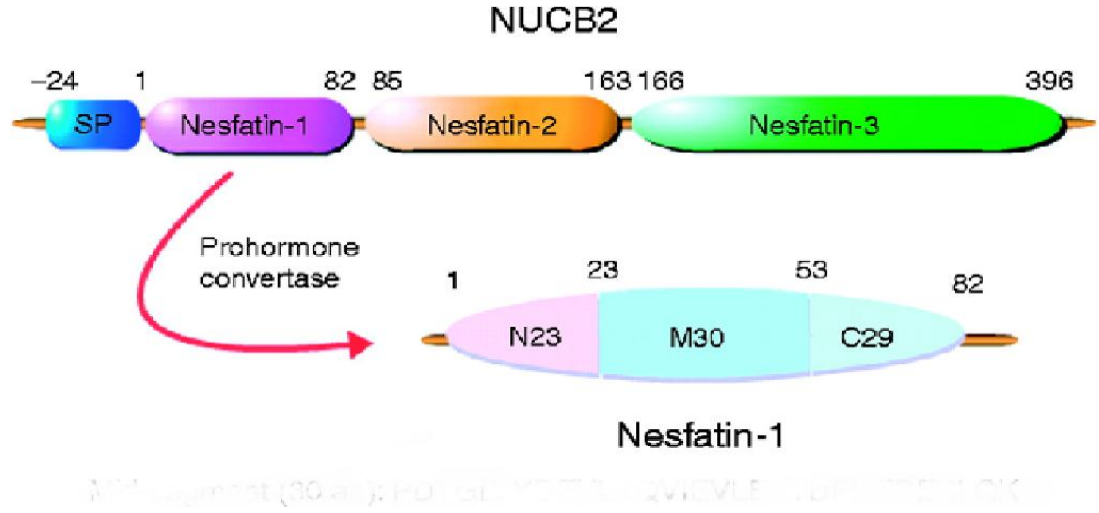
2.8.4.Nesfatin

2006 yılında ilk defa iştahı azaltan, besin alımını engelleyen ve eksikliğinde iştah artışına yol açan Nesfatin-1 peptiti tanımlanmıştır (11). Hipotalamus, enerji dengesinin korunması için önemli olmakla birlikte metabolik aktivitede de önemli rol oynamaktadır. Nesfatin-1; anoreksik nucleobindin-2 (NUCB2)-hipotalamik kaynaklı 82 aminoasitli bir peptid olup büyük ölçüde santral sinir sisteminde bulunmaktadır (**Şekil5**). Aynı zamanda adipoz doku, mide, pankreas, testis gibi periferik dokularda da bulunmaktadır. Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmada mide oksintik mukozasındaki Nesfatin-1 düzeylerinin beyin dokusu ile

karşılaştırıldığında 10 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (67). Santral sinir sisteminde Nesfatin-1, hipotalamik paraventricüler, supraoptik, arkuat, dorsomedial hipotalamik nükleusta, nukleus traktus solitaryusta ve lateral hipotalamik alanda bulunmaktadır. Belirtilen alanların tümü beslenme davranışı ve metabolizmada önemli role sahiptir. Nesfatin-1'in beslenme davranışı ve vücut ağırlığının fizyolojik düzenlenmesinde, gıda alımını ve peristaltizmi baskılayarak etkili olduğu gösterilmiştir (68,69). Nesfatin-1'in periferik uygulanması sıçanlarda anoreksiye neden olmuştur. Bu etki Nesfatin-1'in nukleus traktus solitaryustaki proopiyo-melanokortin, kokain ve amfetamin tarafından regüle edilen transkript nöronlara leptin-bağımsız mekanizma etkisi aracılığıyla olmaktadır. Ayrıca yapılan bir çalışmada da Nesfatin-1 infüzyonunun farelerde zaman ve doza bağımlı olarak kan şekerini insülin ve periferik etkileri üzerinden düşürdüğü yani anti-hiperglisemik etkisi olduğu da gösterilmiştir (70).

Nesfatin-1 üç yolla etki etmektedir. İlk olarak Gs proteini üzerinden cAMP aracılı olarak protein kinaz A aktivasyonu yapar. Bu yolla hipotalamik nöronlara etkir. Diğer bir yolla ATP bağımlı K kanalı aracılığı ile hücre içi hiperpolarizasyon yaratarak Nöropeptit Y (NPY) inhibisyonu yapar. Diğer yandan Gi-Gq proteinleri aracılığı ile Ca kanalları üzerinden etli göstermektedir.

Tsuchiya ve arkadaşlarının açlık Nesfatin-1 konsantrasyonlarının 43 obez olmayan erişkin bireyde VKİ ile negatif korele olduğunu göstermişlerdir. Aynı araştırmacılar açlık Nesfatin-1 konsantrasyonlarının yüksek VKİ olan 60 hastada anlamlı olarak düşük olduğunu göstermişlerdir (71). Yapılan bir çalışmada anoreksiya nervozalı hastalarda açlık plazma Nesfatin-1 konsantrasyonlarının kontrol grubundan anlamlı oranda düşük olduğu saptanmıştır. Bu durum anoreksiya nervozalı hastaların iştahlarının azalmaması; tam tersi azalan Nesfatin-1 seviyesi ile negatif korele olarak iştahlarının aslında artmış olması ile açıklanmıştır. Bu çalışmada aynı zamanda iştah arttırıcı hormon olarak da bilinen Ghrelin düzeyleri de yüksek bulunmuştur (72).



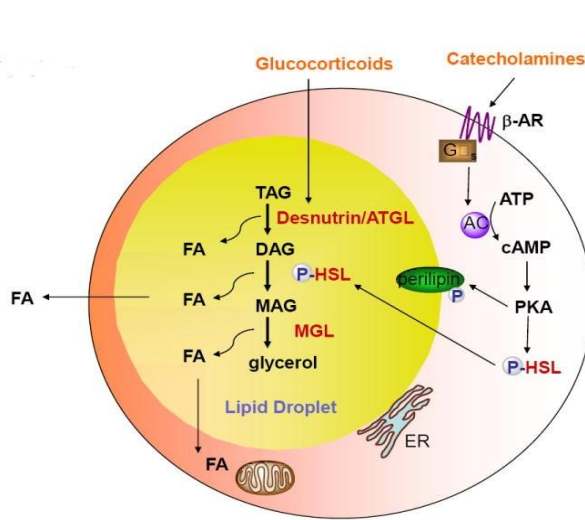
Şekil 5: Nesfatin-1'in Moleküler yapısı (73)

2.8.5.Desnutrin-ATGL

Son zamanlarda adipositlerden Triaçilgliserol (TAG) lipaz gibi salınan Desnutrin-ATGL molekülü tanımlanmıştır. Açlıkla artan glukagon ve glukokortikoidler ile Desnutrin-ATGL salınımı uyarılmaktadır (74). Bugüne kadar Desnutrin-ATGL'nin in-vitro olarak TAG hidrolizine neden olduğu ve kültür hücrelerinde de aşırı ekspresyonunun, serbest yağ asitleri ve gliserol salınımını arttırdığı gösterilmiştir. Ancak Desnutrin-ATGL' nin adipositlerde TAG depolaması üzerindeki etkisi henüz incelenmemiştir. Yapılan çalışmada deneysel olarak adenoviral Desnutrin-GFP (Green fluorescent protein) ile adipositler enfekte edilmiştir. Desnutrin -GFP' nin hem büyük hem de küçük yağ damlacıkları özellikle de sitoplazmada daha yoğun olarak lokalize olduğu gözlenmiştir (12). Desnutrin-ATGL' nin aşırı ekspresyonu hem bazal koşullarda hem de dibutiril cAMP ile uyarılan hücrelerde TAG içeriğinde önemli miktarda azalmaya neden olmuştur. Ayrıca bu bulgular ile nötral lipid depo hastalığı ve myopatileri açıklayabilecek Desnutrin-ATGL ile ilişkili mekanizma ve tedavi olanakları düşünülmüştür (13).

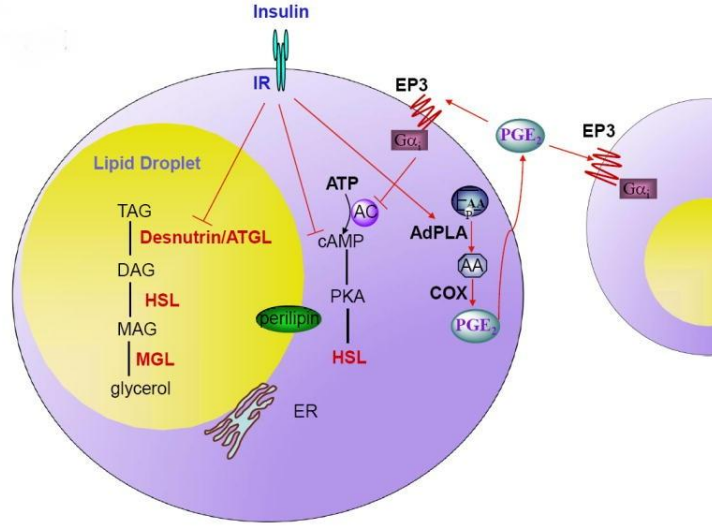
2004 yılında, üç laboratuvar birbirinden bağımsız olarak, Desnutrin, ATGL ve Fosfolipaz A2 olarak üç aynı maddeyi yani aslında yeni TAG lipazı tanımlamışlar. Bu durum lipolizin klasik modelinin yeniden ele alınmasına yol

açmıştır. Desnutrin -ATGL artık adipoz dokuda major TAG lipaz olarak kabul edilmekte ve TAG' ı, diaçil gliserol (DAG) ve yağ asidine hidrolize ettiği bilinmektedir. Ardından, DAG, monoaçilgliserolcerol (MAG) ve ikinci bir yağ asidi (YA) oluşturmak üzere Hormon sensitif lipaz (HSL) tarafından hidrolize edilir. MAG lipaz ile sonra MAG, gliserol ve üçüncü bir YA' ne hidrolize eder. Adipositlerde lipoliz güçlü bir şekilde hormonlar tarafından düzenlenir. Açlık durumunda, yükselmiş glukokortikoidler, desnutrin -ATGL transkripsiyonunu reseptör düzeyinde artırır. Ayrıca katekolaminler, G α s çiftli β -adrenerjik reseptörlerine bağlanarak, bir sinyal kaskadı oluşturur ve bu da cAMP düzeylerini artırır, böylece protein kinaz A (PKA)' yı etkinleştirir. PKA, HSL' yi hidrolize eder ve HSL' nin sitozolden, DAG' ı hidrolize ettiği lipid damlacığına translokasyonunu veya geçişini sağlar. PKA ayrıca lipazın yağ damlacığına daha fazla erişimini sağlamak için lipid damlacık ilişkili protein olan perilipini fosforile eder (şekil 6)(75-77).



Şekil 6: Desnutrin-ATGL'nin Açlıkta Yağ Dokusundaki Mekanizması (79)

Beslenme durumunda insülin adipositlerdeki reseptörüne bağlanır ve fosfodiesteraz 3B [PDE3B]'nin fosforilasyonu ve aktivasyonu ile sinyal olayını başlatır. Bu durum cAMP' yi azaltır ve sonuçta lipolizi inhibe eder (şekil 7). Beslenme durumunda, insülin ayrıca, muhtemelen FoxO1 yoluyla, desnutrin - ATGL ekspresyonu bastırır (78).



Şekil 7: Desnutrin-ATGL'nin Toklukta Yağ Dokusundaki Mekanizması (79)

Desnutrin-ATGL eksikliği olan farelerde multipl organlarda en çok da kalp de TAG birikimi gözlenmiştir. Desnutrin-ATGL eksikliği olan bu farelerin erken dönemde kalp yetmezliğinden öldükleri gözlenmiştir (77). Transgenik farelerin özellikle adipoz dokularındaki artmış desnutrin-ATGL, artmış lipolizde rol oynamaktadır. Bu durum beyaz adipoz dokuda YA oksidasyonunu arttırır. Buna bağlı olarak yüksek enerji tüketimi olur ve diyetle bağlı obeziteye karşı korunma sağlanır. İlginç bir şekilde, bu farelerdeki artmış lipolize rağmen, serum YA seviyeleri yükselmediği izlenmiştir (80).

Adipositlerde artan lipoliz insanda yağ asitlerinin kronik olarak yüksek düzeyde olmasına yol açmaktadır. Bu durum insülin direnci gibi metabolik yan etkiler ile ilişkilidir. İnhibe edilmiş lipoliz ; daha düşük serum yağ asitlerine neden olur. Bu nedenle, adipositlerde lipolizin kısmi aktivasyonu daha umut verici bir tedavi yaklaşımı olabilir.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.ÇALIŞMA GRUPLARININ OLUŞTURULMASI

Araştırmanın etik izni Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden alınmıştır.

Çalışmaya alınan tüm olguların cinsiyet ve yaşları kaydedildi. Ağırlık ve boyları ölçüldü. VKİ = ağırlık (kg) / boy (m²) formülü ile hesaplandı.

Hasta Grubu: 2011-2012 yılları arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi , Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine kilo fazlalığı şikayetiyle başvuran ve 2000 CDC (Centers for Disease Control and Prevention) verilerine göre VKİ ≥ 95 persantil olan obez hastalar arasından seçilmiştir.

Kontrol Grubu:2011-2012 yılları arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi , Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran VKİ<50 persantil olan obez olmayan çocuklar arasından seçilmiştir.

3.1.1.Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- 1-Vücut kitle indeksi (VKİ)' nin yaşa göre %95 persantilin üzerinde olması
- 2-Karaciğerde yağlanmaya neden olacak hepatit, Wilson hastalığı vb hastalıkların olmaması
- 3-Karaciğer yağlanması nedeniyle ilaç kullanmıyor olması

3.1.2.Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

- 1-Karaciğerde yağlanmaya neden olacak hepatit, Wilson hastalığı vb hastalıkların varolması
- 2-Karaciğer yağlanması nedeniyle ilaç kullanıyor olması
- 3-Karaciğerde yağlanmaya yol açabilecek ilaç kullanımı (kortikosteroid, anabolizanlar, seks steroidler vb)
- 4-Hormonal bozukluk varlığı (Cushing hastalığı vb)

3.2. LABORATUAR YÖNTEMLERİ

Olgulardan açlıkta 4 ml kan alınarak aprotininli tüplerde serumları santrifüj ile ayrıldı ve ölçümleri yapılana kadar -80 °C’de saklandı. Nesfatin-1(ng/ml); Phoenix pharmaceuticals inc (1-82) Human ELİSA kiti ile ve Desnutrin-ATGL (mIU/ml) ; Cusabio Human Adipose Trigylceride- Lipase (ATGL) ELİSA kiti ile çalışıldı.

Hasta grubunda açlık kan şekeri; Hekzokinaz ile enzimatik etkileşim referans prensibine göre, insülin; electrochemiluminescence immunoassay yöntemi ile, ALT; L-Alanin ile 2-oksoglutarat reaksiyonundaki katalizör prensibine göre, AST; L-Aspartat ile 2-oksoglutarat reaksiyonundaki katalizör prensibi ile, DDL; Friedwald formülüne, Triglicerit ise enzimatik-kalorimetrik gliserol 3 fosfat oksidaz-peroksidaz metoduna göre çalışıldı.

İnsülin direnci, Homeostasis Model Assesment (HOMA) yöntemi kullanılarak hesaplandı. Hesaplama açlık plazma glukozu (mg/dl) x açlık insülin seviyesi (µU/ml) /405 formülü kullanıldı. Bu değerin 2,5 ve üzerinde olması insülin direnci açısından anlamlı kabul edildi.

Hastaların hepatobiliyer ultrasonografisi Afyon Kocatepe Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Radyoloji kliniğinde yapıldı. Ultrasonografide Toshiba Aplio MX SSA-780 A modeli cihaz ve PVT-375 BT probu kullanıldı. Yağlanma derecesinde aşağıdaki kriterler esas alındı.

Grade 1 : Hepatik ekojenitede minimal diffüz artış,intrahepatik damarların kenarları ve diyafram normalde olduğu gibi görülebiliyor.

Grade 2: Hepatik ekojenitede orta düzeyde artış, intrahepatik damarların kenarları ve diyafram çok iyi görülemiyor.

Grade 3: Hepatik ekojenitede belirgin artış, karaciğer sağ lobunun posterior segmentine sesin penetre olamaması veya hepatik damarların görülememesi.

Çalışmada ultrasonografide yağlanması olmayan hastalar grade 0 yağlanma olarak tanımlanmıştır.

3.3.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken , istatistiksel analizler için SPSS 15 (Statistical Package For Social Science) paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken Student T test, Mann Whitney U, Kruskal Wallis, KiKare, ANOVA , pearson korelasyon testleri kullanıldı. $p<0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

Çalışmaya 55 (%61,1) obez, 35 (%38,9) obez olmayan toplam 90 olgu dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan toplam olguların 50'si (%55,5) erkek, 40'ı (%45,5) kızdı. VKİ $\geq$ 95 persantil olan obez grubunun 19'u (%34,5) kız, 36'sı (%65,5) erkekti. VKİ<50 persantil olan kontrol grubunun 21'i (%60) kız, 14'ü (%40) erkekti.

Obez grubunun ortalama yaşı $12,88 \pm 2,63$ iken, kontrol grubunun ortalama yaşı $12,07 \pm 2,34$ idi. Gruplar arasında yaş ortalaması olarak anlamlı fark yoktu. Çalışmaya katılan tüm vakaların yaş dağılımları tablo II'de sunulmuştur.

Tablo II: Vakaların Yaş Dağılımları

	Obez (n=55)	Kontrol (n=35)	Toplam (n=90)	p
Yaş (ort $\pm$ss)	12,88 $\pm$ 2,63	12,07 $\pm$ 2,34	12,57 $\pm$ 2,54	0,144

Çalışmamızda 55 obez çocuk hastanın 31'inde (%56,3) NAYKH saptandı. Obez olan grupta ; 19 kız hastanın 7' sinde (%36,8) ve 36 erkek hastanın 24'ünde (% 66,7) NAYKH saptandı. Erkek obez olgularda NAYKH saptanma oranı kızlara göre istatistiksel anlamda yüksek bulundu (p=0,034).

Tablo III: Obez Hastalarda NAYKH'nin Cinsiyetlere Göre Dağılımı

NAYKH	OBEZ HASTALAR (n=55)		
	Kız (n=19)	Erkek (n=36)	p
VAR	7 (%36,8)	24 (% 66,7)	0,034
YOK	12 (%63,2)	12 (%33,3)	

Tablo IV : AKŞ, İnsülin ve HOMA Değerlerinin KC Yağlanmasına Göre Dağılımı

USG	n=55	İnsülin	p	AKŞ	p	HOMA	p
Grade 0	24	18,15 ± 12,02	0,001	85,8 ± 7,4	* 0,036 **0,014	3,93 ± 3,02	0,001
Grade 1	17	19,49 ± 11,63		91,8 ± 10,2		4,43 ± 2,76	
Grade 2	8	25,31 ± 6,52		89,4 ± 7,0		5,54 ± 1,44	
Grade 3	6	76,38 ± 21,9		96,1 ± 11,7		18,4 ± 6,49	

USG ile farklı yağlanma dereceleri saptanan obez hasta gruplarının her birinin birbirleri ile açlık insülin değerleri karşılaştırıldığında birbirleri arasında istatistiksel anlamda da fark saptandı (p=0,001). Karaciğer yağlanması düzeyi arttıkça açlık insülin değerlerinin de birlikte artış gösterdiği gözlemlendi.

USG ile farklı yağlanma dereceleri saptanan obez hasta gruplarının her birinin birbirleri ile AKŞ değerleri karşılaştırıldığında grade 1 ve grade 3 yağlanması olan grubun AKŞ değerleri, karaciğerinde yağlanma saptanmayan gruptan yüksek bulundu. Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı. Sırasıyla (*p=0,036),(**p=0,014).

Hasta gruplarının HOMA indeksleri karşılaştırıldığında, karaciğer yağlanmasının derecesi arttıkça HOMA indeksinin de arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0,001).

TabloV: TG ve DDL Değerlerinin Karaciğer Yağlanma Derecesine Göre Dağılımı

USG	n=55	TG	p	DDL	p
Grade 0	24	94,29 ± 43,94	*0,001 **0,034 ***0,03	97,66 ± 35,72	0,631
Grade 1	17	128,24 ± 59,5		100,44± 33,44	
Grade 2	8	206,00 ± 101,4		106,31± 13,83	
Grade 3	6	175,67 ± 79,9		116,16± 32,80	

Çalışmamızdaki obez hastaların kan TG değerleri karaciğer yağlanması ve derecesi ile beraber artış göstermektedir. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırma yapıldığında grade 0 ve 2 ; grade 0 ve 3; grade 1 ve 2 arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Sırasıyla (*p=0,001),(**p=0,034),(**p=0,03).

USG ile farklı yağlanma dereceleri saptanan obez hasta gruplarının her birinin DDL değerleri karşılaştırıldığında, yağlanma derecesi arttıkça DDL değerlerinin de arttığı gözlemlendi. Ancak birbirleri arasında istatistiksel anlamda fark saptanmadı (p= 0,631).

Tablo VI : Obezlerde ALT ve AST Değerlerinin Karaciğer Yağlanma Derecesine Göre Dağılımı

	Grade 0 n=24	Grade 1 n=17	Grade 2 n=8	Grade 3 n=6	p
AST(ort±ss)	24,5 ± 4,6	35,7 ± 25,6	39,4 ± 13,3	38,2 ± 21,9	0,023
ALT(ort±ss)	19,48 ± 7,9	50,66 ± 74,3	55,95 ± 24,4	47,98 ± 31,7	0,001
AST/ALT(ort±ss)	1,32 ± 0,34	0,95 ± 0,34			0,001

Obez hastalarda karaciğer yağlanması derecesine göre AST veALT değerleri karşılaştırıldığında grade 0,1 ve 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup yağlanma derecesi ile birlikte AST ve ALT’ nin beraber artış gösterdiği bulundu. Sırası ile (p=0,023), (p=0,001).

VKI≥95 p olan 55 obez çocuğun karaciğerinde USG ile NAYKH saptanıp saptanmaması ile AST/ALT değerleri karşılaştırıldığında NAYKH saptanan hastalarda bu oranın <1 olduğu ve NAYKH saptanmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu bulundu (p=0,001).

Tablo VII : Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Nesfatin-1 ve Desnutrin Dağılımı

	n	Obez olgular (VKİ ≥ 95)	Kontrol grubu (VKİ < 50)	p
Nesfatin(ort$\pm$ss)	55	0,32 $\pm$ 0,28	0,32 $\pm$ 0,20	0,426
Desnutrin(ort$\pm$ss)	35	67,3 $\pm$ 63,7	51,5 $\pm$ 54,9	0,241

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların VKİ persantil değerlerine göre 95 persantilin üzerinde olan obez adolesanlar ile 50 persantilin altında olan normal kilolu adolesan çocukların nesfatin-1 düzeyleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,426$).

Çalışmaya dahil edilen tüm olgularda obez olanlar ve normal kiloda olan çocukların desnutrin-ATGL düzeyleri karşılaştırıldığında; obez olanların desnutrin-ATGL düzeyi normal kiloda olanlara göre yüksek bulundu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,241$).

Tablo VIII: Obez Hastalarda ve Kontrol Grubunda Cinsiyete Göre Nesfatin ve Desnutrin Değerlerinin Dağılımı

	Obez Olgular (VKİ ≥ 95)			Kontrol Grubu (VKİ < 50)		
	Kız (n=19)	Erkek (n=36)	p	Kız (n=21)	Erkek (n=14)	P
Nesfatin (ort $\pm$ ss)	0,30 $\pm$ 0,18	0,34 $\pm$ 0,33	0,958	0,32 $\pm$ 0,21	0,30 $\pm$ 0,18	0,946
Desnutrin (ort $\pm$ ss)	72,00 $\pm$ 68,35	60,22 $\pm$ 56,90	0,757	59,38 $\pm$ 62,26	57,35 $\pm$ 65,14	0,927

Obez olan hasta grubunun Nesfatin-1 ve Desnutrin-ATGL düzeylerinin cinsiyetlere göre dağılımları incelendiğinde her iki cinsiyet arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. sırasıyla ($p=0,958$),($p=0,757$).

Kontrol grubunun nesfatin ve desnutrin-ATGL düzeylerinin cinsiyetlere göre dağılımları incelendiğinde her iki cinsiyet arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,946$), ($p=0,927$)

Tablo IX: Obezlerde Nesfatin ve Desnutrin Değerlerinin Karaciğer Yağlanma Derecesine Göre Dağılımı

	Grade 0 n=24	Grade 1 n=17	Grade 2 n=8	Grade 3 n=6	p
Nesfatin(ort±ss)	0,29 ± 0,25	0,31 ± 0,17	0,52 ± 0,56	0,27 ± 0,15	0,764
Desnutrin(ort±ss)	61,7 ± 61,2	67,8 ± 68,6	62,1 ± 51,4	67,3 ± 60,5	0,994

Obez hastalarda karaciğer yağlanması ve derecesi ile Nesfatin-1 düzeylerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p=0,764$).

Obez hastalarda karaciğer yağlanması ve derecesi ile desnutrin-ATGL düzeylerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p=0,994$).

VKİ $\geq$ 95 p olan 55 obez çocuğun karaciğerinde USG ile yağlanma saptanıp saptanmaması ile nesfatin düzeyleri karşılaştırıldığında NAYKH saptanan hastalarda nesfatin düzeyi yüksek bulunmakla beraber; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,445$).

Çalışmaya katılan obez çocukların NAYKH saptanan grupta ölçülen desnutrin-ATGL düzeyleri NAYKH saptanmayan gruba göre daha yüksekti. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,892$).

Tablo X : Hastaların İnsülin Direncine Göre Nesfatin ve Desnutrin Değerlerinin Dağılımı

İnsülin Direnci	VAR (n=37)	YOK (n=53)	p
Nesfatin (ort±ss)	0,23 ± 0,12	69,1 ± 64,7	0,017
Desnutrin (ort±ss)	0,38 ± 0,30	57,1 ± 58,6	0,728

Çalışmamıza katılan tüm adolesan çocuklarda insülin direnci olanlar ve olmayanlar nesfatin değerleri ile karşılaştırıldığında insülin direnci gösteren grubun nesfatin değerlerinin, insülin direnci göstermeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır(p=0,017). İnsülin direnci olanlar ve olmayanlar desnutrin-ATGL değerleri ile karşılaştırıldığında insülin direnci gösteren grubun desnutrin-ATGL değerlerinin, insülin direnci göstermeyen gruba göre yüksek olduğu gözlemlendi ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,728).

Tablo XI : Nesfatin-1 ve Desnutrin değerlerinin AKŞ,İnsülin,HOMA ile korelasyonu

	Nesfatin		Desnutrin	
	r	p	r	p
AKŞ	0,137	0,318	0,073	0,597
İnsülin	0,048	0,726	0,032	0,818
HOMA	0,048	0,720	0,047	0,733

Olguların nesfatin ve desnutrin değerlerinin; AKŞ, İnsülin ve HOMA değerleri ile ilişkisine bakıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmedi.

V.TARTIşMA

NAYKH sıklığı tüm dünyada, diyet alışkanlıklarının değışmesi ve sedanter yaşam ile birlikte belirgin bir artış göstermektedir. Kesin tanısı biyopsi ile koyulabilen bir hastalık olduğu için gerçek prevalansı bilinmemektedir. Bu nedenle bu alandaki çalışmaların büyük çoğunluğu, karaciğer hastalığının diğer nedenlerinin dışlanması ile serum aminotransferaz yükseklikleri ve radyolojik bulgular ile yapılmıştır. Franzese ve arkadaşları yaşları 4,5 ile 16 arasında değışen 75 obez çocuktan %25'inde karaciğer enzimlerinde artma ve %52'sinde de ultrasonografide karaciğerde yağlanma saptamıştır (81). Arslan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaşları 4 ile 18 arasında değışen 322 obez hastada USG ile %11,8 sıklığında NAYKH saptanmıştır (7). Bizim çalışmamızda 55 obez çocuk hastanın 31'inde (%56,3) USG ile değışen derecelerde karaciğer yağlanması tespit ettik. Çalışmamızda elde ettiğimiz bu diğer çalışmalara göre yüksek oranın, bölgenin yoğun karbonhidrat içerikli besin tüketimine sekonder obeziteden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Arslan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obez çocuklarda NAYKH sıklığı ile cinsiyet arasındaki ilişki değerlendirilmiş; bu oran kızlarda %9,3 erkeklerde %15,1 olarak bulunmuştur. Ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (7). Yine Ayonrinde ve arkadaşlarının yaptığı 1170 adolosa çocukta USG ile NAYKH saptadıkları çalışmada kızlarda %16,3 erkeklerde %10,1 olmak üzere anlamlı bir fark saptamışlardır. Ayrıca bu çalışmada santral obezitenin kızlarda daha sık görülmesinin bu istatistiksel orana neden olabileceği kanısına varılmıştır (82). Ancak NHANES III geniş çaplı bir çalışmasında 12.454 erişkin NAYKH hastasında erkek predominansı saptamışlardır (6). Bizim çalışmamızda obez olan grupta ; 19 kız hastanın 7'inde (%36,80) ve 36 erkek hastanın 24'ünde (% 66,7) NAYKH saptadık. Çalışmamızda biz de bu cinsiyet ve NAYKH ilişkisi istatistiksel olarak da anlamlı bulmuş olup belirgin erkek predominansı saptadık (p=0,034).

USG ile farklı yağlanma dereceleri saptanan obez hasta gruplarının her birinin birbirleri ile AKŞ değerleri karşılaştırıldığında grade 1 ve grade 3 yağlanması olan grubun karaciğerinde yağlanma saptanmayan gruba göre AKŞ değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Sırasıyla ($p=0,036$),($p=0,014$).

Çalışmamıza katılan 55 obez karaciğer yağlanması olup olmaması ile açlık insülin düzeyleri karşılaştırıldığında NAYKH saptanan grupta saptanmayan gruba göre insülin düzeyleri daha yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$). USG ile farklı yağlanma dereceleri saptanan obez hasta gruplarının her birinin birbirleri ile açlık insülin değerleri karşılaştırıldığında da birbirleri arasında istatistiksel anlamda da fark saptandı ($p=0,001$). Karaciğer yağlanması düzeyi arttıkça açlık insülin değerlerinin de birlikte artış gösterdiği görüldü. Bizim elde ettiğimiz bu sonuçlar, Bugianesi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da belirtildiği gibi karaciğer yağlanmasında önemli bir rolü olan yüksek insülin düzeylerinin ve neden olduğu metabolik sorunların ilişkisini ortaya koyan çalışmayla aynı paralelde idi (31).

Marchesini ve arkadaşları, glukoz klemp ve HOMA tekniklerini kullanarak VKİ, vücut yağ dağılımı ve glukoz toleransına bakılmaksızın NAYKH varlığıyla en yakın ilişkili laboratuvar bulgunun insülin direnci olduğunu göstermişlerdir (9). Yine Marchesini ve arkadaşlarının 304 adet diyabeti olmayan NAYKH tanılı olgu üzerinde başka bir çalışmada, HOMA ile ölçülen insülin direnci metabolik sendromla anlamlı derecede ilişkili bulmuşlardır. 164 olguya karaciğer biyopsisi yapılan bu çalışmada NAYKH saptananların % 88'inde ve basit karaciğer yağlanması olanların % 53'ünde metabolik sendrom saptanmıştır (83). Angelico ve arkadaşlarının NAYKH olan 308 erişkin üzerinde yaptığı bir çalışmada HOMA değerinin , NAYKH derecesi arttıkça paralel olarak arttığını göstermişlerdir (84). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde USG ile farklı yağlanma dereceleri saptanan obez hasta gruplarının her birinin birbirleri ile HOMA değerleri karşılaştırıldığında karaciğer yağlanması düzeyi arttıkça HOMA değerlerinin de

birlikte artış gösterdiği ve bu artışın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu gözlemlendi ($p=0,001$).

Birgül ve arkadaşları yaşları 4 ile 18 arasında olan 161 obez çocuk üzerinde yaptığı bir çalışmada hepatosteatoz saptananlarda TG değerlerinde belirgin yükseklik saptamışlardır (85). Çalışmamızdaki obez hastaların kan TG değerleri karaciğer yağlanması ve derecesi ile beraber olarak artış gösterdiği gözlemlendi. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırma yapıldığında grade 0 ve 2 ; grade 0 ve 3; grade 1 ve 2 arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Sırasıyla ($p=0,001$), ($p=0,034$), ($p=0,03$). Grade 3 karaciğer yağlanması saptanan grubun, grade 2 yağlanması olan gruba göre TG değerinin düşüklüğü, grade 3 yağlanması olan gruptaki hasta sayısının azlığına bağlı olabileceği düşünüldü.

USG ile farklı yağlanma dereceleri saptanan obez hasta gruplarının her birinin DDL değerleri karşılaştırıldığında yağlanma derecesi arttıkça DDL değerlerinin de arttığı gözlemlendi. Ancak birbirleri arasında istatistiksel anlamda da fark saptanmadı ($p= 0,631$).

Tazawa ve arkadaşları 310 okul çocuğunda yaptıkları bir çalışmada ALT değerlerinin, NAYKH hastalığının taranmasında yararlı olduğunu, obezitenin yüksek ALT değeri görülme olasılığını arttırdığı gösterilmiştir (86). Çalışmamızda Obez hastalarda karaciğer yağlanması derecesine göre ALT ve AST değerleri karşılaştırıldığında grade 0,1 ve 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Sırası ile ($p=0,001$), ($p=0,023$). ALT ve AST değerinin hepatosit hasarının bir göstergesi olduğu bilinmekle beraber NAYKH tanısı koymada ve derecesini belirlemedeki yeri oldukça sınırlıdır. Bizim çalışmamızda da grade 3 ile diğer gruplar arasında ALT ve AST düzeyleri bakıldığında istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır. Bunun grade 3 yağlanması olan gruptaki hasta sayısının azlığına da bağlı olabileceği düşünülmüştür.

NAYKH hastalarının AST / ALT oranları genellikle 1'den küçük olurken; alkolik nedenli hepatitlerde bu oran genellikle 1'den büyüktür (43,87) .Bizim

Çalışmamızda da 55 obez olguda NAYKH saptanan ve saptanmayan olgular, AST/ALT oranı açısından karşılaştırıldığında NAYKH saptanan hastalarda bu oranın 1'den küçük olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu bulundu ($p=0,001$).

Tsuchiya ve arkadaşlarının açlık Nesfatin-1 konsantrasyonlarının 43 obez olmayan erişkin bireyde VKİ ile negatif korele olduğunu göstermişlerdir. Aynı araştırmacılar açlık Nesfatin-1 konsantrasyonlarının yüksek VKİ olan 60 erişkin hastada anlamlı olarak düşük olduğunu göstermişlerdir (71). Türkiye'de Başar ve arkadaşlarının yaptığı erişkin popülasyonda USG ile NAYKH tanısı konan 30 hasta ve 40 sağlıklı kontrol grubunda Nesfatin-1 düzeylerini çalışdıklarında NAYKH olan grupta Nesfatin-1 düzeyini, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Ayrıca çalışmalarında açlık Nesfatin-1 değerinin; AKŞ ve İnsülin direnci ile negatif korelasyon gösterdiği saptamışlardır (88). Yaptığımız çalışmada obez hasta grubunun açlık Nesfatin-1 değerleri ile kontrol grubunun Nesfatin-1 değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,426$). Aynı zamanda çalışmamıza katılan VKİ ≥ 95 p olan obez hastalarda cinsiyetlere göre açlık Nesfatin-1 düzeyleri karşılaştırıldı ve her iki cinsiyet arasında da anlamlı fark saptanmadı ($p=0,958$). Aynı şekilde kontrol grubunu oluşturan olgularda da açlık Nesfatin-1 düzeyleri cinsiyetler arasında karşılaştırıldığında istatistiksel anlamda bir fark saptanmadı ($p=0,946$).

Obez olan hasta grubunda Nesfatin-1 düzeylerini karaciğer yağlanması derecesi ile karşılaştırdığımızda Nesfatin-1 düzeylerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p=0,764$). Olguların nesfatin ve desnutrin değerlerinin; AKŞ, İnsülin ve HOMA değerleri ilişkisine bakıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmedi. Çalışmamızda elde ettiğimiz bu sonuç Başar ve arkadaşlarının erişkin NAYKH hastaları ve kontrol grupları üzerinde yaptığı çalışmadan farklıdır. Bu farklılığın nedeninin bizim çalışmamızdaki yaş grubunun farklılığından olabileceği gibi ; Nesfatin-1'in birincil olarak iştahı regüle eden hormon olup karaciğer yağlanmasında doğrudan etkisinin olmadığından kaynaklanabileceğini düşündük.

Çalışmamıza katılan tüm adolesanlarda Nesfatin-1 değerleri insülin direnci olanlar ve olmayanlar ile karşılaştırıldığında insülin direnci gösteren grubun Nesfatin-1 değerlerinin, insülin direnci göstermeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır ($p=0,017$). Burada elde ettiğimiz sonuç Başar ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzerdi. Bunu da düşük Nesfatin-1 düzeylerinin bireylerde iştah artışını doğrudan tetikleyerek, obezitenin ve insülin direncinin zemini oluşturduğunu bize düşündürmektedir. Ancak bu iştah artışının karaciğer yağlanmasındaki birincil rolü olup olmadığı anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Ahmadian ve arkadaşları farelerin özellikle adipoz dokularındaki artmış desnutrin -ATGL düzeylerinin yağ dokusunda YA oksidasyonunu arttırdığını ve diyetle bağlı obeziteye karşı korucu bir anahtar rol olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca ilginç bir biçimde bu sürecin serum serbest YA konsantrasyonu ve ektopik TAG depolanmasını da arttırmadığını belirtmişlerdir (89) Ancak insanlarda desnutrin-ATGL' nin adipoz dokudaki mekanizması henüz tam olarak açıklanmamıştır. Bizim çalışmamızda obez çocuklar ile normal kilolu çocukların Desnutrin-ATGL düzeyleri karşılaştırıldığında obezlerin Desnutrin-ATGL düzeyi zayıfların Desnutrin-ATGL düzeyine göre yüksek olduğu bulundu. Çalışmaya katılan obez adolesanların NAYKH saptanan grupta ölçülen Desnutrin-ATGL düzeyleri, NAYKH saptanmayan gruba göre de yüksek bulunmuştur. Ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,241$). Obez olan ve karaciğer yağlanması olan grupta Desnutrin-ATGL yüksekliğinin, bu çocuklardaki yağ dokusu fazlalığı ve buna paralel olarak zayıf olan gruba göre daha yüksek miktarda Desnutrin-ATGL eksprese edilmesine bağlı olabileceği düşünüldü.

Çalışmamıza katılan olgularda Desnutrin-ATGL değerleri insülin direnci olanlar ve olmayanlar ile karşılaştırıldı. İnsülin direnci gösteren grubun Desnutrin-ATGL değerlerinin, insülin direnci göstermeyen gruba göre yüksek olduğu gözlemlendi. Saptanan bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,728$). TG ile beraber ve kanda dolaşan serbest yağ asidi miktarlarındaki olası

yüksekliklerin Obez hastalarda, IRS reseptör düzeyinde insülin direncinin mekanizmasında sorumu olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bu mekanizmanın tam olarak açıklığa kavuşabilmesi için daha çok sayıda insan çalışmaları yapılmalıdır.

Çalışmamız göstermiştir ki; Obezite ve yol açtığı metabolik komplikasyonların temelinde insülin direnci yatmaktadır. Her geçen gün bir yenisi keşfedilen ve önemi artan adipokinlerin bu sürecin gelişimindeki rolünün aydınlatılması için de daha fazla sayıda ve geniş çaplı insan çalışmalarına ihtiyaç vardır.

VI. SONUÇLAR

Çalışmamızda erkek obez olgularda NAYKH saptanma oranı, erişkin yaşlardaki literatür bilgileri ile benzer biçimde kızlara göre istatistiksel anlamda yüksek bulunmuştur.

USG ile farklı yağlanma dereceleri ile beraber artış gösteren AKŞ değerleri, obez hastalarda insülin direncinin bir göstergesi olarak yorumlanmıştır. USG ile farklı yağlanma dereceleri saptanan obez hasta gruplarının her birinin birbirleri ile açlık insülin değerleri karşılaştırıldığında karaciğer yağlanması düzeyi arttıkça açlık insülin değerlerinde de artış göstermesi bu yorumumuzu desteklemektedir. Beklendiği gibi karaciğer yağlanması düzeyi arttıkça HOMA değerlerinin de birlikte artış gösterdiği ve bu artışın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu gözlemlendi. Bu değerler ile karaciğer yağlanmasında insülin direncinin birincil rol oynadığını literatür ile uyumlu olarak bizde çalışmamızda gösterdik.

Obez hastaların kan TG değerlerinin karaciğer yağlanması ve derecesi ile beraber olarak artış göstermesi, beslenme ile olan direk ilişkisine , obezlerdeki fazla yağ dokusuna ve buradaki TG döngüsüne bağlanmıştır.

NAYKH' de AST ve ALT değerleri yüksek bulunabilmektedir. Kesin olarak yağlanmanın göstergesi olmamakla beraber , obez hastalarda karaciğer yağlanması derecesine göre AST ve ALT değerleri karşılaştırıldığında grade 0,1 ve 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup yağlanma derecesi ile birlikte AST ve ALT' nin beraber artış gösterdiği bulundu.

Alkolik olmayan karaciğer hastalığını diğer nedenlerden ayırmada kullanılan bir parametre olan AST/ALT oranının, bizim çalışmamızda da NAYKH saptanan olgularda 1'den küçük olduğu ve bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olarak kontrol grubundan düşük olduğu bulundu.

Obez hasta grubunun açlık Nesfatin-1 değerleri ile kontrol grubunun Nesfatin-1 değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmaması bize yöre halkının beslenme geleneklerinin bu çocuklardaki obezite ve NAYKH etyolojisinde daha öncelikli bir rol oynadığını düşündürdü. Ancak gene de Nesfatin-1' in pediatrik yaş grubundaki obezitedeki ve karaciğer yağlanmasındaki olası rolü için daha fazla ve geniş çaplı çalışmalar yapılmalıdır.

Çalışmamıza katılan hastalarda Nesfatin-1 değerleri insülin direnci olanlar ve olmayanlar ile karşılaştırıldığında insülin direnci gösteren grubun Nesfatin-1 değerlerinin, insülin direnci göstermeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olması, düşük Nesfatin-1 düzeylerinin bireylerde iştah artışını doğrudan tetikleyerek, obezitenin ve insülin direncinin zemini oluşturduğunu bize düşündürmektedir. Ancak bu iştah artışının karaciğer yağlanmasındaki birincil rolü olup olmadığı anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Obezlerde, NAYKH olanlarda ve insülin direnci gösterenlerde Desnutrin-ATGL düzeyinin normal kilolu çocuklara göre yüksek bulunması, bu çocuklardaki yağ dokusu fazlalığı ve buna paralel olarak zayıf olan gruba göre daha yüksek miktarda Desnutrin-ATGL eksprese edilmesine bağlı olabileceğı ve bununda insülin direncinin tetikleyebileceğı düşünüldü.

VII.ÖZET

Çocukluk döneminde toplum sağlığı sorunu olmaya başlayan obezite , birçok metabolik komplikasyona zemin hazırlamaktadır. Obezitenin ve yağlı karaciğer hastalığının önlenmesinin erişkin yaşlarda da sağlıklı bir yaşamın temelleri açısından son derece önem taşıdığı bilinmektedir.

Bu çalışmada Afyonkarahisar bölgesinde kilo alma şikayeti ile başvuran çocukların kanlarında; beslenme davranışı üzerinde etkileri yeni keşfedilmiş olan Nesfatin-1 ve yağ dokusunda önemli metabolik etkileri olan Desnutrin-ATGL moleküllerini çalıştık.

Çalışmamıza VKİ ≥ 95 persantil olan 55 obez ve VKİ < 50 persantil olan 45 çocuk olgu dahil edildi. VKİ ≥ 95 persantil olan hasta grubunun 19'u (%34,5) kız, 36'sı (%65,5) erkekti. VKİ < 50 persantil olan kontrol grubunun 21'i (%60) kız, 14'ü (%40) erkekti. Olguların AKŞ, açlık insülin, AST, ALT ve TG değerleri biyokimyasal olarak ve Nesfatin-1 ile Desnutrin-ATGL düzeyleri ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Obez hastalara hepatobiliyer USG ile karaciğer yağlanması ve dereceleri belirlendi.

Çalışmada 55 obez çocuk hastanın 31'inde (%56,3) USG ile değişen derecelerde karaciğer yağlanması tespit edildi. Erkek obez olgularda NAYKH saptanma oranı kızlara göre istatistiksel anlamda yüksek bulundu. USG ile yağlanma dereceleri arttıkça, açlık insülin ve HOMA değerlerinin birlikte artış gösterdiği ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.

Obez hastaların TG değerlerinin karaciğer yağlanması ve derecesi ile paralel olarak artış gösterdiği gözlemlendi. Karaciğer yağlanması derecesine göre ALT ve AST değerleri karşılaştırıldığında grade 0, 1 ve 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. NAYKH saptanan ve saptanmayan olgular, AST/ALT oranı açısından karşılaştırıldığında NAYKH saptanan hastalarda bu oranın 1'den

küçük olduğu ve bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olarak kontrol grubundan düşük olduğu bulundu.

Obez çocuklarda insülin direnci olanlar ve olmayanlar Nesfatin-1 değerleri ile karşılaştırıldığında insülin direnci gösteren grubun Nesfatin-1 değerlerinin, insülin direnci göstermeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptandı. Desnutrin-ATGL düzeyleri obez olanlarda ve NAYKH saptanalarında kontrol gruplarına göre yüksek bulundu.

Sonuç olarak dünyada görülme sıklığı gittikçe artan obezite ile mücadelede kullanılan mevcut yöntemlerin etkinliğinin halen yetersiz olması nedeniyle, yeni ve güvenli tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Nesfatin-1 ve desnutrin-ATGL ile ilgili yapılan sınırlı sayıdaki hayvan deneyleri, bunların ilaç olarak uygulanmasının kilo kaybına neden olabileceği görüşünü desteklemekte ve obezite tedavisi için umut verici niteliktedir. Bizim çalışmamızda obez çocuklar ile kontrol grupları arasında Nesfatin-1 ve desnutrin-ATGL düzeyleri açısından doğrudan bir ilişki bulunamamıştır. Ancak metabolizmanın Nesfatin-1 ve desnutrin-ATGL arasındaki ilişkisinin değerlendirilmesi ile ilgili olarak yapılacak olan tüm yaş gruplarındaki insan çalışmaları, gelecekte bu moleküllerin obezite tedavisindeki yerini belirleyecektir.

VIII. SUMMARY

THE LEVELS OF SERUM NESFATIN AND DESNUTRIN IN NONALCOLIC FATTY LIVER DISEASE ON OBESE CHILDREN

The obesity in the childhood period that has been a public health problem, leads up to many metabolic complications. It is well known that the inhibition of obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is very important to form a basis for a healthy life even in adult ages.

We studied moles of Desnutrin-ATGL that has important metabolic effects on adipose tissue and Nesfatin-1 that are newly discovered effects on eating habits, in the bloods of the children that presenting complaint of putting on weight, in this study.

A matter of fact of 55 obese that have body mass index (BMI) ≥ 95 percentile and 45 children that have BMI < 50 percentile were included to this study. 19(%34, 5) of children were girls and 36(%65, 5) were boys of the range of patients that have BMI ≥ 95 percentile. 21(%60) of children were girls and 14(%40) were boys of the control group that have BMI < 50 percentile. The values of fasting blood glucose value, fasting Insulin, AST, ALT and Triglyceride and the levels of Nesfatin-1 and Desnutrin-ATGL were studied with the method of ELISA biochemically. The fatty liver of obese patients and the degrees were determined with hepatobiliary ultrasonography.

In the 31(%56, 3) of 55 obese children the fatty liver were identified at changing degrees with ultrasonography. In the boy obese matter of facts NAFLD determination ratio were found high statistically according to the girls. As the fatty liver degree increased with ultrasonography, the degrees of fasting Insulin and HOMA-insulin resistance were increased and this increase were determined as statistically meaningful.

Triglyceride degrees of obese patients were observed as being increased parallel with fatty liver and its degree. According to the degree of fatty liver in

comparison with ALT and SAT degrees, between grades 0, grade 1 and grade 2 a statistically meaningful difference were identified. When NAFLD identified and non-identified matter of facts compared in terms of AST/ALT ratio, on patients that identified NAFLD this ratio were found minumus from 1 and this difference were lower than the control group as statistically meaningful.

On obese children that have insulin resistance and not, when compared with the values of Nesfatin-1, the values of Nesfatin-1 of the group that shows insulin resistance were identified having statistically meaningful lower degrees according to the group that doesn't show insulin resistance. The levels of Desnutrin-ATGL were found high on obese and NAFLD identified groups according to the control groups.

In conclusion, Due to the current methods of fighting against the increasing in prevalence of obesity in the world are not enough, new and safe treatment methods are needed. Finite numbers of animal experiments about Nesfatin-1 and Desnutrin-ATGL support the thought of being used as drugs causes loss of weight and gives hopes for treating obesity. In our study, there hasn't been a direct relation in terms of the levels of Nesfatin-1 and Desnutrin-ATGL between the obese children and the control groups. However, at all age groups human-being studies about the evaluation of the relation between Nesfatin-1 and Desnutrin-ATGL of the metabolism, will determine the place of these moles in the treatment of obesity in the future.

IX. KAYNAKLAR

- 1.Köksal G, Özel Gökmen H, Çocukluk ve Ergenlik Dönemi Obezite. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü 2008; 1 : 139-155.
2. Whitaker RC, Pepe MS, Wright JA, et al, Early Adiposity Rebound and the Risk of Adult Obesity. Pediatrics 1998 ; 101: 5
- 3.Garn SM, Sullivan TV, Hawthorne VM. Fatness and obesity of the parents of obese individuals. Am J Clin Nutr 1989 ; 50:1308-1313.
- 4.Angulo P, Lindor KD. NAYKH Quadrennial review Journal of Gastroenterology and Hepatology . 2002 ;17: 186–190.
5. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Non alcoholic steatohepatitis. Annals of Internal Medicine 1997; 126: 137-145.
6. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, et al, Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the United States: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Am J Epidemiol. 2013 May 27.
7. Arslan N, Büyükgebiz B, Öztürk Y, et al, Fatty liver in obese children: prevalence and correlation with anthropometric measurements and hyperlipidemia. Turk J Pediatr 2005; 47: 23-27.
8. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? Gastroenterology. 1998 ; 114: 842.
9. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al, Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. Am J Med 1999;107:450-455.

10. Joy D, Thava VR, Scott BB. Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 539-543.
11. Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, Okada S, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 2006; 443: 709–712.
12. Duncan RE, Wang Y, Ahmadian M, Lu J, Sarkadi-Nagy E, Sul HS. Characterization of desnutrin functional domains: critical residues for triacylglycerol hydrolysis in cultured cells. *Journal of Lipid Research*. 2010; 51: 309-317.
13. Robin Elaine Duncan, Maryam Ahmadian and Hei Sook Sul . Desnutrin overexpression in adipocytes decreases triacylglycerol content *The FASEB Journal*. 2008; 22: 807-16
14. Ali Kasifoğlu A, Yordan N. Obezitenin tanımı ve prevalansı. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21: 475–481.
15. Molarius, A, Seidell, J. C. Sans S, et al, Varying sensitivity of waist action levels to identify subjects with overweight or obesity in 19 populations of the WHO MONICA project. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 1213–1224.
16. Cynthia L. Ogden, PhD; Margaret D. High Body Mass Index for Age Among US Children and Adolescents, 2003-2006 *JAMA*. 2008; 299: 2401-2405.
17. Prevalence of Obesity Among Children and Adolescents: United States, Trends 1963-1965 Through 2007-2008.
18. Kanbur NO, Derman O, Kinik E. Prevalence of obesity in adolescents and the impact of sexual maturation stage on body mass index in obese adolescents. *Int J Adolesc Med Health*. 2002; 141: 61.

19. Soyulu A, Kavukcu S, Turkmen M, et al . Effect of socioeconomic status on the blood pressure in children living in a developing country. *Pediatr Int* 2000; 42: 37–42.
20. Gilman MW, Rifas-Shiman SL, Camargo CA ,et al, Jr, Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *JAMA* 2001; 16: 285
21. Britz B, Siegfried W, Ziegler A . Rates of psychiatric disorders in a clinical study group of adolescents with extreme obesity and in obese adolescents ascertained via a population based study *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000 ; 24 :1707-14.
22. Günöz H. Obezite. Ed : Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric 1. Nobel Tıp Kitabevi* 2202 ,221.
23. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988 ; 37: 1595-607.
24. Chen W, Bao W, Begum S, et al, Age-related patterns of the clustering of cardiovascular risk variables of syndrome X from childhood to young adulthood in a population made up of black and white subjects: the Bogalusa Heart Study. 2000; 49: 1042.
25. Arslan N. Obezite tedavisinde güncel yaklaşımlar. 7. Ulusal Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Kongresi Özet Kitabı. 2006; 85–86.
26. Ludwig J, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proc* 1980; 55: 434-438.
27. Oh MK, Winn J, Poordad F. Diagnosis and Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008 ; 28: 503-522.

- 28- Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G . Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes Semin Liver Dis. 2001; 21:17-26.
29. John B. Dixon, Prithi S, Bhathal et al , Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Predictors of Nonalcoholic Steatohepatitis and Liver Fibrosis in the Severely Obese Gastroenterology 2001 ;121: 91–100.
30. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents J Pediatr.2000 ;136 :727-33.
31. Bugianesi E, Mccullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: A metabolic pathway to chronic liver disease. Hepatology , 2005 ; 42: 5.
32. Naim Alkhouri, Laura J Dixon and Ariel E Feldstein Lipotoxicity in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Not All Lipids Are Created Equal Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2009 ; 3: 445–451.
33. 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 ;42:83-8.
34. Neuschwander-Tetri BA. A resistance movement in NASH. Am J Gastroenterol 2001; 96: 2813-2814.
35. Shinner S, Scherbaum WA, Bornstein SR, Barthel A. Molecular mechanisms of insulinresistance . Diabetes UK. Diabetic Medicine 2005 ; 22, 674-682.
36. Yokoyama H, Emoto M, Fujiwara S, et al , Quantitative Sensitivity Check Index and the reciprocal index of Homeostasis Model Assessment in normal range weight and moderately obese type 2 diabetic patients. Diabetes Care, 2003; 26: 2426- 2432.

37. Katz A, Nambi SS, Mather K Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Pediatr Endocrinol Metabolism*. 2013 ; 8:1-8
38. Marra F, Aleffi S, Bertolani C, et al, Review article: the pathogenesis of fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2005; 22: 44-47.
39. Nonalcoholic fatty liver disease Leon A. Adams, Paul Angulo, Keith D. Lindor *CMAJ*. 2005; 172: 899–905.
- 40.Çocuklarda alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı Fatih Demircioğlu, Nur Arslan *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 339-346.
41. Gilkison C, Stuart CA. Assessment of patients with acanthosis nigricans skin lesion for hyperinsulinemia, insulin resistance and diabetes risk. *Nurse Pract* 1992;17:26-37.
42. Mulchtar Q, Cleverley G, Voorhees RE, McGrath JW. Prevalence of acanthosis nigricans and its association with hyperinsulinemia in New Mexico adolescents. *J Adolesc Health* 2001;28:372-376.
43. Sathya P, Martin S, Alvarez F. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 593-600.
44. Malnick, M. Beergabel and H. Khobler. Nonalcoholic fatty liver: a common manifestation of a metabolic disorder. *Journal of Medicine*. 2003; 96: 699-709.
45. Vuppalanchi R, Cummings OW, Saxena R, et al. Relationship among histologic, radiologic, and biochemical assessments of hepatic steatosis: a study of human liver samples. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 206-10.

46. Palmentieri B, de Sio I, La Mura V, et al. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis. *DigLiver Dis* 2006; 38: 485–9.
47. Okka W. Hamer , Diego A. Aguirre, Fatty Liver: Imaging Patterns and Pitfalls 2006 *RadioGraphics*, 2006 ;26: 1637-1653.
48. Russo MW, Jacobson IM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Hospital Physician* 2002; 67: 36-41.
49. Das K, Kar P. Non-alcoholic steatohepatitis. *J Assoc Physicians India* 2005; 53:195-199.
50. McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34:255-262.
51. Koçak N, Yüce A, Gürakan F, Özen H. Obesity: a cause of steatohepatitis in children. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1099-1100.
52. Harrison SA. New treatment for nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2006; 8: 21-9.
53. Başaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 1999; 31: 384-153.
54. Horlander J, Kwo P. *Hepatology* .Atorvastatin for the treatment of NASH. 1997; 26: 544.
55. Uygun A, Kadayıfçı A, Işık AT Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 ; 19 :537-44.

56. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, et al. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPARgamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003;38:1008-17.
57. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 39:188-96.
58. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996; 23: 1464-1467.
59. Vajro P, Franzese A, Valerio G, Iannucci MP, Aragione N. Lack of efficacy of ursodeoxycholic acid for the treatment of liver abnormalities in obese children. *J Pediatr* 2000; 136: 739-743.
60. Nitecki J, Jackson FW, Allen ML, et al. Effect of phlebotomy on nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2000;118:1474.
61. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000; 136: 734-738.
62. Gulbahar O, Karasu Z, Ersoz G, et al. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with N-acetylcysteine. *Gastroenterology* 2000;118:A1444.
63. Kirel B, Doğruel N. Yeni bir hormon: leptin. *Sürekli tıp eğitimi dergisi* 1998; 7 : 421- 423.
64. Uygun A, Kadayifci A, Yesilova Z, et al. Serum leptin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3584 - 9.

65. Nielsen S, Lihn AS, Ostergaard T, et al, Increased plasma adiponectin in losartan-treated type 1 diabetic patients. A mediator of improved insulin sensitivity ? *Horm metab res* 2004; 36: 194-196.
66. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T. Stomach is a major source of circulating ghrelin and feeding state determines plasma ghrelin-like immuno reactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 4753- 4758.
67. Stengel A, Goebel M, Yakubov I, et all. Identification and characterization of nesfatin-1 immunoreactivity in endocrine cell types of the rat gastric oxyntic mucosa *Endocrinology.* 2009 ; 150 : 232
68. Goebel M, Stengel A, Wang L. Central nesfatin-1 reduces the nocturnal food intake in mice by reducing meal size and increasing inter-meal intervals. *Peptides.* 2011; 32: 36-43 .
69. Stengel A, Taché Y. Nesfatin-1 role as possible new potent regulator of food intake. *Regul Pept.* 2010; 163 ; 18-23.
70. Su Y, Zhang J, Tang Y, et al. The novel function of nesfatin-1: Anti-hyperglycemia. *Biochem Biophys Res Co* 2010; 391: 1039–1042.
71. Tsuchiya T, Shimizu H, Yamada M, et all .Y. Fasting Concentrations of Nesfatin-1 Are Negatively Correlated with Body Mass Index in Non-Obese Males .*Clinic Endocrinology* . 2010 ; 73: 484-90.
72. Ogiso K, Asakawa A, Amitani H, et all. Plasma nesfatin-1 concentrations in restricting-type anorexia nervosa. *Peptides.* 2011; 32: 150-153.
73. David García Galiano, Victor M Navarro , Francisco Gaytan , et al,. Expanding roles of NUCB2/nesfatin-1 in neuroendocrine regulation *J Mol Endocrinol* , 2010; 45 281-290.

74. Hoy AJ, Bruce CR, Turpin SM, Morris et al. Adipose triglyceride lipase-null mice are resistant to high-fat diet-induced insulin resistance despite reduced energy expenditure and ectopic lipid accumulation. *Endocrinology*. 2011; 152:48-58.
75. Villena JA, Roy S, Sarkadi-Nagy E Desnutrin, an adipocyte gene encoding a novel patatin domain-containing protein, is induced by fasting and glucocorticoids: ectopic expression of desnutrin increases triglyceride hydrolysis. *HSJ Biol Chem*. 2004 ; 279: 47066-75.
76. Jenkins CM, Mancuso DJ, Yan W, et al , Identification, cloning, expression, and purification of three novel human calcium-independent phospholipase A2 family members possessing triacylglycerol lipase and acylglycerol transacylase activities. *Gross RW J Biol Chem*. 2004 ; 279:48968-75.
77. Zimmermann R, Strauss JG, Haemmerle G ,et al .Fat mobilization in adipose tissue is promoted by adipose triglyceride lipase. *Science*. 2004 ; 306: 1383-6.
78. Choi YH, Park S, Hockman S, et all. J Alterations in regulation of energy homeostasis in cyclic nucleotide phosphodiesterase 3B-null mice. *Clin Invest*. 2006 ; 116 :3240-51
79. Robin Elaine Duncan, Maryam Ahmadian and Hei Sook Sul . Desnutrin overexpression in adipocytes decreases triacylglycerol content *The FASEB Journal*. 2008; 22: 807-16
80. Haemmerle G, Lass A, Zimmermann R, et al. Defective lipolysis and altered energy metabolism in mice lacking adipose triglyceride lipase. *Science*. 2006 ; 312:734-7.
81. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, et al. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1428-1432.

82. Ayonrinde OT, Olynyk JK, Beilin LJ, et al. Gender-specific differences in adipose distribution and adipocytokines influence adolescent nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2011;53:800-9
83. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*, 2003; 37: 917- 923.
84. Angelico F, Del Ben M, Conti R, et al . Insulin resistance, the metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of Clinical Endocrinology and Medicine*, 2005; 90: 1578-1582
85. Şişman çocuk ve ergenlerde alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı Birgül Kirel, Enver Şimşek, Rabia Tütüncü Toker *Türk Pediatri Arşivi* 2012; 47: 174-80
86. Tazawa Y, Noguchi H, Nishinomiya F, Takada G. Serum alanine aminotransferase activity in obese children. *Acta Paediatr* 1997; 86: 238-241.
87. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356-1362
88. Başar O, Akbal E, Köklü S, et al, novel appetite peptide, nesfatin-1 in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Clin Lab Invest*. 2012 ;72:479-83.
89. Ahmadian M, Duncan RE, Varady KA, Diabetes. Adipose overexpression of desnutrin promotes fatty acid use and attenuates diet-induced obesity 2009 ; 58:855-66.
90. Jonathan C. Cohen, Jay D. Horton, and Helen H. Hobbs Human Fatty Liver Disease: Old Questions and New Insights. *Science*. 2011 ; 332: 1519–1523