

# Çocuklarda Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı: Beslenme Tedavisine Güncel Bakış

## Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: A Current Overview of Nutrition Therapy

Gamze YURTDAS<sup>a</sup>, Gamze AKBULUT<sup>b</sup>

<sup>a</sup>İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İzmir, TÜRKİYE

<sup>b</sup>Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, TÜRKİYE

**ÖZET** Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) çocuklarda en sık görülen karaciğer hastalığı olup basit yağ infiltrasyonundan alkolik olmayan “steatohepatite” kadar uzanan karaciğer hastalıkları spektrumu olarak tanımlanmaktadır. NAYKH, çocuklarda insülin direnci, obezite ve dislipidemi yüksek trigliserid ve düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeyleri ile ilişkilidir. NAYKH'nin patogenezi henüz tam olarak bilinmemesine rağmen genetik ve çevresel birçok faktörün etkili olduğu gösterilmiştir. Pediatrik NAYKH'de prenatal (maternal obezite, gestasyonel diyabet, düşük doğum ağırlığı vb.) ve postnatal (obezite, hiperinsülinemi, insülin direnci vb.) birçok faktörün hastalığın patogenezinde rol oynadığı öne sürülmüştür. NAYKH, tedavi edilmediği durumlarda, siroz, hepatosellüler karsinom ve son dönem karaciğer hastalığına kadar ilerleyebilmektedir. Pediatrik NAYKH'de primer tedavi olarak yaşam tarzı değişikliği önerilmektedir. Yaşam tarzı değişikliği tedavisinde tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz kombinasyonu yoluyla vücut ağırlık kaybı hedeflenmektedir. Ancak NAYKH olan çocuklarda hangi tip diyetin uygulanacağına yönelik kanıt dayalı bilgi mevcut değildir. Ayrıca yapılacak fiziksel aktivitenin türü ve süresi ile ilgili net bir öneri bulunmamaktadır. Son yıllarda, çocuklarda yapılan ve planlanan çalışmalarda NAYKH üzerine etkili olabilecek diyet bileşimi, diyet modelleri, probiyotik, antioksidanlar üzerinde odaklanılmıştır. Tıbbi beslenme tedavisi açısından antiinflamatuvar özellikle olan Akdeniz diyeti veya Hipertansiyonu Durdurmak İçin Beslenme Yaklaşımı (DASH) diyet modellerinin NAYKH'nin önlenmesi ve tedavisinde etkili olabileceği bildirilmiştir. Bu derlemede, NAYKH olan çocuklarda tıbbi beslenme tedavisine yönelik olarak güncel yaklaşımları değerlendirmek amaçlanmıştır.

**ABSTRACT** Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver disease in children and is defined as a spectrum of liver diseases ranging from simple fat infiltration to non-alcoholic steatohepatitis. NAFLD is associated with insulin resistance, obesity and dyslipidemia high triglyceride and low high density lipoprotein cholesterol levels in children. Although the pathogenesis of NAYKH is not yet fully known, many genetic and environmental factors have been shown to be effective. It has been suggested that prenatal (maternal obesity, gestational diabetes, low birth weight, etc.) and postnatal (obesity, hyperinsulinemia, insulin resistance, etc.) factors play a role in the pathogenesis of pediatric NAFLD. NAFLD can progress to cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and end-stage liver disease when untreated. Lifestyle change is recommended as the primary treatment in pediatric NAFLD. In the treatment of lifestyle change, body weight loss is targeted through a combination of medical nutrition therapy and exercise. However, there is no evidence-based information on what type of diet to use in children with NAFLD. In addition, there is no clear recommendation regarding the type and duration of the physical activity. In studies conducted and planned in children in recent years, it has been focused on diet composition, diet models, probiotics, antioxidants that may be effective on NAFLD. It has been reported that Mediterranean or Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) diet models, which are anti-inflammatory, can be effective in the prevention and treatment of NAFLD. In this review, it is aimed to evaluate current approaches to medical nutrition therapy in children with NAFLD.

**Anahtar Kelimeler:** Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı; beslenme tedavisi; diyet

**Keywords:** Nonalcoholic fatty liver disease; nutrition therapy; diet

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) çocuklarda en sık görülen karaciğer hastalığı olup basit yağ infiltrasyonundan, alkolik olmayan “steatohepatite” kadar uzanan karaciğer hastalıkları spektrumu olarak tanımlanmaktadır.<sup>1</sup> NAYKH, insülin direnci, hiperinsülinemi, yüksek plazma serbest yağ

asitleri (SYA), hepatosit hasarı, inflamasyon, oksidatif stres, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, artmış proinflamatuvar sitokinler ve fibrozis ile karakterizedir.<sup>2</sup> NAYKH'nin son yıllarda pediatri alanında yaygın bir sorun hâline gelmiş ve obez çocuklardaki prevalansı %34,2 olarak belirlenmiştir.<sup>3</sup> NAYKH'nin

**Correspondence:** Gamze YURTDAS

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İzmir, TÜRKİYE/TURKEY

**E-mail:** gmzyurtdas@hotmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Health Sciences.

**Received:** 11 May 2020

**Received in revised form:** 03 Jun 2020

**Accepted:** 03 Jun 2020

**Available online:** 13 Jan 2021

2536-4391 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

patogenezi henüz tam olarak bilinmemesine rağmen genetik ve çevresel birçok faktörün etkili olduğu bildirilmiştir. Son yıllarda hastalığın patogenezi, “multiple hit theory/çoklu vuruş hipotezi” olarak adlandırılan bir model içerisinde açıklanmaktadır. Bu hipoteze göre ilk vuruş, karaciğerde steatoza neden olan karaciğerde SYA birikimidir. Diyet ve çevresel faktörler, obeziteye, SYA’ların artmasına, insülin direncinin gelişmesine, adipozit proliferasyonu ve disfonksiyonuna ve bağırsak mikrobiyomunda değişikliklere yol açmaktadır. İnsülin direnci, steatoz ve/veya NASH gelişimindeki anahtar faktörlerden biri olup karaciğerde de novo lipogenezin artışı, yağ dokusu lipolizinin inhibisyonunun bozulmasına, adipokinlerin ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımının artmasına neden olmaktadır. NAYKH, tedavi edilmediği durumlarda, siroz, hepatosellüler karsinom ve son dönem karaciğer hastalığına kadar ilerleyebilmektedir.<sup>2</sup> Günümüzde NAYKH’si olan erişkin ve çocuk hastalar için uygulanan herhangi bir farmakoterapi bulunmamaktadır.<sup>1</sup> Genellikle primer tedavi olarak yaşam tarzı değişikliği önerilmektedir. Yaşam tarzı değişikliği tedavisinde tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz kombinasyonu yoluyla metabolik sendromla ilişkili kardiyometabolik bozuklukların iyileştirilmesi ve vücut ağırlık kaybı hedeflenmektedir.<sup>4</sup> NAYKH’si olan çocuklarda beslenme tedavisi ve fiziksel aktiviteyi birleştiren çoğu müdahale çalışmasında yaşam tarzı değişikliğinin steatoz ve biyokimyasal parametreler üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Ancak şu anda NAYKH’si olan çocuklara uygulanması gereken diyet türü ve bileşimi ile fiziksel aktivite düzeyi ve türü için kanıt dayalı kesin bir bilgi mevcut değildir. Bu nedenle bu derleme yazıda, NAYKH’si olan çocuklarda tıbbi beslenme tedavisine yönelik en güncel yaklaşımları değerlendirmek amaçlanmıştır.

## TANIMI VE ALT GRUPLARI

Pediyatrik NAYKH, çocuklarda ( $\leq 18$  yaş) genetik/metabolik bozukluklar, enfeksiyonlar, yetersiz beslenme, steatojenik ilaç ve alkol kullanımına bağlı olmadan oluşan kronik hepatik steatoz olarak tanımlanmaktadır.<sup>5</sup> NAYKH, çocukların büyük çoğunluğunda insülin direnci, obezite ve dislipidemi

yüksek trigliserid (TG) ve düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeyleri ile ilişkilidir.<sup>5</sup>

Histolojik açıdan, NAYKH, steatoz olarak ifade edilen “nonalkolik karaciğer yağlanması (NAYK)” ve “nonalkolik steatohepatit (NASH)” olarak 2’ye ayrılmaktadır. NAYK’de hastaların karaciğerinde yağlanma görülürken inflamasyon söz konusu değildir. NASH’de ise hastalarda steatoza ek olarak lobüller inflamasyon ve hepatosellüler hasar meydana gelmektedir. NAYKH’de başka bir alt grup ise NASH yokluğunda bile daha ciddi bir fenotipi gösterebilen “fibrozis” varlığıdır.<sup>5</sup>

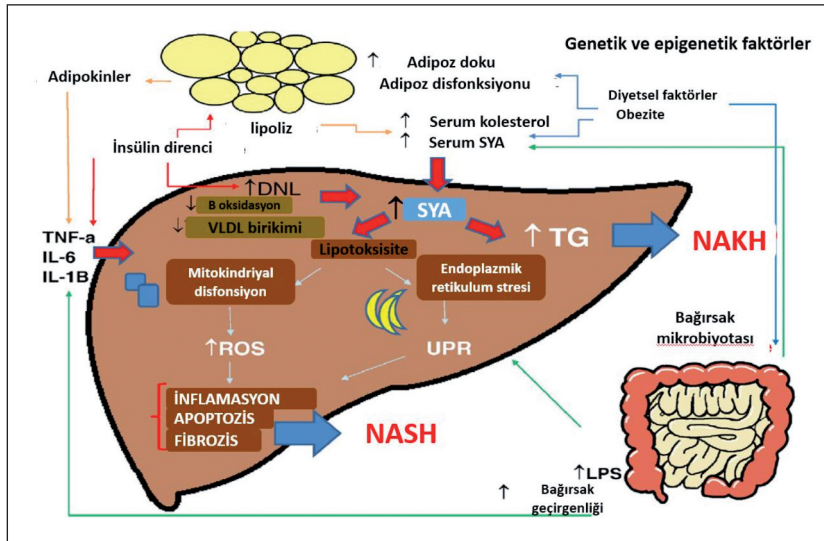
## EPİDEMİYOLOJİSİ

Son 10 yılda, obezitenin dünya çapında artışına paralel olarak çocuklarda NAYKH görülme sıklığı en yüksek düzeylere ulaşmıştır. NAYKH prevalansı, kullanılan tanı kriterleri ve tespit yöntemlerine göre farklılık göstermektedir.<sup>6</sup> Çocuklarda genel popülasyon çalışmalarında bildirilen NAYKH prevalansı %7,6 iken obez çocuklarda %34,2 olarak belirtilmiştir.<sup>3,7</sup>

NAYKH’nin prevalansı ırk, etnik köken, cinsiyet, komorbid durum varlığı vb. birçok faktöre göre değişmektedir. Hispanik adölesanlarda Hispanik olmayanlara göre hepatik steatoz riskinin 4 kat arttığı bildirilmiştir.<sup>8</sup> Beyaz ve Asyalı çocuklarda Afrikalı-Amerikalılara kıyasla ve erkeklerde kız çocuklarına göre NAYKH prevalansı daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca obez çocuklarda normal vücut ağırlığındaki çocuklara göre daha sık görülmekte, ancak NAYKH’si olan tüm çocukların obez olmadığı bilinmektedir. Obstrüktif uyku apnesi, panhipopituitarizm, Tip 2 diyabet gibi bazı komorbiditeler de pediatrik NAYKH prevalansının ve/veya şiddetinin artışıyla ilişkilendirilmiştir.<sup>5</sup>

## PATOGENEZİ

NAYKH’nin patogenezi henüz tam olarak bilinmemesine rağmen genetik ve çevresel birçok faktörün etkili olduğu bildirilmiştir. Özellikle pediatrik NAYKH’nin patogenezinde prenatal ve postnatal birçok faktörün etkili olduğu öne sürülmüştür. Prenatal faktörler arasında maternal obezite, gebelikte meta-



ŞEKİL 1: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının patogenezi (Multi hit theory).<sup>12</sup>

bolik sendrom, gestasyonel diyabet ve düşük doğum ağırlığı gibi faktörler, postnatal faktörler arasında ise erişkin NAYKH'de olduğu gibi obezite, hiperinsülinemi ve insülin direnci yer almaktadır.<sup>9</sup>

Birkaç yıl öncesine kadar hastalığın patogenezi çift vuruş teorisi ile açıklanmaktaydı. Bu teoriye göre, birinci vuruşta karaciğerde SYA birikimine bağlı olarak steatoz geliştiği öne sürülmektedir. NASH'nin gelişiminin oksidatif stres, stellat hücrelerin aktivasyonu, mitokondriyal disfonksiyon, proinflamatuvar sitokinlerdeki dengesizlik gibi faktörlerden oluşan "ikinci vuruş" sonucunda olduğu görülmektedir ancak artık bu görüşün patogenezi açıklamakta yetersiz olduğu kabul edilmektedir.<sup>10</sup> Son yıllarda hastalığın patogenezi, "multiple hit theory/çoklu vuruş hipotezi" olarak adlandırılan bir model içerisinde açıklanmaktadır.<sup>11</sup> Bu hipoteze göre ilk vuruş, çift vuruş hipotezinde olduğu gibi karaciğerde steatoza neden olan karaciğerde SYA birikimidir. Diyet ve çevresel faktörler, obeziteye, SYA'ların artmasına, insülin direncinin gelişmesine, adipozit proliferasyonu ve disfonksiyonuna ve bağırsak mikrobiyomunda değişikliklere yol açmaktadır. İnsülin direnci, steatoz ve/veya NASH gelişimindeki anahtar faktörlerden biri olup karaciğerde de novo lipogenezin artışı, yağ dokusu lipolizinin inhibisyonunun bozulmasına, adipokinlerin ve TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımının artmasına neden olmaktadır. Bunun sonucunda SYA'ların karaciğere

akışı artar. Artan hepatik SYA'ların bu akışı 2 farklı durum ile sonuçlanır. Bunlardan birincisi TG sentezi ve birikimidir. Diğer durum ise hepatik inflamasyona neden olan oksidatif stres ve reaktif oksijen türleri (ROS)nin üretimi ile mitokondriyal disfonksiyona ve katlanmamış protein yanıtı (UPR) aktivasyonu ile endoplazmik retikulum (ER) stresine katkı sağlayan toksik yağ asitleri, serbest kolesterol ve diğer lipid metabolitlerinin sentezi ve birikimidir. Ayrıca, bağırsak florasının değişmesi bağırsakta yağ asitlerinin daha fazla üretilmesine, ince bağırsak geçirgenliğinin artışına ve böylece inflamasyon ve ER stresinin aktivasyonuna katkıda bulunan lipopolisakkarit ve proinflamatuvar sitokinler gibi moleküllerin artışına yol açar. Genetik faktörler veya epigenetik modifikasyonlar hepatosit yağ içeriğini, enzimatik süreçleri ve karaciğer inflamasyon ortamını etkileyerek steatozun inflamasyon ve fibrozise ilerleme riskini artırır.<sup>12</sup> Bu hipotez Şekil 1'de gösterilmiştir.

## TANISI

NAYKH'nin tanısında ilk adım, görüntüleme veya karaciğer biyopsisi yoluyla steatozun saptanmasına dayanmaktadır.<sup>6,13</sup> Tanıda, öykü ve laboratuvar testleri kullanılarak yüksek transaminazların ve hepatik yağ infiltrasyonunun diğer nedenleri (örn; viral enfeksiyonlar, otoimmün hepatit, çölyak hastalığı, metabolik karaciğer hastalıkları) hariç tutulmaktadır. NAYKH'nin değerlendirilmesinde en yaygın kulla-

nılan laboratuvar testi ALT düzeyinin ölçülmesidir. Ayrıca AST, AST/ALT oranı, bilirubin, gamaglutamiltransferaz (GGT), TG, glukoz ve insülin düzeyleri vb. biyokimyasal parametreler de hastalığı değerlendirmede kullanılmaktadır.<sup>13</sup>

## TEDAVİSİ

Pediyatrik NAYKH tedavinin temel amacı steatoz, inflamasyon ve/veya fibrozun azaltılmasıdır.<sup>14</sup> Hepatosit yağ içeriğinde, hepatosit inflamasyonunda azalma, fibrozis yokluğu ve transaminazların normal seviyelere indirgenmesi durumunda tedavide başarı elde edildiği düşünülmektedir.<sup>15</sup> Tedavi, genel olarak nonfarmakolojik ve farmakolojik olarak ikiye ayrılır. Bu tedavilerin etkileri ve uygulanma durumları Tablo 1’de özetlenmiştir. Hangi tedavi yönteminin kullanılacağına karar verilmesi hastalığın şiddetine ve tedavinin güvenliğine bağlıdır.

## NONFARMAKOLOJİK TEDAVİ

### Yaşam Tarzı Değişikliği

Yaşam tarzı değişikliği, yan etkilerinin olmaması ve kardiyometabolik profil açısından yarar sağlaması nedeniyle pediyatrik NAYKH’de primer tedavi olarak önerilmektedir.<sup>6</sup> Yaşam tarzı değişikliği tedavisinde, tıbbi beslenme tedavisi ve fiziksel aktivite kombinasyonu yoluyla metabolik sendromla ilişkili kardiyometabolik bozuklukların iyileştirilmesi ve vücut ağırlık kaybı hedeflenmektedir.<sup>4</sup>

Yaşam tarzı değişikliği sonucunda %7-10’un üzerindeki vücut ağırlığı kaybının hastaların büyük çoğunluğunda NAYKH’yi tersine çevirebileceği rapor edilmiştir. Ancak bu vücut ağırlık kaybı hedeflerine hastaların sadece küçük bir kısmının ulaştığı ve tedavi sırasında tedaviyi bırakan hasta sayının fazla olduğu belirtilmiştir.<sup>6</sup> NAYKH’si olan çocuk-

**TABLO 1:** Çocuklarda nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tedavisi.<sup>6</sup>

	Gereke	Etkisi	Uygulanma durumu
<b>Nonfarmakolojik Tedavi</b>			
Yaşam tarzı değişikliği	Karaciğerde serbest yağ asit birikimini azaltma ve insülin duyarlılığını artırma	%7-10 vücut ağırlığı kaybı steatozu ve NASH’ı tersine çevirir	Klinikte kullanılıyor
Fiziksel aktivite	İnsülin duyarlılığını ve substrat kullanımını artırma	Magnetik rezonans görüntüleme ile ölçülen steatozda iyileşme	Klinikte kullanılıyor
Tıbbi beslenme tedavisi	Karaciğerde serbest yağ asit birikimini azaltma	Steatoz, insülin duyarlılığı ve ALT düzeyinde iyileşme	Klinikte kullanılıyor
Bariatrik cerrahi	Vücut ağırlık kaybı, insülin duyarlılığını artırma ve bağırsak mikrobiyotasının modifikasyonu	NASH, fibrozis, obezite ile ilişkili komorbiditeler, yaşam kalitesinde iyileşme	Morbid obezite, sirotik olmayan NAYKH ve obezite ile ilişkili komorbiditeleri olan seçilmiş adolesanlar için düşünülebilir
<b>Farmakolojik tedavi</b>			
E vitamini	Oksidatif stresi azaltan antioksidan	NASH çözümü, Steatoz veya fibroz üzerinde etkisi yoktur. Uzun dönem güvenilirliği bilinmemektedir.	Biyopsi ile NAYKH tanısı kesinleşen hastalarda düşünülebilir
Probiyotikler	Bağırsak mikrobiyota kompozisyonunun modifikasyonu	Ultrasonografi ile ölçülen steatozda ve ALT düzeylerinde hafif iyileşme	Önerilmiyor
Omega-3 yağ asitleri	Antiinflamatuvar etki ve insülin duyarlılığını artırma	Ultrasonografi ile ölçülen steatozda iyileşme ancak ALT ve insülin duyarlılığında etkili değil	Önerilmiyor
Metformin	İnsülin duyarlılığını artırma	Histoloji üzerinde olumlu etki gösterdiğine yönelik kesin kanıt bulunmamaktadır.	Önerilmiyor
Ürsodeoksiokolid asit	Oksidatif stres, proinflamatuvar yolak	ALT, steatozis, NASH ve fibrozis üzerinde etkisi bulunmamaktadır.	Önerilmiyor

NASH: Nonalkolik steatohepatit; NAYKH: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı.



larda yaşam tarzı değişikliği ile ilgili verilerin çoğu beslenme tedavisi ve egzersiz programının etkisini birlikte değerlendiren çalışmalardan oluşmaktadır. Nobili ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada NAYKH'si olan ve transaminaz değerleri yüksek 84 çocuğa 12 ay boyunca beslenme tedavisi ve fiziksel aktiviteyi içeren yaşam tarzı değişikliği programı uygulanmıştır. Bu program sonucunda açlık kan glukozu, insülin, kan lipidleri, karaciğer enzimleri ve ultrasonografide karaciğer ekojenitesinde önemli azalma gözlenmiştir.<sup>16</sup> Kuzey Amerika'da yoğun yaşam tarzı müdahalesi üzerine yapılan bir başka çalışmada, beslenme tedavisi ve fiziksel aktivite programına 108 NAYKH'si olan çocuk dâhil edilmiştir. Hastaların beslenme ve egzersiz hedeflerini sağlamak için hastalar 1 yıl boyunca her 3 ayda bir olmak üzere gastroenterolog ve diyetisyenle 30 dk'lık görüşmelere çağırılmıştır. Çalışma sonunda %47'lik takip oranı ile 39 hastanın takibi tamamlanmıştır. Bu hastaların, beden kitle indeksi (BKİ) z skorunda toplam kolesterol (TK), LDL kolesterol, ALT ve AST düzeylerinde önemli azalma saptanmıştır.<sup>17</sup>

Uzun süreli egzersiz ve davranış değişikliklerine bağlı kalmanın zorluğu nedeniyle, çocuklarda NAYKH üzerinde etkili ve dayanıklı bir tedavi olarak vücut ağırlığı kaybının rolünün sınırlı olduğu belirtilmektedir.<sup>18</sup>

### Fiziksel Aktivite

NAYKH'nin önlenmesi için düzenli fiziksel aktivite yapılması önerilmekte ancak yapılacak fiziksel aktivitenin türü ve süresi ile ilgili net bir öneri bulunmamaktadır.<sup>18</sup> Pediatrik hasta grubunda, vücut ağırlık kaybından bağımsız olarak kaslarda substrat kullanımını ve insülin duyarlılığını artırabileceği için egzersiz, tek başına bir tedavi seçeneği olarak düşünülmüştür.<sup>6</sup> Van Der Heijden ve ark., 12 obez adölesanda 12 haftalık bir direnç egzersiz programının (1 saat süre ile 2 kez/hafta) etkisini değerlendirmişlerdir. Bu program ile hepatik, viseral ve intramiyoselüler yağ içeriğinde önemli bir değişiklik olmadan hepatik insülin duyarlılığı üzerinde olumlu etki sağlandığı gösterilmiştir.<sup>19</sup> Pediatri alanındaki çalışmaların metaanalizinin yapıldığı bir derlemede, aerobik egzersizin, viseral subkütan ve intrahepatik yağ ve ayrıca gama-glutamil transferaz düzeyinde

önemli bir azalma sağladığı ancak diğer karaciğer enzim düzeylerinde bir değişiklik olmadığı rapor edilmiştir.<sup>20</sup> Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu (NASPGHAN), pediatrik NAYKH hastaları için orta ila yüksek yoğunluklu fiziksel aktiviteyi artırmayı ve televizyon izleme süresinin günde <2 saat ile sınırlandırılmasını önermektedir.<sup>5</sup>

### Tıbbi Beslenme Tedavisi

Günümüzde NAYKH'si olan çocuklarda hangi tip diyetin uygulanacağına ve diyetin bileşimine yönelik kanıta dayalı bilgi mevcut değildir. Genel olarak, beslenme tedavisi olarak Amerikan Kalp Derneği'nin önerileri baz alınarak meyve, sebze, tam tahıllar ve balıktan oluşan, düşük miktarda fruktoz, doymuş yağ ve tuz içeren dengeli bir beslenme programı önerilmektedir.<sup>18,19</sup> Pediatrik NAYKH'de en çok kullanılan beslenme önerileri Tablo 2'de özetlenmiştir.

### Diyet Enerjisi

NAYKH'nin diyetle aşırı enerji alımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>22</sup> Pediatrik hastalarda NAYKH'nin hasarlarını iyileştirmek ve vücut ağırlığı kaybını sağlamak için önerilen diyetlerde genellikle enerji kısıtlaması yapılmaktadır.<sup>18</sup> Ancak enerji kısıtlamasının derecesi ve ne kadar zamanda, ne kadar ağırlık kaybının olması gerektiği konusunda fikir birliği sağlanamamıştır.<sup>23</sup> Enerji kısıtlamasının çocuk ve adölesanlarda büyüme hızını, yağsız vücut kütlelerini, kemik mineral yoğunluğunu negatif yönde etkilediği bilinmektedir. Ayrıca vücut ağırlığı kaybına yol açan enerji kısıtlamasındaki değişikliklerin NAYK'li çocuklarda karaciğerde olumlu değişiklik-

**TABLO 2:** Pediatrik nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı önerilen tıbbi beslenme tedavisi protokolü.<sup>9,48</sup>

Diyetin Planlanması	
Enerji	25-30 kkal/kg
Karbonhidrat	Enerjinin %50-60
Basit şeker	Enerjinin <%10
Toplam yağ	Enerjinin %23-30
Doymuş yağ asitleri	Enerjinin <%10
Trans yağ asitleri	Enerjinin <%1
Protein	Enerjinin %15-20
Önerilen spesifik diyet modelleri	Akdeniz veya DASH diyeti

ler oluşturup oluşturmadığı bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda karaciğer fonksiyonu, insülin direnci, dislipidemi ve vücut kompozisyonundaki gelişmelerin vücut ağırlık kaybından mı, diyet kalitesindeki değişikliklerden mi, yoksa her ikisinden mi kaynaklandığı ayırt edilememektedir.<sup>24</sup> Son yıllarda yalnızca diyet bileşimindeki değişikliğin hepatik yağ infiltrasyonunu azaltabileceği bildirilmiştir.<sup>25</sup>

### Karbonhidrat

Yapılan birçok çalışmada, fruktoz ve eklenmiş şeker, glisemik indeksi/yükü yüksek besin tüketiminin NAYKH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>22,26,27</sup> Yüksek glisemik indeksli besinler, eklenmiş şeker ve fruktoz gibi CHO kaynaklarının alımının azaltılmasının, insülin direncini, inflamasyonu ve özellikle hepatik de novo lipogenezini önemli ölçüde azaltarak NAYKH tedavisinde etkili bir yaklaşım olabileceği bildirilmiştir.<sup>25</sup> Schwimmer ve ark. histolojik olarak NAYKH tanısı alan adölesanlarda yaptıkları randomize kontrollü çalışmada, 8 haftalık düşük düzeyde serbest şeker içeren diyet modelinin (eklenmiş şeker: enerjinin <math>< 3\%</math>) alışılmış standart diyete göre hepatik steatozda önemli iyileşme sağladığı rapor edilmiştir.<sup>27</sup> NAYKH'si olan adölesanlarda izokalorik fruktoz içeren içecek tüketiminin karaciğer fonksiyonları üzerine etkisini glukoz içeren içecek tüketimi ile karşılaştıran çift kör, randomize kontrollü bir çalışmada, fruktozun 4 hafta boyunca azaltılmasının insülin duyarlılığını, inflamasyonu, plazma SYA ve LDL oksidasyonunu iyileştirdiği rapor edilmiştir.<sup>26</sup> Mager ve ark., tarafından yapılan bir çalışmada ise NAYKH'si olan çocuklarda enerji kısıtlaması yapılmadan hastalara 6 ay boyunca düşük fruktoz içeren düşük glisemik indeksli/yüklü diyet (CHO: %45-50, protein: %15-20, yağ: %25-30) önerilmiştir.<sup>24</sup> Çalışma sonucunda çocukların sistolik kan basıncı, ALT, Apo-B100, HOMA\_IR düzeylerinde ve vücut yağ yüzdesinde önemli derece azalma saptanmıştır.<sup>24</sup>

### Yağ

Doymuş yağlar açısından zengin bir diyet oksidatif strese ve sonuç olarak basit hepatik steatoz ve hepatositik hasar ile birlikte inflamasyona yol açmaktadır. Trans yağ asitlerinin fazla miktarda alınması ise kardiyovasküler hastalık riskini artırırken kolesterol ve TG birikiminin bir sonucu olarak hepatik kütleyi de

artırmaktadır.<sup>28</sup> Bu açıdan bu hasta grubunda en sık önerilen ve uygulanan diyetlerden biri düşük yağlı diyetlerdir. Bu diyet modelinde, enerjinin %30'undan azı yağlardan (<math>< 10\%</math> doymuş yağ) sağlanmaktadır.<sup>29,30</sup> Karaciğer yağlanması olan obez çocuklarla (8-17 yaş) yapılan bir çalışmada, enerji kısıtlaması yapılmaksızın bir gruba düşük glisemik indeksli diyet (CHO: %40, toplam yağ: %35-40, protein: %20-25), diğer bir gruba düşük yağlı diyet (CHO: %55-60, toplam yağ: <math>< 10\%</math>, protein: %20-25) verilmiştir. Her 2 diyet grubunda 6 ay sonunda karaciğer yağlanmasında benzer şekilde azalma olduğu gösterilmiştir.<sup>31</sup> Vos ve ark.nın, NAYKH'si olan 10 çocukla yaptıkları çalışmada, 6 ay boyunca bir gruba düşük fruktoz içeren diyet eğitimi verilirken, diğer gruba düşük yağlı diyet eğitimi verilmiştir.<sup>32</sup> Altı ay sonunda düşük fruktoz içeren diyet eğitimi alan grupta okside LDL-K düzeylerinin önemli ölçüde azaldığı, ancak düşük yağ içeren diyet modeli eğitimi alan grupta bu düzeylerin değişmediği saptanmıştır. Buna ek olarak, her 2 grupta da ALT düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir.

Obezite tedavisinde popüler olan düşük yağlı diyetlerin, TK ve LDL-K düzeylerinin düşürülmesinde düşük karbonhidratlı diyetlerden daha çok etkili olduğu belirtilmiştir.<sup>25</sup> Ancak HDL-K düzeylerinin artışında, TG ve transaminaz seviyelerinin düşürülmesinde düşük karbonhidratlı diyetlerin düşük yağlı diyetlerden daha etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>33</sup> Ayrıca düşük karbonhidratlı diyetlerin daha fazla protein alımına izin vererek doyumluğunu artırdığı, böylece diyetle toplam enerji alımını azalttığı düşünülmektedir. Son yıllarda, Dovla ve ark., NAYKH'si olan adölesanlarda enerji kısıtlaması yapılmadan, düşük yağlı diyetin düşük karbonhidratlı diyetle kıyaslanmasını amaçlayan bir çalışma planlamıştır. Ancak bu çalışma hâlen yürütülmekte olup sonuçlarının literatüre önemli katkı sağlayacağı düşünülmektedir.<sup>25</sup>

### Protein

NAYKH'nin gelişiminde ve tedavisinde diyetle alınan proteinlerin miktarı, kalitesi ve bileşiminin etkisi hakkında sınırlı bilgi mevcuttur.<sup>34</sup> NASH'nin nedenleri arasında düşük proteinli diyetin etkilerinin olabileceği bildirilmiştir. Protein, hasarlı hepatositlerin

yeniden oluşturulması ve karaciğerde yağ birikimini önleyen lipoproteinler için gerekli olan metionin ve kolin sağlanması için gereklidir.<sup>28</sup> Fiziksel aktivite ile birlikte yüksek proteinli diyetler (enerjinin %40'nın sağlandığı) karaciğerde yağlanma ve vücut ağırlığını azaltmanın yanı sıra lipid profilini iyileştirmede normal protein içeren diyetlerden (enerjinin %15'inin sağlandığı) daha etkili olduğu ancak yüksek proteinli diyetlerin böbrek fonksiyonları ve kemik dönüşümü üzerinde olumsuz etkilere neden olabileceği rapor edilmiştir.<sup>35</sup> NAYKH'si olan çocuklarda diyetle protein alımına ve protein kalitesine odaklanan çalışma bulunmamaktadır.<sup>28</sup> Erişkin Tip 2 diyabetli ve NAYKH'si olan hastalara 6 hafta boyunca izokalorik, enerji kısıtlaması yapılmadan hayvansal kaynaklı veya bitkisel protein bakımından zengin yüksek proteinli 2 farklı diyet tedavisi uygulanmıştır. Her 2 gruba önerilen diyet, aynı makrobesin öğeleri bileşimine (CHO: %40, protein: %30, yağ: %30) sahiptir. Çalışma sonucunda, her 2 diyetin de vücut ağırlığındaki değişikliğe bakılmaksızın karaciğerdeki yağlanmayı %36-48 azalttığı gösterilmiştir.<sup>36</sup>

#### Spesifik Diyet modelleri: Akdeniz ve DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)

Son zamanlarda, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom gibi hastalıkların riskini azalttığı saptanan Akdeniz diyetinin NAYKH'nin önlenmesi ve tedavisinde olumlu etkilerinin olabileceği gösterilmiştir.<sup>37</sup> Akdeniz diyeti; tahıl, meyve, sebze, kurubaklagil, yağlı tohumlar ve zeytin gibi bitkisel besinlerden zengin, eklenen yağların başlıca kaynağını zeytinyağının oluşturduğu, orta-yüksek düzeyde balık ve deniz ürünlerinin, orta düzeyde yumurta, kümes hayvanları ile süt ürünlerinin ve düşük düzeyde kırmızı et, işlenmiş et ve tatlıların tüketildiği bir beslenme modelidir.<sup>38</sup> Akdeniz diyet modelinde enerjinin yaklaşık %35-40'ı toplam yağ, %7-10'u doymuş yağ, %19-25'i tekli doymamış yağ asitleri (MUFA) ve %3-6'sı çoklu doymamış yağ asitlerinden sağlanmaktadır. Buna bağlı olarak, Akdeniz diyeti NAYKH'nin önlenmesi veya tedavisinde rol oynayan çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA), MUFA lif, düşük glisemik indeksli karbonhidrat, polifenol ve probiyotik gibi birçok besin ögesi ve biyoaktif bileşenleri sağlamaktadır.<sup>37</sup> Ryan ve ark.,

NAYKH'si olan 12 hasta (6 kadın/6 erkek) ile yaptıkları çalışmada, 6 hafta süre ile Akdeniz diyet tüketiminin düşük yağlı kontrol diyetine göre hepatik yağlanma ve insülin direncini, vücut ağırlığı kaybindan bağımsız olarak, önemli derece azalttığını göstermişlerdir.<sup>39</sup> Yapılan başka bir çalışmada, NAYKH'si olan hastaların 1 grubuna ad libitum izokalorik Akdeniz diyeti ve diğer gruba düşük yağlı diyet verilmiş ve 12 hafta sonunda 2 diyetin hepatik steatoz ve kardiyometabolik risk faktörleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Çalışmanın sonunda her 2 grupta karaciğer yağlanmasının ve enzim düzeylerinin azaldığı, buna ek olarak TG, kolesterol, insülin direnci düzeylerinin de sadece Akdeniz diyeti alan grupta anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada hastaların Akdeniz diyetine daha çok uyum sağladıkları rapor edilmiştir.<sup>40</sup> Obez çocuk ve adölesanlarda yapılan bir çalışmada, Akdeniz diyetine uyumu az olanlarda diyabet ve NAYKH riskinin arttığı saptanmıştır. Ayrıca NAYKH ve obez olan çocuklarda Akdeniz diyetinin güvenilir ve ucuz bir teröpatik alternatif olabileceği bildirilmiştir.<sup>41</sup>

DASH diyeti, meyveler, sebzeler, tam tahıllar ve az yağlı süt ürünleri açısından zengin, kırmızı ve işlenmiş etler rafine edilmiş tahıllar açısından fakir düşük enerji yoğunluklu ve düşük glisemik indeksli bir diyet modelidir. DASH diyeti, doymuş yağ ve şeker içeriği yüksek yiyeceklerin tüketimi ve günlük sodyum alımının sınırlandırılmasını önermektedir.<sup>42</sup> DASH diyetinin, hipertansiyon, dislipidemi ve insülin direnci gibi NAYKH'nin risk faktörleri üzerinde doğrudan etkili olarak NAYKH'de yararlı olabileceği düşünülmektedir.<sup>34</sup> Yapılan bir kesitsel çalışmada, 40-75 yaşlarında olan bireylerde DASH diyetine yüksek uyumun daha az NAYKH gelişimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur.<sup>43</sup> Razavi Zade ve ark.nın, fazla kilolu veya obez NAYKH'si olan 60 erişkin hasta ile yürüttükleri çalışmada 2 ay boyunca bir grubu enerji kısıtlı DASH diyeti (CHO: %52-55, protein: %16-18, yağ: %30) kontrol grubuna enerji kısıtlı kontrol diyeti (CHO: %52-55, protein: %16-18, yağ: %30) önerilmiştir. Sekiz hafta sonunda DASH diyeti uygulayan hastaların kontrol grubuna göre vücut ağırlığı, BKİ, ALT, ALP, TG, insülin, glutatyon ve malondialdehit düzeylerinin ve inflamasyonun önemli derecede azaldığı saptanmıştır.<sup>44</sup>

## Bariatrik Cerrahi

Bariatrik cerrahinin NAYK ve NASH üzerindeki etkilerini inceleyen randomize kontrollü çalışmaların olmaması nedeniyle NAYKH tedavisinde bariatrik cerrahi önerilmemektedir.<sup>6,45</sup> Ancak erişkinlerde yapılan retrospektif ve prospektif kohort çalışmalarının metaanalizinde, bariatrik cerrahiye bağlı vücut ağırlığı kaybından sonra steatozda %50, NASH'de %4 ve fibroziste %12 düzeyinde iyileşme olduğu gösterilmiştir.<sup>46</sup> Bariatrik cerrahinin obez adölesanlarda NASH tedavisinde etkinliğini değerlendiren bir çalışmada ise laparoskopik sleeve gastrektominin, NASH ve karaciğer fibrozunu azaltmada yaşam tarzı müdahalesinden daha çok etkili olduğu rapor edilmiştir.<sup>47</sup> NASPGHAN kılavuzuna göre sirotik olmayan NAYKH'si olan ve bariatrik cerrahi ile düzelmesi muhtemel ciddi komorbiditeleri olan BKİ>35 kg/m<sup>2</sup> olan adölesanlarda bariatrik cerrahi düşünülebileceği rapor edilmiştir.<sup>45</sup>

## FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Pediyatrik NAYKH'nin onaylanmış farmakolojik tedavisi bulunmamaktadır. Bugüne kadar çalışılan ajanlar antioksidanlar, PUFA'lar, probiyotikler, D vitamini ve metformindir. Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışma Derneği (AASLD) Rehberi, çocuklarda NAYKH'de potansiyel olarak etkili olan tek tedavi olarak E vitamini desteğini önermektedir.<sup>9</sup>

**İnsülin Duyarlılığını artırıcı ajanlar:** İnsülin direnci NAYKH'nin gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle insülin duyarlılığını artıran ilaçların NAYKH tedavisinde önemli rol oynayabileceği bildirilmiştir.<sup>15</sup> Metformin, insülin duyarlılığını artıran diyabetli çocuklarda kullanılması onaylanan bir ilaçtır. Ancak Çocuklarda NAYKH Tedavisi [Treatment of NAFLD in Children (TONIC)] çalışmasında, serum transaminaz seviyelerini düşürmede ve NAYKH histolojisini geliştirmede metformin tedavisinin (günde 2 kez 500 mg) plaseboya göre üstün olmadığı saptanmıştır.<sup>49</sup> Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak, hem NASPGHAN hem de AASLD kılavuzları, NAYKH ve NASH'nin tedavisinde metformin kullanılmasını önermemektedir.<sup>5,50</sup>

**Antioksidanlar:** Oksidatif stres ve ROS'un üretimi, yağlı karaciğer hastalığının NASH'ye ilerlemesi

ve ileri fibroz ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, antioksidanlar NAYKH ve NASH tedavisinde olası terapötik ajanlar olarak tanımlanmıştır.<sup>15</sup> Son yıllarda NAYKH saptanan çocuklarda yapılan 13 randomize kontrollü çalışmanın dâhil edildiği bir metaanaliz çalışmasında, pediatrik NAYKH'de antioksidanların steatozun bazı özelliklerini azalttığı ve histolojik özelliklerini iyileştirdiği bildirilmiştir.<sup>30</sup> Yapılan TONIC çalışmasında, çocuklarda E vitamini NAYKH üzerinde etkileri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, günlük 800 IU E vitamini uygulanmasının NAYKH aktivite puanını önemli ölçüde azalttığı ve hastaların %58'inde NASH'de iyileşme olduğu saptanmıştır. Ancak ALT düzeyinde istenilen hedefe ulaşamamış ve karaciğer fibrozunda iyileşme görülmemiştir.<sup>49</sup> Yağlı karaciğer hastalığının tedavisinde E vitamini umut verici sonuçlarına rağmen prostat kanseri ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskini artırma potansiyeli nedeniyle uzun süreli kullanımının etkileri hâlâ araştırılmaktadır. AASLD kılavuzu, biyopsi ile NASH tanısı alan çocukları tedavi etmek için E vitamini kullanılabilirliğini önerirken, NASPGHAN kılavuzu pediatrik NASH veya NAYKH'de E vitamini kullanılmasını önermemektedir.<sup>5,50</sup>

**Omega-3 yağ asitleri:** Omega-3 yağ asitleri [dokozaheksaenoik asit (DHA) ve eikozapentaenoik asit (EPA)], yağ asidi oksidasyonunu artırabileceği ve de novo lipogenezi inhibe ederek NAYKH'de karaciğer histolojisinin iyileştirebileceği belirtilmektedir.<sup>15</sup> Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, 60 biyopsi ile tanı konulmuş NAYKH'si olan çocuğa randomize olarak 3 gruba ayrılmış, gruplara 6 ay boyunca 250 mg/gün, 500 mg/gün veya plasebo verilmiştir. DHA verilen gruplarda plaseboya kıyasla hepatik steatozda anlamlı bir azalma ve insülin duyarlılığında artış saptanmıştır.<sup>51</sup> Yapılan başka bir randomize kontrollü çalışmada, 64 NAYKH'si olan obez ve/veya fazla kilolu çocuğa 6 ay boyunca omega-3 yağ asitleri (EPA ve DHA, 450-1300 mg/gün) veya plasebo (omega-6 ayçiçek yağı) verilmiştir. Çalışmanın sonunda, omega-3 yağ asidi takviyesi plaseboyla karşılaştırıldığında, ALT düzeyleri, steatoz ve insülin direnci üzerinde etki göstermediği AST ve gamaglutamiltranspeptidaz düzeylerini iyileştirdiği bildirilmiştir.<sup>52</sup> Yapılan çalışmalardaki DHA'nın karaciğer



histolojisini iyileştirmedeki etkinliğine dair tartışmalı sonuçlarına rağmen güvenli profili nedeniyle çocukluk çağı NAYKH tedavisi için uygun bir tedavi seçeneği olabileceği bildirilmiştir.<sup>15</sup>

**D vitamini:** Hepatositlerde inflamasyon ve oksidatif stres ve fibrojenik süreçlerde D vitamini yetersizliğinin rol oynadığı ortaya konulmuştur.<sup>18</sup> Yapılan bir randomize kontrollü çalışmada, biyopsi ile NAYKH tanısı alan obez ve D vitamini yetersizliği çocuklara 12 ay boyunca günlük DHA (500 mg/gün) ve D vitamini (800 IU) karışımı veya plasebo verilmiştir. DHA + D vitamini takviyesinin bu çocuklarda lipid profilini iyileştirdiği, insülin direnci, ALT düzeyleri ve hastalık aktivite skorunu azalttığı saptanmıştır. Ayrıca azalmış hepatik stellat hücrelerinin aktivasyonu ve kollajen içeriği ile önemli bir antifibrojenik etki gözlenmiştir.<sup>53</sup> Pediatrik NAYKH tedavisi için tek başına veya omega-3 yağ asitleriyle birlikte D vitamini takviyesini önermek için daha büyük bir hasta gruplarıyla daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

**Probiyotikler:** Bağırsak mikrobiyotasının obezite ve NAYKH gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bu bağlamda, NAYKH'nin gelişimi ve ilerleyişini önlemek için bağırsak mikrobiyotasının probiyotiklerle manipüle edilmesinin etkili bir tedavi stratejisi olabileceği öne sürülmüştür.<sup>15</sup> Vajro ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, transansamiz düzeyleri yüksek ve ultrasonografide steatoz bulguları saptanan 20 obez çocuğa randomize olarak 8 hafta boyunca probiyotik (*Lactobacillus rhamnosus* strain GG (12 milyar CFU/gün)) veya plasebo verilmiştir. Probiyotik alan grupta BKİ-z skoru ve visseral yağdaki değişikliklere bakılmaksızın ALT düzeylerinde önemli azalma saptanmıştır.<sup>54</sup> Son yıllarda yapılan bir çalışmada ise NAYKH'si olan 64 obez çocuğa randomize olarak probiyotik (*Lactobacillus acidophilus* ATCC B3208, 3x10<sup>9</sup> CFU; *Bifidobacterium lactis* DSMZ 32.269, 6x10<sup>9</sup> CFU; *Bifidobacterium bifidum* ATCC SD6576, 2x10<sup>9</sup> CFU; *L. rhamnosus* DSMZ 21.690, 2x10<sup>9</sup> CFU) veya plasebo verilmiştir. On iki haftalık müdahaleden sonra probiyotik alan grupta kanda ALT ve AST düzeylerinin önemli derecede azaldığı ve lipid profilinde iyileşmeler olduğu bulunmuştur.<sup>55</sup> Alisi ve ark., NAYKH'si olan obez çocuklarda yaptıkları çalışmada 4 aylık VSL#3 tedavisinin plaseboya oranla ult-

rasonografi temelli steatozda belirgin iyileşme saptanmıştır.<sup>56</sup> Çalışmalardan elde edilen sonuçlar minimal düzeyde maliyet ve yan etkileri olan probiyotiklerin NAYKH'si olan pediatrik hastalar için gelecek vaat eden bir tedavi seçeneği olabileceği ancak NAYKH üzerinde en iyi sonuçları elde edecek en iyi probiyotik karışımını değerlendirmek için daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç olduğu bildirilmiştir.<sup>15</sup>

## SONUÇ

Pediatrik NAYKH, son yıllarda obezitenin artışına bağlı olarak çocuklarda yaygın bir sorun hâline gelmiştir. Güncel pediatri alanındaki araştırmalar, insülin direnci, dislipidemi, mikrobiyota, oksidatif stres ve proinflamatuvar yolaklar gibi NAYKH'nin ana patojenik faktörlerini hedefleyen çok sayıda alternatif tedaviye odaklanmaktadır. Özellikle E vitamini, D vitamini, omega-3 yağ asitleri ve probiyotik takviyesinin NAYKH'si olan çocuklarda gelecek vaat eden alternatif tedavi seçenekleri olabileceği bildirilmiştir. Ancak şu anda pediatrik NAYKH'nin etkin yönetiminde bu yaklaşımlara öncelik vermek için daha büyük örneklem içeren daha fazla randomize kontrollü klinik çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Farklı tedavi yaklaşımları için yüksek kaliteli kanıtlar elde edilene kadar tıbbi beslenme tedavisi ve fiziksel aktiviteyle birlikte vücut ağırlığı kaybını hedefleyen genel yaşam tarzı değişikliği pediatrik NAYKH için ilk tedavi seçeneği olarak tercih edilmelidir. Tıbbi beslenme tedavisi açısından antiinflamatuvar özellikte olan Akdeniz diyeti veya DASH diyet modellerine uyumun sağlanması, hastalığın önlenmesi ve tedavisi açısından önerilebilir. Çocuklarda uzun vadeli tıbbi beslenme tedavisi ve fiziksel aktiviteye uyumun zayıf olduğu unutulmamalıdır. Bu bağlamda, pediatrik NAYKH'de vücut ağırlığı kaybı hedeflerine ulaşmak ve hastalığın ilerleyişini ve komplikasyonlarını önlemek için tıbbi beslenme tedavisi mutlaka diyetisyen başta olmak üzere hekim, fizyoterapist ve klinik psikoloğu da içeren multidisipliner bir ekiple birlikte yönetilmelidir.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi*

bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Gamze Yurtdaş, Gamze Akbulut; **Tasarım:** Gamze Yurtdaş; Gamze Akbulut; **Denetleme/Danışmanlık:** Gamze Akbulut; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Gamze Yurtdaş; **Analiz ve/veya Yorum:** Gamze Yurtdaş; **Kaynak Taraması:** Gamze Yurtdaş; **Makalenin Yazımı:** Gamze Akbulut, Gamze Yurtdaş; **Eleştirel İnceleme:** Gamze Akbulut; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Gamze Akbulut, Gamze Yurtdaş; **Malzemeler:** Gamze Yurtdaş.

## KAYNAKLAR

- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Obes Facts*. 2016;9(2):65-90. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA*. 2015;313(22):2263-73. Erratum in: *JAMA*. 2015;314(14):1521. [Crossref] [PubMed]
- Anderson EL, Howe LD, Jones HE, Higgins JP, Lawlor DA, Fraser A, et al. The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140908. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Gibson GR, Beatty ER, Wang X, Cummings JH. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. *Gastroenterology*. 1995;108(4):975-82. [Crossref] [PubMed]
- 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: recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(2):319. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Draijer L, Benninga M, Koot B. Pediatric NAFLD: an overview and recent developments in diagnostics and treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(5):447-61. [Crossref] [PubMed]
- Yu EL, Golshan S, Harlow KE, Angeles JE, Durelle J, Goyal NP, et al. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children with Obesity. *J Pediatr*. 2019;207:64-70. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Rehm JL, Connor EL, Wolfgram PM, Eickhoff JC, Reeder SB, Allen DB, et al. Predicting hepatic steatosis in a racially and ethnically diverse cohort of adolescent girls. *J Pediatr*. 2014;165(2):319-25. e1. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Mann JP, Valenti L, Scorfetti E, Byrne CD, Nobili V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children. *Semin Liver Dis*. 2018;38(1):1-13. [Crossref] [PubMed]
- Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med*. 2018;24(7):908-22. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology*. 1998;114(4):842-5. [Crossref] [PubMed]
- Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016;65(8):1038-48. [Crossref] [PubMed]
- Di Sessa A, Cirillo G, Guarino S, Marzuillo P, Miraglia Del Giudice E. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: current perspectives on diagnosis and management. *Pediatric Health Med Ther*. 2019;10:89-97. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Shakir AK, Suneja U, Short KR, Palle S. Overview of Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Guide for General Practitioners. *J Okla State Med Assoc*. 2018;111(8):806-11. [PubMed] [PMC]
- Shah J, Okubote T, Alkhoury N. Overview of Updated Practice Guidelines for Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2018;14(7):407-14. [PubMed] [PMC]
- Nobili V, Marcellini M, Devito R, Ciampalini P, Piemonte F, Comparcola D, et al. NAFLD in children: a prospective clinical-pathological study and effect of lifestyle advice. *Hepatology*. 2006;44(2):458-65. [Crossref] [PubMed]
- DeVore S, Kohli R, Lake K, Nicholas L, Dietrich K, Balistreri WF, et al. A multidisciplinary clinical program is effective in stabilizing BMI and reducing transaminase levels in pediatric patients with NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(1):119-23. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Panera N, Barbaro B, Della Corte C, Mosca A, Nobili V, Alisi A, et al. A review of the pathogenic and therapeutic role of nutrition in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Res*. 2018;58:1-16. [Crossref] [PubMed]
- Van Der Heijden GJ, Wang ZJ, Chu Z, Toffolo G, Manesso E, Sauer PJ, et al. Strength exercise improves muscle mass and hepatic insulin sensitivity in obese youth. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(11):1973-80. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- González-Ruiz K, Ramírez-Vélez R, Correa-Bautista JE, Peterson MD, García-Hermoso A. The Effects of Exercise on Abdominal Fat and Liver Enzymes in Pediatric Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Child Obes*. 2017;13(4):272-82. [Crossref] [PubMed]
- Gidding SS, Dennison BA, Birch LL, Daniels SR, Gillman MW, Lichtenstein AH, et al; American Heart Association; American Academy of Pediatrics. Dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners: consensus statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2005;112(13):2061-75. Erratum in: *Circulation*. 2005;112(15):2375. Erratum in: *Circulation*. 2006;113(23):e857. Gilman, Matthew W [corrected to Gillman, Matthew W]. [Crossref] [PubMed]
- Sekkarie A, Welsh JA, Vos MB. Carbohydrates and diet patterns in nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018;21(4):283-8. [Crossref] [PubMed]
- Gibson PS, Lang S, Dhawan A, Fitzpatrick E, Blumfield ML, Truby H, et al. Systematic Review: Nutrition and Physical Activity in the Management of Paediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(2):141-9. [Crossref] [PubMed]
- Mager DR, I-guez IR, Gilmour S, Yap J. The effect of a low fructose and low glycemic index/load (FRAGILE) dietary intervention on indices of liver function, cardiometabolic risk factors, and body composition in children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015;39(1):73-84. [Crossref] [PubMed]
- Dowla S, Pendergrass M, Bolding M, Gower B, Fontaine K, Ashraf A, et al. Effectiveness of a carbohydrate restricted diet to treat non-alcoholic fatty liver disease in adolescents with obesity: Trial design and methodology. *Contemp Clin Trials*. 2018;68:95-101. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Jin R, Welsh JA, Le NA, Holzberg J, Sharma P, Martin DR, et al. Dietary fructose reduction improves markers of cardiovascular disease risk in Hispanic-American adolescents with NAFLD. *Nutrients*. 2014;6(8):3187-201. [Crossref] [PubMed] [PMC]

27. 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*. 2019;321(3):256-65. Erratum in: *JAMA*. 2019;322(5):469. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
28. Jeznach-Steinhagen A, Ostrowska J, Czerwonogrodzka-Senczyna A, Boniecka I, Shahnazaryan U, Kuryłowicz A, et al. Dietary and Pharmacological Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(5):166. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
29. Mann JP, Valenti L, Scoretelli E, Byrne CD, Nobili V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children. *Semin Liver Dis*. 2018;38(1):1-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Mann JP, Tang GY, Nobili V, Armstrong MJ. Evaluations of Lifestyle, Dietary, and Pharmacologic Treatments for Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(8):1457-76.e7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Ramon-Krauel M, Salsberg SL, Ebbeling CB, Voss SD, Mulkern RV, Apura MM, et al. A low-glycemic-load versus low-fat diet in the treatment of fatty liver in obese children. *Child Obes*. 2013;9(3):252-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
32. Vos MB, Weber MB, Welsh J, Khatoun F, Jones DP, Whittington PF, et al. Fructose and oxidized low-density lipoprotein in pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163(7):674-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
33. Browning JD, Baker JA, Rogers T, Davis J, Satapati S, Burgess SC, et al. Short-term weight loss and hepatic triglyceride reduction: evidence of a metabolic advantage with dietary carbohydrate restriction. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(5):1048-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
34. Oliveira CP, de Lima Sanches P, de Abreu-Silva EO, Marcadenti A. Nutrition and Physical Activity in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Diabetes Res*. 2016;2016:4597246. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
35. Arciero PJ, Gentile CL, Pressman R, Everett M, Ormsbee MJ, Martin J, et al. Moderate protein intake improves total and regional body composition and insulin sensitivity in overweight adults. *Metabolism*. 2008;57(6):757-65. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Markova M, Pivovarova O, Homemann S, Sucher S, Frahnow T, Wegner K, et al. Isocaloric Diets High in Animal or Plant Protein Reduce Liver Fat and Inflammation in Individuals With Type 2 Diabetes. *Gastroenterology*. 2017;152(3):571-85.e8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Suárez M, Boqué N, Del Bas JM, Mayneris-Perxachs J, Arola L, Caimari A, et al. Mediterranean Diet and Multi-Ingredient-Based Interventions for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*. 2017;9(10):1052. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
38. Dernini S, Berry EM. Mediterranean Diet: From a Healthy Diet to a Sustainable Dietary Pattern. *Front Nutr*. 2015;2:15. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
39. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013;59(1):138-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Properzi C, O'Sullivan TA, Sherriff JL, Ching HL, Jeffrey GP, Buckley RF, et al. Ad Libitum Mediterranean and Low-Fat Diets Both Significantly Reduce Hepatic Steatosis: A Randomized Controlled Trial. *Hepatology*. 2018;68(5):1741-54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Della Corte C, Mosca A, Vania A, Alterio A, Iasevoli S, Nobili V, et al. Good adherence to the Mediterranean diet reduces the risk for NASH and diabetes in pediatric patients with obesity: The results of an Italian Study. *Nutrition*. 2017;39:40:8-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *DASH-Sodium Collaborative Research Group*. *N Engl J Med*. 2001;344(1):3-10. [[PubMed](#)]
43. Xiao ML, Lin JS, Li YH, Liu M, Deng YY, Wang CY, et al. Adherence to the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet is associated with lower presence of non-alcoholic fatty liver disease in middle-aged and elderly adults. *Public Health Nutr*. 2020;23(4):674-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Razavi Zade M, Telkabadi MH, Bahmani F, Salehi B, Farshbaf S, Asemi Z, et al. The effects of DASH diet on weight loss and metabolic status in adults with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial. *Liver Int*. 2016;36(4):563-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Shapiro WL, Yu EL, Arin JC, Murray KF, Ali S, Desai NK, et al. Clinical Practice Approach to Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Pediatric Gastroenterologists in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(2):182-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
46. Bower G, Toma T, Harling L, Jiao LR, Efthimiou E, Darzi A, et al. Bariatric Surgery and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a Systematic Review of Liver Biochemistry and Histology. *Obes Surg*. 2015;25(12):2280-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. 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*. 2017;180:31-7.e2. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Nobili V, Manco M, Devito R, Di Ciommo V, Comparcola D, Sartorelli MR, et al. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2008;48(1):119-28. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305(16):1659-68. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
50. 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. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. 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. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. 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.e1-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Della Corte C, Carpino G, De Vito R, De Stefanis C, Alisi A, Cianfarani S, et al. Docosahexanoic Acid Plus Vitamin D Treatment Improves Features of NAFLD in Children with Serum Vitamin D Deficiency: Results from a Single Centre Trial. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168216. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
54. Vajro P, Mandato C, Licenziati MR, Franzese A, Vitale DF, Lenta S, et al. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in pediatric obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(6):740-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Famouri F, Shariat Z, Hashempour M, Keikha M, Kelishadi R. Effects of Probiotics on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children and Adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(3):413-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Alisi A, Bedogni G, Baviera G, Giorgio V, Porro E, Paris C, et al. Randomised clinical trial: The beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(11):1276-85. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]