

ÇOCUKLARDA ALKOLİK OLMAYAN YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

Non Alcoholic Fatty Liver Disease In Children

Meltem Uğraş, Öznur Küçük, Suat Biçer, Ayça Vitrinel

ÖZET

Gelişen yaşam koşulları ile obezite ve komplikasyonları da artmaktadır. Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı (AOYKH)/ Alkolik Olmayan Steatohepatit (AOSH) gerçek prevalansı tahmin edilenin daha üzerindedir. Tanının tesadüfen konulduğu ancak çocukluk çağında nadiren de siroza neden olan bu hastalık, rutin muayene sırasında artmış ALT/AST oranı, ultrason (USG) de belirgin karaciğer ile tanınabilir. Karaciğer biyopsisi özellikli hastalarda tanı koymada altın standarttır. Klinik gidiş hakkında net veriler yoktur. Obezite, insülin direnci ve dislipidemi durumlarında histolojik bulgular daha ilerlemiş ve prognoz daha kötü olabilir. İzole yağlanma en iyi prognoza sahip iken, fibrozisin eşlik ettiği hepatosit hasarı varlığında prognoz daha kötüleşmektedir. Karaciğer biyopsisi sırasında hastaların %7-16'sında siroz gelişmiştir. Tedavide kilo verme ve egzersiz en önemli rolü oynamaktadır. İlaçlar konusunda çocuklarda kesinleşmiş veriler yoktur.

Anahtar kelimeler: Çocuk; Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı; Siroz

ABSTRACT

Obesity and its complications are increasing with improving lifestyles in our century. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease/ non-alcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH) is thought to be more than expected. The diagnosis is particularly made incidentally by finding elevated ALT/AST ratio, enlarged liver on ultrasonographic examination. But on the other hand this disease can lead to cirrhosis during childhood. Liver biopsy is gold-standard if performed among patients who fulfill some suggested criteria. There are no precise data about clinical outcome. Obesity, insulin resistance and dislipidemia are the factors that can lead to worse histological findings and poorer prognosis as well. Isolated steatosis has the best prognosis, whereas the prognosis gets worse when fibrosis is added to hepatocyte injury. Cirrhosis is seen in 7-16% of patients at the time of liver biopsy. weight reduction and exercising have the most important role in treatment. There is no strict data about drugs for children.

Key Words: Child; Non-alkoholic fatty liver disease; Cirrhosis

Yeditepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
İstanbul

Meltem Uğraş, Yrd. Doç. Dr.
Öznur Küçük, Yrd. Doç. Dr.
Suat Biçer, Yrd. Doç. Dr.
Ayça Vitrinel, Prof. Dr.

İletişim:
Yrd. Doç. Dr. Öznur Küçük
Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Devlet Yolu Ankara Cad. 102/104
Kozyatağı /İstanbul
Tel: 0 (216) 578 40 00
e-mail:
oznur.kucuk@yeditepe.edu.tr

Geliş tarihi/Received:09.02.2013
Kabul tarihi/Accepted:11.01.2014

Bozok Tıp Derg 2014,4(1):55-61
Bozok Med J 2014;4(1):55-61

GİRİŞ

Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı (AOYKH) tek başına yağlı karaciğer veya eşlik eden steatohepatit ile görülen bir sendromdur (1). AOYKH obezite ve insülin direnci ile birlikte olan metabolik bir sendrom olarak da tanımlanmaktadır (2). İlk kez 1962 yılında klinik bir durum olarak tanımlanıp (3), 1980 yılında Ludwig ve ark. (4) tarafından alkolik hepatitten ayırt edilemeyen, obez ve/veya diyabetik kadınlarda görülen klinikopatolojik bir durum olarak tanımlanmıştır (2). Zamanla nekroinflamasyon ile birlikte olan yağlı karaciğer hastalığının (alkolik olmayan steatohepatit: AOSH) sadece yağlı karaciğerden kriptojenik siroza kadar değişen geniş bir yelpazede olabileceği ve bu durumun AOYKH'nin bir alt grubu olduğu gösterilmiştir. Primer AOYKH, nekroinflamasyonun eşlik ettiği veya etmediği steatozun diğer formlarından ayrılması gereken bir durumdur (1). Yağlı karaciğer tek başına benign bir durum gibi ise de, AOSH, AOYKH'nin en ağır şekli olarak kabul edilmektedir (2). Ancak "yağlı karaciğer" söz konusu olduğunda AOSH'in selim bir durum olmadığı ve bu kişilerin donör olması durumunda karaciğer naklinin başarısızlığına neden olabileceği bildirilmiştir (5).

Obezite vücuda alınan enerjinin harcanan enerjiden fazla olması sonucu aşırı yağ birikmesidir. Obezite çocuk ve ergenlerde giderek artmaktadır. Obezite sıklığı Amerika Birleşik Devletlerinde yapılmış olan bir çalışmada siyah ve beyaz ırkta %18 ve %8 [6], Fransız çocuklarında %2 ve Alman çocuklarında %13 olarak saptanmıştır (7). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 6462 çocuğun 151'inin (%2.3) obez olduğu saptanmıştır (8). Obezite AOSH hastalarının %40-100'ünde görülmektedir (2). AOSH tanısı çocuklarda ilk kez 1983 yılında Moran JR ve ark. (9) tarafından, nonspesifik karın ağrısı ve artmış karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) olan 3 olgu ile bildirilmiştir. Baldrige ve ark. (10) 1995 yılında karaciğer biyopsisinde hepatik steatoz olan 82 hastada AOYKH saptamış, hepsi obez olan bu hastalarda ALT ve AST değerleri normalin çok üzerinde bulunmuştur. Araştırmacılar idiyopatik steatohepatitin obez prepubertal çocuklarda daha sık görüldüğünü ileri sürmüşlerdir.

Epidemiyoloji

Obezitenin sıklığındaki artış ile birlikte AOYKH/AOSH sıklığı da artmaktadır. AOYKH/AOSH'in klinik önemi, prevalansı ve doğal öyküsünden kaynaklanmaktadır. Bu durumun gerçek prevalansı bilinmemekle beraber, KC biyopsisi yapılan yetişkin hastalarda AOYKH sıklığı %15-39 ve AOSH sıklığı %1.2-4.8 olarak bildirilmektedir (11,12).

Günümüze kadar yapılan en geniş kapsamlı araştırmalardan biri olan NHANES III sonuçlarına göre; 15.000 ABD'linin %7.9'unda transaminazlar yüksek bulunmuştur (13). Bu kişilerin %69'unda durumu açıklayacak viral enfeksiyon, alkol kullanımı, hemakromatoz gibi nedenlerin olmayışı 9.1 milyon ABD'linin AOYKH olabileceğini düşündürmektedir. Dünyanın birçok ülkesinde obezite çocuklar için de giderek artan bir sorundur. İngiltere'de 6 yaşındaki çocukların %22'sinin ve 15 yaşındakilerin %31'inin aşırı kilolu, 6 yaşındaki çocukların %10'nun ve 15 yaşındakilerin %17'sinin obez olduğu gösterilmiştir (14). NHANES III çalışmasında 12-17 yaş arası çocukların %20'den daha fazlasının aşırı kilolu olduğu ve %8-17'sinin obez olduğu gösterilmiştir (15). Yüksek ALT seviyeleri obez erkeklerin %10.8'inde ve obez kızların %7.8'inde saptanmıştır (15).

Çocuklarda AOYKH/AOSH prevalansı ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Japonya'da 810 okul çocuğunda ultrason (USG) ile yapılan çalışmada yağlı karaciğer prevalansının %2.6 olduğu bulunmuştur (16). Bu oran vücut kitle indeksi (VKİ) ve obezite indeksleri ile kuvvetli korelasyon göstermiştir. Obez Çinli çocuklarda yapılan bir çalışmada, 84 çocuğun %73'ünde dislipidemi olduğu görülmüştür. USG ile yapılan incelemede %77 çocukta yağlı karaciğer hastalığı olduğu görülmüş ve hepatik steatoz, VKİ, yüksek ALT, insülin direnci ve triaçil gliserol ile korelasyon göstermiştir. Bu çalışmada tahmini AOSH prevalansı %24 olarak bildirilmiştir (17). Ülkemizden yapılan bir çalışmada obezite ile başvuran 322 hastanın 38'inde (%11.8) USG ile gösterilen yağlı karaciğer tespit edilmiştir. AOYKH olan obez çocukların VKİ, AST, ALT ve GGT ve trigliserid seviyeleri yağlı karaciğer olmayan obez çocuklarınkine oranla anlamlı yüksek saptanmıştır (18).

Patogenez

Yağlı karaciğer ve daha ilerlemiş durumların patogenezini tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda bazı hipotezler sürülmüş olmakla birlikte en çok kabul göreni "çift darbe" teorisidir (19). Bu teoriye göre ilk darbe insülin direncidir ve bu hepatik steatoza yol açmaktadır. İkinci darbe, hepatik demir, antioksidan eksikliği, hipoksi, intestinal bakteriler gibi değişik nedenlerle oluşan oksidatif hasarın bir formudur ve bu darbe stetaohepatit gelişimine neden olan nekroinflamasyonu oluşturmaktadır. Yağlı karaciğer, hepatositlerde yağ depolanması ile karakterizedir. Bu lipid çoğunlukla trigliserid olarak depolanmaktadır ve hepatositlerde tek bir büyük lipid damlacığı [makrovesiküler] veya çoklu küçük lipid damlacıkları [mikrovesiküler] şeklinde depolanabilir (20). Steatoz hepatositlerin %30'undan azını tutmuş ise hafif, %60'ını tutmuşsa orta ve %60'tan fazlasını tutmuşsa ağır steatozdan bahsedilir (21). Steatoza yol açan trigliseritlerin temel kaynağı, yağ dokusunda depolanan yağ asitleri ve karaciğerde de novo lipogenezle sentezlenen yağ asitleridir (22). Bunun sonucu olarak, trigliseritlerin intrahepatik birikimi en az üç patogenetik yolun sonucu olabilir ve zaman zaman metabolik faktörleri, membran/nükleer reseptörleri ve hormon ve ilaçları dahil edebilir (23-28). Serbest yağ asitlerinin karaciğer içine akışının artması, hepatik glukoneogenez ve trigliserit sentezini uyarır; insülinin hepatik glukoz üretimini baskılayabilirliğini bozar ve insülinin diğer metabolik sonuçlarını etkiler (29).

Trigliseritlerin intrahepatik birikimine öncülük eden faktörler:

1. Yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin (SYA) aşırı içeri akışı

- Protein ve karbohidratların trigliseritlere dönüşmesi aşırılığı (örnek: aşırı beslenme, TPN)
- Trigliseritlerin karaciğere ulaşımındaki aşırılık (örnek: obezite, ani kilo kaybı)

2. SYA'lerinin karaciğerden atımının azalması

- Azalmış VLDL sentezi/salınımı (abetalipoproteini-nemi, protein malnutrisyonu, ya da kolin eksikliği), yemek sonrası Apo B sekresyonu defekti, MTPinhibisyonu

(ilaçlar: tetrasiklinler, amiodarone), SHP azalması

3. Bozulmuş SYA beta-oksidasyonunu

- Vitamin eksiklikleri (B5-pantotenik asit), alkol tüketimi, koenzim A eksikliğini tetikleyen ilaçlar (örnek: valproik asit, kronik aspirin kullanımı), azalmış peroxisome proliferator-activated receptor-alfa aktivasyonu, düşük adiponektin seviyeleri, CB1 reseptör upregülasyonu (30).

Klinik Bulgular

Klinik olarak AOYKH veya AOSHli çocukların çoğunda özgün olmayan semptomlar vardır. Bir kısmı halsizlik, yorgunluk veya özellikle sağ üst kadranda hafif karın ağrısı (%42-59) yakınmaları ile gelebilir. Akantozis nigrikans hiperinsülineminin klinik bir bulgusudur ve biyopsi ile ispatlanmış AOYKH olan çocukların 1/3'ünde gözlenmiştir. Karaciğer büyüklüğü hastaların yarısında saptanabilmektedir (31).

Antropometrik ölçümler

Hastaların bazal antropometrik ölçümleri alınmalıdır. Boy, kilo ölçülüp kg/m² formülü ile vücut kitle indeksi hesaplanır. Çocuklarda cins ve yaşa özgü olarak düzenlenmiş VKİ persentilleri kullanılmaktadır (32). Aşırı kilolu yetişkin hastalarda VKİ>25 kg/m² ve obez hastalar VKİ>30 kg/m² olarak tanımlanmaktadır. Hastaların çoğunda hepatomegali vardır, kronik KC hastalığı bulguları genelde yoktur. AOYKH olan çocuklarda akantozis nigrikans tespit edilmiştir. Bu bulgu insülin direncinin kutanöz göstergesi olarak görülebilir. İnsülin direncinin bir yansıması olarak kabul edilen visseral yağlanma yağlı karaciğerin oluşumuna yardımcı bir durumdur. Karaciğer yağlanmasını düşündürme açısından VKİ'nden daha etkili bir komponenttir. Ancak, erişkinlerde visseral yağlanmayı dolaylı olarak saptamaya yardımcı olan belkalça oranı gibi ölçümler çocuklukta çok uygun değildir, çünkü bu oranlar yaşla birlikte değişmektedir ve DEXA ile ölçülen vücut yağlanması ile uyumlu bulunmamıştır (33). Çocuklarda bel çevresi santral yağlanmayı göstermesi açısından pratik bir antropometrik parametre olarak kabul edilebilir ve insülin direnci ve metabolik sendrom açısından artmış riski gösterebilir. (34).

Çocuklarda bel çevresi ölçümlerinin AOYKH açısından önemi kesinleşmiştir (35). Obez çocuk ve ergenlerde bel çevresinde her 5 cm'lik artışın ultrasonla yağlı karaciğer saptanmasını göstermede ihtimali 1.4 kat artırdığı gösterilmiştir (35). Artmış bel çevresinin artmış karaciğer fibrozisi ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (36). Henüz ülkemizde çocuk ve ergenler için bel çevresi için ölçümleri standardize edilmemiştir.

Laboratuvar

ALT ve/veya AST değerleri normalin 1-4 katı kadar yüksektir. Alkolik KC hastalığından farklı olarak AST/ALT<1, bu oran AOYKH için tipik kabul edilmektedir (31). Bu oranın 1'den büyük olması hastalığın ilerlediğini veya fibrozu düşündürmelidir. Normal ALT seviyelerine sahip hastaların da, AOYKH histolojik spektrumuna sahip olabileceklerini gösterilmiştir. GGT değerleri hemen her zaman yüksektir. Diğer KC fonksiyon testleri siroz veya KC yetersizliği gelişmediği sürece normaldir. Diyabet aşikar hale gelene kadar insülin direnci olup olmadığı araştırılmalıdır. Bu nedenle açlık kan insülin ve glukoz değerleri saptanmalıdır. Bazı çalışmalarda AOYKH hastalarının %10-25'inde ANA pozitif bulunmuştur. Metabolik sendromla ilişkilerinden dolayı kan lipidleri incelenmesi tüm hastalarda yapılmalıdır (1).

AOYKH'nin evre ve derecesini girişim yapmadan saptamak için yapılan tetkikler adiponektin, leptin, retinol bağlayıcı protein 4, CRP, sensitif CRP, plazminojen aktivator1, ferritin, sitokeratin18, lipid peroksidasyon ürünleri, hiyaluranik asit sayılabilir (31). Bu testler rutinde kullanılmayıp genellikle çalışmalarda kullanılmıştır.

Tanı

A-) Ne zaman AOYKH/AOSH düşünülmelidir?

Bu durumlar persistan, açıklanamayan serum ALT yüksekliği olan hastalarda akla getirilmelidir. Obezite, diyabet ve hiperlipidemi gibi risk faktörleri olan hastalarda da düşünülmesi gerekmektedir. Artmış transaminazları olan hastalarda, ilaç kullanımı öyküsü veya steatozise neden olan durum varlığında sekonder AOYKH'den bahsedilmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (AOYKH) sınıflaması:

PRİMER AOYKH

- Metabolik sendrom
- Santral obezite
- Hipertrigliseridemi
- Hipertansiyon
- LDL yüksekliği
- Hiperlipsemi

SEKONDER AOYKH

- 1-İlaçlar. Amiodaron, kortikosteroidler, Ca kanal blokerleri, tamoksifen, nükleozid analogları, metotreksat, tetrasiklin, VPA, klorokin
- 2-Endüstriyel çözücülere maruz kalma
- 3-Peroksizomal değişiklikler
- 4-Mitokondriyopatiler
- 5-Weber-Christian hastalığı
- 6-Mauriac sendromu
- 7-Wilson Hastalığı
- 8-Çölyak hastalığı
- 9-Lipoatrofik diyabet
- 10-Hipo/Abetalipoproteinemi
- 11-Turner sendromu
- 12-Hipotalamik/pitüiter disfonksiyon.
- 13-Gastrointestinal cerrahi:jejunoileal bypass, gastroplasti, ince barsak rezeksiyonu, biliopankreatik diversiyon
- 14-İnflamatuvar barsak hastalığı
- 15-Bakteriyel aşırı çoğalma

B-) Görüntüleme yöntemleri

USG, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR) gibi çeşitli yöntemler hepatik steatozu gösterebilen, AOYKH/AOSH tanısında kullanılabilen non invazif testlerdir. USG yağlanmayı göstermek için invaziv olmayan, sıklıkla kullanılan ucuz olan ve eş zamanlı karaciğer ve portal sistem hakkında da bilgi verebilen bir yöntemdir. Steatoz, karaciğere komşu olan sağ böbrek veya dalak ile kıyaslandığında karaciğerin daha parlak ve hiperekojen olarak görülmesidir. Derecelendirme 0 ile 3 arasında yapılır.

Çocuklarda ultrasonun karaciğer biyopsi verileri ile kıyaslandığı geniş vaka sayılı bir çalışmada, ultrasonun bu konuda faydalı bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır (37).

USG'de yağlı KC infiltrasyonu artmış ekojenite şeklinde görülür. Ancak fibrozis ve steatoz da benzer şekilde görülebilmektedir. USG'nin histolojik steatozu göstermedeki sensitivitesi %89, spesifitesi %93 olarak bulunmuştur (16,31). Ultrason yapan kişiye bağlı olduğu için sonuçlarda farklılık gösterebilir. Hepatik steatozu göstermede kontrastsız BT en etkili yöntemdir. Burada dalak ve KC'in tutulum farkından faydalanılmaktadır.

Karaciğerdeki yağ varlığı BT veya US ile gösterilebilir ancak MR mikroskopik ve makroskopik yağ göstermede en spesifik görüntüleme yöntemidir (38). MR görüntüleme ve MR spektroskopinin de histopatolojik yağlanma ile korele olduğu gösterilmiştir (39).

C-)Karaciğer biyopsisi

Artmış KCFT sensitif olmadığı gibi, tanı koymada veya fibrozisi değerlendirmede güvenilir bir yöntem değildir. Günümüzde özgül ve özgün non invazif testlerin olmayışı AOSH'in tanımlanmasını önemli oranda kısıtlamıştır. Çocukluk obezitesinin hızla arttığı günümüzde AOSH giderek daha önemli hale gelmektedir. Çocuklarda AOSH'e eşlik eden fibrosis sık olmamakla beraber, siroz da bildirilmiştir. Bu durumda tanı ve prognoz tayini için KC biyopsisi altın standarttır. Karaciğerde yağ infiltrasyonun gösterilmesi histolojiye dayanmaktadır. Ancak biyopsi zamanlaması ile ilgili çelişkiler vardır. Çocuklardaki AOYKH konusunda genelde Roberts ve ark. 'nın (40) tanımladığı kriterler kullanılmaktadır. Bunlar; genç yaş (10 yaş altı), hepatosplenomegali varlığı, anormal laboratuvar sonuçları-yüksek ve persistan hipertransaminazemi, ciddi insülin direnci, organ özgül olmayan otoantikör varlığı- Wilson hastalığı gibi patolojilerin ekarte edilemediği durumlar, tartı azalmasına rağmen transaminazların önemli oranda artması, şüpheli ilerlemiş karaciğer hastalığı, klinik çalışmalar (31).

Pediyatrik AOSH hastalarında mitokondriyal yapının incelendiği bir çalışmada mitokondrilerde polimorfizm, megamitokondri, matrikste artmış elektrodansite, matrikste kristal lineer inklüzyonların varlığı gösterilmiştir (41). KC biyopsisi basit yağlanma ile steatohepatiti ayırabilen tek testtir. Karaciğer hasarı, karaciğer yapısındaki değişiklikleri, inflamatuvar aktiviteyi ve fibrozisi hakkında bilgi verir. Karaciğer fonksiyon testlerinin normal oluşu AOYKH-ilişkili karaciğer hasarını dışlamaz. Aynı zamanda karaciğer biyopsisi eşlik eden diğer hastalıkların saptanması açısından da önemlidir (örneğin otoimmün hepatit). AOYKH ana histolojik bulgusu hepatositlerde makroveziküler yağlı değişiklikler, hücre çekirdeğinin hücrenin bir kenarına kayması, hepatositlerde balonlaşma dejenerasyonu, ve karışık lobüler inflamasyondur. Perisinüzoidal, perisellüler fibroz, Mallory hiyalini, megamitokondri, asidofil cisimcikler gibi diğer bulgular var olabilir ancak tanı için şart değildir.

Tedavi

a-Tartı Azaltılması

Obezite AOYKH'da yaygın olduğu için kilo verilmesi en önemli tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Hafif kilo verilmesinin dahi AOYKH ve ilişkili risk faktörlerinin iyileştirilmesine yol açabileceği gösterilmiştir. Düşük enerjili diyet obez hastalarda karaciğer hacmini, visseral ve subkütan yağ dokusunu azaltmaktadır. Kilonun azalması çocukların transaminaz değerlerini düşürebilmektedir, ancak hızlı kilo kaybının AOYKH'nı kötüleştirebileceği de söylenmektedir. Diyetle yapılacak değişiklikler iyi dengelenmiş yağ, karbonhidrat ve protein içermeli ve karbonhidrat ve yağ kalitesini arttırmaya yönelik olmalıdır.

Fiziksel aktivite AOYKH'nın tedavisinde insülin direncini düzelttiği, kilo vermeyi sağladığı ve karaciğer histolojisi iyi yönde düzenlediği için önemli role sahiptir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada sadece kısıtlı diyet ve fiziksel egzersizin faydalı olduğu gösterilmiştir. (31,42,43).

b-Farmakolojik tedavi

Kilo kaybı ve hayat şekli değişikliği ile başarılı olunamadığı hastalığın hızlı gitme eğiliminde olduğu bireylerde farmakolojik tedavi gereklidir. Günümüzde AOYKH veya AOSH tedavisi için erişkin veya çocuklarda kesin olarak kabul edilmiş bir ilaç yoktur. Dolayısıyla tedavi eşlik eden insülin direnci, diyabet mellitus veya dislipidemiye hedeflemektedir. Bu amaçla oksidatif stresi, adipositokinleri ve serbest yağ asitlerinin inflamatuvar ve lipotoksik etkilerini düzenleyen ilaçlar ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bu amaçla antioksidanlar, insülin duyarlılaştırıcıları, ursodeoksikolik asit, antihipertansifler, probiyotikler gibi birçok ilaçlar kullanılmıştır. Çocuklarda yapılan bir çalışmada metformin, YHK ve karnitin yüksek dozda ALT düzeylerini normale döndürdüğü gösterilmiştir. Aynı çalışmada E vitamini, asetilsistein, metformin ve düşük dozda carnitin ve piyoglitazon ile birlikte E vitamininin ALT aktivitesini değiştirmedığı saptanmıştır (42). AOYKH olan 173 çocukta yapılan TONİC çalışmasında 800IU E vitamini hastalara 2 yıl verilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre ilacın plaseboya bir üstünlüğü saptanmamıştır aynı zamanda AOYKH histolojik bulgularında iyileşme de olmadığı görülmüştür (43,44).

KAYNAKLAR

1. Cortez-Pinto H, Camilo ME. Non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH): diagnosis and clinical course. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004;18 (6):1089-104.
2. Sathya P, Martin S, Alvarez F. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children. *Curr Opin Pediatr* 2002;14 (5):593-600.
3. Leevy C. Fatty Liver. A study of 270 patients with biopsy proven fatty liver and review of the literature. *Medicine.*1962;41 (1):249-76.
4. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Non alcoholic steatohepatitis:Mayo clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.*1980;55 (7):434-8.
5. Portincasa P, Grattagliano I, Palmieri Vo, Palasciano G. Nonalcoholic steatohepatitis: recent advances from experimental models to clinical management. *Clin Biochem.* 2002;38 (3):203-17.
6. Kimm SY, Barton BA, Obarzanek E, McMahon RP, Kronsberg SS, Waclawiw MA, et al. Obesity development during adolescence in a biracial cohort: the NHLBI Growth and Health Study. *Pediatrics.* 2002;110 (5):54.
7. Livingstone B. Epidemiology of childhood obesity in Europe. *Eur J Pediatr.* 2000;159 (1):14-34.
8. 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 (1):61-5.
9. Moran JR, Ghishan FK, Halter SA, Greene HL. Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction. *Am J Gastroenterol.* 1983;78 (6):374-7.
10. Baldrige AD, Perez-Atayde AR, Graeme-Cook F, Higgins L, Lavine JE. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. *J Pediatr.* 1995;127 (5):700-4.
11. Nonomura A, Mizukami Y, Unoura M, Kobayashi K, Takeda Y, Takeda R. Clinicopathologic study of alcohol-like liver disease in nonalcoholics;non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Gastroenterol Jpn.*1992;27 (4):521-8.
12. Propst A, Propst T, Judmaier G, Vogel W. Prognosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 1995;108 (5):1607.
13. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2003;98 (5):960-7.
14. Reilly JJ, Dorosty AR. Epidemic of obesity in UK children. *Lancet.* 1999;354(9193);1874-5.
15. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH: Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr.* 2000;136 (6):727-33.
16. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relation to obesity: an epidemiological Ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci.* 1995;40 (9):2002-9.
17. Chan DF, Li AM, Chu WC, Chan MH, Wong EM, Liu EK, et al. Hepatic steatosis in obese Chinese children. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28 (10):1257-63.
18. Arslan N, BBüyükgebiz B, Öztürk Y, Çakmakçı H. Fatty liver in obese children: prevalence and correlation with anthropometric measurements and hyperlipidemia. *Turk J Pediatr.* 2005;47 (1): 23-7.
19. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits?". *Gastroenterology.*1998;114 (4):842-5.

- 20.** Diehl AM. Hepatic Complications of Obesity. *Gastroenterol Clin N Am.* 2005;34 (1):45-61.
- 21.** Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol.* 1999;94 (9):2467-74.
- 22.** Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest.* 2005;115 (5):1343-51.
- 23.** Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, et al. Dietary habits and their relations to insulinresistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2003;37 (4):909-16.
- 24.** Huang J, Iqbal J, Saha PK, Liu J, Chan L, Hussain MM, et al. Molecular characterization of the role of orphan receptor small heterodimer partner in development of fatty liver. *Hepatology.* 2007;46 (1):147-57.
- 25.** Letteron P, Sutton A, Mansouri A, Fromenty B, Pessayre D. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein: another mechanism for drug-induced steatosis in mice. *Hepatology.* 2003;38 (1):133-40.
- 26.** Gary-Bobo M, Elachouri G, Gallas JF, Janiak P, Marini P, Ravinet-Trillou C, et al. Rimonabant reduces obesity-associated hepatic steatosis and features of metabolic syndrome in obese Zucker fa/fa rats. *Hepatology.* 2007;46 (1):122-9.
- 27.** Abedin MZ, Narins SC, Park EH, Smith PR, Kirkwood KS. Lovastatin alters biliary lipid composition and dissolves gallstones: a long-term study in prairie dogs. *Dig Dis Sci.* 2002;47 (10):2192-210.
- 28.** Ip E, Farrell GC, Robertson G, Hall P, Kirsch R, Leclercq I. Central role of PPARalpha-dependent hepatic lipid turnover in dietary steatohepatitis in mice. *Hepatology.* 2003;38 (1):123-32.
- 29.** Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000;106 (4):473-81.
- 30.** Krawczyk M, Bonfrate L, Portincasa P. Nonalcoholic fatty liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24 (5):695-708.
- 31.** 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.
- 32.** Olcay N, Hülya G, Andrzej F, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F ve ark. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2008;51(1):1-14.
- 33.** Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3–19 y. *Am J Clin Nutr.* 2000;72 (2):490-5.
- 34.** Moreno LA, Pineda I, Rodríguez G, et al. Waist circumference for the screening of the metabolic syndrome in children. *Acta Paediatr.* 2002;91 (12):1307-12.
- 35.** Lin YC, Chang PF, Yeh SJ, Liu K, Chen HC. Risk factors for liver steatosis in obese children and adolescents. *Pediatr Neonatol.* 2010;51 (3):149-54.
- 36.** Manco M, Bedogni G, Marcellini M, Devito R, Ciampalini P, Sartorelli MR, et al. Waist circumference correlates with liver fibrosis in children with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut.* 2008; 57(9):1283-7.
- 37.** Shannon A, Alkhoury N, Carter-Kent C, Monti L, Devito R, Lopez R, et al. Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children With NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(2):190-5.
- 38.** Prasad SR, Wang H, Rosas H, Menias CO, Narra VR, Middleton WD, et al. Fat-containing lesions of the liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2005;25(2):321-31.
- 39.** Noworolski SM, Lam MM, Merriman RB, Ferrell L, Qayyum A. Liver Steatosis: Concordance of MR Imaging and MR Spectroscopic Data with Histologic Grade. *Radiology.* 2012;264(1):88-96.
- 40.** Roberts EA. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a “growing” problem? *J Hepatol.* 2007;46(6):1133-42.
- 41.** Sobaniec-Lotowska ME, Lebensztejn DM. Ultrastructure of hepatocyte mitochondria in nonalcoholic steatohepatitis in pediatric patients: usefulness of electron microscopy in the diagnosis of the disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98 (7):1664-5.
- 42.** Socha P, Horvath A, Vajro P, Dziechciarz P, Dhawan A, Szajewska H. Pharmacological interventions for nonalcoholic fatty liver disease in adults and in children: a systematic review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48(5):587-96.
- 43.** Peng L, Wang J, Li F. Weight reduction for non-alcoholic fatty liver disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;15(6):CD003619. Doi: 10.1002/14651858.
- 44.** Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305(16):1659-68.