

Çocuklarda alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı

Fatih Demircioğlu¹, Nur Arslan²

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Doçenti

SUMMARY: Demircioğlu F, Arslan N. (Department of Pediatrics, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, İzmir, Turkey). Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006; 49: 339-346.

Non-alcoholic fatty liver disease is a common condition that may progress to end stage liver disease. It is closely associated with obesity and insulin resistance, both of which are dramatically increasing in prevalence in children. This could potentially make non-alcoholic fatty liver disease the most common liver disease in the pediatric population. In this paper, we review the epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease in children.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, child, obesity.

ÖZET: Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, son dönem karaciğer hastalığına ilerleyebilen yaygın bir klinik durumdur. Obesite ve insülin direnci ile ilişkisi bilinmektedir ve çocuklarda bu iki durumun prevalansı belirgin olarak artmaktadır. Bu durum da, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığını, çocuklarda potansiyel olarak en yaygın görülecek karaciğer hastalığı yapmaktadır. Bu derlemede, çocukluk çağındaki alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının epidemiyolojisi, patogenezi, klinik bulguları, tanısı ve tedavisinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, çocuk, obesite.

Obesite vücuda alınan enerjinin harcanan enerjiden az olması sonucu aşırı yağ birikmesidir. Obesite çocuk ve adolesanlarda giderek artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılmış bir çalışmada 2379 çocuk arasında siyah ve beyaz ırkta obesite sıklığı sırasıyla %18 ve %8, aşırı kilolu çocukların sıklığı ise %31 ve %22 olarak bulunmuştur^{1,2}. Avrupa ülkelerinde de obesite sıklığı değişkenlik göstermekte olup Fransız çocuklarında %2, Alman çocuklarda ise %13 oranında olduğu bildirilmiştir³. Türkiye'de çocukluk çağı obesitesi ile ilgili kesin bilgiler yoktur. Kanbur ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada incelenen 6462 çocuğun 151'inde (%2.3) obesite saptanmıştır⁴. Balkan Obesite Çalışma Grubu'nun erişkinlerde yaptığı bir çalışmada, 10.069 Türk hasta grubunda, obesite sıklığı %12, aşırı kilolu erişkinlerin sıklığı ise %30.9 bulunmuştur⁵.

Obesitenin komplikasyonlarının birçok sistemi etkilediği bilinmektedir (Tablo I)^{6,7}. Son zamanlarda bu komplikasyonlardan en fazla üzerinde durulanı yağlı karaciğer (alkolik olmayan yağlı karaciğer) hastalığıdır.

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ("non-alcoholic fatty liver disease", NAFLD), çoğunlukla obesite ve insülin direnciyle birlikte olan ve alkol alımının olmadığı durumlarda karaciğerde özellikle makroveziküler yağ birikimiyle karakterize metabolik bir sendromdur. Karaciğer hastalığının histolojik spektrumu, tek başına yağlı değişiklikten steatohepatit ("non-alcoholic steatohepatitis" NASH), siroz ve karaciğer yetmezliğine kadar değişebilir. Yağlı karaciğer, geri dönüşüm olasılığı olan ve göreceli olarak benign bir hastalıkken, steatohepatit NAFLD'ın en şiddetli şekli olarak kabul edilir^{8,9}.

"Non-alcoholic steatohepatitis" (NASH) terimi ilk defa 1980'de Ludwig ve arkadaşları¹⁰ tarafından, 10 yıllık dönem içerisinde Mayo Kliniği'nde değerlendirilmiş 20 hastadaki karaciğer bulgularını tanımlamak için kullanılmıştır. Bu hastaların öykülerinde fazla miktarda alkol kullanımı olmadığı halde, karaciğer biyopsi bulguları alkolik hepatitten ayırt edilememiştir¹⁰. Bu hastalığa daha önce birçok isim verilmesine rağmen NAFLD günümüzde en geçerli olan terimdir¹¹.

Tablo I. Obesiteye ikincil gelişen komplikasyonlar

Solunum sistemi komplikasyonları
• Uyku apnesi
• Astım
• Pickwickian sendromu
Ortopedik komplikasyonlar
• Kapital epifiz kayması
• Blount hastalığı
• Tibial torsion
• Ayak bileği burkulması
Gastrointestinal sistem komplikasyonları
• Kolelitiazis
• Yağlı karaciğer/alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı
• Gastroözofageal reflü hastalığı
Endokrin komplikasyonlar
• İnsülin direnci/glukoz toleransında bozukluk
• Tip 2 diabetes mellitus
• Menstrüel problemler
• Polikistik over sendromu
• Hiperkortizolizm
Kardiyovasküler komplikasyonlar
• Hipertansiyon
• Dislipidemi
• Yağlı çizgileme
• Sol ventrikül hipertrofisi
Nörolojik komplikasyonlar
• Idiopatik intrakranial hipertansiyon/psödötümör serebri
Diğer komplikasyonlar
• Sistemik enflamasyon/C-reaktif proteinde artma

Epidemiyoloji

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının kesin tanısı biyopsi ile konulduğundan gerçek prevalansı bilinmemektedir. Birkaç çalışmada karaciğer biyopsisi yapılan hastalar arasında NASH sıklığı %1-9 olarak bildirilmiştir^{8,12}. Bir otopsi çalışmasında obes hastaların %70'inde ve zayıf hastaların %35'inde yağlanma

saptanmıştır¹³. Genel olarak erişkin obes hastaları kapsayan çalışmalarda basit steatoz, NASH ve siroz prevalansı, sırasıyla, %60, %20-25 ve %2-3 olarak bildirilmektedir^{12,14,15}. Ancak çocukluk çağında bu konuda kesin veriler bulunmamaktadır.

Etiyoloji

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ile en fazla birlikte görülen hastalıklar, obesite, tip 2 diyabet ve hiperlipidemidir. Daha önce yapılmış olan çalışmalarda obes hastalarda NAFLD sıklığı %30-100 arasında bulunmuştur^{11,16}. İleri yaş grubunda NAFLD daha çok diyabetik ve hiperlipidemik obes kadınlarda tanımlanmıştır¹⁶. Bunun yanında tip 1 diyabetli çocuklarda da NAFLD sıklığının arttığı gösterilmiştir¹⁷. Kilo kaybettirmek için jejunum-ileal "by-pass" yapılanlarda, bazı ilaçların kullanılması sonrasında, doğuştan ve edinsel metabolik hastalıklarda ve viral enfeksiyonlarda da yağlı karaciğer hastalığı görülebilmektedir (Tablo II)^{11,17}.

Histopatolojik bulgular

Alkolik olmayan steatohepatitte karaciğerin histopatolojik bulguları, yağlı değişiklerin yanı sıra, fibrozisle birlikte veya fibrozis olmadan hepatosit zedelenmesi, enflamasyon, Mallory cisimcikleri veya nekrozis ile karakterizedir. Steatohepatitin histolojik özellikleri hafif yağlanma ve enflamasyon tablosundan, köprüleşmiş fibrozis ve siroza kadar değişen geniş bir spektrumu kapsamaktadır. Bazı çalışmalarda NASH sadece parankimal enflamasyonla birlikte makroveziküler

Tablo II. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığına neden olan faktörler

İlaçlar	Metabolik bozukluklar		
	Doğuştan metabolik bozukluklar	Edinsel metabolik bozukluklar	Viral enfeksiyonlar
• Glukokortikoidler	• Abetalipoproteinemi	• Diyabetes mellitus	• HIV
• Sentetik östrojenler	• Galaktozemi	• Enflamatuvar bağırsak hastalıkları	• Hepatit B virus enfeksiyonu
• Aspirin	• Kalıtsal fruktoz intoleransı	• Jejunum-ileal by-pass	• Hepatit C virus enfeksiyonu
• Kalsiyum kanal blokerleri	• Homosistinüri	• Obesite	
• Amiodaron	• Glikojen depo hastalığı	• Hiperlipidemiler	
• Tamoksifen	• Sistemik karnitin eksikliği	• Total parenteral nütrisyon	
• Tetrasiklin	• Wilson hastalığı	• Protein enerji malnütrisyonu	
• Metotreksat	• α -1 antitripsin eksikliği	• Uzun süreli açlık	
• Valproik asit		• Hızlı kilo kaybı	
• Kokain			
• Antiviral ajanlar (zidovudin, didanozin)			

stetaozisin bulunması olarak tanımlanır. Bu tanım genellikle benign stetaozisi ve özgün olmayan reaktif enflamasyonu içerir¹⁶.

Patogenez

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Steatozisin, steatohepatitin, ilerleyen hepatik fibrozisin ve sirozun gelişiminde, uygun genetik koşullarda birden fazla metabolik anormalliğin etkili olduğu ve karaciğeri oksidatif strese bağlı zedelenmeye daha yatkın yapan birçok mekanizmanın birlikte rol oynadığı düşünülmektedir¹⁸.

Hastalığın gelişme sürecinde çift darbe teorisi halen en popüler teoridir. Yağlanmanın gelişme sürecinde “birinci darbe”, steatohepatit gelişme sürecinde “ikinci darbe” faktörleri etkilidir (Şekil 1)¹⁹.

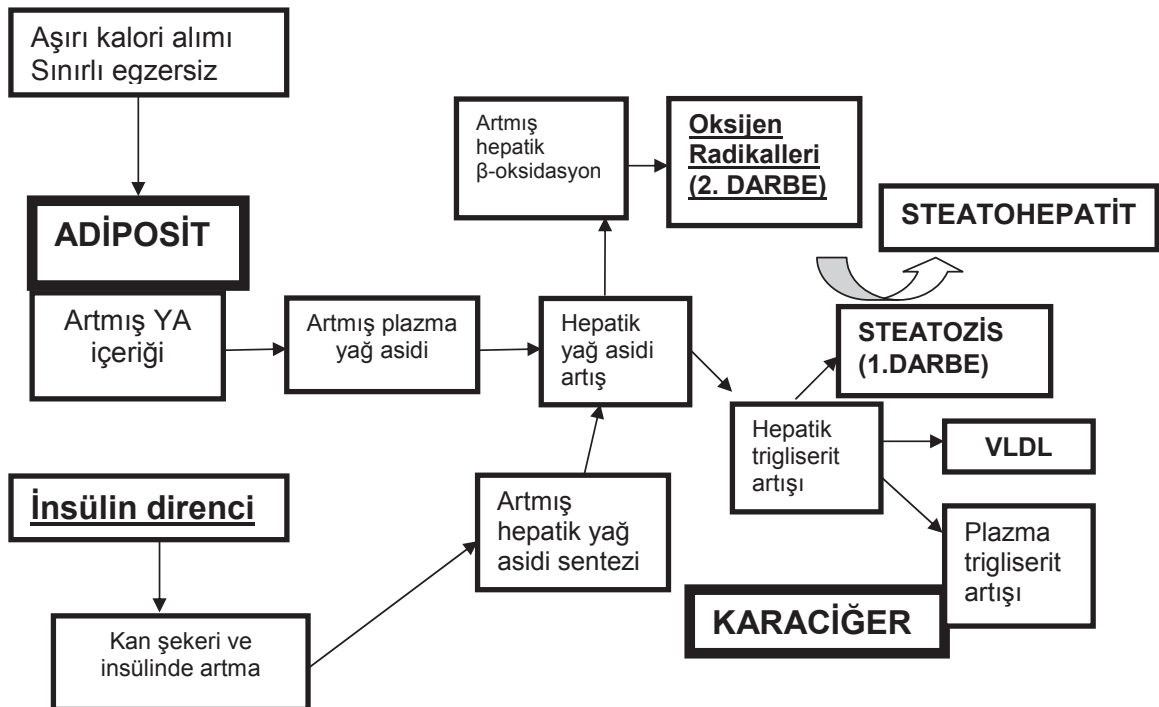
Lipidlerin neden hepatosit içinde biriktiğini anlamak için lipid metabolizmasını gözden geçirilmesi gerekir. Lipidler bağırsak mukozasından emildikten sonra şilomikron olarak lenfatik dolaşıma girerler. Bu moleküller lipidleri adipoz dokuya taşır. Burada ihtiyaç halinde kullanılmak üzere trigliserit olarak

depolanır. Kendilerine ihtiyaç duyulduğunda trigliseritler hormona duyarlı lipaz ile parçalanarak serbest yağ asidi şeklinde dolaşıma verilir ve karaciğere taşınır. Karaciğere gelen yağ asitleri mitokondride enerji oluşturacak şekilde yıkılır veya çok düşük ağırlıklı lipoprotein (VLDL) sentezinde kullanılarak kana verilir²⁰.

Lipidlerin karaciğer ve periferik depolar arasındaki dolaşımı ve yağ asitlerinin hepatik sentezi göz, önünde bulundurulduğunda;

1. Karaciğere gelen yağ asidinde artış: Obesite, aşırı açlık;
2. Karaciğerde yağ asidi sentezinde artış: Aşırı karbonhidrat alımı;
3. Yağ asidinin β -oksidasyonunda azalma: karnitin eksikliği, mitokondriyal disfonksiyon;
4. VLDL sentez veya salınımlında bozulma: Apoprotein sentezinde azalma, protein malnutrisyonu gibi nedenlerden dolayı karaciğerde yağlanma ortaya çıkabilir.

Yukarda sayılan nedenler sonucunda hepatosit içinde lipid birikimi olmakta ve “birinci darbe” gerçekleşmektedir¹⁹. İnsülin direncinin alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının



Şekil 1. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı patogenezini.

oluşumundaki ilk basamak olan “birinci darbe” gelişiminde en önemli faktör olduğu düşünülmektedir.

İnsülin direnci: Obesite ve tip II diyabet ile yağlı karaciğer hastalığı birlikteliğinin sık olması ve bu hastalarda insülin düzeylerinin artmış olması, insülin direncinin yağlı karaciğer hastalığı patogenezinde önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir. İnsülin direnci ve artmış yağ asidi üretimi, artmış alanin aminotransferaz (ALT), santral obesite, HbA_{1c} yüksekliği, açlık insülin ve C-peptid yüksekliği ile karşımıza çıkmaktadır. İnsülin mitokondriyal yağ asidi oksidasyonunu bloke etmekte ve hücre içinde yağ asitlerinin artmasına neden olmaktadır^{13,21}.

İnsülin direnci gelişiminde primer olarak reseptör bozukluğundan çok, reseptör sonrası yolların bir veya daha fazlasındaki bozukluğun etken olduğu düşünülmektedir¹⁸. İnsülin direncinin altta yatan en önemli mekanizmalarından biri serbest yağ asitlerinin fazla miktarda olması ve bu nedenle insülin reseptör substrat 1 (IRS-1) sinyal iletiminin baskılanmasıdır. Son on yıldaki çalışmalarla, yağ asitlerinin IRS-1’in tirozin fosforilasyonunu bozduğu gösterilmiştir. İnsülin reseptör substratlarının tirozin fosforilasyonu insülin aksiyonunun genel bir etkisidir; bunun tersine bozulmuş tirozin fosforilasyonu, hızlanmış defosforilasyon ve serin kalıntılarının fosforilasyonu insülin direncine yol açacaktır²²⁻²⁴. Son zamanlarda “tumor necrosis factor α ” (TNF- α), anjiyotensinojen, plazminojen aktivasyon inhibitörü-1, leptin ve kompleman gibi peptid mediyatörler ile insülin direnci arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar artmaktadır^{25,26}.

Oksidatif stres: Karaciğerde “birinci darbe” sonucunda ortaya çıkan yağlanma, “ikinci darbe” olarak adlandırılan oksidatif stres ve anormal sitokin üretiminin devreye girmesi ile steatohepatit gelişimine zemin hazırlar¹⁹.

Normal şartlarda hafif düzeyde seyreden oksidatif stres iki nedenle artmaktadır:

1. p450 2E1 (CYP 2E1)’in artmış ekspresyonu: süperoksit, hidroksil ve hidroksietil radikallerinin üretiminden sorumludur.
2. Serbest yağ asitlerinin peroksizomal β -oksidasyonu: hidrojen peroksit üretiminden sorumludur.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda steatohepatitte CYP 2E1 ekspresyonunun arttığı ve CYP 2E1’in doku içindeki dağılımının steatozisin derecesi ile uyumlu olduğu gösterilmiştir²⁷.

Lipid peroksidasyonu yağlanmanın, steatohepatit ve fibroze ilerlemesinde önemli bir basamaktır. Membran lipidlerinin peroksidasyonu, hücre nekrozuna ve dev mitokondrilerin oluşmasına neden olur. Lipid peroksidasyon ürünleri olan 4-hidroksionenal ve malondialdehid, karaciğerdeki stellat hücrelerini aktive eder, aktive olmuş stellat hücreleri de kollajen üretimini, Mallory cisimciği oluşumunu ve nötrofil kemotaksisini stimüle eder²⁸⁻³¹. Malondialdehid, TNF- α , IL-8, E-selektin, intersellüler adezyon molekülü gibi moleküllerin ekspresyonunu kontrol eden NFkB’yi aktive ederek enflamasyona katkıda bulunur³². Steatohepatit şiddetinin kişiden kişiye farklılık göstermesi oksidatif stresin derecesine, ayrıca genetik ve çevresel faktörlere bağlı olabilir.

Endotoksin-sitokin bağlantılı hücre zedelenmesi: Steatohepatitte endotoksinlerin rolünün olabileceği ilk kez obesite nedeni ile jejuno-ileal by-pass cerrahisi yapılmış hastalarda NASH ve siroz insidansının arttığına görülmesiyle ortaya atılmıştır. Cerrahi işleme bağlı olarak gelişen portal endotoksemi ve postoperatif dönemde ortaya çıkan NASH riskinin antibiyotik kullanılmasıyla azaldığı gösterilmiştir³³. Yang ve arkadaşları³⁴, çalışmalarında ciddi yağlanma bulunan farelerin zayıf olanlara oranla endotoksine çok daha duyarlı olduklarını ve düşük doz endotoksinle çok hızlı NASH geliştiğini göstermişlerdir.

Tümör nekrozis faktör- α üretimi karaciğer zedelenmesinde en erken reaksiyonlardan biri olup diğer enflamatuvar sitokinlerin yapımını tetiklemekte, enflamatuvar hücrelerin birikimini, hepatosit zedelenmesi ve fibrozisin ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır. TNF- α ile hücre içi sinyaller tetiklenmekte, mitokondrial geçirgenlikte ve reaktif oksijen moleküllerinde artma olmaktadır. Sonuç olarak, apoptozis hızlanmakta, apoptozise uğramayan hücrelerde ise hasarlanmaya duyarlılık artmaktadır³⁵.

Kronik hepatosellüler zedelenme yanıt bireyler arasında belirgin biçimde değişiklik gösterir. Steatohepatitin neden bazı hastalar tarafından iyi tolere edildiğini ve bazılarında hızlı fibrozis oluşumuyla beraber olduğunu açıklayacak

bu değişkenlik kısmî olarak enflamatuar kaskadın peptid medyatörlerinin ve onların reseptörlerinin değişen polimorfizmleriyle açıklanabilir. Steatohepatitin ve kriptojenik sirozun ailevi yatkınlığının bulunması alkolik olmayan steatohepatite eğilimi arttıran faktörlerin genetik polimorfizmlerinin rolünü desteklemektedir. Ön çalışmalar NASH'de spesifik bir "TNF- α promotör"ün artmış polimorfizmini göstermiştir³⁶⁻³⁹.

Klinik bulgular ve laboratuvar incelemeleri

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı olan çocukların klinik özellikleri çok değişkendir; hastaların çok büyük bir kısmı asemptomatik iken, bazılarında hafif düzeyde halsizlik, yorgunluk veya sağ üst kadran ağrısı olabilir. Artmış transaminazlara sahip obes bir çocukta sert olmayan hepatomegalinin bulunması alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı lehinedir. Bu hastalarda kronik karaciğer hastalığının diğer fizik muayene bulguları (palmar eritem, spider anjiyoma, tenar-hipotenar atrofi gibi) çok seyrek olarak görülür, fakat bu bulguların varlığı portal hipertansiyonun eşlik ettiği sirozu akla getirmelidir⁹.

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığında laboratuvar bulguları tanı koydurmamaktadır, ancak tanıyı destekler. Obes hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme saptandığında, yağlı karaciğer hastalığı akla gelmelidir. Birçok çocukta transaminazların hafif veya orta dereceli yüksekliği tek patolojik laboratuvar bulgusu olabilir. Üç yüz on obes okul çocuğunu kapsayan bir çalışmada alanin aminotransferazın (ALT), yağlı karaciğer hastalığının taranmasında yararlı olduğu, obesite süresinin uzunluğunun, yağlı karaciğer gelişme ve anormal serum ALT değeri görülme olasılığını arttırdığı gösterilmiştir⁴⁰.

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı olan kişilerde alkalen fosfataz (ALP) normal veya orta derecede artarken, gamma-glutamil transpeptidaz (GGT) nadiren yükselir. Bilirübin, protrombin zamanı ve albümin genellikle normaldir^{8,16}. Hiperlipidemi görülme sıklığı %21 ile %83 arasındadır⁴¹. İnsülin direncine bağlı olarak açlık kan şekerinde yükselme, insülin direnci indekslerinde pozitiflik saptanabilir^{9,18}.

Tanı

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, alkol kullanımının olmaması, fizik muayene (obesite) ve biyokimyasal bozukluklar (sıklıkla karaciğer

fonksiyon testlerinde bozukluk), görüntüleme yöntemleri ve karaciğer fonksiyon testlerini bozacak sistemik bir hastalığın olmaması durumunda akla gelmelidir. Önceden de belirtildiği gibi laboratuvar bulguları tanı koymada yönlendirici değildir.

Ultrasonografi, yağlı karaciğeri tanımlamada yardımcı olabilir. Ultrasonografide hepatik steatozis ile uyumlu değişiklikler gözlenebilir. Steatozis ile uyumlu olarak ekojenitede yaygın ve homojen bir artış görülür. Ultrasonografi karaciğer tutulumunu göstermede invaziv olmayan bir tanı yöntemidir; ancak, hafif ve orta dereceli fibrozisi saptayamaz. Okul çağındaki çocukları kapsayan geniş bir çalışmada, ultrasonografi ile saptanan yağlı karaciğer prevalansı ile obesite indeksleri arasında kuvvetli pozitif bir uyumun olduğu bildirilmiştir^{9,42}. Bir başka çalışmada ise, 75 obes çocuktan %25'inde karaciğer enzimlerinde artma ve %52'sinde de ultrasonografide karaciğerde yağlanma saptanmıştır⁴³. Türkiye'den 4-18 yaş arasındaki 322 obes çocuğu kapsayan çalışmada ise, ultrasonografide karaciğerde yağlanma oranı %11.8 (38 hastada) olarak bulunmuştur⁴⁴.

Hastalardaki karaciğer zedelenmesinin derecesini saptamada radyolojik incelemeler (ultrasonografi, tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme) kullanılabilir. Bu amaçla bu yöntemlere özgü olan bazı görüntüleme bulgularının varlığı aranmakta ve değerlendirme bu verilere göre yapılmaktadır. Buna karşın, enflamasyon ve fibrozis derecesini saptamada görüntüleme yöntemleri bazı kısıtlılıklara sahiptir. Bu nedenle, karaciğer biyopsisi hem NASH'in tanısının konulması ve şiddetinin belirlenmesinde altın standart olarak kalmakta, hem de hastalara prognoz ile ilgili bilgi verilmesinde önemini korumaktadır^{41,45}.

Prognoz

Basit NAFLD'nın doğal gidişi göreceli olarak benignidir. Fakat NASH'de görüldüğü gibi bazen karaciğer transplantasyonunu gerektirecek kadar ilerleyici fibrozis, siroz ve onun bütün komplikasyonları gelişebilir⁹. Klinik olarak NAFLD'li hangi hastanın ilerleyici fibrozis geliştireceğini ve hangi hastanın benign bir gidişe sahip olacağını tahmin etmek zordur. Erişkinlerde yapılmış bazı çalışmalarda ileri yaş, obesite derecesi (vücut kitle indeksinin 28'in üzerinde olması), diyabet, AST/ALT oranının 1'den büyük olması, hipertansiyon,

insülin direnci indeksinin yüksek olması ve hipertrigliseridemi NASH'li vakalarda karaciğer fibrozisi ve siroz gelişimi için önemli risk faktörleri olarak saptanmıştır^{14,45,46}.

Tedavi

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının tedavisi konservatiftir ve NAFLD ile ilişkisi olduğu bilinen risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasını veya azaltılmasını hedefler. Tedavide ana amaç daha genç yaşlarda obesitenin önlenmesine yönelik olmalıdır. Önleme başarısız olduğunda, daha düşük kilonun sağlanmasına yönelik tedavi ve ikincil önlemler ana hedef olur⁹. Koçak ve arkadaşları⁴⁷. Ultrasonografide steatozis bulguları ve yüksek transaminazları olan ve üç ay süresince hipokalorik diyetle başlayan beş obes çocuğun ultrasonografide steatozis bulgularının iyileştiğini ve transaminaz düzeylerinin normale döndüğünü bildirmişlerdir. İlaç tedavisi, obesitede kısıtlı bir role sahiptir. Diyet ve egzersizle kilo kaybını içeren daha konservatif yaklaşımlar tedavinin ana bileşenleridir⁴⁸.

Yapılan bir çalışmada, karaciğer hücrelerini korumak için kullanılan ursodeoksikolik asit (UDCA) ve klofibratın terapötik etkileri karşılaştırıldığında 12 ay süreyle UDCA (15 mg/kg/gün) kullanımı ile ALT, ALP, GGT düzeylerinde anlamlı bir düşme ve hepatik steatozisin histolojik derecesinde iyileşme saptanırken, klofibrat kullanımı ile herhangi bir düzelme sağlanamadığı gösterilmiştir⁴⁹. Buna karşın, çocukluk çağındaki obesitenin tedavisinde kilo kaybına ek olarak UDCA verilmesinin yararlı olmadığını gösteren çalışmalar da vardır⁵⁰.

Potansiyel olarak NASH oluşumunda önemli bir patofizyolojik etken olan oksidayon mekanizmaları steatohepatitte artmış olmasına karşın, duyarlı yağlı karaciğere sahip çocuklarda üretilen normal veya artmış düzeylerdeki radikal oksijen ürünlerini karşılayacak antioksidan miktarlarının sağlıklı çocuklara göre düşük olduğu gösterilmiştir^{19,51}. Bir pilot çalışmada, daha önce kilo kaybında zorluk

yaşamış NAFLD'lı 11 obes çocukta (8-14 yaşları arasında) doğal bir antioksidan olan vitamin E'nin (α -tocopherol) 2-3 aylık süre ile (400-1200 IU/gün) kullanımının, ALT veya AST düzeylerini düşürmede etkili olduğu gösterilmiştir⁵². Histoloji üzerindeki etkisi ve özellikle kilo kaybıyla beraber uzun dönem etkileri belirsiz olmasına rağmen, potansiyel olarak oksidatif stresi ve karaciğer zedelenmesini azaltmak amacıyla NASH'te bu tedavi seçeneği cesaret vericidir. Tablo III'de NAFLD hastalığında kullanılan ve yakın gelecekte kullanılması planlanan tedavi yöntemleri gösterilmiştir⁹.

Sonuç olarak yağlı karaciğer hastalığı, obesite sıklığının artmasına paralel olarak artmaktadır. Bu nedenle, daha çocukluk döneminde toplum sağlığı sorunu olmaya başlayan obesitenin önlenmesi, yağlı karaciğer hastalığının da önlenmesini sağlayacaktır. Ancak, obesite faktörüne ek olarak, kişisel genetik farklılıklar da hastalığın gelişim sürecinde değişkenliklere neden olmaktadır. Bu konuları da kapsayacak şekilde etyoloji ve tedavinin aydınlatılması için çok sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kimm SY, Barton BA, Obarzanek E, et al. Racial divergence in adiposity during adolescence: the NHLBI Growth and Health Study. *Pediatrics* 2001; 107: E34.
2. Kimm SY, Barton BA, Obarzanek E, et al. Obesity development during adolescence in a biracial cohort: the NHLBI Growth and Health Study. *Pediatrics* 2002; 110: e54.
3. Livingstone B. Epidemiology of childhood obesity in Europe. *Eur J Pediatr* 2000;159 (Suppl): S14-34.
4. Kanbur NO, Derman O, Kinik E. Prevalence of obesity in adolescents and the impact of sexual maturation stage on body mass index in obese adolescents. *Int J Adolesc Med Health* 2002; 14: 61-65.
5. Krassas GE, Keleştimur F, Micic D, et al. Self-reported prevalence of obesity among 20329 adults from large territories of Greece, Serbia and Turkey. *Hormones* 2003; 2: 49-54.
6. Fisberg M, Baur L, Chen W, et al. Obesity in children and adolescents: Working Group Report of the Second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: S678-687.

Tablo III. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığında kullanılan ve gelecekte kullanılabileceği belirtilen tedaviler

Günümüzde kullanılan tedavi seçenekleri	Gelecekte kullanılabilecek tedavi seçenekleri
Zayıflama	Makrofaj aktivasyonunun baskılanması
Diyabetin tedavisi	Antioksidan tedavi
Hiperlipidemi tedavisi	Antibiyotik tedavisi
Alkol ve hepatoksik ilaçlardan kaçınmak	Anti-sitokinler

7. Lobstein T, Baur L, Uauy R. IASO International Obesity Task Force. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev* 2004; 5 (Suppl): S4-85.
8. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Non alcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997; 126: 137-145.
9. Sathya P, Martin S, Alvarez F. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 593-600.
10. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-438.
11. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-1231.
12. Andersen T, Gluud C. Liver morphology in morbid obesity: a literature study. *Int J Obes* 1984; 8: 97-106.
13. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12: 1106-1110.
14. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000; 118: 1117-1123.
15. Garcia-Monzon C, Martin-Perez E, Iacono OL, et al. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J Hepatol* 2000; 33: 716-724.
16. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103-1109.
17. Roberts EA. Steatohepatitis in children. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 749-765.
18. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-1219.
19. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845.
20. Andrew MT, Daniel JR. Disorders of lipoprotein metabolism and transport. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (17th ed). Philadelphia: WB Saunders, 2004: 445-459.
21. Sargin M, Uygur-Bayramicli O, Sargin H, Orbay E, Yayla A. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. Is OGTT indicated in nonalcoholic fatty liver disease? *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 399-402.
22. Rothman DL, Magnusson I, Katz LD, Shulman RG, Shulman GI. Quantitation of hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis in fasting humans with ¹³C NMR. *Science* 1991; 254: 573-576.
23. Magnusson I, Rothman DL, Katz LD, Shulman RG, Shulman GI. Increased rate of gluconeogenesis in type II diabetes mellitus. A ¹³C nuclear magnetic resonance study. *J Clin Invest* 1992; 90: 1323-1327.
24. Kim JK, Fillmore JJ, Chen Y, et al. Tissue-specific overexpression of lipoprotein lipase causes tissue-specific insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 7522-7527.
25. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95: 2409-2415.
26. Barzilai N, Wang J, Massilon D, Vuguin P, Hawkins M, Rossetti L. Leptin selectively decreases visceral adiposity and enhances insulin action. *J Clin Invest* 1997; 100: 3105-3110.
27. Weltman MD, Farrell GC, Liddle C. Increased hepatocyte CYP2E1 expression in a rat nutritional model of hepatic steatosis with inflammation. *Gastroenterology* 1996; 111: 1645-1653.
28. Parola M, Pinzani M, Casini A, et al. Stimulation of lipid peroxidation or 4-hydroxynonenal treatment increases procollagen alpha 1 (I) gene expression in human liver fat-storing cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 194: 1044-1050.
29. Lee KS, Buck M, Houglum K, Chojkier M. Activation of hepatic stellate cells by TGF alpha and collagen type I is mediated by oxidative stress through c-myc expression. *J Clin Invest* 1995; 96: 2461-2468.
30. Letteron P, Fromenty B, Terris B, Degott C, Pessayre D. Acute and chronic hepatic steatosis lead to in vivo lipid peroxidation in mice. *J Hepatol* 1996; 24: 200-208.
31. Curzio M, Esterbauer H, Dianzani MU. Chemotactic activity of hydroxyalkenals on rat neutrophils. *Int J Tissue React* 1985; 7: 137-142.
32. Baeuerle PA, Henkel T. Function and activation of NF-kappa B in the immune system. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 141-179.
33. Day CP, James OF. Hepatic steatosis: innocent bystander or guilty party? *Hepatology* 1998; 27: 1463-1466.
34. Yang SQ, Lin HZ, Lane MD, Clemens M, Diehl AM. Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: implications for the pathogenesis of steatohepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 2557-2562.
35. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1467-1476.
36. Struben VM, Hespeneide EE, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis within kindreds. *Am J Med* 2000; 108: 9-13.
37. Willner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, Riely CA. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2957-2961.
38. Grove J, Daly AK, Bassendine MF, Day CP. Association of a tumor necrosis factor promoter polymorphism with susceptibility to alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1997; 26: 143-146.
39. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, et al. Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphisms and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 274-280.
40. Tazawa Y, Noguchi H, Nishinomiya F, Takada G. Serum alanine aminotransferase activity in obese children. *Acta Paediatr* 1997; 86: 238-241.
41. Baldrige AD, Perez-Atayde AR, Graeme-Cook F, Higgins L, Lavine JE. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. *J Pediatr* 1995; 127: 700-704.
42. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relation to obesity: an epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2002-2009.

43. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, et al. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1428-1432.
44. Arslan N, Büyükgebiz B, Öztürk Y, Çakmakçı H. Fatty liver in obese children: prevalence and correlation with anthropometric measurements and hyperlipidemia. *Türk J Pediatr* 2005; 47: 23-27.
45. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent risk factors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356-1362.
46. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121: 91-100.
47. Koçak N, Yüce A, Gürakan F, Özen H. Obesity: a cause of steatohepatitis in children. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1099-1100.
48. Thearle M, Aronne LJ. Obesity and pharmacologic therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 1005-1024.
49. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996; 23: 1464-1467.
50. Vajro P, Franzese A, Valerio G, Iannucci MP, Aragione N. Lack of efficacy of ursodeoxycholic acid for the treatment of liver abnormalities in obese children. *J Pediatr* 2000; 136: 739-743.
51. Strauss R. Comparison of serum concentrations of α -tocopherol and β -carotenein a cross sectional sample of obese and non-obese children (NHANES III). *J Pediatr* 1999; 134: 160-165.
52. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000; 136: 734-738.