



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

**ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTEYE BAĞLI YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞINDA
HEPATİK FİBROZİSİN NON-İNVAZİV YÖNTEMLER İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Didar AĞCA CENGİZ
Antalya 2022**



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

**ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTEYE BAĞLI YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞINDA
HEPATİK FİBROZİSİN NON-İNVAZİV YÖNTEMLER İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Didar AĞCA CENGİZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Reha ARTAN

Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir

Antalya 2022

TEŞEKKÜR

En başından beri bana olan inancı ve sonsuz sabrı ile tez çalışmamda verdiği destek için birlikte çalışmaktan onur duyduğum kıymetli tez danışmanım Prof.Dr.Reha ARTAN'a,

Bilgi ve tecrübeleri ile yoluma ışık tutan, her birinden hekim olmanın inceliklerini öğrendiğim Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı değerli öğretim üyelerine,

Örnek aldığım pediatristliğinin yanında bütün samimiyeti ve desteği ile benim için bir uzmandan çok daha öte, abla olan Uzm.Dr.Mine ERKAN'a,

Gerçek anlamda elini taşın altına koyarak çalışmamın radyolojik değerlendirmesini yapan, umudumu yitirdiğim anda bilime ve dayanışmaya inancımı arttıran, tezimin seyrini değiştiren değerli Uzm.Dr.Arda ERKAN'a,

Tez sürecinde her kapısını çalışımda bıkmadan usanmadan bana yardımcı olan, tanıdığım ilk günden beri güçlü duruşuna hayran olduğum pediatrik gastroenteroloji Uzm.Dr.Arzu ARAS'a,

Gece gündüz sorularıma cevap olan, tecrübelerinden çok şey öğrendiğim, yandal uzmanlarına,

Pediatrici yolunda birlikte büyüdüğüm, gülüşlerimin ve gözyaşlarımın ortağı sevgili Aslıhan ve Asena başta olmak üzere her biri hayatıma farklı bir renk katan, omuz omuza çalışmaktan keyif aldığım yıllar geçse de unutamayacağım anılar bırakan asistan arkadaşlarıma ve pediatri ailesinin bütün sağlık çalışanlarına,

Koşulsuz sevgi ile beni büyüten, kendi ayaklarım üzerinde, olduğum yerde durmayı borçlu olduğum canım annem ve babama, canım kardeşime,

Farklı mesleklerden olsak da doktorluğun engebeli yollarında sabır ve özveriyle benimle yürüyen yol arkadaşım, eşim Bayram CENGİZ'e

Mesleğimdeki dönüm noktam, hayata ve hastalara bakış açımı değiştiren, beni yeni bir bene geliştiren ve aslında en büyük sabrı gösteren biricik kızım İdil'e

Teşekkür ederim.

Yolumdaki çiçeğe, ışığa, ağaca,

Ayağıma takılan taşla

Ve elimden tutan yoldaşlara...

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Şekiller Dizini	vi
Çizelgeler Dizini	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	3
2.1.1. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanımı	3
2.1.2. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Epidemiyolojisi	4
2.1.3. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Etyolojisi	6
2.1.3.1. Genetik Faktörler.....	6
2.1.3.2. Genetik Dışı Faktörler	7
2.1.4. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Patogenezi	9
2.1.5. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Histopatolojisi	10
2.1.6. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Klinik Belirti ve Bulguları	13
2.1.7. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanı Yöntemleri	13
2.1.7.1. Serum Biyobelirteçleri.....	13
2.1.7.2. Görüntüleme Yöntemleri.....	15
2.1.7.3. Karaciğer Biyopsisi	17
2.1.8. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tedavisi.....	17
2.1.9. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Seyri	20
2.2. Sonoelastografi.....	22
2.2.1. Strain Elastografi.....	24
2.2.2. Transient Elastografi	25
2.2.3. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Görüntüleme	25
2.2.4. Shear Wave Elastografi	25
2.3. El Bileği Çevresi Ölçümü.	27
3. HASTALAR ve YÖNTEM.....	28
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR	44
7. ÖZET.....	46
8. ABSTRACT	47
9. KAYNAKLAR.....	47

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
APRI	AST Platelet Ratio Index
ALT	Alanin aminotransferaz
ANA	Antinuclear Antibodies
Anti LKM	Anti–Liver-Kidney Microsomal Antibody
ASMA	Anti-smooth muscle antibody
AST	Aspartat aminotransferaz
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CK18	Sitokeratin-18
ESPGHAN	The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
FIB-4	Fibrosis Index-4
FTO	Fat mass and obesity associated gen
GGT	Gama Glutamil Transferaz
HCC	Hepatosellüler karsinom
HU	Hounsfield ünitesi
IQR	Interquartile Range
LDL	Low-density lipoprotein.
KLF6	Kruppel like factor,
kPa	Kilo Pascal
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRI	Magnetik Rezonans İnceleme
MRS	Manyetik Rezonans Spektroskopi
M/S	Metre/saniye
NAYKH	Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NASH	Non alkolik steatohepatit

NASPGHAN	North American Society For Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
NFS	NAFLD Fibrosis Score
OSAS	Obstructive Sleep Apnea Syndrome
PNPLA3	Patatin-benzeri fosfolipaz 3.
ROI	Region of Interest
SNPs	Single-nucleotide polymorphisms
SWE	Shear Wave Elastografi
TLR4	Toll-like receptor 4
TM6SF2	Transmembrane 6 superfamily member
UDKA	Ursodeoksikolik Asit
USG	Ultrasonografi
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VA	Vücut Ağırlığı
VLDL	Very Low Density Lipoproteins

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil

Sayfa



2.1.	NASH histolojik özellikleri ve prevalansı. NASH,	4
	NAYKH'nın potansiyel olarak ilerleyici bir şeklidir. Panel A ve B, karaciğer biyopsi örneklerinde NASH'ın karakteristik histolojik özelliklerini gösterir: balonlaşmış hepatositler (oklar), inflamatuvar infiltrat (ok başları) ve fibrozis. Panel C, ABD yetişkin popülasyonunda NASH, siroz ve primer karaciğer kanserinin nispi dağılımını gösterir. Panel C'deki veriler Williams ve ark.(9) ve Adams ve ark. (10) yaptığı çalışmalardan alınmıştır. (HCC, hepatoselüler karsinom) (11)	
2.2.	NAYKH 'nin dünya çapında tahmini prevalansı ve bu 6	
	hastalarda PNPLA3 genotiplerinin dağılımı (PNPLA3 minör alel sıklığı olarak gösterilmekte, pasta grafiğın açık mavi bölümü).(27)	
2.3.	NAYKH risk faktörleri	8
2.4.	Karaciğerin asinüs yapısı.	10
2.5.	Mallory-Denk cisimcikleri	12
2.6.	NASH'da fibrozis ve inflamasyon. (A) Fibrozisin karakteristik paterni perisinüzoidal/perisellüler (tavuk teli) fibrozis. (retikülin boyaması) (B) Hepatik lobulde dağılmış nekroinflamatuvar odaklar, lobüler inflamasyon. (hematoksilen ve eozin boyama)	12
2.7.	FIB-4 formülasyonu	14
2.8.	APRI formülasyonu	15
2.9.	NAYKH seyri	21

- 2.10.** Sonoelastografi teknikleri. Doku yüzeyine dışarıdan uygulanan kompresyon ile aktif, veya fizyolojik hareketler ile (örn, nefes alma, kalp atımı) pasif şekilde mekanik olarak indüklenen yarı statik yöntemler turuncu, doku yüzeyindeki bir "darbeli" dönüştürücü aracılığıyla mekanik olarak indüklenen dinamik yöntemler yeşil, ultrason kaynaklı akustik radyasyon kuvveti uyarımı ile dinamik olarak elde edilen doku yer değiştirmesi ve shear dalgaları mavi renk ile gösterilmiştir. **23**
- 2.11.** Örneğin Jelatin içerisine bir badem konulduğunda (A) dışarıdan uygulanan kuvvet ile (B) jelatinin yumuşak olduğu için deforme olur ancak badem sert olduğu için deforme olmaz. Strain elastografide kuvvet uygulandıktan sonra dokudaki değişiklikler pencere pencere karşılaştırılır. **24**
- 2.12.** SWE’de, ARFI ile dokuya kuvvet uygulanır ve shear dalgaları oluşur. Shear dalga hızı yumuşak dokularda daha yavaş, sert dokularda daha hızlı olacak şekilde değişiklik gösterir. **26**

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
2.1. Ultrasonda hepatosteatoz derecelendirmesi	16
4.1. Hasta demografik ve klinik özellikleri	31
4.2.. Hastaların fibrozis değerlendirme sonuçları	33
4.3. Hastaların elastogram kPa değerleri ile diğer değişkenlerin korelasyonu	34
4.4. Hastaların elastogram m/s değerleri ile diğer değişkenlerin Korelasyonu	36
4.5. Obez-transaminaz normal olan grupta steatoz varlığına göre elastogram değerleri	36

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sedanter yaşam ve beslenme hatalarının sonucu olarak obezite, hızla artan bir sağlık problemi olmuştur. Obezite prevalansındaki bu artışla birlikte fazla kilo ve obeziteye bağlı komorbid hastalıkların prevalansı da artmakta ve bu durum hastaların erken dönemde değerlendirilip takip ve tedavi sürecine alınması açısından ek önem taşımaktadır. Obezitenin neden olduğu komorbid hastalıklar, birçok organ ve sistem ile ilişkili olup bunlardan bazıları; hipertansiyon, ateroskleroz, diyabet, astım, polikistik over sendromu, ortopedik problemler, dislipidemi, kolelityaz ve yağlı karaciğer hastalığıdır.

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), aşırı alkol tüketimi olan kişilerde görülen karaciğer dokusunda yağ birikimine benzer durumun alkol kullanımı olmaksızın görüldüğü klinikopatolojik bir tanımlanmadır. Bu tanım, inflamasyonun olmadığı basit karaciğer yağlanması (hepatosteatoz), hepatosellüler inflamasyon ve hasarlanmanın eşlik ettiği, ilerleyen süreçlerde fibrozis ve nihayetinde siroza gidişatın izlenebildiği steatohepatit tablosunun görüldüğü geniş bir spektrumu içerir. Günümüzde çocuk ve adolesanlarda kronik karaciğer hastalığının en yaygın nedeni NAYKH'dır. Hastalık prevalansındaki bu artışın, zemin hazırlayan genetik faktörlere ek olarak yaşam tarzı ile ilgili olduğu dünya genelinde kabul görmektedir. Çağımızda epidemik bir hastalık haline gelmiş olan obezite, NAYKH için en önemli risk faktörlerinden biridir. Yapılan çalışmaların meta-analizinde genel çocuk popülasyonunda NAYKH prevalansı %7,6 iken obez çocuklarda bu oranın %34,2 ye çıktığı görülmüştür.

NAYKH'nın altın standart tanı yöntemi karaciğer biyopsisidir. Karaciğer biyopsisinin girişimsel bir tanı yöntemi olması, uygulanabilirliğini ve tekrarlanabilirliğini sınırlamakta, girişimsel olmayan tanı yöntemlerine gereksinim yaratmaktadır. Özellikle son on yıl içerisinde radyoloji alanındaki gelişmeler, karaciğer fibrozisi tanısında invaziv yöntemlere olan gereksinimi azaltmaya yönelik yenilikler sağlamıştır. Sonoelastografide dokuya bir dış kuvvet uygulanır ve bu kuvvete yanıt olarak ortaya çıkan doku deformasyonu ve yer değişimi görüntülenir. Kullanılan kuvvetin tipine göre çeşitli elastografi yöntemleri

geliştirilmiştir. Shear wave elastografi statik bir elastografi tekniği olup doğrudan ultrason probundan çıkan akustik dalgalar ile kuvvet elde edilir. Dokunun sertliği, shear dalga hızının ölçülmesi ile kilo Pascal (kPa) ya da metre/saniye (m/s) olarak hesaplanır ve kantitatif bir değer elde edilmiş olur. Fibrozis sonucu sertleşen karaciğer dokusunun elastisitesinin azalması neticesinde, dokunun uygulanan kuvvete karşı vereceği yer değişimi yanıtı azalmış, dokudan yayılan shear dalga hızı artmış olarak değerlendirilmektedir. Yapılan çalışmalar, konvansiyonel ultrasonografi ile birlikte uygulanan elastografinin, karaciğer fibrozisini değerlendirmede tanısız üstünlüğü olduğunu ortaya koymaktadır.

Karaciğer fibrozisi tanısında noninvaziv testlerin, biyopsiye alternatif olarak öne çıktığı bu dönemde bir diğer yöntem ise biyokimyasal değerlendirme sistemleridir. Bu değerlendirmeler arasında en popüler olan APRI ve FIB-4 değerleri birçok çalışmada karaciğer biyopsisi ile karşılaştırmalı sonuçları incelendiğinde ileri fibroz ve sirozu belirlemede yüksek doğruluğa sahip değerlendirmelerdir.

Bilek çevresi ölçümü ise son yıllarda daha çok göz önünde olan antropometrik ölçümlerden biridir. Sınırlı sayıda çocuk yaş grubu çalışmalarında olmakla birlikte erişkin çalışmalar kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, metabolik sendrom riski ile ilişkisini ortaya koymuştur. Obez hastalarda insülin rezistansını göstermede kullanılabilecek klinik marker olarak değerlendirilmektedir. Hiperinsülinemi ve steatohepatit ilişkisi yıllardır bilinmekte iken henüz elbileği çevresi ölçümü ve steatohepatit veya hepatosteatoz ilişkisini ortaya koyan bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda; obezitesi ile ilişkili yağlı karaciğer hastalığı olan çocuk ve ergenlerde shear wave elastografi, APRI ve FIB-4 değerlendirmeleri ile saptanabilen fibrozis değerinin steatohepatitten bağımsız bir gösterge olup olmadığının gösterilmesi, el bileği çevresi ölçümünün obez hastalarda steatohepatit için risk faktörü olup olmadığının ortaya konulabilmesi hedeflenmiştir.

2.1. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

2.1.1 Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanımı

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) (Nonalcoholic fatty liver disease-NAFLD), alkol kullanımı, enfeksiyonlar, genetik ve metabolik hastalıklar, malnutrisyon, parenteral beslenme gibi ikincil nedenler olmaksızın karaciğerde artmış yağ birikimi ile karakterize, hepatik inflamasyon ve fibrozisin eşlik edebileceği, kronik karaciğer hastalığı spektrumudur. Karaciğerde artmış yağ birikimi, hepatositlerde yağ infiltrasyonunun $>5\%$ olması olarak tanımlanmaktadır ve eşlik eden histolojik bulgularına göre NAYKH alt gruplara ayrılmıştır (1).

1-Basit karaciğer yağlanması (Nonalcoholic fatty liver-NAFL); hepatosellüler hasar ve inflamasyon bulgusu yokken görülen karaciğer yağlanmasıdır. Fibrozis eşlik edebilir veya etmeyebilir.

2-Non-alkolik steatohepatit (nonalcoholic steatohepatitis-NASH); hepatik inflamasyonun eşlik ettiği karaciğer yağlanmasıdır. Hepatositlerde balon dejenerasyon ve fibrozis eşlik edebilir veya etmeyebilir.

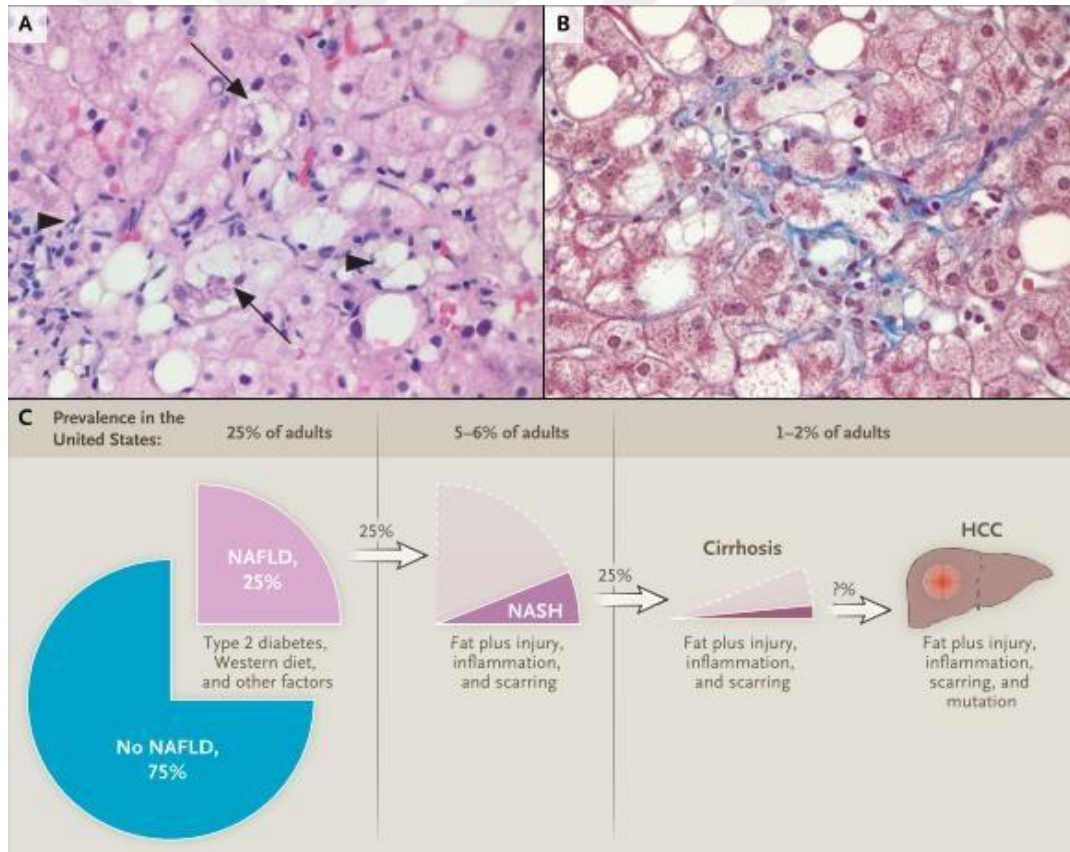
3-Fibrozis ile birlikte NAYKH; Periportal, portal, sinüzoidal veya köprü fibrozisi olan NAFL veya NASH.

4-Siroz ile birlikte NAYKH; nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı nedeni ile siroz gelişimidir.

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı ile ilgili tanımlamalar 1850'li yıllara dayanmakla birlikte ilk pediatrik vaka 1983 yılında Moran ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (2)(3). Bugün geldiğimiz noktada ise çocuk yaş grubunda kronik karaciğer hastalığının en yaygın nedeni NAYKH'dır (4). NAYKH on yıl içerisinde erişkin karaciğer naklinin en sık nedenlerinden biri olmuştur (5). Önümüzdeki on yıl içerisinde ise çocukluk çağı NAYKH'nın batı ülkelerde karaciğer yetmezliği ve karaciğer naklinin en yaygın nedeni olması beklenmektedir (6). Hastalığın bu derece yaygın görülmesi, tüm dünyada artan obezite prevalansı ile ilişkilidir (4)(6).

2.1.2. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Epidemiyolojisi

NAYKH’nda epidemiyolojik veriler, yeterli noninvaziv tarama yöntemlerinin olmaması ve toplum tabanlı çalışmaların kısıtlı olması nedeniyle oldukça sınırlıdır (7). Kesin tanı yöntemi olan karaciğer biyopsisinin prevalans çalışmalarında kullanılmaması ve prevalansı etkileyen genetik ve çevresel birçok faktör bulunması NAYKH için prevalans belirlemeyi oldukça güç kılmıştır (4)(7). 22 ülkeden 8,5 milyon kişinin değerlendirildiği bir meta analize göre tüm dünyada erişkin popülasyonun %25’inde NAYKH olduğu tahmin edilmektedir. NAYKH olan kişilerin ise tanımlanabilen başka karaciğer hasarı nedeni olmadan artmış serum transaminaz seviyesine dayanarak yaklaşık %25’inin NASH olduğu varsayılmaktadır (8).



Şekil 2.1.: NASH histolojik özellikleri ve prevalansı. NASH, NAYKH’nın potansiyel olarak ilerleyici bir şeklidir. Panel A ve B, karaciğer biyopsi örneklerinde NASH’ın karakteristik histolojik özelliklerini gösterir: balonlaşmış hepatositler (oklar), inflamatuvar infiltrat (ok başları) ve fibrozis. Panel C, ABD yetişkin popülasyonunda NASH, siroz ve primer karaciğer kanserinin nispi dağılımını gösterir. Panel C’deki veriler Williams ve ark.(9) ve Adams ve ark. (10) yaptığı çalışmalardan alınmıştır. (HCC, hepatoselüler karsinom) (11)

Yapılan çalışmalar çocuk yaş grubunda NAYKH prevalansını %3-11 olarak bildirirken obezitesi olan çocuklarda sıklık %80'leri bulmaktadır (4). Anderson ve arkadaşları tarafından yapılan meta analizde, ≥ 1 ve ≤ 19 yaş aralığında NAYKH prevalansı %2.3, fazla kilolu bireylerde %12.5 ve obez bireylerde %36.1 olarak raporlanmış ve erkek cinsiyette hastalık sıklığı daha fazla bulunmuştur (12). Erişkinlerde 40-60 yaş aralığında ve kadın cinsiyet hâkimiyetinde olduğu görülen hastalığın çocuk yaş grubunda dağılımı pubertal dönem ve erkek cinsiyette daha sıktır (7). Pubertal dönemdeki sıklığın hormonal değişikliğe bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu dönemde hormonal değişiklikler ile artmış olan serum insülin düzeyi ve insülin direncinin karaciğerde yağ birikimine eğilim yarattığı düşünülmektedir(7)(13). Bütün ırk ve etnik kökenleri etkilemekle birlikte en yüksek NAYKH prevalans Hispanik kökenli çocuklarda, %36, bildirilmiştir (6)(14). Ailevi geçiş, özellikle birinci derece akrabalarda güçlü kalıtsal ilişki gösterilmiştir (15)(16).

Türkiye'deki prevalans çalışmalarında; yakın tarihli bir çalışma Değertekin ve arkadaşları tarafından yapılmış, rutin sağlık kontrolü için hastaneye başvuran sağlıklı görünümde 113.239 erişkin birey değerlendirilmiş ve NAYKH prevalansı %48.3 olarak bulunmuştur. Fazla kilolu bireylerde ise NAYKH prevalansı %63.5 olarak saptanmıştır (17). 2006-2008 yılları arasında 330 çocuk ve adolesan (2-20 yaş) grubunun otopsi değerlendirmesinde ise NAYKH prevalansı %6 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada normal vücut ağırlığına sahip kişilerde prevalans %4.9 iken obezitesi olan kişilerde %10.6 olarak saptanmış ve istatistiksel anlamlılık bulunmuştur (18).

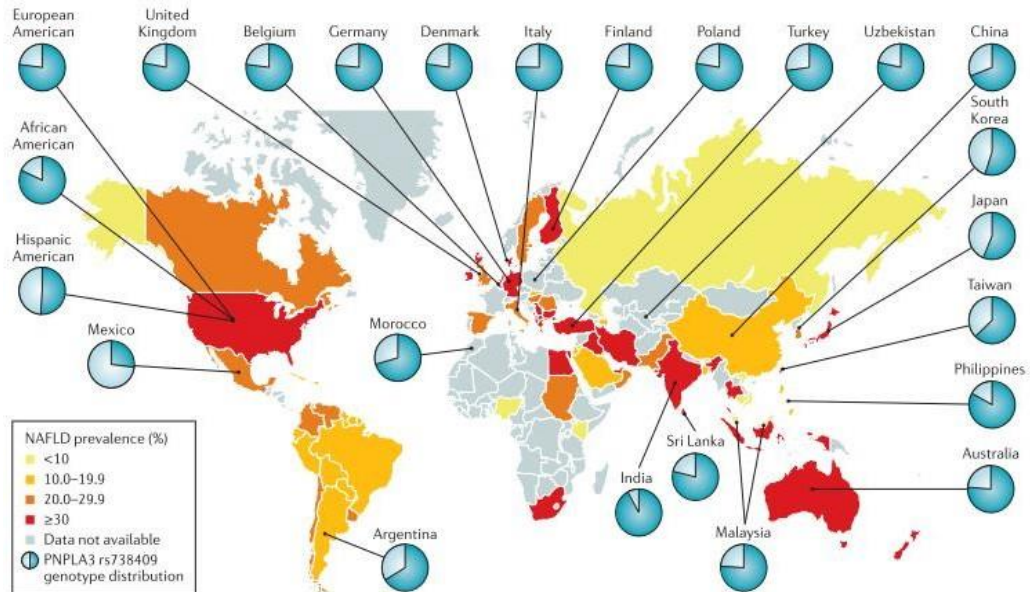
Yıllar içerisinde NAYKH prevalansı sürekli olarak artış göstermiştir. 2005 yılında %15 olan görülme sıklığı 2010 yılında %25 olarak raporlanmış, aynı süre zarfında NASH sıklığı ise neredeyse iki katına ulaşmıştır (%59.1 vs %33) (8). NAYKH'daki bu dramatik artış, obezitenin epidemik bir problem haline gelmesi ile yakın ilişkilidir. Çocuklarda görülen obezite, tüm dünyada son üç dekatta ciddi bir artış göstermiştir. Amerika verileri 1960 da %5 olan çocukluk çağı obezite sıklığının 2001 yılında %15.4 2010 yılında %16.9 olduğunu ortaya koymuştur (19).

2.1.3. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Etiyolojisi

2.1.3.1. Genetik Faktörler:

Hastalığın ırklar arası farklılık göstermesinin ve hastalık şiddetinin benzer risk altındaki bireylerde değişmesinin, genetik yatkınlık ile ilişkili olabileceği düşünülmüş ve yapılan araştırmalar DNA da meydana gelen tek nükleotid polimorfizmlerinin (Single-nucleotide polymorphisms-SNPs) NAYKH ile ilişkili olduğunu göstermiştir. SNPs sonucunda farklı bir gen ekspresyonu veya mevcut protein fonksiyonunda değişiklikler olur. Birden fazla SNP'nin ortaya çıkması ile poligenik bu hastalığın fenotipinin de çeşitlendiği muhtemeldir (20).

Üzerinde en çok durulan genlerden biri PNPLA3 (patatinlikephospholipase domain-coding protein gene, adiponutrin) genidir. Bu genin rs738409(I148M) varyantı NAYKH için artmış duyarlılık ile ilişkili bulunmuştur (21)(22). Daha da önemlisi hepatik fibroz/sirozun şiddeti ve NAYKH ile ilişkili HCC gelişimi dâhil olmak üzere klinik olarak ilgili faktörlerle de güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir (23)(24). Meydana gelen I148M SNPs trigliserid hidrolizini inhibe ederek karaciğerde kolesterol ve trigliseridlerin birikimine neden olmaktadır. İnsülin direnci olmayan hastalarda histolojik olarak hastalığın şiddetindeki farklılığın, bu gende meydana gelen I148M polimorfizmi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (25)(26).



Şekil 2.2.: NAYKH 'nin dünya çapında tahmini prevalansı ve bu hastalarda PNPLA3 genotiplerinin dağılımı (PNPLA3 minör alel sıklığı olarak gösterilmekte, pasta grafiğin açık mavi bölümü)(27).

Bir diğerk önemli polimorfizm TM6SF2 (transmembrane 6 superfamily member 2) geninde saptanmış ve NAYKH gelişimi ve karaciğerk hasarı ile ilişkili bulunmuştur (28). TM6SF2 geni hepatosit lipit içeriğini düzenleyen bir protein kodlar. Bu gende meydana gelen polimorfizm hepatositlerden çok düşük yoğunlukta lipoprotein (VLDL) sekresyonunu arttırarak hepatoprotektif etki sağlarken kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır. Aynı gende meydana gelen farklı bir polimorfizm ise VLDL sekresyonunu azaltarak NAYKH ve karaciğerk fibrozisi ile ilişkili gösterilmiştir (27)(29)(30).

Bunların dışında NAYKH ile ilişkilendirilmiş bir dizi gen analizi bulunmaktadır. Bunlardan bazıları; FTO (fat mass and obesity associated gen), KLF6 (Kruppel like factor), TLR4 (Toll-like receptor 4) dır (20)(29).

2.1.3.2.Genetik Dışı Faktörler:

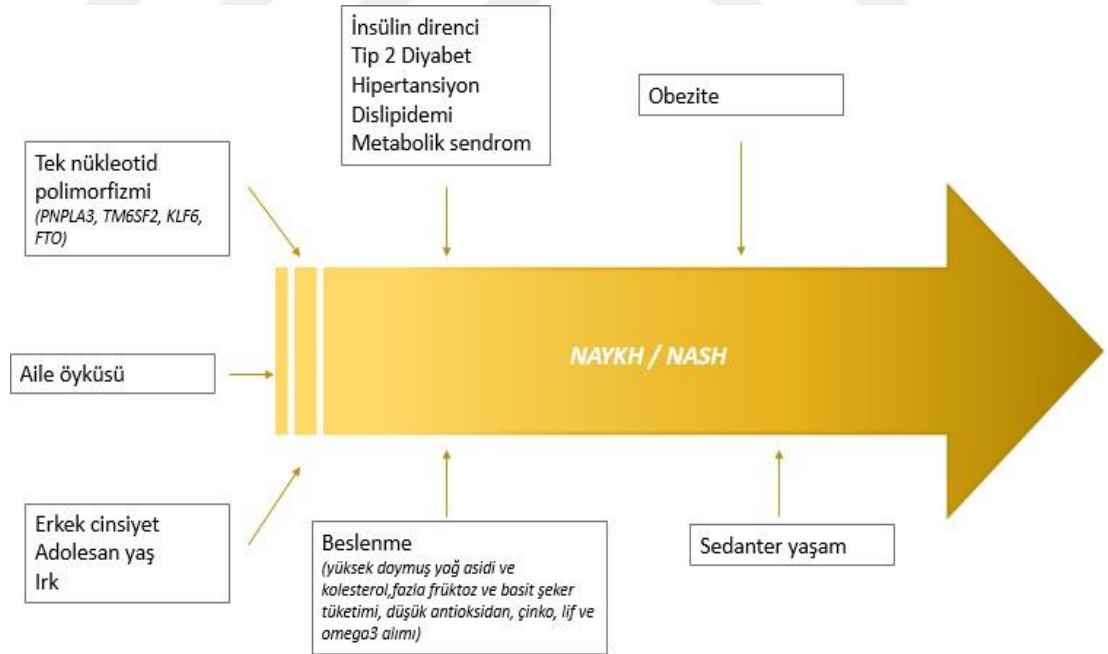
NAYKH için bilinen en önemli risk faktörü obezitedir. Bunun yanında insülin direnci, tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve metabolik sendrom NAYKH ve hastalık progresyonu için kabul görmüş risk faktörleridir (7)(12)(31). NAYKH prevalansı yaş ile birlikte artmakta ve erkeklerde kızlara göre daha sık izlenmektedir. Etnik köken olarak hispanik çocuklarda prevalansı (%36) , diğerk ırklara göre (afroamerikanlarda %14, asya kökenlilerde %10,2, nonhispanik beyaz ırkta %8,6) daha yüksektir. Bu nedenle adolesan yaş, erkek cinsiyet ve hispanik beyaz ırk risk faktörü olarak tanımlanmıştır (6)(7). Özellikle birinci derece akrabalarda pozitif aile öyküsü önemli bir risk faktörüdür. Schwimmer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada fazla kilosu veya obezitesi olan 44 hasta ve aile bireyleri değerlendirilmiş. Biyopsi ile NAYKH saptanmayan grupta kardeşlerin %17'sinde ve ebeveynlerinin %37'sinde karaciğerk yağlanma saptanırken biyopsi ile NAYKH saptanan hastaların kardeşlerinde (%59) ve ebeveynlerinde (%78) yağlı karaciğerk anlamlı olarak daha yaygın saptanmıştır (15).

Batı tarzı beslenme ve fiziksel aktiviteden zayıf yaşam tarzı obezite ve insülin direncine de neden olarak NAYKH riskini arttırmaktadır. Yüksek doymuş yağ asidi tüketimi ve diyetle düşük lif, antioksidan vitamin (C ve E) , çinko, omega 3 yağ asidi alımının NAYKH ve NASH için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (32)(33)(34). Sukroz/fruktoz yönünden zengin bir beslenme şekli karaciğerk

trigliserid üretimini arttırarak NAYKH için risk faktörü oluşturmaktadır (35). Apoptoz, hücre büyümesi ve farklılaşması üzerinde önemli etkileri olan D vitamini eksikliğinin de obezitesi olan hastalarda NAYKH gelişimi ile ilişkisi olduğu bir takım çalışmada gösterilmiştir (36)(37).

Anne sütü alımı ve süresinin NAYKH gelişimine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (38). Hatta son dönemde yapılan çalışmalar göstermekte ki emzirme NAYKH 'na karşı koruyucu etkiye sahiptir (39)(40). Ajmara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada emzirme süresi ile NAYKH arasında negatif korelasyon saptanmış, NAYKH prevalansı 0-1 ay emzirenlerde %8,3, 1-6 ay arası emzirenlerde %7.7 ve >6 ay emziren kadınlarda %4,2 olarak rapor edilmiştir.

Mikrobiyota ve NAYKH ilişkisi son yıllarda ilgi gören bir alan olmuş, bağırsak mikrobiyotasının NAYKH'nın progresyonunda rolü olduğu gösterilmiştir (41)(42). NAYKH ile ilişki olduğu düşünülen bir diğer durum da obstruktif uyku apne sendromudur (OSAS). Çalışmalarda NAYKH'nın şiddeti ile OSAS arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (43)(44).



Şekil 2.3.: NAYKH risk faktörleri

2.1.4. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Patogenezi

Günümüzde NAYKH'nın patogenezi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. En yaygın desteklenen teori, insülin direncinin hepatik steatoz ve belki de steatohepatite yol açan anahtar mekanizma olarak rol oynamasıdır (45). Diğer bir teori ise steatohepatitin nekroinflamatuvar bileşenini ortaya çıkarmak için ek bir oksidatif hasarın gerekli olduğunu öne süren 'iki vuruş' teorisidir. Bu teori, tek başına steatoz durumunda, NASH'ın gelişimi için diğer faktörlerden (örneğin, oksidan stres) ikinci bir "vuruş"un gerekli olduğunu ileri sürer. Ancak, artık bu görüşün NASH'a katkıda bulunabilecek çoklu yolları tanımlamak için yeterli olmadığı düşünülmektedir. Bu nedenle, NASH'ın patofizyolojisi için birden fazla paralel vuruşun meydana geldiği bir çoklu vuruş modeli önerilmektedir (46)(47).

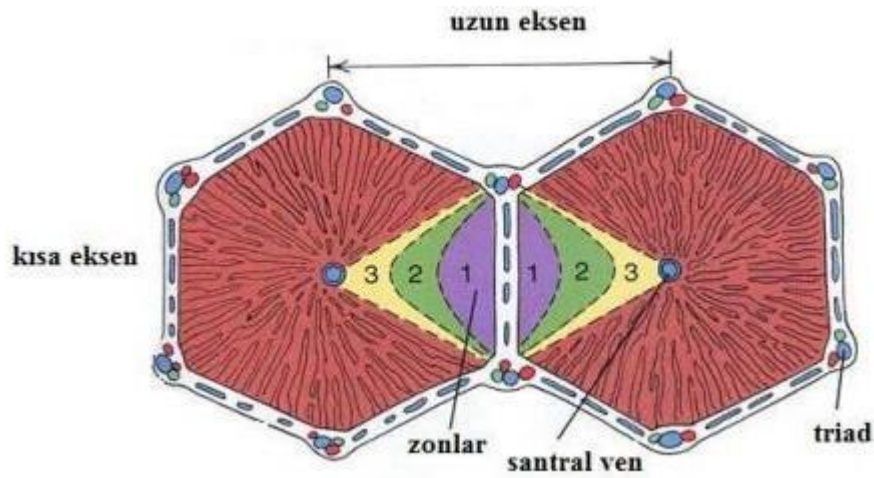
NAYKH'nın temelinde hepatosit stoplazmasında trigliserit birikimi vardır. Bu durum karaciğerde lipid birikimi (dolaşımdan yağ asidi alımı veya de novo lipogenez) ile lipidin uzaklaştırılması (mitokondriyal yağ asidi oksidasyonu veya VLDL olarak karaciğerden salınması) arasındaki dengesizlik sonucu meydana gelir (48). Hem hiperinsülinemi hem de insülin direnci NAYKH patofizyolojisinin merkezinde yer almaktadır. Fizyolojik şartlarda, pankreas beta hücreleri dolaşımdaki glukozu yanıt olarak insülin salgılar. İnsülin, yağ dokusu da dahil olmak üzere birçok metabolik doku üzerinde etkilidir. Yağ asitlerinin esterleşmesini ve lipid damlacıklarına depolanmasını sağlar, aynı zamanda lipoliz sürecini de inhibe eder. Hepatositlerde insülinin üç temel eylemi vardır: glikojen depolanmasını teşvik etmek, glukoneogenezi inhibe etmek ve de novo lipogenezin temel düzenleyicilerini aktive etmek. İnsülin direnci ile ilişkili olarak hiperinsülinemi gelişir ve hepatik lipogenez yolları uyarılır. Bunun net sonucu olarak da artmış intrahepatik lipid birikimi (steatoz) ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein şeklinde salgılanan trigliserid artar. Artan lipid yüküne karşı yağ dokunun biriktirme kapasitesi azalır. Hepatositlerde, lipid damlacıkları içinde nötr lipidleri barındıramama, hücreleri lipotoksik biyoaktif lipidlere maruz bırakır (49). Lizofosfatidil kolin, lizofosfatidik asit, seramidler ve diacylglicerol gibi lipotoksik lipidler endoplazmik retikulum stresine, mitokondri disfonksiyonuna, inflamasyona, disfonksiyonel yara onarım yanıtlarına, apoptoza, bozulmuş genomik DNA stabilitesine ve stellat hücrelerde profibrojenik uyarıların

oluşmasına neden olur. Tüm bunların nihayetinde ilerleyici karaciğer fibrozisi gelişir (50).

2.1.5. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Histopatolojisi

Histolojik olarak NAYKH, çocuk ve yetişkinlerde yağlı karaciğer ilişkili başka bir neden olmaksızın hepatositlerde $\geq 5\%$ makroveziküler (Çekirdek boyutuna eşit veya ondan daha büyük yağ damlası genellikle çekirdeği iter) yağlanma olarak tanımlanmaktadır. NASH ise hepatosellüler hasar, inflamasyon ve/veya fibrozis ile karakterize NAYKH'nın bir formudur (51). Biyopsi incelemesinde yağlanmanın oranına göre derecelendirme yapılır. Buna göre $< 5\%$; minimal , $5-33\%$; hafif, $34-66\%$; orta ve $> 66\%$ ağır hepatosteatoz olarak sınıflandırılır (52). Prognozlarının farklı olması nedeni ile NAYKH ile NASH'ın birbirinden ayrılması klinik olarak önem taşımaktadır. Bu nedenle sadece hepatositlerdeki yağlanma miktarı değil oluşan hasarın paterni de önemlidir (53).

NASH bulguları, histolojik olarak çocuk ve erişkinlerde farklılıklar barındırabilir. Etkilenen karaciğer asinus alanı dahil birkaç histolojik farklılık nedeni ile NASH tip 1 ve tip 2 olarak ayrılmıştır. Karaciğerin asinüs yapısı şekil 2'de gösterilmiştir. Klasik erişkin paterni tip 1, pediatrik vakalarda daha sık görülen patern ise tip 2 olarak sınıflandırılmıştır. Yine de NASH'ı bu kadar keskin sınırlarla ayırmak zordur ve hastaların bir kısmında hem tip 1 hem de tip 2 NASH'ın özellikleri birlikte görülebilmektedir (7).



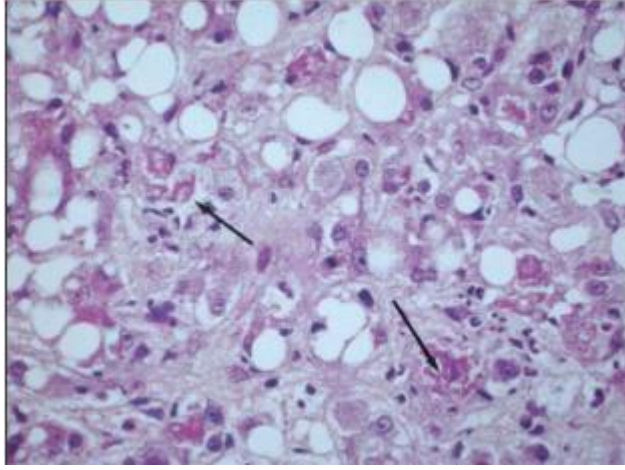
Şekil 2.4.: Karaciğerin asinüs yapısı.

Klasik erişkin tipi (Tip 1) NASH, portal yolların nispeten korunduğu inflamasyon, hepatosellüler balon dejenerasyonu ve/veya perisinüzoidal fibrozis (zon 3 lobüler tutulum) ile birlikte steatoz varlığı ile karakterizedir. Mallory-Denk inklüzyon cisimleri görülebilir. Pediatrik tip (Tip 2) NASH, hepatosellüler balon dejenerasyonu ve perisinüzoidal fibrozisin yokluğunda portal/periportal (zon 1) inflamasyon ve/veya fibrozis ile birlikte steatoz varlığı olarak tanımlanır (7)(54).

Hepatosit hasarı en sık balon dejenerasyon olarak ifade edilir. Balonlaşma, sitoplazmada karakteristik bir 'floküent' görünüm ile genişlemiş hepatositlerin varlığı ile karakterizedir. Aynı zamanda, Mallory-Denk olarak adlandırılan sitoplazmik cisimler eşlik edebilir (53). Hepatosellüler balon dejenerasyon NASH'ın ana bulgularından biri olmasına rağmen NASH'a özgü değildir. Kronik kolestaz ve viral hepatitlerde de saptanabilir (52).

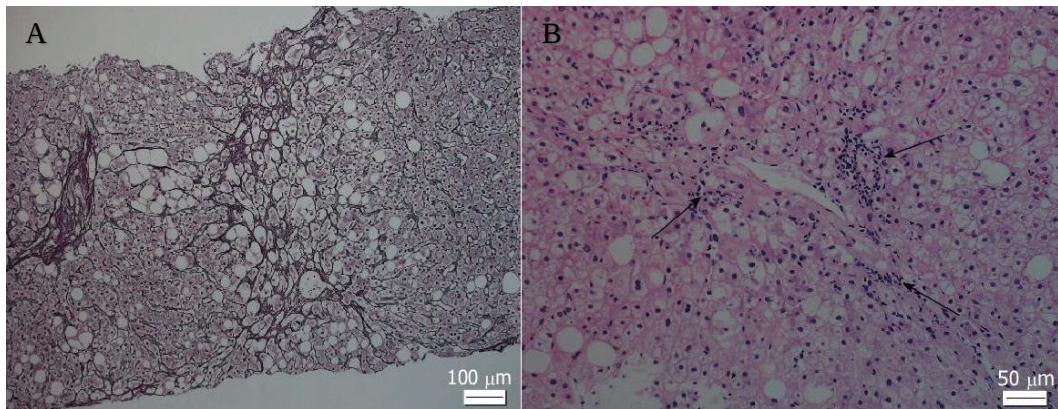
Steatohepatitin histolojik bulguları her ne kadar erişkin ve çocuk yaş grubunda farklılık gösterse de her iki tipin hem erişkin hem de çocuklarda görülebileceği unutulmamalıdır. Schwimmer ve arkadaşlarının biyopsi ile NAYKH tanısı almış 100 çocuk hasta üzerinde yaptığı araştırmada; hastaların %16'sında basit yağlanma, %17'sinde tip 1 NASH ve %51'inde tip 2 NASH saptanmış. Hastaların %16'sında ise hem tip bir hem tip iki ile uyumlu bulgular izlenmiştir (55). Carter-Kent ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada ise 108 biyopsi ile NAYKH tanısı almış hasta incelenmiş, hastaların %11'inde basit yağlanma, %7 'sinde tip 1 NASH ve %9 'unda tip 2 NASH saptanmıştır. Hem tip 1 hem de tip iki NASH özellikleri ile uyumlu bulgular ise hastaların %82 sinde izlenmiştir (56). Bu iki çalışmada obezite sıklığı sırası ile %92 ve %82 olarak saptanmıştır.

Hepatositlerin hücre iskeletinin yapısında bulunan sitokeratinlerin (CK8 ve CK18) hücre hasarı sonrası sitoplazmada saptanan kalıntılara Mallory-Denk cisimcikleri denir. Mikroskopta intrasitoplazmik, amorf, eozinofilik agregatlar şeklinde görülür. Alkolik Steatohepatit, uzun süreli kolestaz, Wilson, primer biliyer siroz gibi hastalıklarda da görülebildiği için NASH'a özgü değildir ancak görülmesi kıymetlidir (52).



Şekil 2.5.: Mallory-Denk cisimcikleri(52)

Mallory-denk cisimciklerinin hastalık prognozu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Hepatit C tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada dekompanse ve siroz gelişimi ile ilişkili olduğu ve sıklıkla diyabetik hastalarda gözlemlendiği saptanmıştır (57). Steatoz ile ilişkili bozulmuş oksidatif fosforilasyon ve mitokondriyal değişiklikler bilinmektedir. Mitokondriyal matris içinde kristalin inklüzyonların oluşumu ile mitokondriyal şişme gelişebilir (58). Gelişen megamitokondri, intrastoplazmik, yuvarlak veya iğsi eozinofilik yapılar olarak görülür (52). Fibrozisin şiddeti NAYKH olan hastalarda genel mortalite dahil olmak üzere uzun vadeli sonuçlarla ilişkilidir (59). Fibrozisin karakteristik yapısı, zon 3 den başlayan perisinüzoidal/perisellülerdir ve “chicken wire” olarak tanımlanmıştır (60).



Şekil 2.6.: NASH’da fibrozis ve inflamasyon. (A) Fibrozisin karakteristik paterni perisinüzoidal/perisellüler (tavuk teli) fibrozis. (retikülin boyaması) (B) Hepatik lobulde dağılmış nekroinflamatuvar odaklar, lobüler inflamasyon. (hematoksilen ve eozin boyama).

2.1.6. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Klinik Belirti ve Bulguları

NAYKH sıklıkla belirti vermez. Asemptomatik hastalar farklı bir nedenden dolayı yapılan görüntülemelerde karaciğerde yağlanma saptanması veya farklı nedenlerle alınan kan tetkiklerinde aminotransferazların yükselmiş olması ile saptanır. Tipik hasta grubu fazla kilolu veya obezdir, ancak NAYKH zayıf bireylerde de ortaya çıkabilir. Hastalarda yorgunluk, kabızlık veya karın ağrısı şikâyetleri olabilir. Karın ağrısı yaygın veya sağ üst kadrana sınırlandırılmış ve hafif derecelidir. Fizik muayene bulguları normal olabilir veya obezite (özellikle santral obezite), hafif-orta dereceli hepatomegali ve insülin direnci ile ilişkili olarak ciltte akantozis saptanabilir (7).

2.1.7. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanı Yöntemleri

Klinik uygulamada, NAYKH tanısı fazla kilolu veya obez hastalarda karaciğer hastalığının diğer nedenleri dışlandıktan sonra açıklanamayan transaminaz yüksekliği ve/veya radyolojik olarak gösterilmiş karaciğerde yağ infiltrasyonu ile konulur (54). Dışlanması gereken tanıların başında Wilson hastalığı (serum seruloplazmin ölçümü), α 1-antitripsin eksikliği (serum α 1-antitripsin eksikliği ve fenotipik bulgular), viral hepatitler (hepatit C antikoru, hepatit B yüzey antijeni) ve otoimmün hepatit (ANA, ASMA, Anti-LKM) yer almaktadır (7).

2.1.7.1. Serum Biyobelirteçleri

Serum aminotransferazları karaciğer hasarı ile ilişkili birçok karaciğer hastalığında olduğu gibi NAYKH'da da en sık kullanılan biyomarkerlardır. Ancak normal olması NAYKH veya karaciğer fibrozisini dışlatmaz (6). Aminotransferazlar dışında diğer karaciğer testlerinde de (ALP, GGT, PT, bilirubinler) yükseklik izlenebilir. Yükselmiş ALT ve AST seviyeleri NAYKH da en sık gözlenen laboratuvar bulgusu olmakla birlikte basit yağlanması olan hastalara göre steatohepatit bulguları olanlarda daha yüksek olma eğilimindedir (61). AST/ALT oranı sıklıkla birin altındadır ve fibrozis arttıkça bu oran artar (7).

Oksidatif stres belirteçleri, inflamatuvar sitokinler ve adipokinlerin NASH tanısında kullanımına yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Sitokeratin-18 (CK18), karaciğerdeki ana ara filaman proteinidir. Karaciğer hasarına bağlı olarak hepatositlerin apoptotik hücre ölümünü takiben, kaspazla parçalanmış CK18 fragmanları kan dolaşımına karışır. Hepatosit apoptoz belirteci olarak yüksek serum CK-18 fragmanları yetişkinlerde ve çocuklarda NASH insidansı ve şiddeti ile güçlü ilişki göstermiştir (62).

NAYKH olan hastaların %20–30 kadarında serum otoantikor testlerinde pozitif sonuçlar çıkabilmektedir (63)(64). Adams ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada histolojik olarak NAYKH tanısı alan 225 hastanın %20 sinde ANA , %3 ünde ise ASMA pozitif olarak saptanmış ve pozitif otoantikor sonuçları fibrozis evresi ve inflamasyon derecesi ile ilişkili bulunmuş (65).

Fibrozis evresi hastalık progresyonunu öngörmede önemli bir ölçüt olduğu için noninvaziv yöntemlerle değerlendirilebilmesi klinik önem taşımaktadır (59). Geliştirilen değerlendirme sistemlerinden birkaçı; fibrozis 4 indeksi (FIB-4), AST platelet oranı indeksi (APRI), NAYKH fibrosiz skoru (NFS) ‘dur.

FIB-4 indeksi, alt, ast, trombosit sayısı ve yaş değişkenleri kullanılarak hesaplanır. FIB-4 indeksi <1.45; ileri fibrozis için negatif prediktif değeri %90 ve >3.25; ileri fibrozis için pozitif prediktif değeri %65dir (66).

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Hasta Yaşı} \times \text{AST (IU/L)}}{\text{Trombosit Sayısı (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (IU/L)}}}$$

Şekil 2.7.: FIB-4 formülasyonu

APRI <0.5; ileri fibrozis için negatif prediktif değeri, >1.5 ; ileri fibrozis için pozitif prediktif değeri yüksektir. Kesme sınırı olarak 0,7 alındığında ileri fibrozisi ön görmede duyarlılığı %77 ve özgüllüğü %72 olarak saptanmıştır (67).

$$\text{APRI} = \frac{\frac{\text{AST (IU/L)}}{\text{AST Normalin Üst Sınırı (IU/L)}}}{\text{Trombosit Sayısı (10}^9\text{/L)}} \times 100$$

Şekil 2.8: APRI formülasyonu

NAYKH olan bireylerde yapılan bir araştırmada; APRI ve FIB-4 değerlerine göre yüksek risk olarak belirlenen hastaların (sırasıyla >1.5 ve >2,67) ölüm ve karaciğer nakli riski daha yüksek saptanmıştır (68). Histopatolojik incelemesi olmayan hastalarda yapılan bir çalışmada, hastalardan APRI değeri >1,2, FIB-4 >2,67 ve NFS >0,676 olanlarında tüm nedenlere bağlı ölümler için artmış risk saptanmıştır (69).

2.1.7.2. Görüntüleme Yöntemleri

NAYKH tanısında çeşitli radyolojik yöntemler kullanılmakla birlikte hiçbiri basit steatozu NASH'den ayırt etmede yeterli değildir (70). Ultrasonografik incelemede, hepatositler içerisindeki yağ inklüzyonları nedeni ile artan parankimal yansıma sonucu karaciğer dokusu parlak görünür. Diffüz ekojenite artışı karaciğer yağlanması tipik ultrason görünümüdür. Ekojenite artışının vasküler alanda ve çevre dokulardaki bulgularına göre yağlanmanın derecesi belirlenir (Tablo 2.1). Toplam steatoz alanı %20'nin altında olan hafif hepatosteatozlu hastalarda ultrason doğru sonuç vermeyebilir (71). Histolojik olarak orta ve ağır dereceli hepatosteatozdaki duyarlılığı ve özgüllüğü ise % 85 ve %94 olarak saptanmıştır (72). Ultrasonun duyarlılığı obezite ile birlikte azalmaktadır. Bariatrik cerrahi geçiren hastaların değerlendirildiği prospektif bir çalışmada ortalama VKİ 47.5 kg/m², hepatosteatoz prevalansı %91 olarak bulunmuştur. Bu grupta ultrasonun hepatosteatoz için duyarlılığı %49, özgüllüğü %75 olarak saptanmıştır (73).

Çizelge 2.1. Ultrasonda hepatosteatoz derecelendirmesi

1.derece	Yaygın olarak artmış hepatik ekojenite,, ancak periportal ve diyafragmatik ekojenite farkedilebilir.
2.derece	Yaygın olarak artmış hepatik ekojenite, periportal ekojenite silikleşmiş, ancak diyafragmatik ekojenite hala farkedilebilir.
3.derece	Yaygın olarak artmış hepatik ekojenite, periportal ve diyafragmatik ekojenite seçilemiyor

Tanıda kullanılabilecek bir diğer yöntem bilgisayarlı tomografidir. Tomografide dokuların yoğunluğu Hounsfield ünitesi (HU) veya BT ünitesi olarak tanımlanan nicel ölçümler ile değerlendirilir. Suyun yoğunluğu sıfır, havanın yoğunluğu -1000 HU kemik yapıların yoğunluğu ise 2000 HU olarak tanımlanmıştır. Daha yoğun dokularda X-ışını absorpsiyonu daha fazladır, HU olarak pozitif değerlere sahiptir ve daha parlak görünür (74). Kontrastsız tomografide karaciğer parankiminin yoğunluk değeri 55-65 HU'dir. Yumuşak dokular 30-40 HU iken yağ doku ortalama - 1000 HU olarak görülmektedir. Karaciğer yağ içeriğinin >%30 olduğu olgularda karaciğer parankimi HU değerinin <40 HU olduğunu göstermiştir (75). Karaciğer, dalakla karşılaştırıldığında daha yüksek HU değerlerine sahiptir. Hepatosteatoz varlığında Karaciğer-dalak oranı (L/S) <1.0 olarak görülmektedir (76).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), hepatosteatozun kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirilmesi için kullanılabilir. MR spektroskopi (MRS) ile ölçülen karaciğer proton yoğunluğu yağ ölçümleri (proton density fat fraction,PDFF), pediyatrik hastalarda histolojik steatoz derecesi ile korelasyon göstermektedir (77). MRG ve MRS $\geq$ %5 hepatik steatozu belirlemede BT ve USG'ye göre daha iyi performans sunmaktadır. Dual eko MRI $\geq$ %5 hepatik steatozu belirlemede duyarlılığı %77, özgüllüğü %87 iken orta ağır hepatosteatozda (>%30 hepatosteatoz) duyarlılığı ve özgüllüğü %90 'ın üzerindedir (78).

Elastografi, son yıllarda popüleritesi artan ve fibrozisi non invaziv bir şekilde değerlendirme imkanı sunan görüntüleme yöntemidir. Doku elastisitesinin ölçülmesi ile fibrozisin kantitatif olarak değerlendirilmesini sağlar (79). Ultrason elastografi ve manyetik rezonans (MR) elastografi yöntemlerinin özellikle siroz

öncesi evrelerde fibrozisin değerlendirilmesi için geleneksel kesitsel görüntülemeye üstün olduğu kanıtlanmıştır (80).

Ultrasonun çocuklarda düşük duyarlılığı ve özgüllüğü olması, bilgisayarlı tomografinin ise radyasyon maruziyeti nedeni ile çocuklarda tarama ve tanı yöntemi olarak kullanılması önerilmemektedir (1). Ancak ultrasonografi, kolay erişilebilir olması, düşük maliyetli ve non invaziv bir yöntem olması nedeni ile NAYKH şüphelenilen olgularda ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi olarak kabul görmektedir.

2.1.7.3. Karaciğer Biyopsisi

Günümüzde kesin tanı yöntemi karaciğer biyopsisidir. Biyopsi, NAYKH'da nekroinflamasyon ve fibrozisin varlığını ve derecesini değerlendirmenin, aynı zamanda diğer kronik karaciğer hastalıklarını kesin olarak ekarte etmenin tek yoludur. Ancak invaziv bir girişim olması ve kanama, ağrı gibi komplikasyonları nedeni ile uygulanabilirliği sınırlıdır (7). Bunun yanında alınan doku örneği yaklaşık 1.2-2 mm çapında ve 10-30 mm uzunluğundadır. Karaciğerin yaklaşık 1/50.000'ini değerlendirme imkanı sunduğu için tüm karaciğer dokusunun temsiliinde yetersiz kalabilmektedir (81).

Hepatosteatoza neden olabilecek diğer hastalıklar açısından tanısız şüphe var ise biyopsi yapılmalıdır. Klinik olarak NAYKH düşünülen olgularda 3-6 ay yaşam tarzı değişikliğine rağmen yüksek seyreden serum ALT ve GGT düzeyi varlığında biyopsi yapılması önerilmektedir (54). Histolojik özelliklere bakıldığında karaciğer fibrozisinin evresi kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (59).

2.1.8. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tedavisi

Çocuklarda NAYKH için tedavi modaliteleri geliştirmek, doğrulanmış non-invaziv biyobelirteçlerin eksikliği ve hastalığın doğal süreci ile ilgili yetersiz bilgiler nedeni ile zorlayıcıdır. Tedavinin en yaygın olarak kabul edilen hedefi, yağlanma, inflamasyon ve/veya fibrozda azalma olarak değerlendirilen NAYKH bulgularındaki gerilemedir. Günümüzde pediatrik NAYKH için temel tedavi yaklaşımı diyet ve fiziksel aktivitenin artırılmasıdır (1).

Çocuklarda NASH'ın çeşitli histolojik özelliklerini iyileştirmek için gereken VA kaybının derecesi bilinmemektedir. Erişkin çalışmalarında ise %3 ila %5 arasında VA kaybının steatozda düzelme yarattığı, %7 den fazla VA kaybının ise NASH'ın histolojik bulgularını iyileştirdiği görülmüştür (82)(83). Kılavuzlarda yer alan temel diyet önerisi kalori kısıtlamasıdır. Erişkinler için günlük 500-1,000 kcal olacak şekilde kalori kısıtlı diyet önerilmektedir. Çocuk yaş grubunda herhangi bir diyet ve egzersiz türünün tavsiye edilmesine ilişkin net bilgi mevcut değildir (84). Fruktöz ve tatlandırıcı içeren meşrubatların karaciğer yağlanması ve VKİ üzerine olumsuz etkileri nedeni ile kullanımının sınırlandırılması önerilmektedir (85)(86). DSÖ; hem yetişkinler hem de çocuklar için serbest şeker tüketiminin, toplam enerji alımının %10'unun altına düşürülmesini önermektedir (87). Yakın tarihli randomize kontrollü bir çalışmada histolojik olarak kanıtlanmış NAYKH olan 40 adolesan serbest şeker içerikli beslenmelerine göre değerlendirilmiş, kalori alımından bağımsız olarak serbest şeker içeriği düşük diyet yapan grup, standart diyetine devam eden grup ile karşılaştırıldığında hepatosteatoz oranında %25'den %17'ye belirgin iyileşme olduğu saptanmıştır (88). Genel olarak NAYKH diyetinde düşük kalorili, yağ (özellikle doymuş yağ asitleri) ve rafine karbonhidrat açısından kısıtlanmış bol lifli beslenme önerilmektedir (89). Hızlı VA kaybı, ciddi metabolik bozuklukların başlamasına ve inflamasyon ile portal fibrozise neden olarak daha fazla karaciğer hasarı yaratabilir. Bu nedenle VA kaybı kademeli olarak sağlanmalıdır (90)(91).

Hepatosellüler hasarda oksidatif stres önemli bir mekanizma olarak kabul görmektedir. Bir antioksidan olan E vitamininin NASH tedavisindeki yeri birçok erişkin çalışmada araştırılmıştır (92)(93). Çocuklarda yapılan bir pilot çalışmada 400–1200 IU/gün vitamin E verilen hastalarda VKİ ve ultrasonografik olarak karaciğer ekojenitesinde bir değişiklik izlenmez iken hastaların serum aminotransferazlarında düşüş olduğu saptanmış ancak tedavi kesiminden sonraki iki ay içinde bu değerlerin tekrar yükseldiği izlenmiştir (94).

Metformin, çocuklarda araştırılan başlıca insülin duyarlılaştırıcı ajandır, pediatrik çalışmalarda klinik olarak kanıtlanmış yararı gösterilmemiştir (95)(96). Randomize kontrollü TONIC çalışmasında biyopsi ile kanıtlanmış NASH tanısı alan 173 hasta değerlendirilmiş. Vitamin E (2x400IU) ve metformin (2x500mg)

kullanımının çalışmanın birincil sonucu olan serum ALT seviyelerinde azalmada plaseboya üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir. Çalışmanın ikincil sonuçlarında ise biyopsi ile kanıtlanmış NASH veya sınırda NASH olan çocuklarda E vitamini ile tedavi sonrası histolojik sonuçlarda önemli bir iyileşme olduğu saptanmıştır (95). Omega-3 yağ asitleri, trigliserit seviyelerini düşürücü, anti-inflamatuar ve insülin duyarlılaştırıcı etkilerinden dolayı NAYKH tedavisinde araştırılmaktadır. Ancak şu an için gösterilen kesin yararı yoktur (97).

Ursodeoksikolik asitin hepatoprotektif etkileri nedeni ile NAYKH tedavisinde kullanımı araştırılmış, erişkin hastalarda yapılan çalışmaların meta-analizinde NASH üzerine pozitif bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (98). 31 çocuk hastanın yer aldığı bir araştırmada ise yalnızca diyet tedavisine karşılık, yalnızca UDKA ve diyetle ek olarak UDKA tedavisi laboratuvar ve ultrasonografi bulguları ile karşılaştırılmış, erişkin çalışmalarına benzer olarak UDKA'nın faydası gösterilememiştir (99)(100).

Sisteamin, hücre içi major antioksidan olan glutatyonun sentezinde yer alan küçük boyutlu bir moleküldür. Sisteaminin NAYKH tedavisindeki yerine yönelik randomize kontrollü bir çalışmada biyopsi ile kanıtlanmış NAYKH tanısı olan 8-17 yaş arası pediatrik hasta popülasyonu değerlendirilmiş, 169 hasta, 52 hafta boyunca placebo ve sisteamin bitartrate kullanımlarına göre karşılaştırıldığında histopatolojik düzelme açısından iki grup arasında fark saptanmazken, serum ALT seviyelerinde tedavi alan grupta placebo alan gruba göre anlamlı düzelme izlenmiştir (101).

Bariatrik cerrahi obezite ve obezite ilişkili hastalıkların tedavisinde popüler konulardan biridir. NASH saptanan olgularda cerrahi sonrası belirgin histolojik düzelme olduğu gösterilmiştir (102). Manco ve ark. biyopsi ile kanıtlanmış NAYKH olan adölesanlarda laparoskopik 'sleeve' gastrektomi, intragastrik zayıflama cihazları ve yaşam tarzı değişikliklerinin etkilerini araştırmış. Bir yılın sonunda VA kayıpları sırası ile %21.5, %3.4 ve %1.7 olarak saptanmış. Histolojik incelemede ise cerrahi geçiren vakaların hepsinde NASH bulgularında iyileşme ve %90'ında hepatik fibroziste düzelme saptanmıştır (103). Şiddetli NASH, ergen bariatrik cerrahi kılavuzlarında cerrahi kriteri olarak yer almaktadır (104).

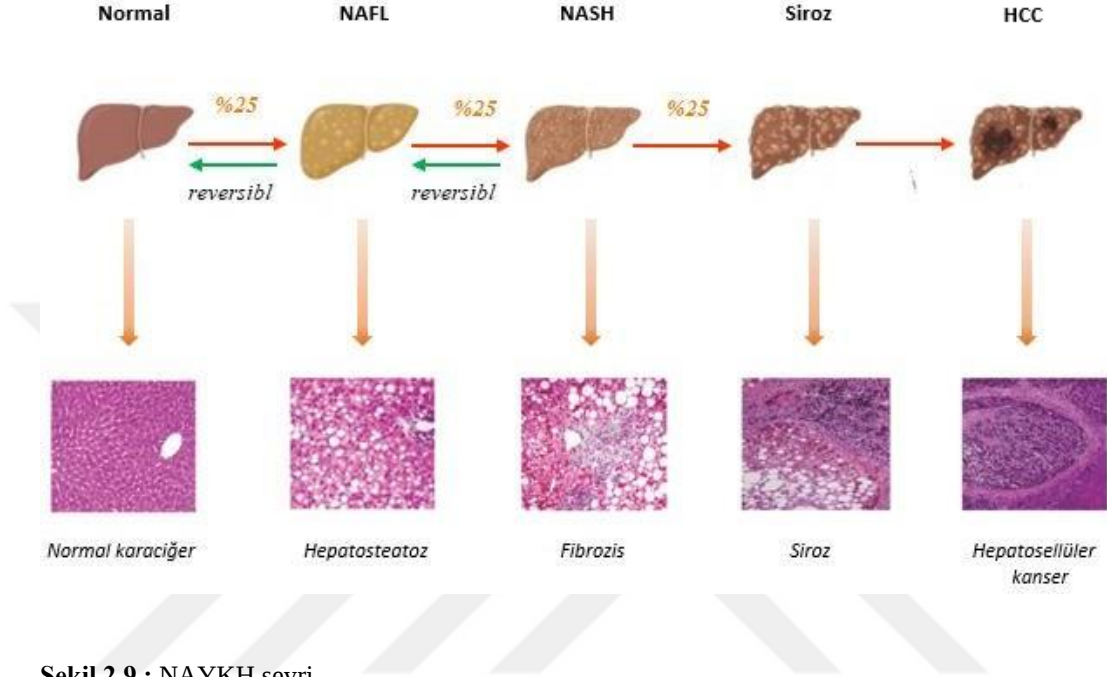
2017 yılında NASPGHAN pediatrik NAYKH ile ilişkili kılavuz yayınlamıştır. Bu kılavuzdaki önerilere göre diyet ve fiziksel aktivitenin arttırılmasına yönelik hayat tarzı değişikliği temel tedavi yaklaşımı olarak sunulmaktadır. Çocuklarda NAYKH tedavisi için fayda sağladığına dair yeterli kanıt olmaması nedeni ile medikal tedavi veya takviye ürünlerin rutin kullanımı şu an için önerilmemektedir. Bariatrik cerrahi ise adolesanlardaki verilerin yetersiz olması nedeni ile özgül tedavi olarak önerilmemektedir ancak seçilmiş hastalarda düşünülebileceği belirtilmektedir (1).

2.1.9. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Seyri

Basit steatoz erişkinlerde daha düşük siroz ve karaciğer yetmezliği riski taşırken, pediatrik vakalarda daha agresif seyirli olabilmekte, birçok hasta çocuklukta veya erken erişkinlikte NASH ve hepatik fibrozise ilerlemektedir (6). 103 erişkin hastanın tekrarlayan biyopsilerine dayanan bir çalışmada, ortalama 3,2±3 yıl arayla yapılan biyopsilerin sonucunda fibrozis düzeyi hastaların % 37'sinde ilerleme, %34'ünde gerileme göstermiş, %29'unda ise değişiklik olmamıştır (105). Basit yağlı karaciğer hastalığı tanısı konulup fibrozis değeri 0 olan hastalarda fibrozis değerinin bir derece artması için geçen ortalama süre 14 yıldır. Bu süre NASH tanılı olgularda yedi yıldır (106). Basit yağlı karaciğer tanısı alan hastaların 20 yıl içerisinde siroz geliştirme ihtimali %0-4 olarak saptanmıştır. NAYKH tanısı alan olgulardan basit yağlanması olanların %4, steatohepatit tanısı alanların ise %20 sinde bulgular yıllar içerisinde siroza ilerlemektedir (107). NAYKH zemininde siroz gelişen erişkinlerin %6,6-15'i 5-10 yıl içerisinde hepatosellüler karsinoma (HCC) ilerlemektedir (108). Şekil 2.9'da NAYKH'nın yıllar içerisindeki seyri görülmektedir.

Çocuklarda hepatoblastomdan (%67-80) sonra ikinci en sık karaciğer tümörü HCC'dir (%20-33). Ancak erişkinden farklı olarak çocuk yaş grubunda görülen hastalığın etyolojisi farklıdır. Perinatal hepatit B, hepatorenal tirozinemi, progresif ailesel intrahepatik kolestaz, glikojen depo hastalıkları, Alagille sendromu ve konjenital portosistemik şunt önemli predispozan faktörlerdir (109). Çocuk hastalarda NAYKH ilişkili HCC prevalansı bilinmemektedir. Literatürde yedi yaşında obezite ve NAYKH bulguları ile birlikte HCC tanısı alan bir vaka yer

almaktadır. Bu hastanın biyopsisinde inflamasyon ve fibrozis bulgularının izlenmemesi dikkat çekmektedir (110).



Şekil 2.9.: NAYKH seyri

Kardiyovasküler hastalık riski obez ve NAYKH olan hastalarda sadece obezitesi olan hastalara göre daha yüksektir (111). Genel popülasyona göre mortalite NAYKH'da daha yüksektir ve bu, karaciğer hastalığı ile ilişkili artmış kardiyovasküler hastalık riski ve malignitelerle de ilişkilidir (112).

Hastalığı ileri dönem karaciğer yetmezliğine gitmeden önce erken dönemde yakalayabilmek için çeşitli profesyonel topluluklardan klinisyenler ve araştırmacılar tarafından izlem kılavuzları geliştirilmiştir (1)(84)(113). NASPGHAN ve ESPGHAN risk altındaki çocuklarda NAYKH taramasını önermektedir. NASPGHAN yeterli duyarlılık ve özgüllüğü olmaması nedeni ile tarama yöntemi olarak ultrasonografi kullanımını önermemekte, buna karşın ESPGHAN, ALT ölçümü ile taramaya ek olarak ultrasonografik incelemeyi önermektedir. NASPGHAN tarama testi olarak duyarlılığının uygun olması, maliyet etkin ve kolay ulaşılabilir olması yönünden ALT ölçümünü önermektedir. ALT için üst sınır değerleri kız çocuklarda 22 U/L ve erkek çocuklarda 26 U/L

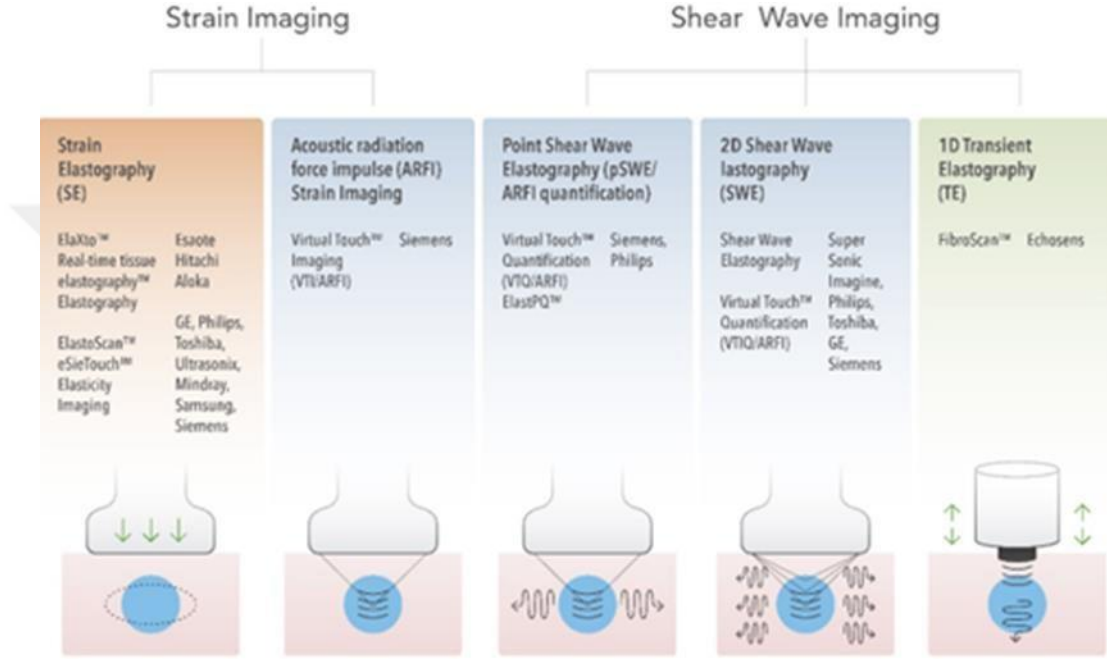
olarak verilmekte bireysel laboratuvar değerlerinin üst limit olarak alınmaması önerilmektedir. NASPGHAN önerilerine göre bütün obez çocuklar (VKİ yüzdeliği 95 ve üzeri) ve risk faktörü (santral obezite, insülin direnci, diyabet, dislipidemi, osas, aile öyküsü) olan fazla kilolu çocuklar (VKİ yüzdeliği 85-95. yüzdelik dilim arasında) NAYKH açısından taranmalıdır. Ciddi obezitesi, aile hikayesi veya hipopituitarizmi olan hastalarda daha erken yaşta tarama yapılması düşünülebilir. ALT değeri üç aydan uzun iki kat yüksek seyreden veya ilk ölçümde >80 U/L olan hastalarda NAYKH ve diğer etyolojiler açısından ileri değerlendirme yapılması önerilmektedir. İlk tarama testi normal saptanan hastaların klinik değişiklik olmaması durumunda 2-3 yılda bir taranması önerilir (1).

2.2. Sonoelastografi

Bir cisime uygulanan kuvvet sonrası, hacim değişikliği olmaksızın cismin şeklinde meydana gelen değişikliğe deformasyon denir. Deformasyonun derecesi cismin esnekliği ile ilişkilidir. Dokuların esnekliği hem moleküler bileşimlerine (yağ, kolajen vb.) hem de bu bileşenlerin mikroskobik ve makroskopik yapısal organizasyonuna bağlıdır (114). Bu bağlamda daha sert yapıli dokular daha az deforme olurken yumuşak dokular daha çok deforme olurlar (115).

Elastografi, dokunun dışarıdan uygulanan bir kuvvetle oluşacak deformasyona direnci veya kuvvetin kaldırılmasından sonra dokunun eski şeklini alabilme özelliğine dayanarak, doku elastisitesinin değerlendirildiği non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir (116). Sonoelastografide doku elastisitesi ultrasonografik inceleme ile değerlendirilir. Neoplastik kitleler, karaciğer sirozu ile ilişkili fibrozis, ateroskleroz gibi çeşitli hastalıkların doku sertliğinde değişiklik yarattığı bilinmektedir. BT, MRI ve PET gibi çeşitli teknikler organ morfolojisi ve fonksiyonu açısından tanısal görüntüleme yöntemleri olarak yaygın kullanılsa da doku sertliğinin objektif olarak değerlendirilebilmesine imkan sağlayan elastografi tekniği ancak yakın dönemde yaygın kullanılabilir hale getirilmiştir (117). Sonoelastografi ile ilgili ilk çalışmalar 1970'li yıllara dayanmakla birlikte 1990'lı yılların başlarında klinik çalışmalarda kullanılmaya başlanmış ve özellikle son yıllarda kullanımı ve önemi belirgin olarak artmıştır (114)(116).

Sonoelastografi teknikleri ölçülen fiziksel nicelik (gerinim/doku yer değişikliği veya kayma dalga hızı), kuvvetin uygulanma yöntemi (manuel kompresyon veya ses dalgası veya eksternal vibrasyon) ve ölçülen miktarı gösterme şeklindeki farklılıklara göre (gerinim görüntüleme veya kayma dalgası görüntüleme) sınıflandırılır (Şekil 5) (117).



Şekil 2.10.: Sonoelastografi teknikleri. Doku yüzeyine dışarıdan uygulanan kompresyon ile aktif, veya fizyolojik hareketler ile (örn, nefes alma, kalp atımı) pasif şekilde mekanik olarak indüklenen yarı statik yöntemler turuncu, doku yüzeyindeki bir "darbeli" dönüştürücü aracılığıyla mekanik olarak indüklenen dinamik yöntemler yeşil, ultrason kaynaklı akustik radyasyon kuvveti uyarımı ile dinamik olarak elde edilen doku yer değiştirmesi ve shear dalgaları mavi renk ile gösterilmiştir.

Temelde, ölçülen fiziksel niceliğe göre gerinim (strain) görüntüleme ve kayma dalgası (shear wave) görüntüleme olarak iki ana başlıkta gruplandırılır (116).

1) *Gerinim (Strain) Görüntüleme:* Dokuya dışarıdan kuvvet uygulanır ve dokunun bulunduğu konumdaki değişim, kuvvetten önceki ve sonraki yankı sinyallerine göre değerlendirilir.

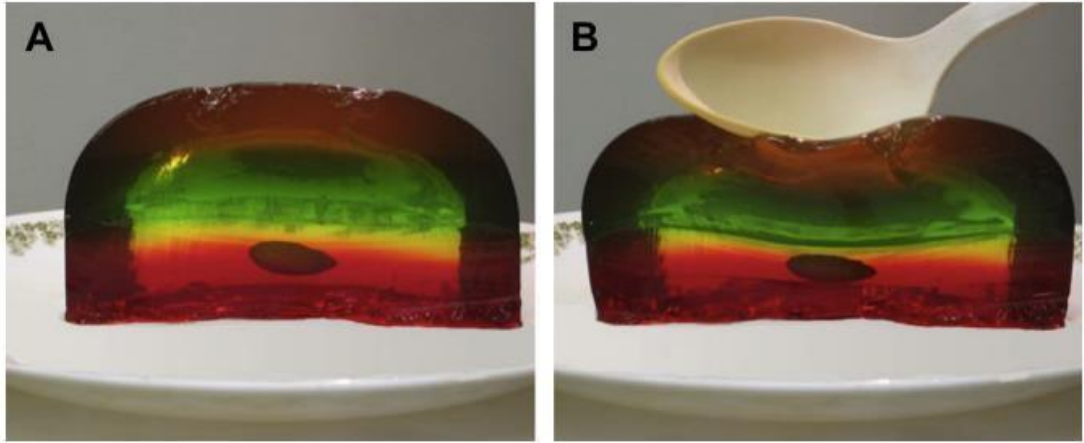
2) *Kayma Dalgası (Shear wave) Görüntüleme:* Mekanik vibrasyon cihazı veya akustik radyasyon kuvveti kullanılarak doku üzerine dinamik bir kuvvet uygulanır. Bu kuvvete paralel oluşan kayma dalgalarının yayılım hızı değerlendirilir. Doku elastisitesi doğrudan kPa veya m/sn cinsinden hesaplanır. Dinamik stres uygulanan

Transient elastografi yöntemi, akustik radyasyon kuvveti kullanılan point shear wave elastografi ve 2D shear wave elastografi bu yöntemin alt gruplarıdır.

Klinikte kullanılan başlıca sonoelastografi yöntemleri; strain elastografi, transient elastografi, akustik radyasyon force elastografisi ve shear wave elastografidir.

2.2.1. Strain Elastografi

Pratik kullanıma sunulan ilk elastografi yöntemi strain elastografidir. Vücut yüzeyine prob aracılığı ile veya dokuya kardiyovasküler/solunum pulsasyonu gibi yarı statik yöntemlerle uygulanan kuvvet sonrası dokudaki deformasyonun ölçümüne dayanır (Şekil 2.11.) (117). Doku deformasyonunun değerlendirilmesi radyo frekansı yankı korelasyonu tabanlı izleme, doppler veya bu iki yöntemin kombinasyonu ile değerlendirilir (116).



Şekil 2.11.: Örmeğin Jelatin içerisine bir badem konulduğunda (A) dışarıdan uygulanan kuvvet ile (B) jelatinin yumuşak olduğu için deforme olur ancak badem sert olduğu için deforme olmaz. Strain elastografide kuvvet uygulandıktan sonra dokudaki değişiklikler pencere pencere karşılaştırılır(115).

Strain ölçümleri, B mod görüntünün üzerine yerleştirilen bir renk haritası olarak izlenir ve bu renk haritası elastogram olarak adlandırılır. Üretici firmaya göre değişmekle birlikte tipik olarak, düşük gerinim (sert doku) mavi renkle ve yüksek gerinim (yumuşak doku) kırmızı ile gösterilir (116). Renk skalasına göre gerinim kuvveti sayısal verilere dönüştürülerek tekniğin yarı kantitatif olmasına olanak sağlar (118). İlk kullanıma giren bu yöntemin yarı kantitatif olmasının yanı sıra bazı ek sınırlılıkları vardır. Dışarıdan verilen kuvvet uygulayıcı tarafından

oluşturulacağı için uygulayıcı bağımlı bir yöntemdir ve uygulayıcılar arası fark oluşturmaktadır (119)(120). İnterkostal aralığın genişliği, cilt altı yağ dokusunun kalınlığı gibi etmenler karaciğer kompresyonunu sınırlayacağı için bu tekniğin kronik karaciğer hastalıklarında kullanımını kısıtlamıştır (80).

2.2.2. Transient Elastografi

Shear wave görüntüleme yöntemlerinden biri olup dinamik bir sonoelastografi türüdür. Ticari olarak ilk kullanıma giren shear dalga ölçüm modeli sonoelastografi, FibroScan (Echosens, Paris, France), transient elastografi tekniğinde geliştirilmiştir. Günümüzde karaciğer fibrozisini değerlendirmek için kullanılır (121). Kullanılan ultrason probu hem bir ultrason transduseri hem de mekanik titreşim cihazını içeren tek bir alettir. Ultrason probunun piston benzeri hareketleri doku üzerinde mekanik titreşim yaratır ve bu titreşim shear dalgalarını oluşturur. Doppler tekniği kullanılarak, shear dalgasının hızı hesaplanır. Ultrason temelli bir yöntem olmasına rağmen doğrudan B-mod görüntü kılavuzu yoktur. Piston yardımı ile vücut yüzeyine kontrollü bir mekanik kuvvet uygulandığı için uygulayıcı içi ve uygulayıcılar arası fark azdır (116)(122). İnterkostal aralığın dar olması, obezite ve asit varlığı bu tekniğin de temel kısıtlılıklarındandır (121).

2.2.3. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Görüntüleme

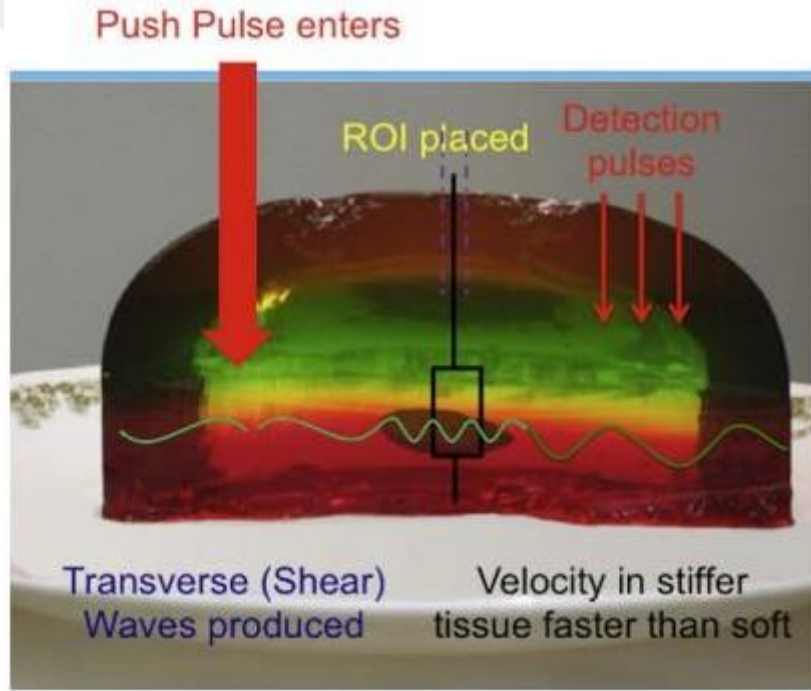
Bu teknikte, kullanılan ultrason probundan kısa süreli yüksek yoğunluklu akustik "itme darbesi" (akustik radyasyon kuvveti) oluşturulur. Tanısal ultrasonda tipik olarak kullanılan (<0,02ms) daha uzun süreli akustik darbeler (0,05-1 ms) yumuşak dokuda deformasyona neden olur (117). Strain elastografide olduğu gibi dokudaki deformasyon doku yer değişikliği ile ölçülür ve B mod görüntü alınabilir (116).

2.2.4. Shear Wave Elastografi

Doku elastisitesinin ölçülmesine olanak sağlayan dinamik elastografi tekniklerinden biridir. Bu teknikte kullanılan bütün teknolojik yöntemler konveks

ultrason probu ile direk görüntü sağlanabilen konvansyonel ultrason sisteminin içine dahil edilmiştir (118).

Point Shear Wave Elastografi; ARFI strain görüntülemeye olduğu gibi akustik radyasyon kuvveti ile dokuya kuvvet uygulanır ancak bunun aksine, doku yer değiştirmesi ölçülmez. ARFI tarafından oluşturulan longitudinal dalgalar dokuda shear dalgaları oluşturur ve shear dalga hızları ölçülür. Dokunun sertliği, değerlendirmeye alınan bölge (Region of interest, ROI) içindeki ortalama shear dalga hızı (m/s) ya da kPa'ya (elastik modül) dönüştürülmüş şekli ile rapor edilir. Eş zamanlı olarak B mod görüntü elde edilebilen gerçek zamanlı bir sonoelastografidir. Asit varlığından etkilenmez (123).



Şekil 2.12.: SWE’de, ARFI ile dokuya kuvvet uygulanır ve shear dalgaları oluşur. Shear dalga hızı yumuşak dokularda daha yavaş, sert dokularda daha hızlı olacak şekilde değişiklik gösterir (115).

Two-dimensional (2D) Shear Wave Elastografi; TE ve pSWE’daki gibi tek bir ARFI dalgası yerine aynı alan içerisine ard arda çoklu ARFI dalgası gönderilir. Böylece eş zamanlı değerlendirilebilen neredeyse silindirik bir shear dalga alanı oluşur (116). 2D-SWE incelemesi konvansiyonel ultrason cihazı ve probu ile yapılır. Karaciğer fibrozisi için yapılacak incelemede hasta sağ kol maksimum abduksiyonda olacak şekilde sırtüstü yatar. Prob, interkostal aralığa paralel

yerleştirilir. İncelenecek alan, ROI, karaciğer kapsülünün en az 2 cm altında ve B modunda vasküler yapılardan kaçınılmış bir alan olarak seçilmelidir (124).

2.3. El Bileği Çevresi Ölçümü

Antropometrik ölçümler, özellikle çocuk sağlığı ve hastalıkları pratiğinde beslenme, büyüme ve gelişmenin takibi aynı zamanda hastalık risklerinin belirlenmesi açısından önemli yer tutmaktadır. Obezite değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılan vücut kitle indeksi, bel çevresi ölçümü gibi antropometrik ölçümlerin kardiyometabolik risk faktörleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Yakın dönemde, erişkin çalışmalar el bileği çevresi ölçümünün kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, metabolik sendrom riski ile ilişkisini ortaya koymuştur (125). Hiperinsülinizm, IGF-1 aracılığı ile kemik gelişimini uyardığı için insülin direnci olan obez hastaların el bileği çevresi ölçümleri anlamlı yüksek bulunmakta ve el bileği çevresi ölçümü obez hastalarda insülin rezistansını göstermede kullanılabilecek klinik marker olarak değerlendirilmektedir (126)(127). Hasta oturur pozisyonda iken hastanın baskın olarak kullandığı el bileğinden ölçüm yapılır. Ölçüm distal radiustaki Lister tuberkülü ile distal ulna üzerinden yapılır. Ölçüm yapılan yer radiokarpal eklem aralığının yaklaşık olarak bir cm proksimalidir (128). NAYKH'nın patogenezinde insülin direncinin yer aldığı bilinmekle birlikte el bileği çevresi ölçümü ile NAYKH ilişkisini gösteren klinik bir çalışma henüz yapılmamıştır.

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk gastroenteroloji hepatoloj ve beslenme polikliniğine ve çocuk endokrinoloji polikliniğine Şubat 2021-Mart 2021 tarihleri arasında başvuran 6-18 yaş arası obez hastalar alındı. USG Elastogram için planlanan kontrolüne gelemeyen veya altı ay içerisinde hemogram, ALT, AST değerleri olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Steatohepatite neden olabilecek diğer hastalıkları dışlamak amacı ile çocuk gastroenteroloji hepatoloji ve beslenme polikliniği incelemelerinde enfeksiyöz [viral seroloji (HBs Ag, HBs Ab ve HCV Ab)], genetik-metabolik [seruloplazmin, α 1-antitripsin, ürik asit, trigliserit, idrarda redüktan madde] ve otoimmün hepatit [Ig G, ANA, ASMA ve Anti-LKM] bulguları olumlu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu olarak rutin kontrol amaçlı Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniklerine başvuran, bilinen karaciğer ilişkili hastalığı olmayan ve VKİ 5 ile 85. yüzdelerik dilimler arasında olan hastalar alındı.

Hastaların ek hastalık öyküsü ve ilaç kullanım öyküsü kaydedildi. USG Elastogram ile eş zamanlı antropometrik ölçümleri yapılarak boy, vücut ağırlığı (VA), bel çevresi, el bileği çevresi ölçüldü, vücut kitle indeksi hesaplandı. Bütün USG Elastogram incelemeleri aynı uzman radyolog tarafından 1,6 MHz konveks prob kullanılarak Applio 500 cihazı (Canon medikal sistemleri, İngiltere) ile yapıldı. Hastalar en az dört saatlik açlık sonrasında supin pozisyonda sağ kol baş altına gelecek şekilde yatar konumda değerlendirildi. Ultrason değerlendirmesinde karaciğer büyüklüğü, yağlanma derecesi, parankim özellikleri ve safra kesesi değerlendirildi. İnterkostal aralıktan yapılan incelemede sağ karaciğer parankiminde en uygun akustik pencere seçildikten sonra 'region of interest (ROI)' yerleştirildi. Ölçümler karaciğer kapsülünden yaklaşık 1.5 cm'lik mesafe bırakılarak alındı ve beş kez tekrarlanıp cihaz tarafından ortalaması hesaplanan hız ve kilopaskal değerleri kaydedildi.

Çalışmanın istatistiksel analizinde; tüm analizler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile yapılmış ve 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%), normal dağılan sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SS) ve

dağılmayanlar ortanca (IQR: 25-75. persentil) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Pearson ki-kare test ve Fisher's Exact test ile incelenmiştir. Normal dağılım varsayımı Shapiro Wilk testi ile kontrol edilmiştir. Steatoz varlığına göre elastogram değerleri Mann-Whitney U test ile karşılaştırılmıştır. Çalışma gruplarının sürekli değişkenlerinin parametrik olmayan karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanılırken, anlamlı çıkan durumlar için post-hoc testlerde Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Normal dağılım varsayımı sağlandığı durumda gruplar arasındaki farkın tespitinde Tek yönlü ANOVA testi ve post-hoc test olarak Tukey HSD testi kullanılmıştır. Elastogram parametreleri ile diğer sürekli değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir.

Çalışmaya NASH tanılı (obez ve transaminaz yüksek) 11 hasta, basit karaciğer yağlanması (obez ve steatoz) olan 20 hasta, NAYKH saptanmayan (obez olup steatoz olmayan) 19 hasta ve 16 kontrol olmak üzere toplam 66 kişi alındı. NASH olan grupta yaş ortalaması $175,18 \pm 28,01$ ay, basit karaciğer yağlanması olan grupta $153,25 \pm 41,6$ ay, NAYKH olmayan grupta $140,11 \pm 37,2$ ay ve kontrol grubunda $131,5 \pm 31,37$ ay olarak hesaplandı. NASH grubundaki hastaların yaş ortalaması NAYKH olmayan ve kontrol grubuna göre anlamlı daha yüksek bulundu ($p=0,017$). NASH grubunda erkek oranı (%100) basit karaciğer yağlanması (%60), NAYKH olmayan (%57,9) ve kontrol grubuna (%56,3) göre anlamlı daha yüksekti ($p=0,043$). NASH hastalarında kronik hastalık ve ilaç kullanımı oranı daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,268$).

Boy ($p=0,004$), VA ($p<0,001$) ve VKİ ($p<0,001$) ortalaması en yüksek NASH olan grupta ve en düşük kontrol grubunda izlendi. Basit karaciğer yağlanması olan ve NAYKH olmayan grupta boy yüzdelik değerleri kontrol grubuna göre anlamlı daha yüksekti ($p=0,005$). Kontrol grubunun VA ve VKİ yüzdelik değerleri NASH ve basit karaciğer yağlanması olan gruba göre daha düşüktü ($p<0,001$). Obezite derecesine göre karşılaştırıldığında, NAYKH olmayan grupta evre 1 (%73,7) ve NASH grubunda ise evre 2 (%54,5) olan hasta oranının daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,022$). Ortalama el bileği ve bel çevresi ölçümü en yüksek NASH ve en düşük kontrol grubunda gözlendi ($p<0,001$). Kontrol grubunda el bileği çevresinin 50-75. yüzdelik dilim ve altındaki yüzdelik kategorilerinde olma oranı, NASH ve basit karaciğer yağlanması olan ve NAYKH olmayan grupta ise 75-90 ve >97 yüzdelikte olma oranı anlamlı daha yüksek saptandı ($p<0,001$). Kontrol grubundaki hastaların bel çevresi ölçümlerinin 25-50, 50-75 ve 75-90 yüzdelik aralığında, NASH ve basit karaciğer yağlanması olan ve NAYKH olmayan gruptaki hastaların ise >97 yüzdelikte olma oranı istatistiksel olarak daha yüksekti ($p<0,001$).

NASH grubunda AST ve ALT değerlerinin basit karaciğer yağlanması olan, NAYKH olmayan ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$). Çizelge 4.1’de hastaların demografik ve klinik özellikleri sunulmuştur.

Çizge 4.1. Hasta demografik ve klinik özellikler.

Değişkenler	Basit Karaciğer Yağlanması			NAYKH olmayan	p
	NASH (n:11)	(n:20)	(n:19)	Kontrol (n:16)	
Yaş (ay)	175,18±28,01 ^a	153,25±41,6 ^{a,b}	140,11±37,2 ^b	131,5±31,37 ^b	0,017
Cinsiyet					
Kadın	0(0) ^a	8(40) ^b	8(42,1) ^b	7(43,8) ^b	0,043
Erkek	11(100) ^a	12(60) ^b	11(57,9) ^b	9(56,3) ^b	
Kronik hastalık	4(36,4)	5(25)	4(21,1)	1(6,3)	0,268
İlaç kullanımı	4(36,4)	5(25)	4(21,1)	1(6,3)	0,268
Boy (cm)	166,64±11,85 ^a	158,2±17,53 ^a	152,53±16,29 ^{a,b}	144,28±15,17 ^b	0,004
Boy yüzdelik	48,8(33-98,17) ^{a,b}	80,15(55,55-96,31) ^b	84,3(56,75-94,5) ^b	39,94(17,44-56,73) ^a	0,005
VA (kg)	104,82±30,43 ^a	76,4±23,87 ^b	66,5±22,17 ^b	39±11,93 ^c	<0,001
VA yüzdelik	99,81(98,67-99,98) ^a	99,04(98,34-99,93) ^a	99,1(98,6-99,91) ^a	36,88(22,06-75,65) ^b	<0,001
VKİ (kg/m ²)	37,09±7,15 ^a	29,72±4,21 ^b	27,65±4,98 ^b	18,27±2,72 ^c	<0,001
VKİ yüzdelik	99,82(99,48-99,99) ^a	98,99(98,33-99,66) ^a	99,14(97,19-99,59) ^a	46,44(20,53-69,47) ^b	<0,001
Obezite derecesi					
Evre 1	2(18,2) ^a	11(55) ^{a,b}	14(73,7) ^b	-	0,022
Evre 2	6(54,5) ^a	8(40) ^{a,b}	3(15,8) ^b	-	
Evre 3	3(27,3) ^a	1(5) ^a	2(10,5) ^a	-	
El bileği çevresi (cm)	18,78±1,79 ^a	17,19±1,68 ^b	16,61±1,42 ^b	14,15±1,1 ^c	<0,001
El bileği çevresi yüzdelik					
5-10p	0(0) ^a	0(0) ^a	0(0) ^a	4(25) ^b	<0,001
10-25p	0(0) ^a	0(0) ^a	0(0) ^a	3(18,8) ^b	
25-50p	0(0) ^a	0(0) ^a	0(0) ^a	4(25) ^b	
50-75p	0(0) ^a	1(5) ^a	1(5,3) ^a	5(31,3) ^b	
75-90p	2(18,2) ^a	4(20) ^a	4(21,1) ^a	0(0) ^b	
90-97p	0(0) ^a	3(15) ^a	2(10,5) ^a	0(0) ^a	
>97p	9(81,8) ^a	12(60) ^a	12(63,2) ^a	0(0) ^b	
Bel çevresi (cm)	113,64±15,37 ^a	99,08±12,76 ^b	92,26±14,44 ^b	61,4±7,21 ^c	<0,001
Bel çevresi yüzdelik					
5-10p	0(0) ^a	0(0) ^a	0(0) ^a	1(6,3) ^a	<0,001
10-25p	0(0) ^a	0(0) ^a	0(0) ^a	2(12,5) ^a	
25-50p	0(0) ^a	0(0) ^a	0(0) ^a	5(31,3) ^b	
50-75p	0(0) ^a	0(0) ^a	0(0) ^a	4(25) ^b	
75-90p	0(0) ^a	0(0) ^a	0(0) ^a	4(25) ^b	
>97p	11(100) ^a	20(100) ^a	19(100) ^a	0(0) ^b	
AST (IU/L)	45(33-63) ^a	20,5(18-23,5) ^b	22(16-25) ^b	23(20-25) ^b	<0,001
ALT (IU/L)	68(62-105) ^a	19(13,5-23,5) ^b	16(12-23) ^b	13(12-15) ^b	<0,001

Bulgular ort±SS, ortanca (IQR;çeyrekler açıklığı) veya n (%) ile verilmiştir. Tek yönlü ANOVA, Kruskal-Wallis test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test. Post-hoc ikili karşılaştırmalarda anlamlı çıkan durumlar farklı küçük harfler ile gösterilmiştir. NASH:Nonalkolik steatohepatit, NAYKH: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, VA: vücut ağırlığı

NASH grubunda ortanca FIB4 değeri basit karaciğer yağlanması olan ve NAYKH olmayan gruba göre daha yüksek olup istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0,089$). NASH grubunda ortanca APRI değeri 0,32 (IQR: 0,28-0,46), basit karaciğer yağlanması olan grupta 0,1 (IQR: 0,1-0,2), NAYKH olmayan grupta 0,2 (IQR: 0,1-0,2) ve kontrol grubunda 0,19 (IQR: 0,16-0,25) olarak hesaplanırken, NASH grubundaki hastaların APRI değerinin daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,001$). NASH ve basit karaciğer yağlanması olan gruptaki hastaların tamamında (%100) steatoz olduğu belirlenirken diğer gruplarda steatoz izlenmedi ($p<0,001$). Steatoz derecesi 1. derece olan hasta oranı basit karaciğer yağlanması olan grupta, 2. ve 3. derece olan hasta oranı ise NASH grubunda anlamlı daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Kontrol grubunda hepatomegali gözlenmezken, NASH grubunda %90,9 oranında ve basit karaciğer yağlanması olan grupta ise %50 oranında hepatomegali görüldü ($p<0,001$). Kolelityaz olan 1 hasta obez-transaminaz yüksek grupta olup, gruplara göre kolelityaz oranı istatistiksel açıdan benzer bulundu ($p=0,167$). NASH, basit karaciğer yağlanması olan ve NAYKH olmayan grubun elastogram kPa ve m/s değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı daha yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,003$ ve $p=0,008$). Hastaların fibrozis değerlendirmelerine ait bulgular Çizge 4.2’de verilmiştir.

Çizge 4.2.. Hastaların fibrozis değerlendirme sonuçları

Değişkenler	NASH(n:11)	Basit Karaciğer Yağlanması (n:20)	NAYKH olmayan (n:19)	Kontrol (n:16)	p
FIB4 değeri	0,25(0,19-0,31)	0,18(0,13-0,24)	0,17(0,13-0,23)	0,24(0,17-0,25)	0,089
APRI değeri	0,32(0,28-0,46) ^a	0,1(0,1-0,2) ^b	0,2(0,1-0,2) ^b	0,19(0,16-0,25) ^b	<0,001
Steatoz	11(100) ^a	20(100) ^a	0(0) ^b	0(0) ^b	<0,001
Steatoz derecesi					
Yok	0(0) ^a	0(0)	19(100)	16(100) ^c	<0,001
1.Derece	1(9,1) ^a	15(75) ^b	0(0) ^a	0(0) ^a	
2.Derece	4(36,4) ^a	4(20) ^{a,b}	0(0) ^b	0(0) ^b	
3.Derece	6(54,5) ^a	1(5) ^b	0(0) ^b	0(0) ^b	
Hepatomegali	10(90,9) ^a	10(50) ^b	3(15,8) ^{b,c}	0(0) ^c	<0,001
Kolelityaz	1(9,1)	0(0)	0(0)	0(0)	0,167
Elastogram (kPa)	9,4(7,4-11,9) ^a	8,7(7,2-10,75) ^a	11,6(7-14,1) ^a	6,75(6,5-7,5) ^b	0,003
Elastogram (m/s)	1,77(1,58-1,99) ^a	1,67(1,55-1,88) ^a	1,97(1,54-2,17) ^a	1,51(1,48-1,6) ^b	0,008

Bulgular ortanca (IQR) veya n (%) ile verilmiştir. Kruskal-Wallis test, Pearson ki-kare test, Fisher’s Exact test. Post-hoc ikili karşılaştırmalarda anlamlı çıkan durumlar farklı küçük harfler ile gösterilmiştir.

Tüm hastalarda, elastogram kPa değerleri ile VKİ yüzdelik ($r=0,573$; $p<0,001$), bel çevresi ($r=0,560$; $p<0,001$), VKİ ($r=0,538$; $p<0,001$), VA yüzdelik ($r=0,526$; $p<0,001$), VA ($r=0,485$; $p<0,001$), el bileği çevresi ($r=0,462$; $p<0,001$) ve bel çevresi yüzdelik ($r=0,459$; $p<0,001$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif orta düzeyde bir korelasyon belirlendi. Elastogram kPa değerleri ile obezite derecesi ($r=0,394$; $p=0,009$), el bileği çevresi yüzdelik ($r=0,319$; $p=0,009$), yaş ($r=0,301$; $p=0,014$) ve boy ($r=0,277$; $p=0,024$) arasında pozitif zayıf bir korelasyona rastlandı.

NASH grubunda, elastogram kPa değerleri ile VKİ yüzdelik, obezite derecesi, bel çevresi, AST, FIB4 değeri ve APRI değerinin ilişkili olduğu görülse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Basit karaciğer yağlanması olan grupta, elastogram kPa değerleri ile obezite derecesi ($r=0,448$; $p=0,003$) ve bel çevresi ($r=0,451$; $p=0,003$) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon saptandı.

NAYKH olmayan grupta, elastogram kPa değerleri ile VKİ yüzdelik ($r=0,818$; $p<0,001$), VKİ ($r=0,804$; $p<0,001$), bel çevresi ($r=0,712$; $p=0,001$) ve VA ($r=0,666$; $p=0,002$) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde yüksek, VA yüzdelik ($r=0,581$; $p=0,009$), el bileği çevresi ($r=0,566$; $p=0,012$), obezite derecesi ($r=0,565$; $p=0,012$) ve yaş ($r=0,502$; $p=0,029$), arasında pozitif orta düzeyde bir korelasyon belirlendi. Elastogram kPa değerleri ile ALT arasında orta düzeyde bir ilişki olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,056$).

Kontrol grubunda, elastogram kPa değerleri ile ALT ve APRI değeri arasında negatif yönde bir korelasyon olduğu gözlenirken, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,160$ ve $p=0,177$). Çizege 4.3'de hastaların elastogram kPa değerleri ile klinik parametreleri arasındaki ilişki incelenmiştir.

Çizge 4.3. Hastaların elastogram kPa değerleri ile diğer değişkenlerin korelasyonu

Değişkenler	Tüm hastalar		Obez, transaminaz yüksek		Obez, transaminaz normal		Obez, steatoz yok		Kontrol	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Yaş (ay)	0,301	0,014	-0,082	0,811	0,215	0,362	0,502	0,029	0,150	0,580
Boy (cm)	0,277	0,024	-0,273	0,416	0,254	0,279	0,360	0,130	0,087	0,748
Boy yüzdelik	0,102	0,416	-0,055	0,873	-0,075	0,753	-0,261	0,281	0,053	0,845
VA (kg)	0,485	<0,001	0,036	0,915	0,342	0,140	0,666	0,002	-0,031	0,909
VA yüzdelik	0,526	<0,001	0,214	0,527	0,235	0,320	0,581	0,009	0,126	0,643
VKİ (kg/m ²)	0,538	<0,001	0,164	0,631	0,362	0,117	0,804	<0,001	0,035	0,896
VKİ yüzdelik	0,573	<0,001	0,339	0,307	0,332	0,153	0,818	<0,001	0,173	0,522
Obezite derecesi	0,394	0,005	0,492	0,124	0,448	0,047	0,565	0,012	-	-
El bileği çevresi (cm)	0,462	<0,001	0,118	0,729	0,308	0,187	0,566	0,012	0,194	0,471
El bileği çevresi yüzdelik	0,319	0,009	0,075	0,828	-0,079	0,742	-0,006	0,980	0,141	0,603
Bel çevresi (cm)	0,560	<0,001	0,345	0,298	0,451	0,046	0,712	0,001	0,214	0,427
Bel çevresi yüzdelik	0,459	<0,001	-	-	-	-	-	-	0,319	0,229
AST (IU/L)	-0,094	0,481	0,352	0,289	-0,117	0,625	-0,241	0,320	-0,101	0,796
ALT (IU/L)	0,214	0,103	-0,141	0,679	0,078	0,742	0,445	0,056	-0,511	0,160
FIB4 değeri	-0,015	0,912	0,562	0,072	-0,194	0,412	0,001	0,999	0,185	0,634
APRI değeri	-0,149	0,261	0,451	0,164	-0,293	0,211	-0,186	0,445	-0,494	0,177
Steatoz derecesi	0,107	0,391	0,280	0,404	-0,332	0,152	-	-	-	-

Spearman korelasyon test.

Tüm hastalarda, elastogram m/s değerleri ile bel çevresi ($r=0,537$; $p<0,001$), VKİ yüzdelik ($r=0,534$; $p<0,001$), VKİ ($r=0,513$; $p<0,001$), VA yüzdelik ($r=0,486$; $p<0,001$), VA ($r=0,467$; $p<0,001$), el bileği çevresi ($r=0,449$; $p<0,001$) ve bel çevresi yüzdelik ($r=0,422$; $p<0,001$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon tespit edildi. Elastogram m/s değerleri ile obezite derecesi ($r=0,398$; $p=0,004$), el bileği çevresi yüzdelik ($r=0,303$; $p=0,014$), yaş ($r=0,300$; $p=0,014$) ve boy ($r=0,274$; $p=0,026$) arasında pozitif zayıf bir korelasyon tespit edildi.

NASH grubunda, elastogram m/s değerleri ile VKİ yüzdelik, obezite derecesi, bel çevresi, AST, FIB4 değeri ve APRI değerinin ilişkili olduğu gözlenmiş olup, istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Basit karaciğer yağlanması olan grupta, elastogram m/s değerleri ile bel çevresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon gözlemlendi ($r=0,452$; $p=0,045$). Elastogram m/s değerleri ile obezite derecesi arasında orta düzeyde bir ilişki olduğu görülürken anlamlı bulunmadı ($p=0,057$).

NAYKH olmayan grupta, elastogram m/s değerleri ile VKİ yüzdelik ($r=0,768$; $p<0,001$), VKİ ($r=0,753$; $p<0,001$), bel çevresi ($r=0,661$; $p=0,002$) ve VA ($r=0,614$; $p=0,005$) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde yüksek, VA yüzdelik ($r=0,566$; $p=0,012$), obezite derecesi ($r=0,565$; $p=0,012$), el bileği çevresi ($r=0,530$; $p=0,020$), yaş ($r=0,462$; $p=0,046$) ve ALT ($r=0,462$; $p=0,046$) arasında pozitif orta düzeyde bir korelasyon belirlendi.

Kontrol grubunda, elastogram m/s değerleri ile ALT ve APRI değeri arasında negatif yönde bir korelasyon olduğu, fakat bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0,192$ ve $p=0,205$). Tablo 4'te hastaların elastogram m/s değerleri ile klinik parametreleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Çizge 4.4. Hastaların elastogram m/s değerleri ile diğer değişkenlerin korelasyonu

Değişkenler	Tüm hastalar		Obez, transaminaz yüksek		Obez, transaminaz normal		Obez, steatoz yok		Kontrol	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Yaş (ay)	0,300	0,014	-0,082	0,811	0,205	0,385	0,462	0,046	0,164	0,544
Boy (cm)	0,274	0,026	-0,273	0,416	0,267	0,255	0,326	0,173	0,122	0,652
Boy yüzdelik	0,089	0,478	-0,055	0,873	-0,050	0,835	-0,209	0,391	0,073	0,788
VA (kg)	0,467	<0,001	0,036	0,915	0,340	0,142	0,614	0,005	-0,001	0,998
VA yüzdelik	0,486	<0,001	0,214	0,527	0,239	0,309	0,566	0,012	0,120	0,657
VKİ (kg/m ²)	0,513	<0,001	0,164	0,631	0,346	0,135	0,753	<0,001	0,059	0,828
VKİ yüzdelik	0,534	<0,001	0,339	0,307	0,309	0,185	0,768	<0,001	0,169	0,530
Obezite derecesi	0,398	0,004	0,492	0,124	0,432	0,057	0,565	0,012	-	-
El bileği çevresi (cm)	0,449	<0,001	0,118	0,729	0,311	0,182	0,530	0,020	0,194	0,472
El bileği çevresi yüzdelik	0,303	0,014	0,075	0,828	-0,079	0,742	0,036	0,885	0,168	0,533
Bel çevresi (cm)	0,537	<0,001	0,345	0,298	0,452	0,045	0,661	0,002	0,216	0,422
Bel çevresi yüzdelik	0,422	<0,001	-	-	-	-	-	-	0,294	0,269
AST (IU/L)	-0,071	0,594	0,352	0,289	-0,126	0,596	-0,209	0,391	-0,075	0,847
ALT (IU/L)	0,229	0,081	-0,141	0,679	0,105	0,660	0,462	0,046	-0,479	0,192
FIB4 değeri	-0,009	0,946	0,562	0,072	-0,233	0,323	-0,021	0,932	0,209	0,589
APRI değeri	-0,125	0,347	0,451	0,164	-0,314	0,178	-0,149	0,542	-0,467	0,205
Steatoz derecesi	0,103	0,411	0,280	0,404	-0,304	0,193	-	-	-	-

Spearman korelasyon test.

Basit karaciğer yağlanması olan grupta steatoz varlığına göre elastogram değerleri karşılaştırıldığında, elastogram kPa ve m/s değerlerinin steatoz varlığına göre farklılık göstermediği belirlendi (p=0,336 ve p=0,351). Obez-transaminaz normal olan grupta steatoz varlığına göre hastaların elastogram değerleri Tablo 5'te karşılaştırılmıştır.

Çizge 4.5. Obez-transaminaz normal olan grupta steatoz varlığına göre elastogram değerleri

Değişkenler	Steatoz yok (n:19)	Steatoz var (n:20)	p
Elastogram (kPa)	11,6(7-14,1)	8,7(7,2-10,75)	0,336
Elastogram (m/s)	1,97(1,54-2,17)	1,67(1,55-1,88)	0,351

Bulgular ortanca (IQR) ile verilmiştir. Mann-Whitney U test.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda; obezite ile ilişkili yağlı karaciğer hastalığı olan çocuk ve ergenlerde shear wave elastografi, APRI ve FIB-4 değerleri ile saptanabilen fibrozis değerinin steatohepatit ile ilişkisinin gösterilmesi, el bileği çevresi ölçümünün obez hastalarda steatohepatit için risk faktörü olup olmadığının ortaya konulabilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla obezitesi olan 50 hasta ve karaciğer ile ilişkili hastalığı olmayan 16 kontrol toplamda 66 kişi çalışmaya alınmıştır. Biyopsinin kısıtlılıkları olması nedeni ile yaygın kullanımı olmamasından dolayı steatohepatit olarak sınıflandırılan hastalar benzer hasta seçimi yapılan çalışmalardaki gibi klinik olarak tanı almıştır (94). Bu bağlamda; obezitesi olan 50 hastanın 11'i, üç aydan uzun süredir transaminazlarda en az iki kat yükseklik olması nedeni ile klinik olarak steatohepatit olarak sınıflandırılmıştır.

Çalışmamızda NASH tanısı ile seçilen dışında, obez hastalarda NAYKH prevalansı %62 olarak saptanmıştır. Erişkin çalışmasında %63.5 olarak benzer prevalans değeri bildirilmiş olsa da (17) çocuklarda bir metaanaliz incelemede bu oran %36.1 olarak saptanmıştır (12) Çalışmamızda bulunan NAYKH prevalansının yüksek saptanması, çocuk gastroenteroloji polikliniğine NAYKH şüphesi ile başvurmuş olan hastaların da çalışmaya alınması nedeni ile dağılımın seçilmiş bir grup dâhilinde olması ile ilişkili olabilir.

Yaş ve cinsiyet dağılımlarına bakıldığında; NASH olan grupta yaş ortalaması 175.18 ± 28.01 ay, basit karaciğer yağlanması olanlarda 153.25 ay, NAYKH olmayan obez hastalarda 140.11 ± 37.2 ay olarak hesaplanmıştır. NASH grubunun tamamı, basit karaciğer yağlanması olanların ise %60'ı erkektir. NAYKH'nın çocuklardaki genel epidemiyolojik verilerine benzer olarak NAYKH olan hastalarımızda erkek cinsiyet ve adolesan yaş hakim olarak görülmüştür (7)(14). Çalışmamızda NASH olarak gruplandırılan hastaların tamamı erkek ve ortalama yaşı 14 yaş olarak saptanmıştır. NAYKH olmayan obez hasta grubuna göre erkek hâkimiyeti ve daha ileri yaşta görülmesi açısından anlamlı fark bulunmuştur. Basit karaciğer yağlanması olan hastalar ile karşılaştırıldığında ise yaş açısından istatistiksel fark olmamakla birlikte erkek cinsiyet sıklığının NASH'de arttığı görülmektedir. Literatürde çocuklarda yaş ve erkek cinsiyet

NAYKH için risk faktörü olarak tanımlanmış olsa da NASH özelinde bu ilişkinin olmadığı görülmektedir (14)(55)(129). Bu eğilimin olgu sayısının sınırlı alınmasından ileri geldiği düşünülebilir.

Çalışmamızda NASH tanılı hastaların VKİ'si 37.09 iken basit karaciğer yağlanması olan hastaların VKİ'si:29.7 kontrol grubunun VKİ'si 18.27 olarak bulunmuştur. Steatohepatit tanılı hastaların % 81.8'i ikinci ve üçüncü derece obez olarak saptanmıştır. Basit karaciğer yağlanması olan hastaların %55'i birinci derece obez, yağlanma saptanmayanların ise %73.7'si birinci derece obezdir. Obezitenin NAYKH ve NASH gelişiminde ana risk faktörü olduğu bilinmektedir. Schwimmer ve ark. yaptığı otopsi çalışmasında karaciğer yağlanması olmayanların VKİ'si 21.4, basit karaciğer yağlanması olanların VKİ'si 30.2, NASH tanısı alanların ise VKİ'si 33.6 olarak saptanmıştır (14). Birçok karaciğer biyopsi çalışmasının analizinde; basit karaciğer yağlanması ve NASH prevalansı sırası ile obez olmayanlarda %15 ve %3, birinci ve ikinci derece obezitesi olanlarda %65 ve %20, üçüncü derece obezitesi olan hastalarda %85 ve %40 olarak bulunmuştur (130). Mevcut verilerimiz VKİ arttıkça hastalarda NASH görülme ihtimalinin arttığı saptamış ve literatür verilerini desteklemiştir. NASH tanısı alan hastaların daha ileri obezite oranlarına sahip olduğu görülmekle birlikte istatistiksel fark saptanmamış olması hasta sayılarının az olması ile ilişkilendirilebilir. Bütün obez hastalar NASH olup olmama durumlarına göre karşılaştırıldığında obezite evresi ile NASH görülme ihtimalinin arttığı saptanmıştır.

Çalışmamızda elde edilen elastografik veriler incelendiğinde NASH tanılı hastaların elastografi değerleri kPa ve m/s cinsinden sırası ile 9.4 kPa ve 1.77 m/s, basit karaciğer yağlanması olanların 8.7 kPa ve 1.67 m/s, kontrol grubunun 6.75 kPa ve 1.51 m/s olarak saptanmıştır. NASH ve basit karaciğer yağlanması olan hastaların sonuçları arasında istatistiki anlamda farklılık saptanmazken kontrol hastalarına göre daha yüksek sonuçlar elde edildiği görülmüştür (P=0,003). Sağlam ve ark. yaptığı çalışmada obez ve fazla kilolu 6-15 yaş arası 41 hastanın ortalama elastografi değeri 13kPa ve 2.07 m/s kontrol grubundaki 25 hastanın ise 7.4 kPa ve 1.59 m/s saptanmıştır (131). Bailey ve ark. yaptığı çalışmada ise obezitesi olanlarda SWE değeri 1.44 m/s iken kontrol grubunda 1.08 m/s olarak saptanmıştır (132). Çalışmamızda da benzer şekilde obezitesi olan hastalarda daha yüksek elastografi

sonuçlarının olduğu gösterilmiştir. Ancak NASH hastalarında SWE değerleri, basit karaciğer yağlanması olan hastalardan farklı bulunmamıştır. Erişkin çalışmalarında, NASH ile ilişkili olarak SWE değerlerinin arttığı görülmektedir (133)(134). Fibrozise neden olan hastalık, tercih edilen elastogram yöntemi hatta kullanılan ultrason cihazı fibrozis tanısı için alınacak eşik değeri değiştirebilmektedir. Çocuk yaş grubundaki çalışmalar ise hala kısıtlıdır. Ferraioli ve ark. yaptığı Hepatit C tanısı alan hastalarda 2D SWE incelemesinde klinik olarak önemi bulunan fibrozis (METAVİR >F2) için eşik değeri 7.1 kPa, ileri fibrozis/siroz (>F4) için ise 10.4 kPa bulunmuştur (135). Wong ve ark. tarafından NAYKH olanlarda yapılan bir çalışmada ise evre 2 ve üzeri fibrozis için eşik değeri 7.0 kPa olarak saptanmıştır (136). Tutar ve ark.'nın çalışmasında karaciğer fibrozisini saptamada 10.6 kPa ve 1.85 m/s eşik değerleri yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip bulunmuştur (137). Henüz yayınlanmamış olan, Lim ve ark. tarafından yapılan prospektif çok merkezli çalışmada, araştırmada kullandığımız elastografi cihazı kullanılarak karaciğer fibrozisi evrelemesi yapılmış, F2 ve üzeri fibrozis için eşik değer 7.1 kPa, F4 üzeri için 10.5 kPa olarak sunulmuştur. Sonuçlarımızda obez hastaların değerleri belirtilen eşik değerlerin üzerinde izlenmektedir, ancak bu sonuçlar NAYKH/NASH tanılarından bağımsızdır.

Obezitesi olup transaminaz değerleri normal saptanan 39 hastadan, ultrasonografik olarak hepatosteatozu olan 20 hasta, steatozu olmayan 19 hasta ile karşılaştırıldığında elastogram ölçümleri arasında (8.7 kPa, 1.67m/s ve 11.6 kPa, 1.97m/s) anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu iki grubun APRI ve FIB-4 değerleri arasında da fark saptanmamıştır. Karaciğer yağlanması, yağlı karaciğer ilişkili başka bir neden olmaksızın hepatositlerde $\geq 5\%$ yağlanma olarak tanımlanmaktadır (1). Tanıda kullanılan görüntüleme yöntemleri çeşitli kısıtlılıklar bulundurmaktadır. Ultrasonografi, karaciğerde yağlanma oranı $\geq 33\%$ ün üzerindeki olgularda daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu için daha düşük yağlanma oranına sahip hastalarda yanlış negatif sonuçlar verebilmektedir (138). Anlamlı sonuç oluşturmamakla birlikte steatozu olmayan grupta görülen yüksek elastogram değerlerinin, ultrasonun NAYKH tanısında tek başına yeterli bir tanı yöntemi olmaması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Benzer olarak karaciğer yağlanması ile elastogramla ölçülen fibrozis değerleri arasında ilişki olmadığı yönünde

çalışmalar vardır (131)(136)(139). Bunların aksine Tutar ve ark. tarafından çeşitli nedenlerle kronik karaciğer hastalığı gelişmiş çocuklarda yapılan çalışmada, NASH tanılı hastalardaki ortalama elastogram değerleri diğer kronik karaciğer hastalığı olanlardan yüksek saptanmış ve steatoz varlığı yüksek elastogram değerleri için önemli değişken olarak bulunmuştur. Ancak bu hastaların histolojik olarak fibrozis evrelerinin daha düşük olduğu görülmüş ve sadece SWE parametrelerine göre yapılan değerlendirmenin yanlışlıkla ciddi karaciğer fibrozu olarak kabul edilebileceği sonucu çıkarılmıştır (137). Bailey ve ark. , obezitesi olan çocuklarda ultrasonografik olarak NAYKH düşünülen olguların elastografik parametrelerinin daha yüksek ölçüldüğünü göstermektedir (132). Steatozun elastogram ölçümleri üzerine etkisi çelişkili sonuçların olması nedeni ile hala tartışma konusudur (140). Ancak çok merkezli, olgu sayısının daha fazla olduğu çalışmalar ile ileri vadede çözümleneceği düşünülebilir.

Çalışmamızda NAYKH olan 31 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastalardan sadece NASH tanısı olan bir kişide kolelityaz saptanmıştır. Hasta sayısının yetersiz olması nedeni ile istatistiksel olarak değer bulmamıştır ancak VKİ'nin kolelityaz için risk faktörü olduğu bilinmektedir (141).

Fibrozisin non invaziv yöntemlerle değerlendirilmesi, dünyada obezite ve NAYKH sıklığının artmasının da etkisi ile önemli bir çalışma alanı oluşturmuştur. Bu amaçla, değerlendirme sistemleri geliştirilmiştir. AASLD uygulama kılavuzları, NAYKH'da fibrozisi değerlendirmede invaziv olmayan NFS, FIB-4 ve APRI'nin klinik karara yardımcı olmak için kullanımını önermektedir (84). Çalışmamızda NASH, basit karaciğer yağlanması olan, NAYKH olmayan ve kontrol grubu hastalarının FIB-4 değerleri arasında fark saptanmamıştır. En yüksek FIB-4 değeri NASH grubunda olup 0.25 olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda FIB-4 değerinin ileri fibrozisi öngörmedeki eşik değerleri daha yüksek bildirilmektedir. Değerin < 1.45 olması ileri fibrozisi %90 negatif prediktif değer ve %70 duyarlılık ile dışlamaktadır (66). Hasta gruplarımızın APRI sonuçları incelendiğinde NASH grubunda ortanca APRI değeri 0.32 olarak bulunmuştur. Basit karaciğer yağlanması olan (APRI:0.1), NAYKH olmayan (APRI:0.2) ve kontrol grubuna göre (APRI:0.19) anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). NASH grubunda APRI değerinin daha yüksek olduğu gözlenmiş olsa da, ileri fibrozisi ön görmede sıklıkla kullanılan

eşik değerlerin altında olduğu görülmektedir. APRI değerinin 0.5'in altında olması ileri fibrozisi büyük oranda dışlamaktadır (67). Çalışmamızda APRI ve FIB-4 değerlerinin karaciğer elastografisi ile ilişkisi incelendiğinde fibrozisi ön görmede kullanılan bu non invaziv yöntemler arasında herhangi bir bağıntı bulunmamıştır. Schmitz ve ark. tarafından yapılan prospektif kohort çalışmasında 141 bariatrik cerrahi hastası çalışmaya alınmış, hastaların cerrahi sırasında karaciğer biyopsileri yapılarak APRI ve FIB-4 değerleri incelenmiştir. APRI değeri NASH saptananlarda 0.12 iken NASH dışlanan hastalarda 0.08 olarak bulunmuş ($p < 0.0001$). NASH ayırımında eşik değer 0.08 olarak belirlendiğinde %74 duyarlı ve %67 özgül olarak gösterilmiştir. (AUROC 0.76). FIB-4'ün ise NASH ayırımında istatistiki fark sağlayamadığı ve yetersiz olduğu görülmüştür (142).

Çalışmamızın amaçlarından bir diğeri el bileği çevresi ölçümünün NASH riskini tahmin etmedeki yerini değerlendirmektir. Yakın dönemde, erişkin çalışmalar el bileği çevresi ölçümünün kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, metabolik sendrom riski ile ilişkisini ortaya koymuştur (125). Luordi ve ark. 7-18 yaş aralığında, 280 fazla kilolu/obez hasta üzerinde yaptığı kesitsel çalışmada ortalama VKİ 29.73 kg/m², ortalama el bileği çevresi 17.5 cm olarak saptamıştır. Bu çalışma el bileği çevresinin çocuk ve ergenlerde artmış kalp dolaşım hastalığı için bağımsız bir risk etmeni olduğunu ortaya koymaktadır (128). 2011 yılında Capizzi ve ark. fazla kilolu/obez çocuklarda el bileği çevresinin insülin direnci için klinik bir belirteç olduğunu göstermiş, yakın dönemde Amisi ve ark.'nın yaptığı araştırmada ise PCOS'lu kadınlarda insülin direncini gösteren en iyi antropometrik ölçümün el bileği çevresi olduğu saptanmıştır (143). NAYKH 'nın metabolik sendromun karaciğer komponenti olduğu düşünülmekte ve insülin direncinin bu süreçte temel mekanizma olduğu bilinmektedir. Bildiğimiz kadarı ile şu an el bileği çevresi ile NAYKH ve NASH ilişkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda el bileği çevresi ortalaması NASH tanılı hastalarda 18.78 cm, basit karaciğer yağlanması olanlarda 17.19 cm, NAYKH saptanmayanlarda 16.61 cm ve kontrol grubunda 14.15 cm olarak bulunmuştur. NASH gelişen hastalarda diğer hasta gruplarına göre daha yüksek el bileği çevresi ölçülmüş ve istatistiksel anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Yaşa göre el bileği çevresini standardize edebilmek adına Türkiye'de yapılan tek çalışma olan Öztürk ve ark.'nın yüzdeler eğrileri

kullanılmıştır (144). El bileği yüzdelikleri obez hastalarda daha yüksek olmakla birlikte sıklıkla 97. yüzdeliğin üzerinde saptanmıştır. NASH olan hastalarda diğer obez hastalara göre anlamlı farklı bulunmamıştır. Tüm hastaların verileri incelendiğinde ise el bileği çevresi ve el bileği çevresi yüzdelik değeri ile elastogram sonuçları arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır ($r:0,422$ $p<0,001$ ve $r:0,319$ $p<0,009$). Mevcut bulgular NASH riskini öngörmede el bileği çevresinin zahmetsiz ölçülebilen, değerli bir antropometrik belirteç olduğunu ortaya koymaktadır. Daha geniş hasta grubunu içeren, cinsiyet ve yaş açısından daha eşit dağılımlara sahip randomize kontrollü çalışmalar ile bu verilerin desteklenmesi gerekmektedir. Metabolik sendromda kullanılan bel çevresi sınırları gibi, ilerleyen yıllarda da özellikle obez hastalarda NASH riskini öngören, eşik el bileği çevresi değerinin sunulabileceği düşünülmektedir.

Metabolik sendrom; aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişimine neden olan, birbiriyle ilişkili, metabolik temelli çok sayıda risk faktörünün bir arada bulunmasıdır ve bel çevresi tanı kriterlerinden biridir (145). Yapılan çalışmalar artan bel çevresinin insülin direnci ve NAYKH riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir (146)(147)(148). Bel çevresi ölçümü, NASH riskini saptamada %80'in üzerinde duyarlılık göstermektedir (149). Çalışmamızda NASH hastalarının bel çevresi ortancası 113.6 cm, basit karaciğer yağlanması olanların 99.0 cm, NAYKH olmayanların 92.2 cm ve kontrol grubunun bel çevresi ortancası 61.4 cm olarak bulunmuştur ($p<0.001$). Yüzdelik eğrilerine bakıldığında ise obez hastaların hepsinde bel çevresi 90. yüzdeliğin üzerinde saptanmıştır. Bel çevresi ve bel çevresi yüzdelik değeri ile elastogram sonuçları arasındaki ilişki incelendiğinde ise pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır ($r: 0,56$ $p<0,001$ ve $r:0,459$ $p<0,001$). Pen ve ark. tarafından 428 obez hasta bizim çalışmamızda olduğu gibi ultrason bulguları ve transaminaz düzeylerine göre NASH, basit karaciğer yağlanması ve sadece obezite olmak üzere üç grupta incelenmiş, sırası ile bel çevresi ortancaları; 96.1 cm, 92.5 cm ve 83.6 cm olarak bulunmuş ve diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek saptanırken yüzdelik değerleri sadece obezitesi olan hastalarda da yüksek saptandığı için istatistiksel fark yaratmamıştır (150).

Çalışmamızda çeşitli kısıtlılıklar olmakla birlikte bunların en önemli olanı örneklem sayımızın görece az olmasıdır. Bunun bir gerekçesi, pandemi sürecinde

yürütülen çalışmamızda, NAYKH olan hastaların basit bir sağlık problemine sahip olduklarını düşünerek takiplerine düzenli gelmemesi ile ilişkilidir. Kesin bir endikasyonu olmamakla birlikte girişimsel bir yöntem olmasından dolayı hastalarımıza biyopsi yapılmamış, bu nedenle histolojik tanıları ile değerlendirme imkanı bulunamamıştır. Bunların yanı sıra çalışmamız çocuk hastalarda SWE'ın NAYKH'daki yerine yönelik kısıtlı olan literatür verilerine katkıda bulunmuş ve NASH ile el bileği çevresi arasındaki ilişkiyi sorgulayan bildiğimiz kadarı ile ilk çalışma olmuştur.



Bu çalışmada, obezite ile ilişkili yağlı karaciğer hastalığı olan çocuk ve ergenlerde shear wave elastografi, APRI ve FIB-4 ile saptanabilen fibrozis değerinin steatohepatit tanısında yol göstericiliğine ve el bileği çevresi ölçümünün obez hastalarda steatohepatit için risk faktörü olup olmadığına yönelik yanıt aranmıştır.

Elde edilen bulgular neticesinde;

1. VA ($p<0,001$), VKİ ($p<0,001$) ve bel çevresi ($p<0,001$) ortalaması en yüksek NASH olan grupta saptandı. Obezite NAYKH gelişiminde temel risk etmeni olmakla birlikte, artan VKİ ve VA değerleri bu grup içerisinde steatohepatit riskini de arttırmaktadır.
2. El bileği çevresi, NASH grubunda basit yağlanması olan ve kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek sonuç verdi ($p<0,001$). Henüz standardize edilmemiş olmakla birlikte ülkemizde yapılan bir çalışmada sunulan el bileği yüzdelik eğrileri kullanıldığında obez hastalarda karaciğer yağlanmasından bağımsız olarak el bileği yüzdeliklerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu gösterildi. Çalışmamızda bilek çevresi, NASH gelişimi için risk faktörü olarak görülmekle birlikte bu ilişkiyi sorgulayan ilk çalışmadır. Geniş hasta grubunu içeren kontrollü çalışmalar ile desteklenmesi gerekir.
3. FIB-4 değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). APRI değeri ise NASH grubunda 0,32 bulunarak diğer hasta gruplarından anlamlı yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). NAYKH tanısı olan hastalarda NASH riskini öngörmeye APRI değeri kolay uygulanabilir, maliyeti düşük, non invaziv bir yöntem olarak klinisyenlere yol gösterebilir.
4. NASH tanılı hastaların 10'unda (%90,9) ve basit yağlanması olanların ise 10'unda (%50), sadece obezitesi olanların ise 3'ünde (%15,8) hepatomegali saptanmıştır ($p<0,001$). Kontrol grubunda ise hepatomegali saptanmamıştır. SWE değerlerinde fark sadece kontrol grubu ile hasta grupları arasındadır, obez olan hastaların sonuçları arasında fark yoktur. NAYKH seyri ilerledikçe hepatomegali görülme sıklığı artar ancak hepatomegali, SWE değerlerinde bozulmaya neden olmaz.

5. SWE değerleri bütün obez hastalarda kontrol grubuna göre artmış saptandı. Ancak basit yağlanma veya steatohepatit gelişimi ile ilişkisi gösterilemedi. Steatozun derecesi de SWE sonuçlarından bağımsız bulundu. Bu durumda NAYKH tanı tedavi ve izleminde SWE’ın tek başına yönlendirici bir tetkik olamayacağı düşünülmektedir.

Sonuç olarak obezitesi olan ocuklarda NASH sıklığı, yüksek VKİ, bel çevresi ve el bileği çevresi ile yakından ilişkilidir. Bu bulgular, çocukluk ağı obezitesine bağlı yağlı karaciğer hastalığına yönelik uyarıcı ve hastalığın ilerleyen aşamalarını önlemeye yönelik stratejiler geliştirme açısından klinisyenlere yol gösterici olacaktır. Elastogram lmleri, obezitesi olan hastalarda değişken sonuçlar verebildiği için hasta takibi ve tedavisi için klinik kararlar alınırken kullanmadan önce daha geniş çaplı çalışmalar ile değerlendirilmesi gerekmektedir. El bileği evresinin NASH tanısındaki yeri yaş ve cinsiyet kontrollü geniş hasta grubunu içeren çalışmalar ile desteklenmelidir.

Obezitesi ile ilişkili yağlı karaciğer hastalığı olan çocuk ve ergenlerde, shear wave elastografi, APRI ve FIB-4 ile saptanabilen fibrozis değerinin steatohepatitten bağımsız bir gösterge olup olmadığının gösterilmesi, el bileği çevresi ölçümünün obez hastalarda steatohepatit için risk faktörü olup olmadığının ortaya konulabilmesi amaçlandı.

Bu amaçla obezitesi olan 50 hasta ve karaciğer ile ilişkili hastalığı olmayan, normal VKİ'ne sahip 16 kontrol hastası toplamda 66 kişi çalışmaya dâhil edildi. Obezitesi olan 40 hasta USG bulguları ve transaminaz değerlerine göre NASH, basit karaciğer yağlanması, sadece obezite olarak gruplandırıldı. Hastaların SWE ölçümleri, APRI ve FIB-4 değerleri ve el bileği çevresi değerlendirildi.

NASH grubunda SWE ortalama değeri 9,4 (7,4-11,9), basit yağlanması olanlarda 8,7 (7,2-10,75), sadece obezitesi olanlarda 11,6 (7-14,1) ve kontrol grubunda 6,75 (6,5-7,5) saptandı. SWE sonuçlarında yağlanma/NASH açısından anlamlı fark saptanmazken sonuçların obezite ile ilişkili olduğu görüldü. FIB4 değeri gruplar arasında istatistiksel açıdan farklı bulunmadı ($p=0,089$). NASH grubunda ortalama APRI değeri 0,32 (IQR: 0,28-0,46), basit karaciğer yağlanması 0,1 (IQR: 0,1-0,2), NAYKH olmayan 0,2 (IQR: 0,1-0,2) ve kontrol grubuna 0,19 (IQR: 0,16-0,25) göre daha yüksek saptandı ($p<0,001$). Ortalama el bileği çevresi en yüksek NASH ($18,78\pm1,79$ cm) ve en düşük kontrol grubunda gözlendi ($p<0,001$). NASH tanılı hastaların el bileği çevresi ölçümü, basit yağlanması olanlara göre ($17,19\pm1,68$ cm) daha fazla bulundu ($p<0,005$)

Sonuç olarak; obezitesi olan çocuklarda NASH sıklığı, yüksek VKİ, bel çevresi ve el bileği çevresi ile yakından ilişkilidir. Elastografi ölçümleri, yağlanma ve NASH gelişimi ile ilişkili bulunmamıştır. Obezitesi olan hastalarda değişken sonuçlar bildirildiği için hasta takibi ve tedavi kararında kullanmadan önce daha geniş çaplı çalışmalar ile değerlendirilmesi gerekmektedir. El bileği çevresi NASH için risk faktörü olarak bulunmuştur. Çalışmamız el bileği çevresi ve NASH ilişkisini inceleyen ilk çalışma olması nedeni yaş ve cinsiyet kontrollü geniş hasta grubunu içeren çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: NAYKH, NASH, elastografi, el bileği çevresi

It was aimed to show whether the fibrosis score, which can be detected by shear wave elastography, APRI and FIB-4 scoring, is an independent indicator of steatohepatitis in children and adolescents with obesity-related fatty liver disease, and to reveal whether wrist circumference measurement is a risk factor for steatohepatitis in obese patients.

For this purpose, 50 patients with obesity and 16 control with normal BMI without liver-related disease, a total of 66 people were included in the study. 50 patients with obesity were grouped as NASH, simple steatosis, and obesity only, according to USG findings and transaminase values. SWE measurements, APRI and FIB-4 scores and wrist circumference of the patients were evaluated.

The median SWE value was 9.4 (7.4-11.9) in the NASH group, 8.7 (7.2-10.75) in those with simple steatosis, 11.6 (7-14.1) in those with only obesity, and 6.75 (6.5-7.5) in the control group. While no significant difference was found in terms of steatozsis/NASH in SWE results, it was observed that the results were associated with obesity. The difference between the groups in the FIB4 score was not statistically significant ($p=0.089$). In the NASH group, the median APRI score was 0.32 (IQR: 0.28-0.46), simple steatosis was 0.1 (IQR: 0.1-0.2), and 0.2 (IQR: 0.1- 0.2) without NAFLD and 0.19 (IQR: 0.16-0.25) in the control group ($p<0.001$). The mean wrist circumference was highest in NASH (18.78 ± 1.79 cm) and lowest in the control group ($p<0.001$). Wrist circumference of patients with NASH was found to be higher (17.19 ± 1.68 cm) than those with simple steatosis. ($p<0.005$)

As a result, The frequency of NASH in children with obesity is closely related to high BMI, waist circumference and wrist circumference. Elastography measurements were not associated with steatozsis and NASH development. Since variable results have been reported in patients with obesity, it should be evaluated with larger studies before using it in patient follow-up. Wrist circumference was found to be a risk factor for NASH. Since our study is the first to examine the relationship between wrist circumference and NASH, it should be supported by studies involving a large patient group.

Keywords: NAFLD, NASH, elastography, wrist circumference

1. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(2):319–34.
2. Ayonrinde OT, Olynyk JK, Marsh JA, Beilin LJ, Mori TA, Oddy WH, et al. Childhood adiposity trajectories and risk of nonalcoholic fatty liver disease in adolescents. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30(1):163–71.
3. Moran JR, Ghishan FK, Halter SA, Greene HL. Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction. *Am J Gastroenterol.* 1983 Jun;78(6):374–7.
4. Usta Y, Alkole Bağlı Olmayan Yağlı Karaciğer. Editör Hasan Ö, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme. 3. baskı. Ankara. Akademi Yayınevi. 271-80
5. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015;148(3):547–55.
6. Temple JL, Cordero P, Li J, Nguyen V, Oben JA. A guide to non-alcoholic fatty liver disease in childhood and adolescence. Vol. 17, *Int. J. Mol. Sci.* 2016. 947 p.
7. Feldstein, AE. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Editör Wyllie R. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease* 5. baskı, Philadelphia, Elsevier 2016, 900-5
8. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73–84.

9. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: A prospective study. *Gastroenterology*. 2011;140(1):124–31.
10. Adams LA, Harmsen S, St. Sauver JL, Charatcharoenwitthaya P, Enders FB, Therneau T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of death among patients with diabetes: A community-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(7):1567–73.
11. Diehl AM, Day C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2063–72.
12. Anderson EL, Howe LD, Jones HE, Higgins JPT, Lawlor DA, Fraser A. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(10).
13. Moran A, Jacobs DR, Steinberger J, Steffen LM, Pankow JS, Hong CP, et al. Changes in insulin resistance and cardiovascular risk during adolescence: Establishment of differential risk in males and females. *Circulation*. 2008;117(18):2361–8.
14. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics*. 2006;118(4):1388–93.
15. Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE, Salem R, Campbell N, Schork NJ, et al. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2009 May;136(5):1585–92.
16. Carter-Kent C, Feldstein AE. Non-alcoholic steatohepatitis over multiple generations. *Dig Dis Sci*. 2010;55(5):1494–7.
17. Değertekin B, Tözün N, Demir F, Söylemez G, Parkan Ş, Gürtay E, et al. The changing prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in

- Turkey in the last decade. *Turk J Gastroenterol.* 2021;32(3):302–12.
18. Yüksel F, Türkkkan D, Yüksel I, Kara S, Çelik N, Şamdancı ET. Fatty liver disease in an autopsy series of children and adolescents. *Hippokratia.* 2012;16(1):61–5.
 19. Children US, Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and Trends in Overweight Among METHODS. October. 2011;288(14):1999–2000.
 20. Nobili V, Alkhouri N, Alisi A, Della Corte C, Fitzpatrick E, Raponi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: A challenge for pediatricians. *JAMA Pediatr.* 2015;169(2):170–6.
 21. Valenti L, Alisi A, Galmozzi E, Bartuli A, Del Menico B, Alterio A, et al. I148M patatin-like phospholipase domain-containing 3 gene variant and severity of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010 Oct;52(4):1274–80.
 22. Romeo S, Sentinelli F, Cambuli VM, Incani M, Congiu T, Matta V, et al. The 148M allele of the PNPLA3 gene is associated with indices of liver damage early in life. *J Hepatol.* 2010 Aug;53(2):335–8.
 23. Valenti L, Al-Serri A, Daly AK, Enrico Galmozzi, Rametta R, Dongiovanni P, et al. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin i148m polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010;51(4):1209–17.
 24. Trépo E, Nahon P, Bontempi G, Valenti L, Falletti E, Nischalke HD, et al. Association between the PNPLA3 (rs738409 C>G) variant and hepatocellular carcinoma: Evidence from a meta-analysis of individual participant data. *Hepatology.* 2014;59(6):2170–7.
 25. He S, McPhaul C, Li JZ, Garuti R, Kinch L, Grishin N V., et al. A sequence variation (I148M) in PNPLA3 associated with nonalcoholic fatty liver disease disrupts triglyceride hydrolysis. *J Biol Chem.* 2010;285(9):6706–15.

26. Rotman Y, Koh C, Zmuda JM, Kleiner DE, Liang TJ. The association of genetic variability in patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;52(3):894–903.
27. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):11–20.
28. Liu YL, Reeves HL, Burt AD, Tiniakos D, McPherson S, Leathart JBS, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun*. 2014;5:1–6.
29. Severson TJ, Besur S, Bonkovsky HL. Genetic factors that affect nonalcoholic fatty liver disease: A systematic clinical review. *World J Gastroenterol*. 2016;22(29):6742–56.
30. Anstee QM, Seth D, Day CP. Genetic Factors That Affect Risk of Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2016;150(8):1728-1744.e7.
31. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease a systematic review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2015;313(22):2263–73.
32. Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2003;37(4):909–16.
33. Cortez-Pinto H, Jesus L, Barros H, Lopes C, Moura MC, Camilo ME. How different is the dietary pattern in non-alcoholic steatohepatitis patients? *Clin Nutr*. 2006;25(5):816–23.
34. Toshimitsu K, Matsuura B, Ohkubo I, Niiya T, Furukawa S, Hiasa Y, et al. Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis. *Nutrition*. 2007;23(1):46–52.
35. Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, Unalp-Arida A, Colvin R, Johnson RJ, et al. Increased Fructose Consumption is Associated With Fibrosis Severity

- in Patients With NAFLD. *Hepatology*. 2010;51(6):1961–71.
36. Nobili V, Giorgio V, Liccardo D, Bedogni G, Morino G, Alisi A, et al. Vitamin D levels and liver histological alterations in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(4):547–53.
 37. Targher G, Bertolini L, Scala L, Cigolini M, Zenari L, Falezza G, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17(7):517–24.
 38. Nobili V, Bedogni G, Alisi A, Pietrobattista A, Alterio A, Tiribelli C, et al. A protective effect of breastfeeding on the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Arch Dis Child*. 2009;94(10):801–5.
 39. Park Y, Sinn DH, Oh JH, Goh MJ, Kim K, Kang W, et al. The Association Between Breastfeeding and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Parous Women: A Nation-wide Cohort Study. *Hepatology*. 2021;0(0):1–10.
 40. Ajmera Veeral H. , Terrault Norah A. VLB. Longer lactation duration is associated with decreased prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in women. *J Hepatol*. 2019;21(11):126–32.
 41. Tripathi A, Debelius J, Brenner DA, Karin M, Loomba R, Schnabl B, et al. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(7):397–411.
 42. Belei O, Olariu L, Dobrescu A, Marcovici T, Marginean O. The relationship between non-alcoholic fatty liver disease and small intestinal bacterial overgrowth among overweight and obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30(11):1161–8.
 43. Nobili V, Cutrera R, Liccardo D, Pavone M, Devito R, Giorgio V, et al. Obstructive sleep apnea syndrome affects liver histology and inflammatory cell activation in pediatric nonalcoholic fatty liver disease, regardless of obesity/insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(1):66–76.
 44. Sundaram SS, Sokol RJ, Capocelli KE, Pan Z, Sullivan JS, Robbins K, et

- al. Obstructive sleep apnea and hypoxemia are associated with advanced liver histology in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr*. 2014;164(4):699-706.e1.
45. Cobbina E, Akhlaghi F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)– pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. *Drug Metab Rev*. 2017;49(2):197–211.
 46. Manne V, Handa P, Kowdley K V. Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2018;22(1):23–37.
 47. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. Vol. 24, *Nature Medicine*. 2018. 908–922 p.
 48. Caligiuri A, Gentilini A, Marra F. Molecular pathogenesis of NASH. *Int J Mol Sci*. 2016;17(9).
 49. Carr RM, Oranu A, Khungar V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiology and Management. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2016;45(4):639–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2016.07.003>
 50. Neuschwander-Tetri BA. Therapeutic Landscape for NAFLD in 2020. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1984-1998.
 51. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratziu V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388–402.
 52. Kepil N, Özbay G. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında histopatolojik özellikler. Sonsuz A, editör. *Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.27-34.
 53. Brunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(4):195–203.

54. Goldner D, Lavine JE. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Unique Considerations and Challenges. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1967-1983.
55. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;42(3):641–9.
56. Carter-Kent C, Yerian LM, Brunt EM, Angulo P, Kohli R, Ling SC, et al. Nonalcoholic steatohepatitis in children: A multicenter clinicopathological study. *Hepatology*. 2009;50(4):1113–20.
57. Rakoski MO, Brown MB, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Brunt EM, Goodman ZD, et al. Mallory-denk bodies are associated with outcomes and histologic features in patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(10):902-909.
58. Le TH, Caldwell SH, Redick JA, Sheppard BL, Davis CA, Arseneau KO, et al. The Zonal Distribution of Megamitochondria with Crystalline Inclusions in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*. 2004;39(5):1423–9.
59. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwittaya P, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2015;149(2):389-397.
60. Takahashi Y, Fukusato T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(42):15539–48.
61. Wieckowska A, Feldstein AE. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: Invasive versus noninvasive. *Semin Liver Dis*. 2008;28(4):386–95.
62. Feldstein AE, Alkhouri N, De Vito R, Alisi A, Lopez R, Nobili V. Serum cytokeratin-18 fragment levels are useful biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis in children. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(9):1526–31.

63. Vuppalanchi R, Gould RJ, Wilson LA, Unalp-Arida A, Cummings OW, Chalasani N, et al. Clinical significance of serum autoantibodies in patients with NAFLD: Results from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatol Int.* 2012;6(1):379–85.
64. Yatsuji S, Hashimoto E, Kaneda H, Taniai M, Tokushige K, Shiratori K. Diagnosing autoimmune hepatitis in nonalcoholic fatty liver disease: Is the International Autoimmune Hepatitis Group scoring system useful? *J Gastroenterol.* 2005;40(12):1130–8.
65. Adams LA, Lindor KD, Angulo P. The prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(7):1316–20.
66. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006;43(6):1317–25.
67. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: An updated meta-analysis. *Hepatology.* 2011;53(3):726–36.
68. Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, Mills PR, Barrera F, et al. Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2013;145(4):782-789
69. Peleg N, Arbib OS, Issachar A, Cohen-Naftaly M, Braun M, Shlomai A. Noninvasive scoring systems predict hepatic and extra-hepatic cancers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One.* 2018;13(8):1–13.
70. Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol.* 2009

Sep;51(3):433–45.

71. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, Joseph R, Lopez R, McCullough AJ. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: A prospective study. *J Hepatol.* 2009;51(6):1061–7
72. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis. *Hepatology.* 2011;54(3):1082–90.
73. Mottin CC, Moretto M, Padoin A V., Swarowsky AM, Toneto MG, Glock L, et al. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. *Obes Surg.* 2004;14(5):635–7.
74. Tami D. DenOtter; Johanna. Hounsfield Unit. Stat Pearls [Online] Last Update: March 16,2021 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547721/>.
75. Park SH, Kim PN, Kim KW, Lee SW, Yoon SE, Park SW, et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: Use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology.* 2006;239(1):105–12.
76. Piekarski J, Goldberg HI, Royal SA, Axel L, Moss AA. Difference between liver and spleen CT numbers in the normal adult: its usefulness in predicting the presence of diffuse liver disease. *Radiology.* 1980;137(3):727–9.
77. Schwimmer JB, Middleton MS, Behling C, Newton KP, Awai HI, Paiz MN, et al. Magnetic resonance imaging and liver histology as biomarkers of hepatic steatosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2015;61(6):1887–95.
78. Lee SS, Park SH, Kim HJ, Kim SY, Kim MY, Kim DY, et al. Non-invasive assessment of hepatic steatosis: Prospective comparison of the accuracy of imaging examinations. *J Hepatol [Internet].* 2010;52(4):579–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.01.008>
79. Yapalı S. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında noninvaziv yöntemler. Sonsuz A, editör. *Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı.* 1. Baskı. Ankara:

Türkiye Klinikleri; 2019. p.35-40

80. Babu AS, Wells ML, Teytelboym OM, Mackey JE, Miller FH, Yeh BM, et al. Elastography in chronic liver disease: Modalities, techniques, limitations, and future directions. *Radiographics*. 2016;36(7):1987–2006.
81. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling Variability of Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(6):1449–57.
82. Huang MA, Greenson JK, Chao C, Anderson L, Peterman D, Jacobson J, et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A pilot study. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(5):1072–81.
83. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia*. 2012;55(4):885–904.
84. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328–57.
85. Schwarz JM, Noworolski SM, Wen MJ, Dyachenko A, Prior JL, Weinberg ME, et al. Effect of a high-fructose weight-maintaining diet on lipogenesis and liver fat. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2434–42.
86. de Ruyter JC, Olthof MR, Seidell JC, Katan MB. A Trial of Sugar-free or Sugar-Sweetened Beverages and Body Weight in Children. *N Engl J Med*. 2012;367(15):1397–406.
87. Organization World Health. Guideline: Sugars intake for adults and children. *World Heal Organ*. 2015;57(6):1716–22.
88. Schwimmer JB, Ugalde-Nicalo P, Welsh JA, Angeles JE, Cordero M, Harlow KE, et al. Effect of a Low Free Sugar Diet vs Usual Diet on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adolescent Boys: A Randomized

- Clinical Trial. JAMA - J Am Med Assoc. 2019;321(3):256–65.
89. Asrih M, Jornayvaz FR. Diets and nonalcoholic fatty liver disease: The good and the bad. Clin Nutr [Internet]. 2014;33(2):186–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2013.11.003>
 90. Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, Mihatsch W, et al. Role of dietary factors and food habits in the development of childhood obesity: A commentary by the espghan committee on nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011;52(6):662–9.
 91. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. J Hepatol. 1991;12(2):224–9.
 92. Hoofnagle JH, Van Natta ML, Kleiner DE, Clark JM, Kowdley K V., Loomba R, et al. Vitamin e and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2013;38(2):134–43.
 93. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley K V., McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. N Engl J Med. 2010;362(18):1675–85.
 94. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: A pilot study. J Pediatr. 2000;136(6):734–8.
 95. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of Vitamin e or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents the tonic randomized controlled trial. J Am Med Assoc. 2011;305(16):1659–68.
 96. Nobili V, Manco M, Ciampalini P, Alisi A, Devito R, Bugianesi E, et al. Metformin use in children with nonalcoholic fatty liver disease: An open-label, 24-month, observational pilot study. Clin Ther. 2008;30(6):1168–76.
 97. Janczyk W, Lebensztejn D, Wierzbicka-Rucińska A, Mazur A, Neuhoﬀ-Murawska J, Matusik P, et al. Omega-3 fatty acids therapy in children with

- nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2015;166(6):1358-63.
98. Wu S Di, Li L, Wang JY. Ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24(11):1247–53.
 99. 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(6):0739–43.
 100. Nobili V, Bedogni G, Alisi A, Pietrobattista A, Risé P, Galli C, et al. Docosahexaenoic acid supplementation decreases liver fat content in children with non-alcoholic fatty liver disease: Double-blind randomised controlled clinical trial. *Arch Dis Child*. 2011;96(4):350–3.
 101. Schwimmer JB, Lavine JE, Wilson LA, Neuschwander-Tetri BA, Xanthakos SA, Kohli R, et al. In Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Cysteamine Bitartrate Delayed Release Improves Liver Enzymes but Does Not Reduce Disease Activity Scores. *Gastroenterology*. 2016;151(6):1141-1154
 102. Barker KB, Palekar NA, Bowers SP, Goldberg JE, Pulcini JP, Harrison SA. Non-alcoholic steatohepatitis: Effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(2):368–73.
 103. Manco M, Mosca A, De Peppo F, Caccamo R, Cutrera R, Giordano U, et al. The Benefit of Sleeve Gastrectomy in Obese Adolescents on Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatic Fibrosis. *J Pediatr* [Internet]. 2017;180:31-37.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.08.101>
 104. Nobili V, Vajro P, Dezsofi A, Fischler B, Hadzic N, Jahnel J, et al. Indications and limitations of bariatric intervention in severely obese children and adolescents with and without nonalcoholic steatohepatitis: ESPGHAN hepatology committee position statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(4):550–61.

105. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: A longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol*. 2005;42(1):132–8.
106. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis Progression in Nonalcoholic Fatty Liver vs Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Paired-Biopsy Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015;13(4):643–654.e9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2014.04.014>
107. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Yao Chang Liu, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999;116(6):1413–9.
108. Reig M, Gambato M, Man NK, Roberts JP, Victor D, Orci LA, et al. Should Patients with NAFLD/NASH Be Surveyed for HCC? *Transplantation*. 2019;103(1):39–44.
109. Khanna R, Verma SK. Pediatric hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2018;24(35):3980–99.
110. Nobili V, Alisi A, Grimaldi C, Liccardo D, Francalanci P, Monti L, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma in a 7-year-old obese boy: Coincidence or comorbidity? *Pediatr Obes*. 2014;9(5):e99–102.
111. Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, Blumkin AK, Cook S. Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Circulation*. 2008;118(3):277–83.
112. Dunn W, Xu Ronghui, Wingard DL, Rogers C, Angulo P, Younossi ZM et al. Suspected Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Mortality Risk in a Population-based Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2008 September ; 103(9): 2263–2271
113. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents:

- Position paper of the ESPGHAN hepatology committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(5):700–13.
114. Bamber JC. Ultrasound elasticity imaging: Definition and technology. *Eur Radiol.* 1999;9(3 SUPPL.):327–30.
 115. Barr RG. Elastography in clinical practice. *Radiol Clin North Am.* 2014;52(6):1145–62.
 116. Sigrist RMS, Liao J, Kaffas A El, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound elastography: Review of techniques and clinical applications. *Theranostics.* 2017;7(5):1303–29.
 117. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: Basic principles and terminology. *Ultrasound Med Biol.* 2015;41(5):1126–47.
 118. Ferraioli G, Filice C, Castera L, Choi BI, Sporea I, Wilson SR, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 3: Liver. *Ultrasound Med Biol.* 2015;41(5):1161–79.
 119. Sung HP, Soo JK, Kim EK, Min JK, Eun JS, Kwak JY. Interobserver agreement in assessing the sonographic and elastographic features of malignant thyroid nodules. *Am J Roentgenol.* 2009;193(5):416–23.
 120. Altay C, Secil M. Sonoelastografinin Temel İlkeleri. *Türk Radyoloji Semin.* 2019;7(1):1–12.
 121. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: A new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol.* 2003;29(12):1705–13.
 122. Wong VWS, Chan HLY. Transient elastography. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(11):1726–31.
 123. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correias JM, Gilja OH, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the clinical use of

ultrasound elastography part 2: Clinical applications. *Ultraschall der Medizin*. 2013;34(3):238–53.

124. Barr RG, Nakashima K, Amy D, Cosgrove D, Farrokh A, Schafer F, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 2: Breast. *Ultrasound Med Biol*. 2015;41(5):1148–60.
125. Namazi N, Djalalinia S, Mahdavi-Gorabi A, Asayesh H, Mansourian M, Noroozi M, et al. Association of wrist circumference with cardio-metabolic risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Eat Weight Disord* [Internet]. 2020;25(1):151–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40519-018-0534-x>
126. Capizzi M, Leto G, Petrone A, Zampetti S, Papa RE, Osimani M, et al. Wrist circumference is a clinical marker of insulin resistance in overweight and obese children and adolescents. *Circulation*. 2011;123(16):1757–62.
127. Zampetti S, Campagna G, Lucantoni F, Marandola L, D’Onofrio L, Chiesa C, et al. Wrist circumference is associated with increased systolic blood pressure in children with overweight/obesity article. *Hypertens Res*. 2018;41(3):193–7.
128. Luordi C, Maddaloni E, Bizzarri C, Pedicelli S, Zampetti S, D’Onofrio L, et al. Wrist circumference is a biomarker of adipose tissue dysfunction and cardiovascular risk in children with obesity. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(1):101–7.
129. Patton H, Lavine JE, Van Natta ML, Schwimmer JB, Kleiner D, Molleston J, et al. Clinical correlates of histopathology in pediatric nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Gastroenterology*. 2008;135(6):1961–71.
130. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Biochemical, Metabolic and Clinical Implications. *Hepatology*. 2010;51(2):679–89.
131. Sağlam NÖ, Aksoy S, Kazancı SY, Palabıyık F, Hatipoğlu SS, İnci E. The performance of shear wave elastography on evaluating liver changes in

- obese and overweight children. *Turk J Pediatr.* 2021;63(4):575–83.
132. Bailey SS, Youssfi M, Patel M, Hu HH, Shaibi GQ, Towbin RB. Shear-wave ultrasound elastography of the liver in normal-weight and obese children. *Acta Radiol.* 2017;58(12):1511–8.
 133. Ozturk A, Mohammadi R, Pierce TT, Kamarthi S, Dhyani M, Grajo JR, et al. Diagnostic Accuracy of Shear Wave Elastography as a Non-invasive Biomarker of High-Risk Non-alcoholic Steatohepatitis in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Ultrasound Med Biol.* 2020;46(4):972–80.
 134. Osaki A, Kubota T, Suda T, Igarashi M, Nagasaki K, Tsuchiya A, et al. Shear wave velocity is a useful marker for managing nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2010;16(23):2918–25.
 135. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, Zicchetti M, Filice G, Filice C. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: A pilot study. *Hepatology.* 2012;56(6):2125–33.
 136. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Bail B Le, et al. Diagnosis of Fibrosis and Cirrhosis Using Liver Stiffness Measurement in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology,* 2009;51, 454-462.
 137. Tutar O, Beşer ÖF, Adaletli I, Tunc N, Gulcu D, Kantarci F, et al. Shear wave elastography in the evaluation of liver fibrosis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(6):750–5.
 138. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002;123(3):745–50.
 139. Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, Häussinger D. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology.* 2008;47(2):592–5.
 140. Castera L, Vilgrain V, Angulo P. Noninvasive evaluation of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(11):666–75.

141. Frybova B, Drabek J, Lochmannova J, Douda L, Hlava S, Zemkova D, et al. Cholelithiasis and choledocholithiasis in children; risk factors for development. *PLoS One*. 2018;13(5):1–11.
142. Schmitz SMT, Kroh A, Ulmer TF, Andruszkow J, Luedde T, Brozat JF, et al. Evaluation of NAFLD and fibrosis in obese patients - a comparison of histological and clinical scoring systems. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):1–9.
143. Amisi chantal anifa, Ciccozzi M, Pozzilli P. Wrist circumference: A new marker for insulin resistance in African women with polycystic ovary syndrome. *World J Diabetes*. 2020;11(2):42–51.
144. Öztürk A, Çiçek B, Mazıcıoğlu MM, Zararsız G, Kurtoğlu S. Wrist circumference and frame size percentiles in 6-17-year-old Turkish children and adolescents in Kayseri. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(4):329–36.
145. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2005;112(17):285–90.
146. Janiszewski P, Janssen I, Ross R. Commonly Evaluated Cardiometabolic Risk. *Diabetes Care*. 2007;30(12):3105–9.
147. Rocha R, Cotrim HP, Carvalho FM, Siqueira AC, Braga H, Freitas LA. Body mass index and waist circumference in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hum Nutr Diet*. 2005;18(5):365–70.
148. Han TS, Van Leer EM, Seidell JC, Lean MEJ. Waist circumference as a screening tool for cardiovascular risk factors: Evaluation of receiver operating characteristics (ROC). *Obes Res*. 1996;4(6):533–47.
149. Schwenger KJP, Kiu A, AlAli M, Alhanaee A, Fischer SE, Allard JP. Comparison of bioelectrical impedance analysis, mass index, and waist circumference in assessing risk for non-alcoholic steatohepatitis. *Nutrition*. 2022;93.111491

150. Peng L, Wu S, Zhou N, Zhu S, Liu Q, Li X. Clinical characteristics and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in children with obesity. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):1–8



